

Reduktion der Chemotherapie bei jüngeren Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom und guter Prognose möglich

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma = DLBCL) geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode (1). Charakteristisch sind rasch progrediente Vergrößerungen der Lymphknoten und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die Standardtherapie beim DLBCL besteht aus 6-8 Zyklen einer Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison, die mit dem CD20-Antikörper Rituximab kombiniert wird (R-CHOP; 2, vgl. 3). Der Stellenwert der Bestrahlung nach Abschluss der Chemo-/Immuntherapie ist nicht endgültig geklärt (2).

Die Prognose der Patienten kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden, der Alter, Allgemeinzustand, Ann-Arbor-Stadium, Befall extranodaler Organe und LDH-Wert berücksichtigt (2). Jüngere Patienten (≤ 60 Jahre) ohne Risikofaktoren nach IPI und ohne große Lymphommanifestation (Bulk) haben mit 6 Zyklen R-CHOP eine sehr gute Prognose mit einem 6-Jahres-Gesamtüberleben von 95% (2, vgl. 4).

Um die Toxizität der Behandlung zu minimieren, wurde in der FLYER-Studie untersucht, ob bei diesen Patienten eine Reduktion auf 4 Zyklen R-CHOP plus 2 Zyklen Rituximab einer Therapie mit 6 Zyklen R-CHOP nicht unterlegen ist (5). Diese Phase-III-Studie wurde unverblindet in 138 Studienzentren in Dänemark, Israel, Italien, Norwegen und Deutschland durchgeführt und von der Deutschen Krebshilfe finanziert.

Eingeschlossen wurden 592 jüngere Patienten ohne Risikofaktoren (Alter 18-60 Jahre, Stadium I-II, normwertige LDH, ECOG 0-1, kein Bulk). Randomisiert erhielten 297 Patienten 4 Zyklen und 295 Patienten 6 Zyklen CHOP. Alle Patienten erhielten sechsmal Rituximab. Eine Strahlentherapie erhielten nur Patienten mit Beteiligung des Hodens, um einem Befall des zweiten Hodens vorzubeugen. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben nach 3 Jahren. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,5 Jahren lag das progressionsfreie Überleben nach 3 Jahren in der Gruppe mit 4 Zyklen R-CHOP plus zweimal Rituximab bei 96% (95%-Konfidenzintervall = CI: 94-99) verglichen mit 94% (CI: 91-97) in der Gruppe mit 6 Zyklen R-CHOP. Damit wurde eine Nichtunterlegenheit gezeigt. In beiden Gruppen waren die Raten kompletter Remissionen hoch (91% vs. 92%). Zu Rezidiven kam es bei 4% bzw. 5% dieser Patienten. Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren betrug in der Gruppe mit 4 Zyklen 99% (CI: 98-100) im Vergleich zu 98% (CI: 96-99) in der Gruppe mit 6 Zyklen. Bei den Patienten mit 4 Zyklen traten erwartungsgemäß weniger hämatologische und nicht

hämatologische Nebenwirkungen auf als bei den Patienten mit 6 Zyklen (294 und 1036 vs. 426 und 1280). Zwei Patienten starben während der Therapie, beide in der Gruppe mit 6 Zyklen R-CHOP. Hinsichtlich der Entwicklung sekundärer Neoplasien unterschieden sich die beiden Behandlungsarme nicht nach der medianen Nachbeobachtungszeit von 5,5 Jahren (6% vs. 5% der Patienten). Um die langfristige Toxizität der Therapie zu beurteilen, ist jedoch eine längere Nachbeobachtung erforderlich.

Die Aussagekraft der Ergebnisse ist beispielsweise dadurch eingeschränkt, dass sich die Rekrutierung der Patienten über mehr als 10 Jahre hinzog. Allerdings hat sich die Behandlung des DLBCL in diesem Zeitraum nicht wesentlich verändert. Außerdem wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben. Die Patienten, die nur 4 Zyklen R-CHOP erhielten, hatten jedoch weniger Nebenwirkungen und eine kürzere Therapiedauer, was für sie ein relevanter Nutzen ist.

Etwa die Hälfte der Patienten, die an einem DLBCL erkranken, ist älter als 60 Jahre. Ob auch bei älteren Patienten ohne Risikofaktoren eine Reduktion der Therapiezyklen möglich ist ohne den Erfolg der Behandlung zu verschlechtern, müssen weitere Studien zeigen.

Fazit: Bei jüngeren Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom ohne Risikofaktoren und ohne Bulk war eine Therapie mit 4 Zyklen R-CHOP plus 2 Zyklen Rituximab einer Therapie mit 6 Zyklen R-CHOP nicht unterlegen und die Toxizität geringer. Die reduzierte Chemotherapie könnte bei diesen Patienten künftig als Standard gelten.

Literatur

1. Swerdlow, S.H., et al.: Blood 2016, **127**, 2375. [Link zur Quelle](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874220/)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874220/>
2. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html> (Stand November 2018). [Link zur Quelle](#)
3. AMB 2006, **40**, 65. [Link zur Quelle](#)
4. Vose, J.: Lancet 2020, **394**, 2208. [Link zur Quelle](#)
5. Poeschel, V., et al. (FLYER = Rituximab and combination chemotherapy in treating patients with non-Hodgkin's lymphoma): Lancet 2020, **394**, 2271. [Link zur Quelle](#)