

Durch die Behandlung junger Patienten (18-60 Jahre) mit aggressivem B-Zell-Lymphom und günstiger Prognose mit vier Zyklen CHOP und sechs Gaben Rituximab konnten hervorragende Ergebnisse erzielt werden: Ergebnisse der 592 Patienten der FLYER-Studie der DSHNHL / GLA.

Hintergrund:

Sechs Zyklen einer CHOP-ähnlichen Chemotherapie zusammen mit sechs Gaben Rituximab (6xR-CHOP) stellen die Standard-Therapie für junge Patienten mit DLBCL dar. Die Ergebnisse der MInT-Studie haben gezeigt, dass eine Untergruppe der Patienten, welche keinen Risikofaktor nach IPI (aaIPI= 0) und kein (Einzel- oder Konglomerat-) Lymphombefall mit einem Durchmesser ≥ 7.5 cm haben, mit einem 3-Jahres-EFS von 89%, einem PFS von 95% und einem OS von 98% eine ausgezeichnete Prognose besitzen. [Pfreundschuh et al., Lancet Oncol 2006; 7: 379–391]. Wir stellten die Hypothese auf, dass vier Zyklen CHOP zusammen mit sechs Gaben Rituximab der Standardbehandlung mit 6x R-CHOP in dieser Population nicht unterlegen sind.

Patienten und Methode:

Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren, einem aaIPI= 0, ohne Bulkbefall (Bulk definiert als Befall ≥ 7.5 cm), erhielten in 21-tägigen Intervallen randomisiert entweder 6x R-CHOP oder 4x R-CHOP+2xR. Außer zur prophylaktischen Bestrahlung des kontralateralen Hodens bei testikulärem Lymphombefall war eine Strahlentherapie der Patienten nicht vorgesehen. Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) gewählt, definiert durch folgende Ereignisse: Progress, Rezidiv oder Tod. Für den Arm 6x R-CHOP-21 wurde eine 3-Jahres-PFS von 93% angenommen. Es war geplant einen Abfall des PFS von 5.5% zu tolerieren, um die Nichtunterlegenheit der Therapiereduktion auf 4x R-CHOP-21+2xR mit einer Power von 80% und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% (einseitig) zu zeigen.

Ergebnisse:

Zwischen 12/2005 und 10/2016 wurden 592 Patienten in die internationale, multizentrische FLYER-Studie eingeschlossen. In der Endauswertung wurden 588 Patienten ausgewertet. Von diesen erhielten 295 Patienten 6x R-CHOP und 293 4x R-CHOP+2xR. In Bezug auf Demografie der Patienten (Durchschnittsalter: 48 Jahre, 99% aaIPI = 0, 1% aaIPI = 1, 0,3% Bulkbefall) und der Protokolladhärenz gab es keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. PFS, EFS und OS waren nach 4x R-CHOP+2xR ebenso gut wie nach 6x R-CHOP. Nach einer medianen Beobachtung von 66 Monaten betrug die 3-Jahres-PFS-Rate der Patienten, die 4x R-CHOP+2x R erhielten, 96% im Vergleich zu 94% bei Patienten, die 6x R-CHOP erhielten. Die Untergrenze des 95% -Konfidenzintervalls der Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen betrug 0% und schloss somit -5,5% aus, was die Nichtunterlegenheit belegt.

In beiden Behandlungsarmen war das 3-Jahres-EFS identisch (89%). Das 3-Jahres-OS betrug bei den Patienten, die 4x R-CHOP+2x R erhalten hatten, 99% und 98% bei Patienten, die 6x R-CHOP erhalten hatten. In der multivariaten Analyse, angepasst an die Stratifikationsmerkmale (Stadium und E-Befall), betrug die Hazard Ratio des Behandlungsarms 4x R-CHOP+2xR im Vergleich zu 6x R-CHOP für das EFS 1,0 (95% CI: 0,7-1,6; p = 0,896), für das PFS 0,9 (95% CI: 0,5-1,6; p = 0,797) und für das OS 0,8 (95% CI: 0,4-1,9; p = 0,671). Auch in Bezug auf die Rezidivrate gab es zwischen den beiden Behandlungsarmen keine signifikanten Unterschiede. 4% (95% CI 2-7%) der Patienten im 4x R-CHOP+2xR-Arm und 5% (95% CI 3-8%) der Patienten im 6x R-CHOP-Arm rezidierten. 33% der Rezidive traten in den ersten zwei Jahren nach Einschluss in die Studie auf, aber auch mit längerem Follow-up wurden Rezidive in beiden Armen beobachtet. Einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gab es hingegen in Bezug auf die Nebenwirkungen. Durch die Reduktion der Chemotherapie auf 4x R-CHOP+2xR konnte eine Reduktion sowohl der hämatologischen als auch der nicht-hämatologischen Toxizität um ungefähr ein Drittel erreicht werden. Insgesamt wurden im Arm 6xR-CHOP 1295 nicht hämatologische Nebenwirkungen beobachtet, im Arm 4x R-CHOP+2xR lediglich 835. Dies gilt auch für die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen wie z.B. Parästhesie, Übelkeit und Erbrechen, Infektionen und Mukositis.

Schlussfolgerung/ Fazit:

Bei jungen Patienten mit günstiger Prognose ist die Therapie 4xR-CHOP+2xR im Vergleich zur bisherigen Standard-Therapie 6xR-CHOP nicht unterlegen. Somit kann in dieser Patientenpopulation die Chemotherapie reduziert werden ohne die Prognose zu beeinträchtigen.

Die Studie wurde von der Deutschen Krebshilfe gefördert