

Zusammenfassung: HD1, vorläufige Zusatzauswertung, März 2000

- **Ziel**

Das Ziel der Zusatzauswertung ist eine erneute Auswertung der Zielkriterien SV und FFTF nach einer medianen Beobachtungszeit von 11 Jahren und eine Darstellung der Spättoxizitäten. Die Basis bildet das in der publizierten Endauswertung berücksichtigte Kollektiv (n = 180). Die Anwendung der aktuell geltenden SOPs und Kodierungen führen zum Teil zu Abweichungen im Vergleich zur Endauswertung.

- **Besonderheiten**

Die Randomisation erfolgte bei HD1 nach der Chemotherapie. Patienten, die während der CT abgebrochen haben (n = 15), liefen mit Patienten, die aus anderen Gründen nicht randomisiert wurden (n = 18) als Beobachtungspatienten in Arm 0 (n = 33) weiter.

- **Protokoll**

Einschlusskriterien: CS/PS: I, II, IIIa mit Risikofaktoren (gr. Mediastinaltumor, Extranodalbefall, Milzbefall), Alter: 15 – 60 J

Chemotherapie 2x (COPP / ABVD)

Randomisation

Radiotherapie Arm A 40 Gy EF (bulk 40 Gy)

Arm B 20 Gy EF (bulk 40 Gy)

Arm 0 20 - 40 Gy EF (bulk 40 Gy)

- **Kollektive**

Gesamtkollektiv qualifizierte und auswertbare Patienten inkl. 33 Beobachtungspatienten
n = 180 Arm A: n = 76 Arm B: n = 71 Arm 0: n = 33

Intention to Treat randomisierte Patienten des Gesamtkollektivs
n = 147 Arm A: n = 76 Arm B: n = 71

Per Protocol randomisierte Patienten mit protokollgemässer Therapie (ohne PKV)
n = 121 Arm A: n = 67 Arm B: n = 54

- **Patientencharakteristik**

47 % der Patienten wurden laparotomiert. Eine Referenz-Histologie liegt für 80 % der Patienten vor. Zwischen den Armen A und B bestehen keine wesentlichen Unterschiede.

- **Therapieergebnisse (entspr. aktueller SOPs)**

Inklusive der Beobachtungspatienten erreichten 152 Patienten (84 %) zu Therapieende eine CR. Die CR-Raten lagen in Arm A und B über 90 % (A: 92 %, B: 97 %). Das Therapieergebnis war bei 11 Patienten PR (Arm A: 2, Arm B: 0, Arm 0: 7), bei 13 Patienten Progress (Arm A: 4, Arm B: 2, Arm 0: 8) und bei 4 Patienten (alle Arm 0) unklar.

- **Survival-Analysen**

Die mediane Beobachtungsdauer beträgt 134 Monate (11,1 Jahre).

Kaplan-Meier-Analysen ergaben nach 11 Jahren folgende Gesamt-Raten [95 %-KI]:

Overall Survival (n = 180) 79 % [73; 85]

Freedom From Treatment Failure (n = 180) 67 % [59; 73]

Relapse Free Survival (n = 138) 83 % [77; 90]

Survival after Relapse (n = 24) 38 % [17; 59]

Der Armvergleich (ITT und PP) ergibt keinen signifikanten Unterschied. Entsprechend der Differenzschätzung ist FFTF (bzw. SV) in Arm B mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 %

maximal 11 % (bzw. 10 %) schlechter als in Arm A (ITT, FFTF: Arm A: 72 % [61; 82], Arm B: 76 % [66; 86]; SV: Arm A: 78 % [69; 88], Arm B: 83 % [74; 92]).

Von den getesteten Parametern Stadium, Alter, Sex, Referenz-Histologie und den Risikofaktoren (Mediastinaltumor, Extranodal, Milz) war nur der Parameter Histologie signifikant (ITT, FFTF: 'LP+NS': 82 % [73; 90], 'MC, EP, LD': 57 % [31; 83], $p = 0.015$).

- **Todesursachen**

Gemeldete Todesfälle: 41 (23 %), Arm A :18 (24 %), Arm B: 12 (17 %), Arm 0: 11 (33 %).

	Gesamt	Arm A	Arm B	Arm 0
HD	24 (13,3 %)	12	6	6
Akute Toxizität (Primär-RX)	1 (0,6 %)		1	
AMBT	1 (0,6 %)			1
Sekundärneoplasie	6 (3,3 %)	3	1	2
Herz-Kreislauf	5 (2,8 %)	2	2	1
Andere	4 (2,2 %)	1	2	1

- **Sekundärneoplasien**

Bei 14 Patienten (8 %) wurden Sekundärneoplasien gemeldet, Arm A: 7 Patienten (9 %), Arm B: 3 (4 %), Arm 0: 4 (12 %). Eine Patientin (Arm A) hat zwei Sekundärneoplasien (Ki1-NHL, Mamma-Ca). Bei vier Patienten trat die Sekundärneoplasie (4 NHL) nach Salvagetherapie auf (Arm A: 1, Arm B: 1, Arm 0: 2).

	Arm A	Arm B	Arm 0
AML		1	1
NHL	5	1	2
Solider Tumor	3	1	1

- **Spättoxizitäten**

Für die vorliegende Übersicht wurden nur Einträge berücksichtigt, die länger als zwei Jahre nach Therapiebeginn aufgetreten sind. Zeitlich aufeinanderfolgende Mehrfachnennungen wurden einfach berücksichtigt. Aufgetretene Spätfolgen werden mit Hilfe von vier Feldern (Sekundäre Neoplasie, postoperative Spätfolgen (z. B. Ileus), Schwere Infektion (z. B. Herpes zoster), Sonstiges (siehe Bemerkungen) auf den HD1-Nachsorgebögen abgefragt. Als "Sonstige Spätfolgen" wurden hier Komplikationen in den Bereichen Herz-Kreislauf oder Lunge gewertet, sowie Amenorrhoe, Hüftgelenksnekrose, Dysphagie, Polyneuropathie, Fistel, Colitis, Osteoporose, Morbus Werlhoff, Soorbefall, Hypothyreose, Ovarielle Dysfunktion, Häufung von Frühaborten. (Anmerkung: Vorbestehende Erkrankungen wurden nicht erfasst, gezielte Toxizitätsuntersuchungen sind nicht gefordert, WHO-Grade fehlen.)

	Gesamt	Arm A	Arm B	Arm 0
Sekundärneoplasie	13	5	3	5
Herpes zoster	3	2	1	
Sonstige	27	14	7	6
Gesamt	43	21	11	11

Die Anzahl der gewerteten Spättoxizitäten beträgt 43. Es kommen 13 Sekundärneoplasien, 3 Schwere Infektionen (Herpes zoster) und 27 Sonstige Spätfolgen vor. Insgesamt sind für 35 Patienten (19 %) Spätfolgen dokumentiert, Arm A: 15 Pat. (20 %), Arm B: 10 Pat. (14 %), Arm 0: 10 Pat. (30 %). Dabei sind die Unterschiede zwischen Arm A und Arm B nicht signifikant. Von den 35 Patienten hatten 28 nur ein Spättox-Ereignis, bei sechs Patienten kamen zwei, bei einem weiteren Patienten insgesamt drei Ereignisse vor. Von den 43 aufgeführten Spätfolgen traten 13 nach Salvagetherapie auf.