Hodgkin-Lymphom: Konkurrenz für ABVD?

Seit langem ist das ABVD-Schema in Nordamerika Therapiestandard bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom. Eine Phase-III-Inter-group-Studie sollte klären, ob das Stanford-V-Regime hier Vorteile bietet.

Vier Studiengruppen aus den USA und Kanada, koordiniert von der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), nahmen in ihre Studie 854 Patienten mit einem M. Hodgkin in den Stadien III/IV oder mit großer Tumormasse im Bereich des Mediastinums auf. Sie erhielten randomisiert entweder ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) in sechs bis acht Zyklen oder das Regime Stanford V (Doxorubicin, Vinblastin, Mechlorethamin, Etoposid, Vincristin, Bleomycin, Prednison) über zwölf Wochen.

Im ABVD-Arm wurden 41 % der Patienten bestrahlt (nur bei mediastinaler großer Tumormasse), von den Teilnehmern im Stanford-V-Arm 75 % (hier auch auf alle Herde über 5 cm oder bei

Bedarf die Milz). Stratifiziert wurde nach Befall (Stadien I–IIA/B mit großem mediastinalem Tumor vs. Stadium III–IV) und nach dem International Prognostic Factors Project Score (0–2 vs. 3–7 Punkte).

Bei den kompletten Remissionen (inklusive klinischer Remission) ergab sich mit 73 % für ABVD und 69 % für Stanford V kein signifikanter Unterschied (Tab. 1). Gleiches galt für das 5-Jahres-Überleben ohne Therapieversagen mit 74 % vs. 71 % sowie für das Gesamtüberleben mit 88 % in beiden Gruppen.

Fazit: Die großangelegte Studie zeigte keine Vorteile für Stanford V, ABVD bleibt in Nordamerika das Standard-Schema bei fortgeschrittenem M. Hodg-

Tabelle 1
Das Stanford V-Schema war der ABVD-Therapie nicht überlegen

Ansprechen	ABVD-Arm (n = 394)	Stanford V-Arm (n = 399)
CR und CCR	72,7 %	68,7 %
PR	7,6 %	7,5 %
SE	8,4 %	10,5 %
Progression	0,3 %	2,0 %

ABVD = Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CCR = komplettes klinisches Ansprechen; CR = komplettes Ansprechen; PR = partielle Remission, SE = stabile Erkrankung

kin. Die Deutsche Hodgkin-Studiengruppe verfolgt bekanntlich eine andere Strategie, bei der fortgeschrittene Stadien von Anfang an mit dem intensiveren BEACOPP-Regime behandelt werden.

Andreas Fischer

Gordon LI et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: An intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol.* 2013;31(6):684-91.

Genexpressionsmuster sagt Sterberisiko vorher

Noch immer sterben 10–15 % der Patienten mit fortgeschrittenem klassischem Hodgkin-Lymphom an ihrer Erkrankung. Lässt sich mithilfe eines Genexpressionsmusters das Sterberisiko vorherzusagen?

Ließe sich mithilfe eines Biomarkers bereits zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen Patienten mit niedrigem und hohem Sterberisiko differenzieren, könnte man dem Risiko entsprechend entweder eine Therapie mit geringen Nebenwirkungen und Langzeitfolgen oder eine dosisintensive Therapie auswählen. Der International Prognostic Score (IPS), entwickelt anhand von Daten aus den 1980er-Jahren, ist angesichts moderner Therapien nicht aussagekräftig genug.

Um Patienten mit fortgeschrittenem klassischem Hodgkin-Lymphom und erhöhtem Sterberisiko zuverlässig zu identifizieren, sollte in einer Inter-group-Studie ein aussagekräftiger Prädiktor des Gesamtüberlebens anhand der Genexpression in Formalin-fixiertem, in Paraffin eingebettetem Gewebe von 290 Patienten entwickelt werden. In den vor

der Behandlung entnommenen Biopsien wurden die Expressionslevel von 259 Genen bestimmt. 52 Gene waren signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert. Schließlich wurden die Expressionslevel von 23 Genen für die Entwicklung eines Prädiktors verwendet, der zwischen Patienten mit niedrigem und hohem Risiko unterscheiden konnte.

Dieses Modell wurde in einer unabhängigen Kohorte von 78 Patienten getestet. Bei diesen Patienten war es zu Therapieversagen gekommen, ansonsten waren sie mit den Patienten eines bevölkerungsbasierten Registers vergleichbar. Anhand des Prädiktors konnte hier eine Population mit erhöhtem Sterberisiko identifiziert werden, die ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 63 % aufwies – gegenüber 92 % in der Niedrigrisiko-Gruppe ($p < 0,001$).

Das Sterberisiko der Hochrisiko-Gruppe war damit fast siebenmal so hoch wie in der Niedrigrisiko-Gruppe (Hazard Ratio 6,7). Die Patienten der Hochrisiko-Gruppe waren im Allgemeinen älter, hatten öfter einen Hochrisiko-IPS, Epstein-Barr-Virus-positive Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen und keine noduläre Sklerose.

Insgesamt war das Genexpressionsmuster als Prädiktor für das Sterberisiko in multivariaten Analysen dem IPS und der CD68-Immunohistochemie überlegen.

Fazit: Durch die Analyse der Genexpression in vor Therapiebeginn entnommenen, eingefrorenen und in Paraffin eingebetteten Biopsien ist es möglich, diejenigen Patienten mit fortgeschrittenem klassischem Hodgkin-Lymphom zu identifizieren, die ein erhöhtes Sterberisiko haben.

Judith Neumaier

Scott DW et al. Gene expression-based model using formalin-fixed paraffin-embedded biopsies predicts overall survival in advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(6):692-700.