

„Rituximab-Zeitalter“ bei dieser Patientenpopulation bereits (positive) Ergebnisse vorlegen kann. Das macht die derzeit laufende UNFOLDER-Studie der DSHNHL (DSHNHL 2004-3) noch spannender, da sie das Prinzip der Intervallverkürzung (R-CHOP-14 vs. R-CHOP-21) in „Reinform“, d. h. ohne zusätzliche Zytostatika oder Dosisescalation, prüft. Die UNFOLDER-Studie wird also die Frage beantworten, ob bei jungen DLBCL-Patienten mit einem aalPI-Risikofaktor die gegenüber R-CHOP-21 äquivalente Intervallverkürzung (R-CHOP-14) ausreicht, um die Ergebnisse zu verbessern, oder ob es tatsächlich der zusätzlichen Dosisescalation bzw. Hinzunahme weiterer Chemotherapeutika bedarf.

Verstörend an der LNH03-2B-Studie ist aber das schlechte Abschneiden der jungen Patienten, die im Kontroll-Arm acht Zyklen R-CHOP-21 erhielten. Diese Tatsache versuchen die Autoren zwar in der Diskussion mit folgender Bemerkung herunterzuspielen: Die Ergebnisse mit 8 x R-CHOP-21 seien „in the lower range of the equivalent population of the MabThera International Trial“. Tatsächlich aber verschweigen sie nicht nur die Tatsache, dass 8 x R-CHOP-21 in der GELA-Studie deutlich schlechter als 6 x R-CHOP-21 in der entsprechenden MInT-Population ist, sie gehen auch nicht darauf ein, dass sechs Zyklen R-CHOP-21 in der MInT-Studie zu Ergebnissen

führte, die ebenso gut sind, wie die mit R-ACVBP in der GELA-Studie erzielten Ergebnisse. Dass diese Tatsache von den Autoren verschwiegen wird, obwohl sie ihnen in der Diskussion der erstmaligen Vorstellung der Studie auf dem Kongress der American Society of Hematology (ASH) 2010 aufgezeigt wurde, spricht nicht für „good scientific practice“ der Autoren. Tatsächlich zeigt sich dies in einem Vergleich zu Patienten mit einem Risikofaktor nach aalPI in der MInT-Studie, die

### „Das nebenwirkungsreiche R-ACVBP-Programm ist nicht besser als sechs Zyklen R-CHOP-21 mit zusätzlicher Bulk-Bestrahlung.“

verglichen zu den GELA-Patienten ein eher ungünstigeres Risikoprofil hatten (Tab.).

Das Paradoxon, dass sechs Zyklen R-CHOP-21 in MInT besser sind als acht Zyklen R-CHOP-21 in der französischen Studie, lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass in der MInT-Studie im Gegensatz zur GELA-Studie (in der sich Bulky Disease ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor erwiesen hatte) ursprüngliches Bulky Disease additiv mit 36–40 Gy bestrahlt wurde. Der Vergleich der beiden Studien in der Tabelle ist der bisher stärkste Hinweis darauf, dass eine additive Strahlentherapie von Bulky Disease auch

im „Rituximab-Zeitalter“ einen Stellenwert haben könnte. Selbstverständlich bedarf dieser Hinweis der Bestätigung in einer randomisierten Studie. Auch diese Frage wird durch die UNFOLDER-Studie der DSHNHL beantwortet werden, denn in der UNFOLDER-Studie werden Patienten mit Bulky Disease in Remission nach 6 x R-CHOP-21 oder 6 x R-CHOP-14 randomisiert in Beobachtung vs. Strahlentherapie (39,6 Gy) des ursprünglichen Bulk-Befalls.

Zusammengefasst bleibt festzuhalten, dass das nebenwirkungsreiche R-ACVBP-Programm nicht besser ist als sechs Zyklen R-CHOP-21 mit zusätzlicher Bulk-Bestrahlung. Die UNFOLDER-Studie wird zeigen, ob die Ergebnisse von 6 x R-CHOP-21 mit 6 x R-CHOP-14 weiter verbessert werden können und ob gegebenenfalls auf die Bulk-Bestrahlung verzichtet werden kann. Bis die Ergebnisse der UNFOLDER-Studie vorliegen, gilt für R-ACVBP der GELA-Studie: „MUCH ADO ABOUT NOTHING“ oder „VIEL TOX UM NICHTS“.



**Prof. Dr. Michael Pfreundschuh**

DSHNHL, Klinik für Innere Medizin I, Universität des Saarlandes, Homburg  
michael.pfreundschuh@uks.eu

## Myelom: FISH erkennt Hochrisiko-Fälle

Wie gut ist die Klassifizierung von Patienten mit hohem Risiko anhand genetischer Abnormalitäten beim Multiplen Myelom? Die Auswertung einer Phase-III-Studie lässt eine sehr deutliche Aussage zu.

Die Kombination aus Lenalidomid und Dexamethason wird häufig als Standard-Induktionstherapie beim neu diagnostizierten Multiplen Myelom eingesetzt, obwohl eine formale Zulassung dafür aussteht. Allerdings wird diskutiert, dass dieses Regime für Hochrisiko-Patienten zu wenig wirksam ist. Die Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) hatte in ihrer Phase-III-Studie E4A03 Lenalidomid plus Dexamethason in niedriger bzw. hoher Dosis eingesetzt. Anhand der vorliegenden Studiendaten wurde nun untersucht, ob eine genetische Klassifikation der Myelome mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) klinisch aussagekräftig war.

Bei 126 der 445 Patienten lagen FISH-Analysen vor. Damit wurden 21 Myelome wegen Translokationen t(4;14) oder t(14;16) bzw. einer 17p13-Deletion als Hochrisiko-Fälle (HR) klassifiziert, die übrigen als Standardrisiko-Fälle (SR). Jene Patienten, bei denen eine FISH durchgeführt worden war, waren tendenziell jünger und gesünder; somit war ihr Gesamtüberleben auch länger.

Innerhalb der FISH-Kohorte zeigte sich für die HR-Gruppe ein kürzeres Gesamtüberleben als für die SR-Gruppe (Hazard Ratio 3,48;  $p = 0,004$ ), auch in einer multivariaten Analyse. Die Gesamtüberlebensrate lag nach drei Jahren bei 76 bzw. 91 %. Es bestand zudem ein Zusammenhang

zwischen Risikostatus und Behandlung ( $p = 0,026$ ). So sprachen Hochrisiko-Patienten seltener partiell gut an (30 vs. 46 %; Odds Ratio 2,0). Die Gesamtansprechraten unterschieden sich allerdings nicht.

**Fazit:** Eine FISH-basierte Risikoklassifikation war unter einer Lenalidomid-basierten Induktionstherapie prognostisch signifikant. Bis detailliertere prognostische Möglichkeiten vorliegen, sollte man Patienten, die mittels FISH als HR klassifiziert wurden, als stärker von Rezidiven und Tod bedroht betrachten. Untersucht werden muss, ob diese Gruppe bevorzugt mit dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib behandelt werden sollte. *Christina Berndt*

Jacobus SJ et al. Impact of high-risk classification by FISH: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E4A03. *Brit J Haematol.* 2011;155(3):340–8.