

**Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main**

**Klinik für Hämatologie**

**Randomisierter Vergleich der beiden  
Therapiekombinationen Mitoxantron-  
Chlorambucil-Prednison und Cladribin (2-CdA)-  
Mitoxantron zur Behandlung von indolenten  
Lymphomen**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs Medizin der  
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von

**Anne Afigin**

aus Frankfurt am Main

**Frankfurt am Main, 2009**

Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter  
Referent: PD Dr. med. M. Rummel  
Koreferent: Prof. Dr. med. P. Bader

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 12. 2009

# INHALT

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>3</b>
1.1. EINFÜHRUNG UND BEGRÜNDUNG .....	3
1.2. NON-HODGKIN-LYMPHOME .....	5
1.2.1. Epidemiologie.....	5
1.2.2. Klassifikation.....	5
1.2.3. Diagnose.....	6
1.2.4. Prognose.....	9
1.2.5. Follikuläre Lymphome.....	10
1.2.6. Lymphoplasmozytisches Lymphom und Morbus Waldenström.....	12
1.2.7. Mantelzelllymphom.....	14
1.2.8. Marginalzonenlymphom.....	15
1.2.9. Therapie der niedrig malignen Non-Hodgkin Lymphome.....	17
<b>2. PATIENTEN UND METHODEN.....</b>	<b>22</b>
2.1. Fallzahlkalkulation.....	22
2.2. Patientenauswahl .....	23
2.3. Untersuchungen vor Beginn der Studie.....	24
2.4. Diagnostik während der Studie: .....	25
2.5. Behandlungsplan:.....	25
2.6. Stammzellmobilisation.....	27
2.7. Erhaltungstherapie .....	28
2.8. Begleittherapie .....	28
2.9. Ausscheiden eines Patienten aus der Therapie .....	29
2.10. Diagnostik nach Abschluss der Therapie .....	29
2.11. Follow-Up.....	30
2.12. Auswertung.....	31
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>33</b>
3.1. Allgemeine Patientendaten.....	33

3.2. <i>Patientenmerkmale</i> .....	34
3.3. <i>Altersstruktur</i> .....	35
3.4. <i>Prognostische Faktoren</i> .....	36
3.5. <i>Entitäten</i> .....	39
3.6. <i>Anzahl der Therapiezyklen</i> .....	39
3.7. <i>Therapieergebnisse</i> .....	41
3.8. <i>Stammzellmobilisation</i> .....	45
3.9. <i>Overall Survival (OS)</i> .....	45
3.10. <i>Event Free Survival (EFS)</i> .....	45
3.11. <i>Progression Free Survival (PFS)</i> .....	46
3.12. <i>Komplikationen und Toxizität</i> .....	46
3.13. <i>Hämatotoxizität</i> .....	48
<b>4. DISKUSSION</b> .....	<b>57</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>62</b>
<b>6. ABSTRACT</b> .....	<b>64</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>66</b>
<b>8. DANKSAGUNG</b> .....	<b>80</b>

# 1. Einleitung

## *1.1. Einführung und Begründung*

Das in der Studie verwendete Purinanalogen 2-Chlordeoxyadenosin (Cladribin/2-CdA) besitzt eine hohe Wirksamkeit gegen niedrig maligne Lymphome, die in Studien sowohl bei vortherapierten [1-4] als auch bei unbehandelten Patienten untersucht wurde [5-8]. In Deutschland wurde die Substanz gegen fortgeschrittene, symptomatische und progrediente niedrig maligne Lymphome in einer multizentrischen Phase-II Studie überprüft. [9] Die höchste Aktivität wurde beim centroblastisch-centrocytischen (cb-cc) (follikulärem) und beim immunozytischen (ic) Lymphom nachgewiesen. 23 von 27 Patienten (85%) mit cb-cc Lymphom sprachen mit einer kompletten oder partiellen Remission an, sowie 19 von 22 der Patienten (86%) mit einem Immunozytom. Geringer fiel die Aktivität beim centrocytischen (cc) Lymphom aus (Remissionen bei 10 behandelten Patienten). Die Effektivität der Therapie mit 2-CdA war bei nicht vorbehandelten Patienten höher als bei Patienten, die im ersten Rezidiv behandelt wurden, die Rate der kompletten Remissionen lag bei 41%.

Abgesehen von der immunsuppressiven Wirkung, charakterisiert durch ausgeprägte Lymphozytopenie sowie Reduktion der CD4+ - Zellen im peripheren Blut, war die Nebenwirkungsrate gering und die subjektive Verträglichkeit der Substanz ausgezeichnet.

Weitere klinische Studien müssen nun der Frage nachgehen, ob 2-CdA in Kombination mit anderen gegen maligne Lymphome wirksame Substanzen eine höhere Wirksamkeit mit besseren Remissionsraten und längerer Remissionsdauer erzielen kann, und ob die Substanz den vorhandenen Standardtherapien überlegen ist. Durch Kombination von 2-CdA mit einem anderen Wirkstoff kann gleichzeitig versucht werden, die Dosis von 2-CdA zu reduzieren, um so eine Verringerung der immunsuppressiven Nebenwirkungen zu erzielen.

Die hohe Wirksamkeit von Mitoxantron in der Behandlung niedrig maligner Lymphome ist schon länger bekannt und wurde in mehreren Studien untersucht [10-13]. Zudem ist Mitoxantron als eine relativ gut verträgliche Substanz, besonders in der Anwendung bei älteren Patienten, bekannt. Eine Kombination von 2-CdA mit Mitoxantron, die beide

eine hohe Aktivität in der Behandlung niedrig maligner Lymphome und jeweils günstige Nebenwirkungsprofile besitzen, ist daher ein sinnvoller und zu prüfender Therapieansatz. Eine erste Studie konnte zeigen, dass 2-CdA mit Mitoxantron gut kombinierbar ist [14].

Durch das Hinzufügen von Mitoxantron zu 2-CdA kann versucht werden, die Remissionsrate und die Dauer der erzielten Remissionen zu verbessern, sowie den immunsuppressiven Effekt von 2-CdA durch eine Dosisreduktion von 2-CdA zu verringern.

Nur in randomisierten Studien kann die Wirksamkeit von 2-CdA gegenüber anderen Therapiekombinationen für niedrig maligne Lymphome geprüft werden. In der vorliegenden Studie wurde daher die Kombination 2-CdA und Mitoxantron (CdM) mit der Kombination von Chlorambucil, Mitoxantron und Prednison (MCP) verglichen. Die Kombination MCP hat sich in einer randomisierten Studie der Standardchemotherapie COP in Bezug auf Induktion kompletter Remissionen sowie auf die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als überlegen erwiesen [15]. Daher wurde MCP als Vergleichsarm in der vorliegenden Studie hinzugezogen.

Die Durchführbarkeit der Kombination 2-CdA mit Mitoxantron wurde in einer Phase-II Pilotstudie bei Patienten mit niedrig malignen Non-Hodgkin Lymphomen als first-line Therapie und als Therapie des ersten Rezidivs untersucht [16]

Gegenstand der Studie ist die randomisierte Prüfung der Therapiearme CdM versus MCP. Es soll geprüft werden, ob die Therapie mit der Kombination CdM eine höhere Remissionsrate und ein längeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zur Kombination MCP ermöglicht. In die Studie wurden folliculäre Lymphome, lymphoplasmazytische Lymphome (Immunozytome) und Mantelzelllymphome sowie disseminierte Marginalzonenlymphome aufgenommen. Als Vorbehandlung wurde nur eine einmalige Strahlentherapie akzeptiert, eine vorangegangene Chemotherapie war ein Ausschlusskriterium.

#### **Primäres Untersuchungsziel:**

- Ermittlung und Vergleich des progressionsfreien Überlebens beider Therapien:  
Gibt es ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben nach Therapie mit CdM im Vergleich zur Therapie mit MCP?

### **Sekundäre Untersuchungsziele:**

- Ermittlung und Vergleich der Remissionsraten beider Therapien.
- Prüfung und Vergleich der Toxizitäten und Nebenwirkungen beider Therapien.
- Vergleich der Gesamtüberlebenszeiten der Patienten beider Therapien.

## ***1.2. Non-Hodgkin-Lymphome***

### **1.2.1. Epidemiologie**

Die Inzidenz von Non-Hodgkin-Lymphomen ist steigend, bei derzeit jährlich 5-10/100.000 Einwohnern, mit einem Verhältnis von m:w = 1,5:1. Sie haben einen Häufigkeitsgipfel im höheren Lebensalter (das lymphoblastische Lymphom hat einen zweiten Gipfel in den ersten beiden Lebensjahrzehnten). AIDS-Patienten haben eine bis zu 1.000-fach erhöhte Inzidenz von Non-Hodgkin-Lymphomen. [17]

Eine Ursache für das Ansteigen der Inzidenz in den letzten Jahren ist noch nicht gefunden. Es gibt jedoch Hinweise auf den Zusammenhang mit Immunsuppression bzw. Autoimmunerkrankungen, Bluttransfusionen, genetischer Prädisposition, Exposition gegenüber Pestiziden und Lösungsmitteln. [18]

### **1.2.2. Klassifikation**

Die Klassifikation von Lymphomen war in den letzten 30 Jahren wohl einer der meist diskutierten Bereiche in der Tumor-Pathologie. Die größten Schwierigkeiten in der Entwicklung allgemeingültiger Klassifikationen bereitete die biologische Vielfalt dieser Gruppe von Neoplasmen [19]. Nicht zuletzt aufgrund neuer Erkenntnisse in der Forschung, wurden die bestehenden Klassifikationen ständig weiterentwickelt und verbessert. Bis zu Anfang der 90er Jahre herrschte in Deutschland und in Europa die sog. Kiel-Klassifikation vor, die von Kieler Forschern entwickelt wurde und eine Einteilung in niedrig- und hochmaligne, in Abhängigkeit von der Histologie, beinhaltet

[20]. Im Gegensatz dazu beinhaltet die in den USA bevorzugte Klassifikation in Form der „Working Formulation“ (WF) eine Einteilung nach klinischer Aggressivität. Sie wurde ursprünglich mit dem Ziel entwickelt, eine Verbindung zwischen schon bestehenden Klassifikationen zu ermöglichen [20]. Unter diesen unterschiedlichen Ansätzen der Einteilung von Lymphomen in Europa und den USA litt die Übertragung bzw. der Vergleich internationaler Studien. Dies führte 1994 schließlich zur Publikation der „Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasm (REAL)“ durch eine Gruppe von internationalen Pathologen, der sog. „International Lymphoma Study Group“ [21]. Die REAL-Klassifikation verbindet morphologische, phenotypische, genotypische und klinische Charakteristika der Non-Hodgkin Lymphome [20] und bildet somit eine Brücke zwischen der eher klinischen Einteilung durch die „Working Formulation“ und der zytologisch orientierten Einteilung der Kiel-Klassifikation. Basierend auf der REAL-Klassifikation wurde schließlich im Jahr 2001 die neue WHO-Klassifikation publiziert. Diese, in Übereinstimmung von 51 internationalen Experten entwickelte Einteilung, schafft die beste internationale Akzeptanz, die bisher erreicht werden konnte [20].

### **1.2.3. Diagnose**

Der Verdacht eines niedrig malignen Non-Hodgkin Lymphoms entsteht selten aufgrund spezifischer Symptome. Häufig handelt es sich um einen Zufallsbefund wie z. B. eine pathologische Röntgen-Thorax Aufnahme bei einer betriebsärztlichen Routineuntersuchung. Die meisten Patienten stellen sich zunächst mit vergrößerten peripheren Lymphknoten, mediastinalen oder abdominalen Tumoren vor. Hinzu kommen teilweise Allgemeinsymptome, wie Leistungsabfall, Müdigkeit und B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust). In ca. 50% der Fälle ist das Knochenmark bei der Erstdiagnose infiltriert.

Stellt sich ein Patient mit Lymphknotenschwellungen vor, so ist es wichtig, zunächst differentialdiagnostisch entzündliche Geschehen wie Sarkoidose oder akute Infektionskrankheiten wie z. B. Tuberkulose und infektiöse Mononukleose, die alle eine Vergrößerung von Lymphknoten verursachen können, von malignen Prozessen abzugrenzen. Hierbei sind eine genaue Anamneseerhebung sowie eine gründliche



klinische Untersuchung mit Palpation der vergrößerten Lymphknoten unerlässlich. Häufig findet man submandibulär, axillär und inguinal kleinere Lymphknoten, die insbesondere bei jüngeren Patienten, bis zu einer Größe von 1–1,5 cm selten tumorverdächtig sind und durch Vernarbung bei rezidivierenden Infekten entstehen. Im Gegensatz dazu sind supraklavikuläre Lymphknoten unabhängig von ihrer Größe und Konsistenz immer malignitätsverdächtig. Im Anschluss an Anamnese und Untersuchung sollten Blutbild und Differentialblutbild sowie Blutsenkung, evtl. klinische Chemie und Serologie veranlasst werden.

Lässt sich ein maligner Prozess anamnestisch, klinisch und labordiagnostisch nicht eindeutig ausschließen, so muss eine Lymphknotenbiopsie durchgeführt werden. Diese erfolgt bei peripheren Lymphknoten unter Lokalanästhesie durch eine Feinnadelaspiration, die bei schlecht erreichbaren Lymphknoten durch Computertomographie gesteuert werden kann. Lymphknoten die für eine Feinnadelbiopsie nicht zugänglich sind, müssen chirurgisch entfernt werden. Vor einem chirurgischen Eingriff sollte jedoch eine Knochenmarkspunktion in Betracht gezogen werden, da auf Grund des häufigen Vorkommens einer leukämischen Ausschwemmung dem Patienten evtl. bei positiver Knochenmarkszytologie bzw. -histologie ein invasiver chirurgischer Eingriff erspart werden kann.

Bei den Patienten, die sich mit einer isolierten Splenomegalie vorstellen, wird zunächst eine Sonographie des Abdomens durchgeführt, wodurch selten Infiltrate nachgewiesen werden können. Ist ein Nachweis von Infiltraten nicht möglich, so kann eine diagnostische Splenektomie unumgänglich sein.

Bestätigt sich der Verdacht eines malignen Lymphomes, so muss ein Staging eingeleitet werden. Dazu gehören eine klinische Untersuchung, Blutbild, Differentialblutbild, klinische Chemie (insbesondere auch LDH-Bestimmung) und Knochenmarkszytologie/-histologie. Außerdem Röntgen-Thorax in zwei Ebenen, Sonographie des Abdomens und CT von Thorax und Abdomen. Zusätzlich können je nach Erscheinungsbild des Lymphomes eine Knochenszintigraphie, Leberblindpunktion oder eine Endoskopie hilfreich sein, sowie auch eine Bestimmung der Immunglobuline,  $\beta$ 2-Mikroglobulin und Thymidinkinase.

Da es sich bei einem Lymphom um eine systemische Erkrankung handelt, ist eine Einteilung in TNM-Stadien nicht sinnvoll, es erfolgt daher eine Einteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation, die in Abbildung 1 dargestellt ist.

[17, 22]

<b>Stadium</b>	<b>Primär nodale Manifestation</b>	<b>Primär extranodale Manifestation</b>
<b>I</b>	Befall <u>einer</u> Lymphknotenregion	Befall eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (IE)
<b>II1</b>	Befall von benachbarten Lymphknotenregionen über- oder unterhalb des Zwerchfells (II1) oder einer Lymphknotenregion mit lokalisiertem Übergang auf ein benachbartes Organ oder Gewebe (II1E)	Befall eines extralymphatischen Organs einschl. der regionalen Lymphknoten (II1) oder eines weiteren benachbarten extralymphatischen Organs (II1E) ober-oder unterhalb des Zwerchfells
<b>II2</b>	Befall von zwei nicht benachbarten oder mehr als zwei benachbarten Lymphknotenregionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II2) einschl. eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (II2E)	Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall, der über die regionalen Lymphknoten hinausgeht und auch einen weiteren lokalisierten Organbefall einschließen kann (II2E)
<b>III</b>	Befall von Lymphknotenregionen ober- und unterhalb des Zwerchfells (III) einschl. eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (III E) oder der Milz (IIIS) oder beides (IIISE)	Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall ober- und unterhalb des Zwerchfells einschl. eines weiteren lokalisierten extralymphatischen Organes oder Gewebes (III E) oder der Milz (IIIS) oder beide (IIISE)
<b>IV</b>	Lymphknotenbefall mit diffusem oder disseminiertem Befall extralymphatischer Organe und Gewebe	Diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder ohne Lymphknotenbefall
Zusatz: A: Ohne Allgemeinerscheinungen B: Mit Fieber u./o. Nachtschweiß u./o. Gewichtsverlust (> 10% in den letzten 6 Monaten)		

Abb.1: Ann Arbor-Klassifikation [17]

## 1.2.4. Prognose

Zur Einschätzung der Prognose von Non-Hodgkin-Lymphomen hat sich der so genannte „International Prognostic Index“ (IPI) bewährt. Hierbei bekommt der Patient jeweils einen Punkt für:

Alter > 60 Jahre

Stadium (nach Ann-Arbor) III oder IV

Serum LDH erhöht

Performance Status (nach WHO) > 1

Extranodale Beteiligung in > 1 Bereichen

Ein Patient kann dadurch maximal fünf Punkte erreichen. Es gilt:

<b>Risk</b>	<b>IPI Score</b>	<b>Complete Response Rate</b>	<b>Relapse-free 5-Year Survival</b>	<b>Overall 5-Year Survival</b>
<b>Low</b>	0-1	87%	70%	73%
<b>Low/intermediate</b>	2	67%	50%	51%
<b>High/intermediate</b>	3	55%	49%	43%
<b>High</b>	>4	44%	40%	26%

Abb. 2: IPI aus: [www.oncologychannel.com/nonhodgkins](http://www.oncologychannel.com/nonhodgkins)

Dieser „International Prognostic Index“ hat allerdings eine sehr unterschiedliche Aussagekraft in Bezug auf die verschiedenen Lymphomentitäten, weshalb die spezifische Prognose jeweils noch in den Kapiteln der einzelnen Entitäten besprochen wird.

[23, 24]

### 1.2.5. Follikuläre Lymphome

Das follikuläre Lymphom ist mit einem Anteil von 18% das zweithäufigste aller Non-Hodgkin Lymphome und das häufigste aller indolenten Non-Hodgkin Lymphome in Deutschland. Weltweit zeigen sich deutliche regionale Unterschiede in der Inzidenz. So macht bspw. der Anteil an follikulären Lymphomen in Nord Amerika, London und Kapstadt ca. 31% aus, während er in Hongkong nur 8% beträgt. Eine Ursache für diese Unterschiede ist unklar. [25]

Der Altersmedian des follikulären Lymphoms liegt zum Zeitpunkt der Diagnose bei 59 Jahren, Männer und Frauen erkranken etwa gleich häufig. Die Ätiologie ist noch nicht zufriedenstellend geklärt, einen Zusammenhang scheint es mit organischen Lösungsmitteln, Pestiziden und Haarfärbemitteln zu geben. [26]

Der Verlauf der Erkrankung ist meist indolent, manchmal auch spontan regredient [27], mit häufigen Rezidiven nach Therapie. Circa 67 % der Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnose ein Stadium III oder IV. Die Symptome können relativ unspezifisch sein (Müdigkeit, Appetitverlust). In einer von Armitage untersuchten Gruppe von 306 Patienten mit follikulärem Lymphom hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 28 % der Patienten B-Symptome, 9 % hatten einen Karnovsky-Index von  $< 80$  (entspricht einem WHO-Status von  $\geq 1$ ) und 30 % hatten eine erhöhte LDH. Bei 89 % der Patienten fanden sich Lymphknotenpakete von  $> 5$  cm, eine extranodale Beteiligung lag bei 64 % vor und 42 % hatten eine Knochenmarksinfiltration. [28]

Die Überlebensdauer variiert sehr stark und ist schwer vorherzusagen. Dennoch ist eine Prognose für die Entscheidung zu einer Therapie von großer Bedeutung, da bei schlechter Prognose eher zu radikaleren Therapieformen gegriffen wird, während bei einer guten Prognose eher auf geringe Toxizität und Erhaltung der Lebensqualität geachtet werden kann. Zur Abschätzung einer Prognose bei follikulärem Lymphom wurde der sog. „follicular lymphoma international prognostic index“ (FLIPI) entwickelt, der sich in Studien dem für andere Lymphome verwendeten „international prognostic index“ (IPI) als überlegen erwiesen hat. Als Risikofaktoren zählen hier: Alter  $> 60$  Jahre, Ann Arbor Stadium III oder IV, Hämoglobin  $< 12$  g/dl, Anzahl der befallenen Lymphknoten-Regionen  $> 4$  (die Milz zählt hier als extranodal), erhöhte

Serum-LDH. Insgesamt können so fünf Punkte erreicht werden, auf Grund derer eine Einordnung in die verschiedenen Risikogruppen erfolgt (siehe Tabelle 1. 1.). [29, 30]

**Tabelle 1.1.: Follicular Lymphoma Prognostic Index (FLIPI) [29]**

Risiko Gruppe	Risikofaktoren	Verteilung der Patienten	5-year-survival	10-year-survival
Low	0-1	36,0%	90,6%	70,7%
Intermediate	2	37,0%	77,6%	51,0%
High	≥3	27%	52,5%	35,5%

Die Bezeichnung „follikuläres Lymphom“ in der WHO-Klassifikation hat sowohl die Bezeichnung „Follikel-Zentrums-Lymphom, follikulär“ der REAL-Klassifikation, als auch die Bezeichnung „centroblastisch-centrocytisches Lymphom“ der Kiel-Klassifikation ersetzt. Charakteristisch für die so bezeichneten Lymphome ist das follikuläre Wachstum. Meist beträgt die Follikularität >75%, seltener handelt es sich um diffus-follikuläres Wachstum (Follikularität 25-75%) bzw. minimal follikuläres Wachstum (Follikularität < 25%). Follikuläre Lymphome setzen sich zusammen aus Centrozyten und Centroblasten. Anhand der „Berard-Methode“ werden durch die Bestimmung der Anzahl an Centroblasten pro zehn neoplastische Follikel im „high power field“ (x40-Objektiv), zusätzlich die Grade 1-3 bestimmt. Grad 3 wird außerdem in 3a und 3b untergliedert. Follikuläre Lymphome Grad 3 zählen nicht mehr zu den indolenten Lymphomen, sondern werden den aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen zugerechnet. [20]

Das genetische Charakteristikum des follikulären Lymphoms ist die Translokation t(14;18)(q32;q21) die zu einer Umlagerung des BCL-2 Genes in die Nähe des Lokus der Immunglobulin-Schwerkette führt, so dass es damit unter den Einfluss des Immunglobulin „Enhancers“ kommt. Dies führt zu einer Überexpression von BCL-2, wodurch die Lymphozyten Apoptose-resistent werden.[31] In ca. 10% der Fälle kann eine solche BCL-2 Überexpression jedoch nicht nachgewiesen werden. Hier muss die Diagnose auf die BCL-2-unabhängigen Kriterien gestützt werden. [32]

Immunphänotypisch zeigen folliculäre Lymphome wie reaktive Keimzentrumzellen eine Expression von CD 10 [33] und des BCL-6 Proteins [34] bei Fehlen von CD5 und CD43. Hier ist zur Abgrenzung von reaktiven Keimzentrumzellen wiederum die Identifikation der BCL-2 Überexpression von differentialdiagnostischer Bedeutung. [32] Ein weiteres Merkmal des folliculären Lymphoms ist außerdem die Darstellung des von den folliculären dendritischen Zellen gebildeten folliculären Maschenwerkes. Dieses lässt sich mit Antikörpern gegen CD21, CD25, CD2 und CXCL 13 nachweisen, kann jedoch bei den diffusen Formen fehlen.[35]

In 15-70% der Fälle kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer Transformation in ein diffuses großzelliges B-Zell Lymphom, welches jedoch häufig nicht erkannt wird, da Biopsien selten wiederholt werden und die Follow-up Perioden sehr variieren.[36] In diversen Studien konnten verschiedene Faktoren ausfindig gemacht werden, die mit einem höheren Risiko für eine Transformation einherzugehen scheinen. So wurde ein erhöhter  $\beta$ -2Mikroglobulin Spiegel als wichtiger Risikofaktor identifiziert [37], wie auch Abnormalitäten in den Chromosomenregionen q23-26 und q17 [38]. Die Prognose bei einer Transformation in ein großzelliges B-Zell Lymphom ist schlecht, das mediane Überleben liegt bei weniger als zwei Jahren.[39]

### **1.2.6. Lymphoplasmozytisches Lymphom und Morbus Waldenström**

Bei dem lymphoplasmozytischen Lymphom handelt es sich um eine diffuse Proliferation von kleinzelligen B-Lymphozyten, plasmazytoiden Zellen und Plasmazellen. In ca. 1/3 aller Fälle findet sich außerdem im Serum monoklonales IgM, die Erkrankung wird dann als Morbus Waldenström bezeichnet. Das lymphoplasmozytische Lymphom in der WHO-Klassifikation entspricht dem lymphoplasmazytoiden Lymphom in der REAL-Klassifikation. [20]

Das lymphoplasmazytische Lymphom ist mit ca. 1,2 % eines der seltensten niedrig malignen Non-Hodgkin Lymphome und ist eine Erkrankung des höheren Erwachsenenalters (Altersmedian 63 Jahre). Mit 53 % kommt es bei Männern etwas häufiger vor als bei Frauen. [40]

Zum Zeitpunkt der Diagnose haben auf Grund von Knochenmarksinfiltration mehr als 70 % der Patienten ein Stadium IV der Erkrankung, ca. 70 % haben einen International

Prognostic Index (IPI) von 2/3. Lymphknoten- und Milzbefall kommen sehr häufig vor, wogegen B-Symptome und erhöhte Serum-LDH selten sind. [40]

Der klinische Verlauf ist indolent, die 5-Jahres Überlebensrate liegt bei ca. 58 %.[40, 41]

Patienten mit Morbus Waldenström stellen sich auf Grund der IgM Makroglobulinämie häufig mit spezifischeren Symptomen vor, wie Schleimhautblutungen, neurologischen Ausfällen (z. B. peripheren Neuropathien), Anämie, Hautauffälligkeiten etc. In einigen Fällen geht der Morbus Waldenström mit einer Kryoglobulinämie Typ I einher, die zu Urticaria, Purpura, akraler Zyanose oder Raynaud-Syndrom führt. Einige Patienten entwickeln ein Hyperviskositätssyndrom, welches sich in neurologischen Ausfällen wie Visusverlust, Kopfschmerz, Schwindel, Nystagmus, Hörsturz oder Ataxien, sowie schlaganfallähnlichen Symptomen äußern kann. [42, 43]

Genetische Ursache des lymphoplasmozytischen Lymphoms ist eine Umordnung der Gene der leichten und schweren Immunglobulin-Ketten, sowie somatische Mutationen der V-Regionen. Die Translokation t(9;14)(p13;q32), welche zu einer Umlagerung des PAX5 Genes neben das IgH führt, kommt in bis zu 50 % der Fälle vor. PAX5 kodiert ein B-Zell spezifisches Aktivator Protein (BSAP), welches während der B-Zell Entwicklung exprimiert wird und wichtig für die Regulation der B-Zell Proliferation und Differenzierung ist.[44]

Immunphänotypisch sind stark exprimierte Oberflächenimmunglobuline, meist vom IgM Typ, mit nur einer einzelnen leichten Kette charakteristisch für lymphoplasmozytische Lymphome. In einigen Zellen findet sich zytoplasmatisches Immunglobulin (IgM), auch als „Dutcher body“ bezeichnet. Lymphoplasmozytische Lymphome exprimieren typischerweise pan B-Zell Antigene (CD19, CD20, CD22 und CD79a). Das Fehlen von CD5 und CD23, sowie die Anwesenheit von Oberflächen- bzw. zytoplasmatischen Immunglobulinen und CD20 helfen, das lymphoplasmozytische Lymphom von der B-CLL zu unterscheiden. Zur Differenzierung vom follikulären Lymphom hilft die Abwesenheit von CD10. [32, 42]

Für den Morbus Waldenström hat der „Second International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia Consensus Panel“ folgende diagnostische Kriterien aufgestellt [45]:

- IgM monoklonale Gammopathie, unabhängig von der Größe des M Proteins.

- Knochenmarksinfiltration durch kleine Lymphozyten, die eine plasmazytoide- oder Plasmazelldifferenzierung zeigen.
- Typischer Immunphänotyp (Oberflächen IgM+, CD5+/-, CD10-, CD19+, CD20+, CD23-). Variationen sind hier möglich, jedoch sollten andere lymphoproliferative Prozesse ausgeschlossen sein.

### **1.2.7. Mantelzelllymphom**

Mit der Bezeichnung Mantelzelllymphom wird in der WHO-Klassifikation die gleichlautende Bezeichnung der REAL-Klassifikation aufgegriffen. Diese Bezeichnung löst das zentrozytische Lymphom der Kiel-Klassifikation ab.[20]

Das Mantelzelllymphom macht etwa 7% aller Non-Hodgkin-Lymphome aus und ist somit eine relativ seltene Entität.[25]

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt 63 Jahre, Männer erkranken im Verhältnis 3:1 häufiger als Frauen [28, 40, 46]. Es zählt zu den indolenten Lymphomen, in der Mehrzahl der Fälle ist der Verlauf jedoch aggressiv, bei einem medianen Überleben von drei bis vier Jahren, ohne Plateau in der Überlebenskurve. Das ereignisfreie Überleben beträgt zwischen 18 und 44 Monaten.[40] Die blastoide Variante (siehe unten) scheint aggressiver zu sein, Patienten mit Anämie oder Splenomegalie scheinen eine bessere Prognose zu haben. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben ca. 90% der Patienten ein Stadium III oder IV und ein Drittel der Patienten stellt sich mit B-Symptomen vor.[46] Infiltriert sind häufig Knochenmark (>60 %), Lymphknoten, Milz, Waldeyer's Rachenring, Blut und Gastrointestinaltrakt. Splenomegalie ohne Lymphadenopathie ist nicht selten, das zentralnervöse System ist nur in < 5% betroffen.[29, 40, 46, 47]

Das Mantelzelllymphom besteht aus kleinen bis mittelgroßen B-Lymphozyten mit unregelmäßigen und gekerbten Kernen, die den Centrozyten ähneln. Neoplastisch transformierte Zellen (Zentroblasten oder Immunoblasten) kommen nicht vor. [46] Morphologisch handelt es sich um lymphozyten- oder lymphoblastenähnliche Zellen. Das histologische Muster ist diffus, nodulär oder blastoid. [48]



Mantelzelllymphome exprimieren Oberflächen IgM und IgD. Die Tumorzellen sind typischerweise CD5 positiv bei Fehlen von CD23 und CD10, wodurch sich das Mantelzelllymphom von der B-Zell CLL (CD23 +) und dem folliculären Lymphom (CD5-, CD10+) abgrenzen lässt.[46] In mehr als 70% der Fälle lässt sich Cyclin D1 (bcl-1) nachweisen, welches eine Rolle bei der Kontrolle der G1 Phase des Zellzyklus spielt und normalerweise von lymphoiden Zellen nicht exprimiert wird. 70% der Mantelzelllymphome weisen die t(11;14)(q13;32) Translokation auf, eine Translokation zwischen dem Cyclin D1-Locus und dem Locus der schweren Immunglobulinkette (IgH). Hierdurch kommt es zu einer Dysregulation von Cyclin D1. Cyclin D1 lässt sich aber auch in einigen Fällen nachweisen, bei denen die t(11;14) Translokation fehlt, dies liegt wohl daran, dass es auch bei Punktmutationen zu einer Überexpression kommen kann.[46] Verglichen mit Patienten, deren Tumorzellen kein Cyclin D1 exprimieren, sind Patienten mit Cyclin D1-Expression durchschnittlich älter, der Gastrointestinaltrakt ist häufiger infiltriert, sie haben einen höheren „International Prognostic Index“ und ein geringeres 5-Jahres Überleben (30% versus 86%). [49]

### **1.2.8. Marginalzonenlymphom**

Nach der WHO/REAL Klassifikation gibt es drei unterschiedliche Typen von Marginalzonenlymphomen [20]:

- das splenische Marginalzonenlymphom (mit oder ohne villöse Lymphozyten)
- das Extranodale Marginalzonenlymphom vom MALT Typ (**m**ucosa **a**ssociated **l**ymphoid **t**issue)
- das nodale Marginalzonenlymphom.

Diese drei Lymphome sind klinisch-pathologisch unterschiedliche Entitäten und werden daher getrennt besprochen.

### **Splenisches Marginalzonenlymphom**

Das splenische Marginalzonenlymphom macht weniger als 5 % aller Non-Hodgkin-Lymphome aus. Das Mediane Alter liegt bei 65 Jahren, wobei der Median bei Erkrankten mit sog. villösen Lymphozyten (s. u.) bei 70 Jahren, ohne villöse Lymphozyten bei 60 Jahren liegt. [50]

Typischerweise manifestiert sich das splenische Marginalzonenlymphom mit einer Splenomegalie und Lymphozytose, meist ohne periphere Lymphadenopathie [50]. Knochenmark, peripheres Blut und Leber sind häufig betroffen, die meisten der Patienten haben bei Diagnosestellung ein Stadium IV der Erkrankung, der Verlauf ist jedoch auch in diesem Stadium noch indolent.[51]

Histologisch handelt es sich bei dem splenischen Marginalzonenlymphom um neoplastische kleine B-Lymphozyten, welche die weiße Pulpa der Milz umrahmen und infiltrieren, in fortgeschritteneren Stadien wird auch die rote Pulpa infiltriert. Häufig finden sich im peripheren Blut sog. villöse Lymphozyten, die an eine Haarzelleukämie erinnern, so dass eine Immunphänotypisierung zur Differenzialdiagnose herangezogen werden muss. [51]

Immunphänotypisch exprimieren die Tumorzellen wie die normalen Marginalzonenzellen Pan-B-Zellmarker und IgM, bei Fehlen von CD10, CD11c und CD23. Allerdings zeigen sie eine variable Expression von CD45RB, IgD, CD5 und CD43 [51]

Als weitere Behandlungsmöglichkeit kann eine Splenektomie in Erwägung gezogen werden, das 5-Jahres-Überleben liegt danach bei 80 % [52].

### **Extranodales (MALT) Marginalzonenlymphom**

Das extranodale Marginalzonenlymphom macht ca. 7% aller neu diagnostizierten Non-Hodgkin Lymphome aus [59].

Die Mehrzahl der Patienten präsentiert sich bei der Erstdiagnose mit einem Stadium I oder II, am häufigsten sind Magen und Darm befallen, gefolgt vom Waldeyer-Rachenring, Haut, Speicheldrüsen, Thymus, okulären Adnexen, Schilddrüse, Lunge und Hoden [51]. Bei der Entstehung des gastrischen MALT Lymphoms scheint es eine Assoziation mit *Helicobacter pylori* Infektion zu geben, [53] während bei den extragastralen MALT Lymphomen teilweise eine Assoziation mit *Borrelia burgdorferi*

(MALT der Haut), *Chlamydia psittaci* (okuläres MALT) oder *Campylobacter jejuni* (intestinale Form) zu bestehen scheint [54, 55].

Das extranodale Marginalzonenlymphom ist ein Lymphom des „mucosa associated lymphoid tissue“ (MALT). Es ist mit Ausbildung von Sekundärfollikeln ähnlich aufgebaut, wie normales Lymphknotengewebe, unterscheidet sich davon jedoch durch seine Nachbarschaft zu epithelialen Strukturen in Form von Drüsen oder Oberflächenepithel [51]. Histologisch findet man ein polymorphes Infiltrat aus kleinen lymphoplasmozytoiden Zellen und/oder Plasmazellen [56]

Die Tumorzellen exprimieren Oberflächenmembran-Immunglobuline (IgM > IgG > IgA) bei Fehlen von IgD. Sie sind CD20, CD21, CD35 und CD79a positiv und exprimieren normalerweise kein CD5, CD10 und CD23 [51].

Die am häufigsten vorkommenden genetischen Abnormalitäten sind die Trisomie 3 (60%) und t(11;18) (25-40%). [57, 58]

### **Nodales Marginalzonenlymphom**

Das nodale Marginalzonenlymphom ist ein primär die Lymphknoten befallendes Lymphom, welches die Merkmale des extranodalen Marginalzonenlymphoms aufweist, jedoch ohne dass primär eine extranodale Infiltration stattfindet. Histologisch vorherrschend sind monozytoide B-Zellen. Die immunphänotypischen Merkmale entsprechen denen des extranodalen MALT Lymphoms. [51]

Das nodale Marginalzonenlymphom ist mit einem Anteil von ca. 1,8% aller Non-Hodgkin Lymphome eine sehr selten vorkommende Entität [40]. Die meisten Fälle werden bei Patienten mit Sjögren-Syndrom diagnostiziert [51].

## **1.2.9. Therapie der niedrig malignen Non-Hodgkin Lymphome**

**Radiotherapie:** Die Radiotherapie wird mit kurativer Zielsetzung bei niedrigmalignen Lymphomen im Stadium I und II angewendet. Außerdem spielt sie eine Rolle als Kombination mit Chemotherapeutika, in der Therapie von aggressiveren Histologien, bzw. sehr großem Tumolvolumen. Man unterscheidet zwischen der „involved field“ und „extended field“ Bestrahlung. Bei Ersterer wird nur die betroffene

Lymphknotenregion bestrahlt (bzw. bei extranodalem Befall das entsprechende Organ), bei letzterer werden auch klinisch nicht betroffene Regionen bestrahlt. [60]

**Chemotherapie:** Bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen Stadium III und IV ist derzeit nur eine palliative Therapie möglich. Hier wurden mit der Zeit unzählige Kombinationen und Einzelsubstanzen erprobt. Eines der ersten Therapieschemata bestand aus Chlorambucil und Prednisolon. Durch Kombination mit Vincristin (COP-Schema) wurden 5-Jahres-Überlebensraten von 60% erreicht. Aufgrund guter Ergebnisse in der Therapie von aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen wurde das COP-Schema dann noch um Doxorubicin erweitert (=CHOP), CHOP ist nach wie vor ein Standardschema in der Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome.

Neue Therapieoptionen entstanden durch die Einführung von Purinanaloga, von denen in erster Linie Fludarabin und 2-chlorodeoxyadenosine (Cladribin, 2-CdA) in der Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome eingesetzt werden und durch welche Remissionsraten von bis zu 80% erreicht werden konnten. Auch die Purinanaloga sind Bestandteil von Kombinationstherapien. Hierzu zählt die Kombination mit Anthracyclinen wie Mitoxantron und Idarubicin, oder mit Alkylantien wie Cyclophosphamid.

[60, 61, 62]

**Interferon  $\alpha$ :** Die Wirkung von Interferon  $\alpha$  wurde ausführlich in verschiedenen Studien untersucht, sowohl in Kombination mit Chemotherapie, als auch als Erhaltungstherapie. Die Ergebnisse waren sehr unterschiedlich, jedoch zeigte sich in den meisten Studien eine positive Wirkung auf die Remissionsdauer, nicht aber auf das Gesamtüberleben (OS). [62]

**Rituximab:** ein relativ neuer Therapieansatz entstand durch die Entwicklung des chimeren anti-CD20 Antikörpers Rituximab. Dieser reagiert mit dem CD20-Oberflächen-Antigen welches von normalen und malignen B-Zellen exprimiert wird. [63] Zunächst wurde Rituximab in Studien an Patienten mit rezidivierten, bzw. refraktären Lymphomen untersucht und es zeigten sich overall response Raten von beinahe 50%. Aufgrund dieser guten Ergebnisse, wurde Rituximab dann auch bei nicht vorbehandelten Patienten angewandt. Auch hier zeigten sich mit einer Ansprechrate von

67% sehr gute Ergebnisse. [64] Im Folgenden wurde Rituximab in Kombination mit verschiedenen Therapieregimen angewandt (z. B. CHOP + Rituximab oder CVP + Rituximab), deren Ergebnisse mit overall response Raten von bis zu 100% und einer Kompletten Remission in 58% der Fälle sehr viel versprechend waren. [62, 65]

### **Studiensubstanz Cladribine (2-Chlorodeoxyadenosine, 2-CdA):**

Cladribin zählt wie Fludarabin zu den Purinanaloga, welche Anwendung in der Therapie von Non-Hodgkin Lymphomen finden. Es handelt sich um Adenosindesaminase-resistente Nucleoside, die in die Zelle aufgenommen, dort zu dem äquivalenten Nucleosidtriphosphat phosphoryliert und anschließend in die DNA eingebaut werden. [66] Durch den Einbau dieser „defekten“ Nucleotide wird die DNA-Synthese im weiteren Verlauf gehemmt und die Apoptose der Zelle herbeigeführt. [67] Besonders interessant ist dieser Wirkmechanismus im Hinblick auf folliculäre Lymphome, die eine hohe Expression des Apoptoseinhibitors Bcl-2 aufweisen. [68].

Cladribin wurde in seiner Wirkung sowohl als Monotherapie, als auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen erprobt. Hierzu zählen unter anderem die Kombination mit Kortikosteroiden, Alkylantien, Anthrazyklinen etc. Die Kombination von Fludarabin mit  $\alpha$ -Interferon ergab in einer Studie gute Remissionsraten (overall response Rate von 51%) jedoch mit dem Nachteil hoher Infektionsraten. In *in vitro* Studien zeigte sich der synergistische, zytotoxische Effekt von Purinanaloga mit Alkylantien [69], in einer Kombinationsstudie von Cladribin mit dem Alkylanz Chlorambucil konnte aufgrund von ausgeprägten Nebenwirkungen aber nur eine niedrige maximale Dosis erreicht werden. [70] Studien zur Kombination von Purinanaloga mit Anthrazyklinen wurden hauptsächlich mit Fludarabin durchgeführt, eine Studie zur Kombination von Cladribin mit dem Anthracendion Mitoxantron ergab jedoch eine overall response Rate von 90% bei einem Anteil an kompletten Remissionen von 49%. Hauptnebenwirkungen in dieser Studie war Myelosuppression. [71] In einer Dosisfindungsstudie von Cladribin und Mitoxantron musste die Zugabe von Prednison aufgrund eines Anstiegs von ernsten Infektionen abgebrochen werden. [14]

Die Hauptnebenwirkungen von Cladribine sind Infektionen und Myelosuppression, wobei neutrophile Granulozyten und Thrombozyten am meisten betroffen sind. [68]

Dosierung: Cladribin kann sowohl als kontinuierliche Infusion (0,9-1 mg/kg/d) über sieben Tage, als auch als 2-Stunden Infusion (0,14 mg/kg/d) an fünf Tagen verabreicht werden. [72]

**Studiensubstanz Mitoxantron (Dihydroxyanthracenedion):** Mitoxantron wurde erstmals von der „American Cyanamid Company“ für die Fiberglas Industrie hergestellt. Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit Adriamycin entdeckte man seine antiproliferative Wirkung. Mitte der 70'er Jahre wurde dann das Medikament Mitoxantron entwickelt welches zur Klasse der Anthracendione gehört. [73] Ähnlich wie Anthrazykline hemmt Mitoxantron die Topoisomerase II. Außerdem wird die Synthese von DNA und RNA durch Interkalation und elektrostatische Bindungen beeinflusst, wodurch es zu Strangabbrüchen und Quervernetzungen kommt. [74, 75] Außer bei malignen Lymphomen wird Mitoxantron auch bei Leukämien und Brustkrebs eingesetzt.

Mitoxantron wurde in verschiedenen Studien als Kombinationstherapie von Non-Hodgkin Lymphomen eingesetzt. So wurde beispielsweise in einer italienischen Studie Mitoxantron mit Fludarabin kombiniert (FM) und mit CHOP verglichen. FM war hier mit signifikant höheren response Raten und einer besseren Verträglichkeit assoziiert. [76] Auch in der Kombination mit Cladribin zeigten sich, wie oben schon erwähnt, viel versprechende Ergebnisse. [71] Die Kombination von Mitoxantron mit Rituximab und Pentostatin wurde in einer amerikanischen Studie untersucht und zeigte eine gute Verträglichkeit [77].

Hauptnebenwirkung von Mitoxantron ist die Myelosuppression, wobei eine Thrombozytopenie selten ist. Andere Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Stomatitis. [10] Die wohl am meisten gefürchtete Nebenwirkung ist die Kardiotoxizität. Diese scheint bei Mitoxantron seltener aufzutreten als bei den ähnlich wirkenden Anthrazyklinen. Die Datenlage ist hierzu jedoch sehr gering. [78]

**Studiensubstanz Chlorambucil:** Chlorambucil gehört zur Gruppe der Alkylantien und wurde in den 50er Jahren entdeckt, als man nach Analoga für das Zytostatikum Mechlorethamin (Mustargen, HN2) suchte. [79] Nach guten Ergebnissen in Studien mit Ratten und Mäusen fand Chlorambucil Anwendung bei Hodgkin Lymphomen, CLL und Non-Hodgkin Lymphomen. [80]

Der genaue Wirkmechanismus von Chlorambucil ist noch unklar. Nach seiner Aufnahme in die Zelle durch Diffusion bindet es dort an verschiedene Zellstrukturen, unter anderem an RNA, DNA und intrazelluläre Proteine. [81]

Aufgrund der kurzen Remissionsdauer bei Chlorambucil Monotherapie entwickelte man verschiedene Kombinationstherapien mit anderen Zytostatika, Kortikosteroiden oder Interferon. [80]

Chlorambucil zeichnet sich durch eine verhältnismäßig geringe Toxizität aus. Die Hauptnebenwirkungen sind Myelosuppression, Hepatotoxizität, Infertilität, epileptische Anfälle, gastrointestinale Toxizität und sekundäre Malignität. Epileptische Anfälle scheinen vor allem bei prädestinierten Patienten aufzutreten. [80]

## 2. Patienten und Methoden

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektiv randomisierte Phase III Studie mit Studienzentrale in der Universitätsklinik Frankfurt am Main.

Die Studie wurde von der zuständigen Ethik-Kommission des Fachbereichs der J. W. Goethe-Universität Frankfurt/Main am 18. 12. 1998 mit einem positiven Votum belegt. Jeder Patient wurde sowohl in schriftlicher Form, als auch mündlich durch den behandelnden Arzt über Art der Studie und deren Risiken aufgeklärt. Außerdem wurde jeder Patient ausdrücklich über sein Recht aufgeklärt, jederzeit ohne Angabe von Gründen, die Teilnahme an der Studie abubrechen.

An der Studie waren 39 hämatologische Zentren beteiligt, es wurden insgesamt 178 Patienten in die Studie aufgenommen.

### 2.1. Fallzahlkalkulation

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse größerer Studien zu Chemotherapien bei indolenten Non-Hodgkin Lymphomen, kann man von einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von ca. 50 % nach zwei Jahren ausgehen. Um mit der vorliegenden Studie eine Überlegenheit der Therapie mit Cladribin im Bezug auf die Überlebenszeit, d. h. eine Verbesserung der o. g. Rate um 15 % (von 40 % auf 55 %) signifikant nachweisen zu können, muss eine Fallzahl von  $n = 85$  pro Therapiearm erreicht werden. Dem zugrunde liegen folgende Bedingungen:

- das Risiko eine Überlegenheit der Cladribin-Therapie zu behaupten, obwohl diese nicht besteht ( $\alpha$ -Fehler) beträgt 5 %.
- Die Erfolgsrate, eine tatsächliche Überlegenheit der Cladribin-Therapie zu erkennen beträgt 80 % (Power,  $1-\beta$ -Fehler).
- Annahme eines exponentiellen Verlaufs der Kurven des progressionsfreien Überlebens.
- Rekrutierungsdauer vier Jahre. Nachbeobachtungszeit mindestens drei Jahre oder bis zum Progress.



Unter Berücksichtigung einer exponentiell verlaufenden Dropout-Rate von 10 % innerhalb von drei Jahren ergibt sich eine Fallzahl von  $n = 90$  pro Therapiearm. Diese Fallzahl ist jedoch nur ein Anhaltspunkt und darf in Abhängigkeit von der Rekrutierungsgeschwindigkeit, dem tatsächlichen Unterschied zwischen beiden Gruppen und der Häufigkeit der Ereignisse geringer ausfallen.

## 2.2. Patientenauswahl

In die Studie eingeschlossen waren Patienten mit folgenden, histologisch klassifizierten Lymphomentitäten:

- a) Follikelzentrumslymphom, follikulär (cb-cc nach der Kiel-Klassifikation)
- b) Lymphoplasmozytoides Lymphom (Immunozytom, M. Waldenström)
- c) Marginalzonenlymphom (monozytoid nach der Kiel-Klassifikation)
- d) Mantelzelllymphom (cc nach der Kiel-Klassifikation)

Gefordert war eine aktuelle Histologie, nicht älter als sechs Monate.

Weitere Einschlusskriterien waren Alter, mindestens 18 Jahre, schriftliche Einverständniserklärung des Patienten, Allgemeinzustand nach WHO 0-2, keine Vorbehandlung bzw. nur einmalige Strahlentherapie des Lymphoms, ein Stadium III oder IV der Erkrankung sowie Therapiebedürftigkeit. Als therapiebedürftig wurde hier definiert, wer eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- B-Symptomatik (= Fieber unklarer Ätiologie, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10% des Ausgangsgewichts innerhalb von sechs Monaten.).
- Hämatopoetische Insuffizienz (= periphere Zytopenie, nicht durch eine Splenomegalie bedingt, mit Granulozyten  $< 1,5 /\mu\text{l}$ , Hb  $< 10 \text{ g/dl}$ , Thrombozyten  $< 100.000 /\mu\text{l}$ ).
- Objektivierbare, rasche Tumorprogredienz (= Zunahme der Zahl und/oder Größe von Lymphomen und/oder Milz um 50% innerhalb von sechs Monaten).
- Große Tumormasse („bulky disease“) (Lymphome  $> 5 \text{ cm}$  Durchmesser in drei oder mehr Regionen oder  $> 7,5 \text{ cm}$  in einer Region).

- Lymphombedingte Komplikationen, wie Einengung von Ureteren oder Gallengängen, rezidivierende Milzinfarkte, tumorbedingte Kompression eines lebenswichtigen Organs, etc.
- Hyperviskositätssyndrom durch monoklonale Gammopathie.

Aus der Studie ausgeschlossen waren Patienten welche die Einschlusskriterien nicht erfüllten oder Patienten bei denen die Möglichkeit einer primären Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung bestand. Ebenso Patienten mit schweren Funktionseinschränkungen des Herzens (NYHA III oder IV), der Lunge (WHO-Grad III oder IV), der Leber (GOT und GPT über 2-faches der Norm) und der Niere (Kreatinin > 2 mg/dl), außer wenn lymphombedingt. Außerdem Patienten mit Immunozytom vom splenomegalen oder pleomorphen Typ, mit leukämischem Immunozytom (Lymphozyten > 4.000 / $\mu$ l), Patienten mit nachgewiesener HIV-Infektion oder schweren psychiatrischen Erkrankungen. Des Weiteren schwangere oder stillende Frauen, Patienten mit Zweitmalignom und Patienten mit klinisch manifester autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA).

### **2.3. Untersuchungen vor Beginn der Studie**

Vor Beginn der Studie wurde bei jedem Patienten eine Staging-Untersuchung vom anmeldenden Zentrum durchgeführt, diese sollte beinhalten: Anamnese und Einschätzung des Allgemeinzustandes mit Hilfe des Karnofsky-Indexes sowie des Performance Index nach WHO, klinische Untersuchung (v. a. bezüglich vergrößerter peripherer Lymphknoten), EKG und UKG, Röntgen-Thorax, CT von Thorax und Abdomen, Sonographie des Abdomens, eine Lymphknotenbiopsie sowie eine Knochenmark-Zytologie (Aspiration) und –Histologie (Stanze). Es sollte eine aktuelle Histologie, nicht älter als sechs Monate, vorliegen. Die Diagnose erfolgte durch den Pathologen des anmeldenden Zentrums. Außerdem wurden sämtliche Histologien zusätzlich durch einen Referenzpathologen für Hämatopathologie beurteilt. An Laboruntersuchungen sollten durchgeführt werden: Blutbild, Differentialblutbild, Retikulozyten, CD4- und CD8-positive Lymphozyten, Coombs-Test, klinische Chemie (LDH, GPT, GOT, GGT, AP, Na, K, Ca, Cl, Fe, Glukose, Albumin, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin), sowie die Bestimmung von  $\beta$ 2-Mikroglobulin, TPZ, PTT,

Fibrinogen, Immunglobuline (quantitativ), außerdem eventuell eine immunologische Charakterisierung der Lymphomzellen (bei leukämischer Ausschwemmung).

#### **2.4. Diagnostik während der Studie:**

Vor jedem Therapiezyklus wurde ein Blutbild, Differentialblutbild, klinische Chemie (GPT, GOT, GGT, AP, LDH, Na, K, Ca, Cl, Fe, Glucose, Albumin, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin) abgenommen und die CD4- und CD8-positiven Lymphozyten bestimmt.

Zur Beurteilung der Hämatotoxizität wurden an Tag 1, an Tag 8, einmal an Tag 12-17 und einmal an Tag 18-24 des jeweiligen Zyklus ein Differentialblutbild abgenommen.

Nach dem dritten Zyklus erfolgte ein Zwischenstaging zur Therapiekontrolle. Hierfür wurden die Untersuchungen des Stagings zu Beginn der Studie wiederholt. Eine Knochenmarkbiopsie war jedoch erst für den Abschluss der Studie vorgesehen.

#### **2.5. Behandlungsplan:**

Die Zuteilung zu den beiden Therapiearmen erfolgte durch Randomisation in der Studienzentrale in Frankfurt. Hierfür musste der Anmelder einen ausgefüllten Anmeldebogen mit den Patienteninitialen, dem Geburtsdatum, sowie der Bestätigung, dass alle Einschlusskriterien erfüllt und keine Ausschlusskriterien vorhanden sind an die Studienzentrale senden. Direkt im Anschluss wurde dem Anmelder der zugeordnete Therapiearm mitgeteilt.

Patienten die dem Therapiearm CdM zugeordnet waren, bekamen das Therapieschema Cladribin + Mitoxantron (CdM).

Patienten die dem Therapiearm MCP zugeordnet waren, bekamen das Therapieschema Chlorambucil + Mitoxantron + Prednison (MCP).

Das Behandlungsschema von CdM sah folgendermaßen aus:

Tag 1 + 2 +3	2-CdA 5 mg/m <sup>2</sup>	als Zwei-Stunden-Infusion
Tag 1 + 2	Mitoxantron 8 mg/m <sup>2</sup>	als i.v. Bolus

Hierbei sollte Mitoxantron streng als Bolus oder Kurzinfusion immer vor Cladribin gegeben werden. Die Gabe von G-CSF sollte nur bei anhaltender, bedrohlicher Neutropenie erfolgen. Zwischen den Zyklen sollte ein Abstand von mindestens vier Wochen eingehalten werden, der Patient sollte maximal vier Zyklen erhalten.

Das Behandlungsschema von MCP sah folgendermaßen aus:

Tag 1 + 2 + 3 + 4 + 5	Chlorambucil 3 x 3 mg/m <sup>2</sup>	per os
Tag 1 + 2	Mitoxantron 8 mg/m <sup>2</sup>	als i. v. Bolus
Tag 1 + 2 + 3 + 4 + 5	Prednison 25 mg/m <sup>2</sup>	per os

Die Gabe von Chlorambucil sollte in achtstündigen Abständen erfolgen. Das Mitoxantron sollte streng intravenös als Bolus oder als Kurzinfusion gegeben werden und die Gabe von G-CSF sollte, wie beim CdM-Schema nur bei anhaltender schwerer Neutropenie erfolgen. Zwischen den Zyklen sollte ein Abstand von vier Wochen eingehalten werden, bei einer maximalen Anzahl von sechs Zyklen.

#### **Dosisreduktion:**

Eine Dosisreduktion sollte bei hochgradiger Myelosuppression erfolgen, sofern diese nicht auf eine Infiltration des Knochenmarks durch das Lymphom zurückzuführen war. Folgende Kriterien mussten erfüllt sein:

- Leukozytenzahl < 1.000 /µl (= WHO-Grad 4) an mindestens zwei Tagen
- Thrombozytenzahl < 75.000 /µl (= WHO-Grad 2) an mindestens zwei Tagen

Es erfolgte eine Reduktion nach Reduktionsstufe 1: Mitoxantron 12 mg/m<sup>2</sup> i. v. nur an Tag 1 dies entspricht einer Dosisreduktion um 25 %

Bei anhaltender Myelosuppression mit erneutem Unterschreiten der oben genannten Zellzahlen, trotz Dosisreduktion gemäß Reduktionsstufe 1, wurde eine weitere Dosisreduktion vorgenommen.

Die Reduktionsstufe 2 sah folgendermaßen aus: Mitoxantron 9 mg/m<sup>2</sup> nur an Tag 1, dies entspricht einer Reduktion der Dosis um 43 %

Bei weiterer Myelosuppression auch unter Reduktionsstufe 2, erfolgte eine weitere Dosisreduktion nach Reduktionsstufe 3: Mitoxantron 6 mg/m<sup>2</sup> nur an Tag 1, was einer Dosisreduktion um 62,5 % entspricht.

Nach der Dosisreduktion sollte eine Gabe von G-CSF nur bei anhaltender, schwerer Granulozytopenie erfolgen, eine Dosisreduktion sollte auch nach der Therapie mit G-CSF weitergeführt werden.

Eine Fortführung der Therapie trotz Myelosuppression war möglich, wenn die Myelosuppression auf eine Knochenmarksinfiltration durch das Lymphom zurückzuführen war.

Der Abstand zwischen zwei Therapiezyklen sollte vier Wochen betragen. Vor einer Fortsetzung der Therapie mussten jedoch folgende Zellzahlen erreicht werden: Leukozyten > 2.000 /µl (= WHO-Grad 2) und Thrombozyten > 100.000 (= WHO-Grad 0). War dies nicht der Fall und lagen die Zellzahlen unter den angegebenen Werten, so wurde der nächste Therapiezyklus um eine Woche verschoben. Waren die vorgegebenen Zellzahlen dann immer noch nicht erreicht, so erfolgte eine Fortführung der Therapie mit reduzierter Dosis.

## **2.6. Stammzellmobilisation**

Zwischen den Zyklen 3 und 4 wurde ein Restaging durchgeführt. Zeigte sich hier ein Ansprechen auf die Therapie und wurde bei dem Patienten eine Stammzellmobilisation in Betracht gezogen, so sollte nun eine Hochdosis Cyclophosphamidtherapie (= Endoxanstoß) und eine anschließende Stammzellapherese durchgeführt werden. Dies erfolgte nach folgendem Schema:

Cyclophosphamid 4 mg/m<sup>2</sup> über 12 Stunden in 1000 ml Glukose-5%-Lösung

- Vorspülung mit 1000 ml NaCl-Lösung (mit 100 mval NaHCO<sub>3</sub>)
- Uromitexan: vor der Cyclophosphamidinfusion eine Dosis entsprechend 40 % der Gesamtcyclophosphamiddosis als Bolus, anschließend über 24 Stunden eine Dosis entsprechend 160 % der Gesamtcyclophosphamiddosis als Dauerinfusion.
- Antiemetische Therapie z. B. mit Navoban i. v. plus zusätzlich Fortecortin.

- Nachspülung mit 2000 ml NaCl-Lösung über 12 h (insgesamt 200 mval NaHCO<sub>3</sub>)
- Die Urinmenge sollte innerhalb der ersten 48 Stunden jeweils > 4 Liter pro Tag betragen, d. h. eine forcierte Diurese sollte mit Furosemid unterstützt werden.
- Harnalkalisierung mit NaHCO<sub>3</sub>-Infusionen. Der pH sollte 3 x täglich kontrolliert werden, Ziel: Urin-pH > 7.

Fünf Tage nach der Cyclophosphamidtherapie wurde G-CSF zur Regeneration der Granulopoese und Rekrutierung hämatopoetischer Stammzellen gegeben. Hierfür wurde 10 µg/kg Körpergewicht G-CSF einmal täglich subkutan injiziert. Diese Therapie wurde bis zum Ende der Leukapherese fortgeführt. Stammzell-Separation und Asservation wurden dem jeweiligen hämatologischen Zentrum überlassen.

## **2.7. Erhaltungstherapie**

Bei Patienten mit Follikelzentrumslymphom (follikulären Lymphomen) und kompletter oder partieller Remission wurde eine Erhaltungstherapie mit Interferon- $\alpha$  durchgeführt. Das Therapieschema dafür sah folgendermaßen aus:

Interferon- $\alpha$ : 3 x 5 Mio. I. E. pro Woche über mind. sechs Monate und max. ein Jahr

Mit der Erhaltungstherapie wurde frühestens vier Wochen nach Beendigung des letzten Therapiezyklus begonnen. Voraussetzung waren dabei Zellzahlen von mind. 100.000 Thrombozyten /µl und 2.500 Leukozyten /µl. Die Therapie sollte zunächst nur mit 3 x 3 Mio. I. E. Interferon- $\alpha$  begonnen werden, um dann ab der zweiten Therapiewoche auf 3 x 5 Mio. I. E. erhöht zu werden. Bei starker Unverträglichkeit erfolgte eine Dosisreduktion auf 3 x 3 Mio. I. E. Interferon- $\alpha$ .

## **2.8. Begleittherapie**

Eine begleitende Strahlentherapie war nach dem Studienprotokoll nicht erlaubt, jedoch durften nach Beendigung der Chemotherapie noch verbliebene Tumorherde bestrahlt

werden. Corticosteroide waren im Therapiearm CdM nur bei schwerer autoimmunhämolytischer Anämie erlaubt.

Wachstumsfaktoren durften zur Verminderung der Myelosuppression eingesetzt werden, jedoch sollte zunächst eine Dosisreduktion nach Protokoll durchgeführt werden.

Bei einer CD4+-Lymphozytenzahl  $< 200$  / $\mu$ l durfte eine Prophylaxe mit 160 mg Thrimethoprim 3 x /Woche durchgeführt werden.

Die Gabe von Antiemetika vor der Therapie mit Mitoxantron wurde empfohlen, genauso wie eine individuelle Therapie von Übelkeit und Erbrechen.

Da es bei einer Zytostatika-Therapie zu einem „tumor lysis syndrome“ sowie zu Hyperurikämie kommen kann, sollte individuell prophylaktisch eine erhöhte Diurese und eine Therapie mit Allopurinol in Betracht gezogen werden.

## **2.9. Ausscheiden eines Patienten aus der Therapie**

Die Therapie mit der Studienmedikation durfte unter folgenden Bedingungen abgebrochen werden:

- Wunsch des Patienten
- Tumorprogress
- nicht tolerable Nebenwirkungen
- Reduktion der CD4+-Lymphozyten  $< 100$  / $\mu$ l über acht Wochen
- mangelnde Patientencompliance
- Rücknahme der Patienteneinwilligung

## **2.10. Diagnostik nach Abschluss der Therapie**

Nach Abschluss der Therapie erfolgte ein weiteres komplettes Staging mit allen Untersuchungen die auch schon zu Beginn der Studie durchgeführt wurden, inklusive einer Knochenmarksbiopsie. Invasive diagnostische Untersuchungen sollten jedoch nur durchgeführt werden, wenn die vorangegangene Untersuchung in diesem Bereich pathologisch ausgefallen war.

Beurteilung des Therapieerfolges:

Die Beurteilung des Therapieerfolges erfolgte nach den Kriterien der WHO. Hierbei bedeutet:

CR = Komplette Remission = Rückbildung aller objektivierbaren Krankheitsbefunde einschließlich Knochenmarksinfiltration, mit Rückbildung aller vergrößerten Lymphknoten und Spleno-/Hepatomegalie für mindestens vier Wochen. Das Blutbild sollte sich mit Zellzahlen von Granulozyten  $> 1.500 /\mu\text{l}$ , Thrombozyten  $> 100.000 /\mu\text{l}$ , Hämoglobin  $> 11 \text{ g/dl}$  normalisiert haben.

Eine immunologische oder molekularbiologische Bestätigung der CR war nicht vorgesehen.

PR = Partielle Remission = Rückbildung aller objektivierbarer Krankheitsbefunde um mindestens 50 %, Abnahme der Knochenmarksinfiltration um mindestens 50 %, für mindestens vier Wochen.

SD = Stable disease = keine Rückbildung aller objektivierbaren Krankheitsbefunde bzw. alle Patienten, die keine Remission erreicht hatten und die Kriterien für eine Progression nicht erfüllten. Eine neue Tumormanifestation bei Rückbildung zuvor vorhandener Tumorparameter (sog. mixed response) wird als Progression gewertet.

PD = Progression = Zunahme eines oder mehrerer Krankheitsbefunde um mindestens 25 %, oder Auftreten neuer Tumormanifestationen. Ebenso Vermehrung von Häufigkeit und Schwere der Krankheitssymptome.

## **2.11. Follow-Up**

Im ersten Jahr nach der Therapie erfolgten Nachuntersuchungen in zweimonatigen Abständen, im zweiten Jahr nach der Therapie dann nur noch im dreimonatigen Abstand. Die Follow-Up-Untersuchungen enthielten eine klinische Untersuchung, Sonographie des Abdomens, Röntgen des Thorax und die schon bei den Staging-Untersuchungen beschriebenen Laborparameter. Außerdem wurden je nach klinischem Befund zusätzlich CT-Thorax und CT-Abdomen durchgeführt. Bei Patienten mit



initialem Knochenmarksbefall wurde in halbjährlichen Abständen eine Knochenmarkspunktion durchgeführt.

## **2.12. Auswertung**

Patienten die gegen die Aufnahmekriterien verstoßen haben (= non eligible) wurden von der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Alle übrigen Patienten wurden im Sinne einer „Intention to treat Analyse“ statistisch im Bezug auf das primäre Zielkriterium ausgewertet.

Alle Patienten, die mindestens einen Therapiezyklus bekamen, wurden bezüglich der Toxizität ausgewertet.

Die beiden Therapiearme wurden zunächst auf Homogenität der demographischen und prognostischen Ausgangsdaten überprüft.

Entsprechend dem primären Ziel der Studie, eine Überlegenheit der Therapie mit dem Purinanalogon gegenüber der Therapie mit nach dem MCP-Schema zu prüfen, wurde von allen Patienten das progressionsfreie Überleben (= progression free survival = PFS) und das Gesamtüberleben (= overall survival = OS) dokumentiert. Hierbei war das PFS der Zeitraum vom ersten Therapietag bis zum Ereignis eines Krankheitsprogresses. Das overall survival wurde berechnet als der Zeitraum vom ersten Therapietag bis zum Tod des Patienten. Als „ereignisfreies Überleben“ (= Event free survival = EFS) wurde der Zeitraum vom ersten Therapietag bis zum Auftreten eines Ereignisses bezeichnet. Als Ereignis galt ein Krankheitsprogress oder der Tod des Patienten.

Zum Vergleich der Hämatotoxizität der zwei Therapieschemata wurde während jedem Zyklus der WHO-Grad der Zytotoxizität ermittelt. Die Definition der einzelnen WHO-Grade ist in Tabelle 2.1 dargestellt.

**Tabelle 2.1.: Hämatotoxizität WHO-Grad**

<b>WHO-Grad</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Granulozyten ( $10^3 /\mu\text{l}$ )	$\geq 2,0$	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	$< 0,5$
Leukozyten ( $10^3 /\mu\text{l}$ )	$\geq 4,0$	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	$< 1,0$
Thrombozyten ( $10^3 /\mu\text{l}$ )	$\geq 100$	75 - 99	50 - 74	25 - 49	$< 25$
Hämoglobin (g/dl)	$\geq 11,0$	9,5 - 10,9	8,0 - 9,4	6,5 - 7,9	$< 6,5$

Es wurde sowohl die Zytotoxizität während der einzelnen Zyklen verglichen, als auch die Zytotoxizität während der gesamten Therapie, d. h. die absolute Häufigkeit des Auftretens von WHO-Grad 0/1/2/3/4 in den beiden Therapiearmen.

Die Ergebnisse wurden auf ihre statistische Signifikanz hin überprüft, wobei  $p \leq 0,05$  als statistisch signifikant angesehen wurde. Die Tests waren „two-sided“ und die Überlebenskurven wurden mit der Kaplan-Meier Methode erstellt. Zum Vergleich wurde der log-rank Test benutzt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Allgemeine Patientendaten

In die Studie wurden im Zeitraum von Februar 1999 bis August 2003 insgesamt 178 Patienten aus 39 deutschen Zentren bzw. Praxen für Hämatologie eingeschlossen. 92 Patienten (= 51,8 %) wurden zu dem Therapiearm CdM randomisiert, 86 Patienten (= 48,3 %) wurden zu dem Therapiearm MCP randomisiert. Insgesamt gab es 15 Dropouts, dies entspricht 8,4 %. Davon befanden sich acht Patienten im CdM-Arm und sieben Patienten im Therapiearm MCP, dies entspricht einem Anteil an Dropouts in CdM von 8,7 % und 8,1% in MCP. Die Gründe für den Ausschluss aus der Studie waren im Therapiearm CdM: in fünf Fällen eine nachträgliche Korrektur der Diagnose in Richtung einer in der Therapie nicht eingeschlossenen Entität, ein Mal lag eine Protokollverletzung vor, ein Patient verstarb vor Therapiebeginn an einem Myokardinfarkt. Gründe für den Ausschluss aus dem Therapiearm MCP waren in vier Fällen eine nachträgliche Diagnosekorrektur, einmal wurde eine Zweitmalignität diagnostiziert, einmal wurde nachträglich ein Ausschlusskriterium festgestellt und in einem Fall lag eine Niereninsuffizienz vor.

**Tabelle 3.1.: Allgemeine Daten**

	<b>gesamt</b>	<b>CdM</b>	<b>MCP</b>
<b>In die Studie aufgenommene Patienten</b>	178	92	86
<b>Wie viele dropouts</b>	15	8	7
<b>Aktiv teilnehmende Zentren/Praxen</b>	39		

### 3.2. Patientenmerkmale

Insgesamt nahmen an der Studie 86 männliche (=52,8 %) und 77 weibliche Patienten (= 47,2 %) teil. In die Gruppe mit Therapieprotokoll CdM wurden 42 männliche, und gleich viele weibliche Patienten randomisiert. Im Therapiearm MCP befanden sich 44 männliche Probanden (= 55,7 %) und 35 weibliche Probanden (= 44,3 %).

Zu Beginn der Studie wurde ein Staging durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt lag bei insgesamt 5 Patienten (= 2,8 %) ein Krankheitsstadium II (WHO) vor. Davon befanden sich zwei Patienten im Therapiearm CdM (entspricht einem Anteil von 2,2 % in dieser Gruppe) und drei Patienten befanden sich im Arm MCP (= 3,5 %). 30 Patienten hatten ein Stadium III (= 16,8 %), 18 Patienten davon im Arm CdM (=19,6 %) und 12 Patienten im Arm MCP (= 13 %). Ein Stadium IV hatten insgesamt 128 Patienten (= 71,9 %), 64 Patienten im Therapiearm CdM (= 69,6 %) und 64 Patienten im Therapiearm MCP (= 64 %). In der Studie befanden sich keine Patienten mit Stadium I. Zu Beginn der Studie waren bei insgesamt 152 Patienten (= 93,3 %) eine oder mehrere Lymphknotenregionen befallen. Im Therapiearm CdM waren es 78 Patienten (dies entspricht einem Anteil von 92,9 %) in diesem Arm, im Therapiearm MCP waren es 74 Patienten (= 93,7 %). Eine Splenomegalie hatten insgesamt 80 Patienten (= 49 %), in Arm CdM waren es 37 Patienten (= 44,1 %) und im Arm MCP 43 (= 54,4%). Das Knochenmark war bei insgesamt 120 Patienten (= 73,6 %) infiltriert, davon bei 61 Patienten (72,6 %) aus der Gruppe CdM und bei 59 Patienten (74,7 %) aus Gruppe MCP. Insgesamt 71 Patienten klagten über B-Symptome, aus Therapiearm CdM waren es 37 Patienten (= 44,1%), in Therapiearm MCP 34 Patienten (= 43 %).

Der LDH Wert hatte in der Gesamtkohorte einen Median von 186 U/l, in der Gruppe CdM lag der Median bei 185 U/l, in der Gruppe MCP lag er bei 187 U/l. Der Median des  $\beta$ 2-Mikroglobulins lag bei 2,8 in der gesamten Studie und bei 2,5 im Arm CdM bzw. 2,9 im Arm MCP.

**Tabelle 3.2.: Allgemeine Patientenmerkmale**

	<b>gesamt</b>	<b>CdM</b>	<b>MCP</b>
<b><i>n</i></b>	<b>163</b>	<b>84</b>	<b>79</b>
<b>Alter (Median)</b>	61	61	61
<b>Geschlecht männlich</b>	86 (52,8%)	42 (50%)	44 (55,7%)
<b>Geschlecht weiblich</b>	77 (47,2%)	42 (50%)	35 (44,3%)
<b>Stadium II</b>	5 (3,1%)	2 (2,4%)	3 (3,8%)
<b>Stadium III</b>	30 (18,4%)	18 (21,4%)	12 (15,2%)
<b>Stadium IV</b>	128 (78,5%)	64 (76,2%)	64 (81,0%)
<b>β2M (mg/l) (Median)</b>	2,78	2,5	2,9
<b>LDH (U/l) (Median)</b>	186	185	187
<b>Lymphknotenmanifestation</b>	152 (93,3%)	78 (92,9%)	74 (93,7%)
<b>Splenomegalie</b>	80 (49,1%)	37 (44,1%)	43 (54,4%)
<b>B-Symptome</b>	71 (43,6%)	37 (44,1%)	34 (43%)
<b>Knochenmarkinfiltration</b>	120 (73,6%)	61 (72,6%)	59 (74,7%)

### **3.3. Altersstruktur**

Das Alter der Patienten hatte in beiden Gruppen einen Median von 61 Jahren, der jüngste Patient war 36 Jahre alt, der älteste 85. 25 Patienten (= 15,3 %) waren jünger als 50 Jahre, davon waren 13 in Gruppe CdM (dies entspricht einem Anteil an dieser Gruppe von 15,5 %) und 12 in Gruppe MCP (=15,2 %). Ein Alter zwischen 50 und 59 Jahren hatten insgesamt 52 Patienten (=31,9 %), 25 Patienten aus Gruppe CdM (= 29,8

%) und 27 Patienten in Gruppe MCP (= 34,2 %). In der Altersgruppe 60 bis 69 Jahre befanden sich insgesamt 56 Patienten (=34,4 %), davon waren 30 Patienten der Gruppe CdM zugeteilt (=35,7 % in dieser Gruppe) und 26 Patienten waren zu Gruppe MCP randomisiert (=32,9 %). 27 Patienten befanden sich insgesamt in der Altersgruppe 70-79 Jahre, in CdM waren es 14 Patienten (=16,7 %) und in MCP 13 Patienten (=16,5 %). Drei Patienten waren älter als 80 Jahre (=1,8 %), davon befanden sich zwei Patienten in Gruppe CdM (=2,4 %) und ein Patient in Gruppe MCP (=1,3 %).

**Tabelle 3.3.: Altersstruktur**

	<b>gesamt</b>	<b>CdM</b>	<b>MCP</b>
<b><i>n</i></b>	<b>163</b>	<b>84</b>	<b>79</b>
<b>Alter (Median)</b>	61	61	61
<b>&lt; 50</b>	25 (15,3%)	13 (15,5%)	12 (15,2%)
<b>50 - 59</b>	52 (31,9%)	25 (29,8%)	27 (34,2%)
<b>60 - 69</b>	56 (34,4%)	30 (35,7%)	26 (32,9%)
<b>70 - 79</b>	27 (16,6%)	14 (16,7%)	13 (16,5%)
<b>≥ 80</b>	3 (1,8%)	2 (2,4%)	1 (1,3%)

### **3.4. Prognostische Faktoren**

Vor Therapiebeginn wurden die Patientendaten hinsichtlich des international prognostic index (= IPI) ausgewertet. Die Daten der Patienten mit follikulärem Lymphom wurden außerdem mit Hilfe des follicular lymphoma international prognostic index (= FLIPI) beurteilt.

Insgesamt fielen mit einem IPI von 0 bzw. 1, 50 Patienten (= 30,7 %) in die Gruppe mit niedrigem Risiko (5-Jahres-Überleben von 83 % [24]), 27 Patienten davon befanden sich in Therapiearm CdM (hier ein Anteil von 32,2 %) und 23 Patienten befanden sich in Therapiearm MCP (= 29,2 %). In die Gruppe mit niedrig bis mittlerem Risiko (IPI =

2 und 5-Jahres-Überleben von 51 % [24]) fielen insgesamt 79 Patienten (= 48,5 %), 42 davon aus Gruppe CdM (= 50% dieser Gruppe) und 37 Patienten aus Gruppe MCP (= 46,8 %). Ein mittleres bis hohes Risiko (IPI von 3 und 5-Jahres-Überleben von 43% [24]) hatten 21 Patienten insgesamt (= 12,9 %), aus Gruppe CdM waren es 9 Patienten (=10,7 %) und aus Gruppe MCP 12 Patienten (=15,2 %). Ein hohes Risiko mit einem IPI von 4 oder 5 (5-Jahres-Überleben von 26% [24]) hatten insgesamt 6 Patienten (= 3,7 %), jeweils drei aus Gruppe CdM (hier mit einem Anteil von 3,6%) und drei aus Gruppe MCP (hier =3,8 %).

**Tabelle 3.4.: International Prognostic Index**

Risk Group	IPI	gesamt	CdM	MCP
<b>N</b>		<b>163</b>	<b>84</b>	<b>79</b>
<b>Low</b>	0 - 1	50 (30,7%)	27 (32,2%)	23 (29,2%)
<b>low/intermediate</b>	2	79 (48,5%)	42 (50%)	37 (46,8%)
<b>High/intermediate</b>	3	21 (12,9%)	9 (10,7%)	12 (15,2%)
<b>High</b>	4 - 5	6 (3,7%)	3 (3,6%)	3 (3,8%)

Bei den 84 Patienten mit einem folliculären Lymphom fielen nach dem FLIPI insgesamt 15 Patienten (=17,9 %) in die Low-Risk-Group (FLIPI von 0-1). Dies waren vier Patienten (entspricht einem Anteil von 9,3 %) aus Therapiearm CdM und 11 Patienten (=26,8 %) aus Therapiearm MCP. Ein mittleres Risiko mit einem FLIPI von zwei hatten insgesamt 33 Patienten (= 39,3 %), 19 Patienten davon waren in Gruppe CdM (= 44,2 % in dieser Gruppe) und 14 Patienten in Gruppe MCP (=34,2 %). In die Gruppe mit hohem Risiko (FLIPI von  $\geq 3$ ) fielen insgesamt ebenfalls 33 Patienten, 19 Patienten waren in Arm CdM und 14 Patienten in Arm MCP. Drei Patienten mit folliculärem Lymphom konnten bezüglich des FLIPI nicht ausgewertet werden, da entsprechenden Werte nicht vollständig dokumentiert waren.

**Tabelle 3.5.: Follicular Lymphoma International Prognostic Index**

<b>Risk Group</b>	<b>FLIPI</b>	<b>gesamt</b>	<b>CdM</b>	<b>MCP</b>
<b>N</b>		<b>84</b>	<b>43</b>	<b>41</b>
<b>low</b>	0-1	15 (17,9%)	4 (9,3%)	11 (26,8%)
<b>intermediate</b>	2	33 (39,3)	19 (44,2%)	14 (34,2%)
<b>high</b>	≥ 3	33 (39,3%)	19 (44,2%)	14 (34,2%)
<b>nicht auswertbar</b>		3 (3,6%)	1(2,3%)	2 (4,9%)

Aus Tabelle 3.6. ist die Verteilung der einzelnen prognostischen Faktoren ersichtlich. Vernachlässigt man den Faktor „Stadium III oder IV“, der aufgrund der Einschlusskriterien der Studie bei 96,9 % der Patienten vorkommt, so sind die Faktoren „Alter > 60“ mit 50,3 % und „LDH >248“ mit 49,2 % am häufigsten vertreten.

**Tabelle 3.6.: Verteilung der einzelnen prognostischen Faktoren**

	<b>gesamt</b>	<b>CdM</b>	<b>MCP</b>
<b>n</b>	<b>163</b>	<b>84</b>	<b>79</b>
<b>IPI &gt; 2</b>	27 (16,6%)	12 (14,3%)	15 (18,99%)
<b>Alter &gt; 60</b>	82 (50,3%)	42 (50%)	40 (50,6%)
<b>Stadium III oder IV</b>	158 (96,9%)	82 (97,6%)	76 (96,2%)
<b>Performance Status ≥ 2</b>	21 (12,9%)	6 (7,1%)	15 (18,99%)
<b>LDH &gt; 248</b>	31 (49,2%)	16 (19,1%)	15 (18,99%)
<b>Extranodal involved sites ≥ 2</b>	28 (17,2%)	14 (16,7%)	14 (17,7%)
<b>bulky disease</b>	71 (43,6%)	32 (38,1%)	39 (49,4%)



### 3.5. Entitäten

Die häufigste in der Studie vertretene Lymphomentität war das folliculäre Lymphom mit insgesamt 84 Patienten (=51,5 %). In Gruppe CdM hatten 43 Patienten (51 %) ein folliculäres Lymphom und in Gruppe MCP 41 Patienten (51,9 %). Am zweithäufigsten war das Mantelzelllymphom vertreten mit insgesamt 37 Patienten (=22,7 %). 18 Patienten mit Mantelzelllymphom waren in Gruppe CdM und machten einen Anteil von 21,4 % aus, 19 Patienten waren in Gruppe MCP, mit einem Anteil von 24,1 %. An dritter Stelle stand das Immunozytom mit 28 Patienten (=17,2 %), 16 Patienten aus Therapiearm CdM (=19,1 %) und 12 Patienten aus Therapiearm MCP (=15,2 %). Das Marginalzonenlymphom war mit 14 Patienten (8,6%) am seltensten vertreten. Jeweils sieben Patienten in Gruppe CdM (=8,3 %) und MCP (=8,7 %) hatten ein Marginalzonenlymphom.

**Tabelle 3.7.: Entitäten**

	<b>gesamt</b>	<b>CdM</b>	<b>MCP</b>	<b>Alter (Median)</b>
<b><i>n</i></b>	<b>163</b>	<b>84</b>	<b>79</b>	
<b>Follikuläre Lymphome</b>	84 (51,5%)	43 (51,2%)	41 (51,9%)	58
<b>Mantelzelllymphome</b>	37 (22,7%)	18 (21,4%)	19 (24,1%)	60
<b>Immunozytome</b>	28 (17,2%)	16 (19,1%)	12 (15,2%)	63
<b>Marginalzonenlymphome</b>	14 (8,6%)	7 (8,3%)	7 (8,7%)	60

### 3.6. Anzahl der Therapiezyklen

Etwa die Hälfte der Patienten (53,4 %) erhielten alle sechs in der Therapie maximal vorgesehenen Zyklen CdM bzw. MCP. Sechs Zyklen MCP bekamen 49 Patienten (= 62% in diesem Arm) und sechs Zyklen CdM bekamen 38 Patienten (= 45,2% in diesem

Arm). Nur einen Zyklus bekamen drei Patienten (=1,8 %). Alle drei befanden sich in Therapiearm CdM. Die Gründe für diesen vorzeitigen Therapieabbruch waren in einem Fall klinische Verschlechterung des Patienten unter der Therapie, einmal eine Tumorprogression und ein Patient verstarb an seinem Tumorleiden.

Insgesamt brachen 21 Patienten (= 12,9 %) die Therapie nach zwei bzw. drei Zyklen ab. In Therapiearm CdM waren es 13,1 % (= 11 Patienten). Gründe für den Abbruch waren in dieser Gruppe Progression bzw. no change, intolerable Hämatoxizität, ein Patient verstarb nach dem dritten Zyklus an einer Spontanperitonitis mit gastrointestineller Blutung und in einem Fall trat eine allergische Reaktion auf.

In Therapiearm MCP brachen 12,6 % der Patienten die Therapie nach zwei bzw. drei Zyklen ab. Hier waren die Gründe in allen Fällen Krankheitsprogression bzw. no change.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Die Therapie zu Ende geführt (mit vier, fünf oder sechs Zyklen) haben insgesamt 85,3 % der Patienten, die restlichen 14,7 % haben die Therapie nach einem, zwei bzw. drei Zyklen abgebrochen. In Gruppe CdM haben insgesamt 16,7% die Therapie vorzeitig abgebrochen, die restlichen 80,3% haben die Therapie mit vier, fünf, bzw. sechs Zyklen abgeschlossen. In Gruppe MCP haben 87,3 % die Therapie zu Ende geführt, 12,7% haben die Therapie abgebrochen.

**Tabelle 3.8.: Anzahl der Therapiezyklen**

	<b>gesamt</b>	<b>CdM</b>	<b>MCP</b>
<b><i>n</i></b>	<b>163</b>	<b>84</b>	<b>79</b>
<b>6</b>	87 (53,4%)	38 (45,2%)	49 (62,0%)
<b>5</b>	34 (20,9%)	19 (22,6%)	15 (18,99%)
<b>4</b>	18 (11,0%)	13 (15,5%)	5 (6,3%)
<b>3</b>	15 (9,2%)	7 (8,3%)	8 (10,1%)
<b>2</b>	6 (3,7%)	4 (4,8%)	2 (2,5%)
<b>1</b>	3 (1,8%)	3 (3,6%)	0

### 3.7. Therapieergebnisse

In der Nachuntersuchung im Anschluss an die Therapie hatten insgesamt 49 Patienten (= 30,1 %) eine komplette Remission (CR). 29 Patienten (= 34,5 %) befanden sich in Therapiearm CdM und 19 Patienten (= 24,1 %) in Therapiearm MCP. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen entspricht einem p-Wert von 0,17 und ist somit statistisch nicht signifikant.

Insgesamt hatten 87 Patienten bei Therapieabschluss eine partielle Remission (PR) (= 53,4 %). Davon 43 Patienten im Arm CdM (= 51,2 %) und 45 in Arm MCP (= 57,0 %). Es hatten also insgesamt 136 Patienten (= 83,4 %) eine Remission (CR + PR). In der Gruppe CdM waren es 72 Patienten (= 85 %), in der Gruppe MCP 64 (= 81 %). Bei einem  $p = 0,528$  ist auch hier der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant.

12 Patienten (= 7,4 %) sprachen insgesamt nicht auf die Therapie an (= no change/NC). Davon sechs Patienten aus Gruppe CdM (= 7,1 %) und sechs Patienten aus Gruppe MCP (= 7,6 %).

Eine Krankheitsprogression (PD) hatten insgesamt 15 Patienten (= 9,2 %), sechs Patienten (= 7,1 %) befanden sich in Therapiearm CdM und neun Patienten (= 11,4 %) in Therapiearm MCP.

**Tabelle 3.9: Therapieergebnisse**

	<b>CdM</b>	<b>MCP</b>	<b>gesamt</b>	<b>p</b>
<b>n</b>	<b>84</b>	<b>79</b>	<b>163</b>	
<b>CR</b>	29 (34,5%)	19 (24,1%)	49 (30,1%)	0,17
<b>PR</b>	43 (51,2%)	45 (57,0%)	87 (53,4%)	
<b>NC</b>	6 (7,1%)	6 (7,6%)	12 (7,4%)	
<b>PD</b>	6 (7,1%)	9 (11,4%)	15 (9,2%)	
<b>CR + PR</b>	72 (85,7%)	64 (81 %)	136 (83,4%)	0,53

Analysiert man die Therapieergebnisse entsprechend der einzelnen Entitäten, so hatten bei den Patienten mit follikulärem Lymphom insgesamt 32 Patienten (= 38,1 %) eine komplette Remission (CR), 17 Patienten nach Therapie mit CdM (= 39,5 %) und 15 Patienten nach Therapie mit MCP (= 36,6 %). Eine partielle Remission (PR) hatten insgesamt 44 Patienten (= 52,4 %), in der Gruppe CdM waren es 20 Patienten (= 46,5 %) und in der Gruppe MCP 24 Patienten (= 58,5 %). Keine Veränderung („no change“) fand sich bei insgesamt vier Patienten (= 4,8 %), davon waren drei Patienten im Arm CdM (= 6,9 %) und ein Patient im Arm MCP (= 2,4 %). Bei vier Patienten kam es zu einer Progression der Erkrankung (= 4,8 %), drei davon bekamen die Therapie CdM (= 6,9 %) und ein Patient wurde mit MCP therapiert (= 2,4 %).

**Tabelle 3.10: Therapieergebnisse bei follikulärem Lymphom**

	<b>CdM</b>	<b>MCP</b>	<b>gesamt</b>
<b><i>n</i></b>	<b>43</b>	<b>41</b>	<b>84</b>
<b>CR</b>	17(39,5%)	15 (36,6%)	32 (38,1%)
<b>PR</b>	20 (46,5%)	24 (58,5%)	44 (52,4%)
<b>NC</b>	3 (6,9%)	1 (2,4%)	4 (4,8%)
<b>PD</b>	3 (6,9%)	1 (2,4%)	4 (4,8%)
<b>CR+PR</b>	37 (86,1%)	39 (95,1%)	76 (90,5%)

Von den 37 Patienten bei denen ein Mantelzelllymphom diagnostiziert wurde, konnte bei insgesamt acht Patienten eine komplette Remission erzielt werden (= 21,5 %). Sechs davon befanden sich in der Gruppe CdM (= 33,3 %), die anderen zwei in Gruppe

MCP (= 10,5 %). Eine partielle Remission hatten insgesamt 16 Patienten (= 43,2 %), jeweils acht aus dem Arm CdM (= 44, 4 %) und MCP (= 42, 1 %). Drei Patienten (= 8,1 %) hatten No Change, alle drei bekamen MCP (= 15,8 %). Eine Krankheitsprogression trat bei neun Patienten ein (= 24,3 %). Davon bekamen drei Patienten CdM (= 16,7 %) und sechs Patienten MCP (= 31,6 %).

**Tabelle 3.11: Therapieergebnisse bei Mantelzelllymphom**

	<b>CdM</b>	<b>MCP</b>	<b>gesamt</b>
<b><i>n</i></b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>37</b>
<b>CR</b>	6 (33,3%)	2 (10,5%)	8 (21,5%)
<b>PR</b>	8 (44,4%)	8 (42,1%)	16 (43,2%)
<b>NC</b>	0	3 (15,8%)	3 (8,1%)
<b>PD</b>	3 (16,7%)	6 (31,6%)	9 (24,3%)
<b>CR+PR</b>	14 (77,8%)	10 (52,6%)	24 (64,8%)

Von den 28 Patienten mit der Diagnose eines Immunozytoms hatten fünf Patienten eine komplette Remission (= 17, 9 %), vier davon in Arm CdM (= 25 %) und einer in Arm MCP (= 8,3 %). 18 Patienten (= 64,3 %) hatten eine partielle Remission, 10 Patienten aus Gruppe CdM (= 62,5 %) und acht Patienten aus Gruppe MCP (= 66,7 %). Keine Veränderung fand sich bei insgesamt vier Patienten (= 14,29 %), jeweils zwei Patienten aus Gruppe CdM (= 12,5 %) und MCP (= 16,7 %). Eine Progression hatte ein Patient (= 3,6 %) dieser befand sich im Arm MCP (entspricht hier 8,3 %).

**Tabelle 3.12: Therapieergebnisse bei Immunozytom**

	<b>CdM</b>	<b>MCP</b>	<b>gesamt</b>
<b>n</b>	16	12	28
<b>CR</b>	4 (3%)	1 (8,3%)	5 (17,9%)
<b>PR</b>	10 (62,5%)	8 (66,7%)	18 (64,3%)
<b>NC</b>	2 (12,5%)	2 (16,7%)	4 (14,3%)
<b>PD</b>	0	1 (8,3%)	1 (3,6%)
<b>CR+PR</b>	14 (87,5%)	9 (75%)	23 (82,1%)

Von den 14 Patienten mit Marginalzonenlymphom hatten insgesamt vier eine komplette Remission (= 28,6 %). Davon befanden sich jeweils zwei in Gruppe CdM und MCP (entspricht jeweils 28,6 %). Eine partielle Remission hatten insgesamt acht Patienten (= 57,1 %), je vier pro Therapiearm. Ein Patient hatte no change (= 7,1 %), er befand sich in Gruppe CdM (= 14, 29 %). Eine Krankheitsprogression hatte ein Patient aus Gruppe MCP (= 14,3 %).

**Tabelle 3.13: Therapieergebnisse bei Marginalzonenlymphom**

	<b>CdM</b>	<b>MCP</b>	<b>gesamt</b>
<b>n</b>	7	7	14
<b>CR</b>	2 (28,6%)	2 (28,6%)	4 (28,6%)
<b>PR</b>	4 (57,1%)	4 (57,1%)	8 (57,1%)
<b>NC</b>	1 (14,3%)	0	1 (7,1%)
<b>PD</b>	0	1 (14,3%)	1 (7,1%)
<b>CR+PR</b>	6 (85,7%)	6 (85,7%)	12 (85,7%)

### 3.8. Stammzellmobilisation

Der Versuch einer Stammzellmobilisation erfolgte bei insgesamt 35 Patienten (21,5%), die Verteilung auf die beiden Therapiearme war dabei praktisch gleich. Eine Mobilisation glückte im Arm CdM bei insgesamt 55,5 % der Patienten, im Arm MCP waren es 60 %.

**Tabelle 3.14. Stammzellmobilisation**

	<b>CdM</b>	<b>MCP</b>	<b>gesamt</b>
<b>n</b>	84	79	163
<b>Versuch</b>	18 (21,4%)	17 (21,5%)	35 (21,5%)
<b>n</b>	18	17	35
<b>Erfolg</b>	10 (55,5%)	11 (64,7%)	21 (60%)
<b>Misserfolg</b>	8 (44,4%)	6 (35,3%)	14 (40%)

### 3.9. Overall Survival (OS)

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war der Median des Gesamtüberlebens in beiden Gruppen noch nicht erreicht. In der Gruppe MCP lag das overall survival (OS) nach 71 Monaten bei 51 %, es waren zu diesem Zeitpunkt 21 Patienten verstorben. In der Gruppe CdM lag das OS nach 77 Monaten bei 64 %, 22 Patienten waren verstorben. Im statistischen Vergleich ergab sich ein Wert  $p = 0,866$ , ein signifikanter Unterschied des OS beider Gruppen bestand daher nicht.

### 3.10. Event Free Survival (EFS)

Als Event wird bezeichnet: Das Nicht-Erreichen einer Remission, eines Rezidivs, eines Progress oder Tod jeder Ursache. Der Median lag hier in der Gruppe MCP bei 20

Monaten und in der Gruppe CdM bei 21 Monaten. Im statistischen Vergleich der beiden Gruppen ergab sich ein Wert  $p = 0,619$ , folglich bestand kein signifikanter Unterschied.

### **3.11. Progression Free Survival (PFS)**

Die mediane Remissionsdauer betrug 26 Monate in Therapiearm MCP und 27 Monate im Arm CdM. Statistisch ergab sich ein Wert  $p = 0,82$ , ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Armen bestand daher nicht.

### **3.12. Komplikationen und Toxizität**

Die Nebenwirkungen der beiden Therapien können nur begrenzt ausgewertet werden, da die Daten nicht vollständig vorlagen. Die Ergebnisse lassen sich der Tabelle 3.14. entnehmen.

Die häufigsten unter Therapie auftretenden Infektionen waren bakterielle Infektionen (diese wurden insgesamt 12 Mal angegeben, sieben Mal bei CdM und 5 Mal bei MCP), gefolgt von Fieber unklarer Genese (insgesamt neun Mal, vier Mal bei CdM und fünf Mal bei MCP) und Herpes simplex Infektion (insgesamt acht Mal, fünf Mal unter CdM und drei Mal unter MCP). In beiden Gruppen kam es drei Mal zu einer Pneumonie und jeweils einmal zu einer Infektion mit Herpes Zoster.

Die häufigsten Komplikationen waren in beiden Gruppen Nausea (insgesamt 20,2 %) und Emesis (19 %). In der Gruppe CdM litten 17,9 % der Patienten an Nausea und 23,8 % an Emesis. In der Gruppe MCP waren es 22,8 % (Nausea) und 13,9 % (Emesis). Zu Alopezie kam es unter CdM bei 10,7 % der Patienten und unter MCP bei 13,9 % der Patienten. Relativ häufig kam es zudem zu Diarrhö, hierunter litten 10,7 % der Patienten unter CdM und 11,4 % der Patienten unter MCP.



**Tabelle 3.15.: Infektionen, Komplikation.**

	CdM	MCP	Gesamt
<i>n</i>	<b>84</b>	<b>79</b>	<b>163</b>
<b>Infektionen</b>			
Sepsis	0	0	0
Pneumonie	3 (3,6%)	3 (3,8%)	6 (3,7%)
Herpes zoster	1 (1,2%)	1 (1,3%)	2 (1,2%)
Fieber unklarer Genese	4 (4,8%)	5 (6,3%)	9 (5,5%)
Abszess	2 (2,4%)	1 (1,3%)	3 (1,8%)
Bakterielle Infektion	7 (8,3%)	5 (6,3%)	12 (7,4%)
Candida Infektion	1 (1,2%)	0	1 (0,6%)
Bronchitis	1 (1,2%)	0	1 (0,6%)
Harnwegsinfekt	5 (5,9%)	0	5 (3,1%)
Otitis	0	1 (1,3%)	1 (0,6%)
grippaler Infekt	5 (5,9%)	2 (2,5%)	7 (4,3%)
Herpes simplex	5 (5,9%)	3 (3,8%)	8 (4,9%)
<b>Komplikationen</b>			
Zweittumor	0	0	0
Akutes Abdomen Tiefe	1 (1,2%)	0	1 (0,6%)
Venenthrombose	0	0	0
Myokardinfarkt	0	0	0

Alopezie	9 (10,7%)	11 (13,9%)	20 (12,3%)
Parästhesien	3 (3,6%)	2 (2,5%)	5 (3,1%)
Pleuraerguss	1 (1,2%)	0	1 (0,6%)
Diarrhoe	9 (10,7%)	9 (11,4%)	18 (11%)
Schmerzen	4 (4,8%)	4 (5,1%)	8 (4,9%)
Emesis	20 (23,8%)	11 (13,9%)	31 (19%)
Nausea	15 (17,9%)	18 (22,8%)	33 (20,2%)
Stomatitis	9 (10,7%)	14 (17,7%)	23 (14,1%)
Allergie	2 (2,4%)	1 (1,3%)	3 (1,8%)
Fatigue	2 (2,4%)	6 (7,6%)	8 (4,9%)
Mukositis	3 (3,6%)	3 (3,8%)	6 (3,7%)
Appetitverlust	2 (2,4%)	1 (1,3%)	3 (1,8%)
Obstipation	1 (1,2%)	0	1 (0,6%)
Sonstige	11 (13,1%)	18 (22,8%)	29 (17,8%)

### 3.13. Hämatotoxizität

Die Hämatotoxizität wurde im Verlauf jedes Zyklus nach WHO-Grad bestimmt. Die Auswertung bezieht sich jeweils auf die Anzahl n der Zyklen, zu denen Daten vorlagen. In Tabelle 3.15. und 3.16. ist die Hämatotoxizität aller Zyklen zusammengefasst. Den Tabellen 3.17 bis 3.28. kann die Hämatotoxizität der Zyklen 1 bis 4 entnommen werden.

In der Gruppe CdM trat am häufigsten eine schwere Leukozytopenie auf: In 81,7 % der Zyklen kam es zu einer Leukozytopenie WHO-Grad 3 oder 4. Am zweithäufigsten kam

es zu einer schweren Neutropenie (WHO-Grad 3 oder 4 bei 73,9 % aller Zyklen). Am seltensten war in Gruppe CdM Anämie (in 76,2 % der Zyklen WHO-Grad 0), gefolgt von Thrombozytopenie (am zweit seltensten mit 72,1 % WHO-Grad 0).

In Gruppe MCP kam es ebenfalls am häufigsten zu einer schweren Leukozytopenie (WHO-Grad 3 oder 4 bei 64,1 % der Zyklen). An zweiter Stelle stand die Neutropenie mit WHO-Grad 3 oder 4 in 61,6 % der Zyklen. Am seltensten kam es im Gegensatz zu CdM zu einer Thrombozytopenie, in 83,2 % der Zyklen wurde ein WHO-Grad 0 ermittelt. Eine Anämie war am zweit seltensten mit 74,7 % WHO-Grad 0.

**Tabelle 3.16.: Hämatotoxizität CdM (alle Zyklen)**

WHO Grad		0	1	2	3	4	3+4
	<i>n</i> *						
<b>Leukozytopenie</b>	<b>367</b>	22 6,0%	13 3,5%	34 9,3%	151 41,1%	149 40,6%	300 81,7%
<b>Neutropenie</b>	<b>287</b>	28 9,8%	9 3,1%	38 13,2%	88 30,7%	124 43,2%	212 73,9%
<b>Thrombozytopenie</b>	<b>365</b>	263 72,1%	53 14,5%	30 8,2%	13 3,6%	6 1,6%	19 5,2%
<b>Anämie</b>	<b>348</b>	267 76,2%	59 16,9%	15 4,3%	6 1,7%	1 0,3%	7 2,0%

\*n = Anzahl aller auswertbarer Zyklen

**Tabelle 3.17.: Hämatotoxizität MCP (alle Zyklen)**

WHO Grad		0	1	2	3	4	3+4
	<i>n</i> *						
<b>Leukozytopenie</b>	<b>345</b>	50 14,5%	18 5,2%	56 16,2%	149 43,2%	72 20,9%	221 64,1%
<b>Neutropenie</b>	<b>229</b>	42 18,3%	17 7,4%	29 12,7%	64 28,0%	77 33,6%	141 61,6%
<b>Thrombozytopenie</b>	<b>333</b>	277 83,2%	36 10,8%	19 5,7%	3 0,9%	4 1,2%	7 2,1%
<b>Anämie</b>	<b>336</b>	251 74,7%	67 19,9%	16 4,8%	4 1,2%	1 0,3%	5 1,5%

\*n = Anzahl aller auswertbarer Zyklen

**Tabelle 3.18: Hämatotoxizität CdM 1. Zyklus**

WHO Grad		0	1	2	3	4	3+4
	<i>n</i>						
<b>Leukozytopenie</b>	<b>76</b>	6 7,9%	7 9,2%	8 10,5%	35 46,1%	20 26,3%	55 72,4%
<b>Neutropenie</b>	<b>60</b>	5 8,3%	1 1,7%	8 13,3%	14 23,3%	32 53,3%	46 76,7%
<b>Thrombozytopenie</b>	<b>76</b>	56 73,7%	14 18,4%	2 2,6%	4 5,3%	0 0,0%	4 5,3%
<b>Anämie</b>	<b>73</b>	52 71,2%	12 16,4%	6 8,2%	3 4,1%	0 0,0%	3 4,1%

**Tabelle 3.19: Hämatotoxizität MCP 1. Zyklus**

WHO Grad		0	1	2	3	4	3+4
	<i>n</i>						
<b>Leukozytopenie</b>	<b>71</b>	14 19,7%	2 2,8%	14 19,7%	28 39,4%	13 18,3%	41 57,7%
<b>Neutropenie</b>	<b>51</b>	10 19,6%	4 7,8%	6 11,8%	13 25,5%	18 35,3%	31 60,8%
<b>Thrombozytopenie</b>	<b>70</b>	55 78,6%	11 15,7%	3 4,3%	1 1,4%	1 1,4%	2 2,9%
<b>Anämie</b>	<b>70</b>	52 74,3%	14 20,0%	2 2,9%	2 2,9%	0 0,0%	2 2,9%

**Tabelle 3.20: Hämatotoxizität CdM 2. Zyklus**

WHO Grad		0	1	2	3	4	3+4
	<i>n</i>						
<b>Leukozytopenie</b>	<b>77</b>	7 9,1%	3 3,9%	8 10,4%	37 48,1%	22 28,6%	59 76,6%
<b>Neutropenie</b>	<b>61</b>	9 14,8%	4 6,6%	10 16,4%	15 24,6%	23 37,7%	38 62,3%
<b>Thrombozytopenie</b>	<b>76</b>	60 78,9%	9 11,8%	6 7,9%	0 0,0%	1 1,3%	1 1,3%
<b>Anämie</b>	<b>72</b>	56 77,8%	13 18,1%	2 2,8%	1 1,4%	0 0,0%	1 1,4%

**Tabelle 3.21: Hämatotoxizität MCP 2. Zyklus**

WHO Grad		0	1	2	3	4	3+4
	<i>n</i>						
<b>Leukozytopenie</b>	<b>64</b>	10 15,6%	3 4,7%	6 9,4%	32 50,0%	13 20,3%	45 70,3%
<b>Neutropenie</b>	<b>43</b>	8 18,6%	2 4,7%	5 11,6%	14 32,6%	14 32,6%	28 65,1%
<b>Thrombozytopenie</b>	<b>62</b>	52 83,9%	5 8,1%	3 4,8%	0 0,0%	2 3,2%	2 3,2%
<b>Anämie</b>	<b>66</b>	52 78,8%	7 10,6%	5 7,6%	1 1,5%	1 1,5%	2 3,0%

**Tabelle 3.22: Hämatotoxizität CdM 3. Zyklus**

WHO Grad		0	1	2	3	4	3+4
	<i>n</i>						
<b>Leukozytopenie</b>	<b>72</b>	4 5,6%	1 1,4%	5 6,9%	29 40,3%	33 45,8%	62 86,1%
<b>Neutropenie</b>	<b>58</b>	9 15,5%	1 1,7%	6 10,3%	16 27,6%	26 44,8%	42 72,4%
<b>Thrombozytopenie</b>	<b>70</b>	52 74,3%	9 12,9%	4 5,7%	3 4,3%	2 2,9%	5 7,1%
<b>Anämie</b>	<b>67</b>	55 82,1%	9 13,4%	2 3,0%	1 1,5%	0 0,0%	1 1,5%

**Tabelle 3.23: Hämatotoxizität MCP 3. Zyklus**

WHO Grad		0	1	2	3	4	3+4
	<i>n</i>						
<b>Leukozytopenie</b>	<b>66</b>	8 12,1%	2 3,0%	14 21,2%	29 43,9%	13 19,7%	42 63,6%
<b>Neutropenie</b>	<b>47</b>	5 10,6%	5 10,6%	7 14,9%	19 40,4%	11 23,4%	30 63,8%
<b>Thrombozytopenie</b>	<b>65</b>	56 86,2%	5 7,7%	2 3,1%	1 1,5%	1 1,5%	2 3,1%
<b>Anämie</b>	<b>65</b>	47 72,3%	13 20,0%	4 6,2%	1 1,5%	0 0,0%	1 1,5%

**Tabelle 3.24: Hämatotoxizität CdM 4. Zyklus**

WHO Grad		0	1	2	3	4	3+4
	<i>n</i>						
<b>Leukozytopenie</b>	<b>62</b>	4 6,5%	1 1,6%	6 9,7%	21 33,9%	32 51,6%	53 85,5%
<b>Neutropenie</b>	<b>46</b>	3 6,5%	2 4,3%	3 6,5%	19 41,3%	19 41,3%	38 82,6%
<b>Thrombozytopenie</b>	<b>63</b>	44 69,8%	10 15,9%	5 7,9%	2 3,2%	2 3,2%	4 6,3%
<b>Anämie</b>	<b>59</b>	48 81,4%	8 13,6%	3 5,1%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%

**Tabelle 3.25: Hämatotoxizität MCP 4. Zyklus**

WHO Grad		0	1	2	3	4	3+4
	<i>n</i>						
<b>Leukozytopenie</b>	<b>55</b>	8 14,5%	5 9,1%	6 10,9%	24 43,6%	12 21,8%	36 65,5%
<b>Neutropenie</b>	<b>32</b>	8 25,0%	3 9,4%	2 6,3%	9 28,1%	10 31,3%	19 59,4%
<b>Thrombozytopenie</b>	<b>52</b>	44 84,6%	8 15,4%	2 3,8%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
<b>Anämie</b>	<b>53</b>	38 71,7%	14 26,4%	1 1,9%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%

**Tabelle 3.26: Hämatotoxizität CdM 5. Zyklus**

WHO Grad		0	1	2	3	4	3+4
	<i>n</i>						
<b>Leukozytopenie</b>	<b>49</b>	0	0	4 8,2%	14 28,6%	31 63,3%	45 91,8%
<b>Neutropenie</b>	<b>39</b>	0	0	5 12,8%	17 43,6%	17 43,6%	34 87,2%
<b>Thrombozytopenie</b>	<b>49</b>	34 69,4%	7 14,3%	6 12,2%	1 2,0%	1 2,0%	2 4,1%
<b>Anämie</b>	<b>47</b>	34 72,3%	10 21,3%	1 2,1%	1 2,1%	1 2,1%	2 4,3%



**Tabelle 3.27: Hämatotoxizität MCP 5. Zyklus**

WHO Grad		0	1	2	3	4	3+4
	<i>n</i>						
<b>Leukozytopenie</b>	<b>51</b>	6 11,8%	3 5,9%	8 15,7%	19 37,3%	15 29,4%	34 66,7%
<b>Neutropenie</b>	<b>32</b>	6 18,8%	0 0,0%	5 15,6%	6 18,8%	15 46,9%	21 65,6%
<b>Thrombozytopenie</b>	<b>51</b>	42 82,4%	3 5,9%	6 11,8%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
<b>Anämie</b>	<b>46</b>	35 76,1%	11 23,9%	3 6,5%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%

**Tabelle 3.28: Hämatotoxizität CdM 6. Zyklus**

WHO Grad		0	1	2	3	4	3+4
	<i>n</i>						
<b>Leukozytopenie</b>	<b>31</b>	1 3,2%	1 3,2%	3 9,7%	15 48,4%	11 35,5%	26 83,9%
<b>Neutropenie</b>	<b>23</b>	2 8,7%	1 4,3%	6 26,1%	7 30,4%	7 30,4%	14 60,9%
<b>Thrombozytopenie</b>	<b>31</b>	17 54,8%	4 12,9%	7 22,6%	3 9,7%	0 0,0%	3 9,7%
<b>Anämie</b>	<b>30</b>	22 73,3%	7 23,3%	1 3,3%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%

**Tabelle 3.29: Hämatotoxizität MCP 6. Zyklus**

WHO Grad		0	1	2	3	4	3+4
	<i>n</i>						
<b>Leukozytopenie</b>	<b>38</b>	4 10,5%	3 7,9%	8 21,1%	17 44,7%	6 15,8%	23 60,5%
<b>Neutropenie</b>	<b>24</b>	5 20,8%	3 12,5%	4 16,7%	3 12,5%	9 37,5%	12 50,0%
<b>Thrombozytopenie</b>	<b>33</b>	28 84,8%	4 12,1%	3 9,1%	1 3,0%	0 0,0%	1 3,0%
<b>Anämie</b>	<b>36</b>	27 75,0%	8 22,2%	1 2,8%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%

## 4. Diskussion

Ziel der vorliegenden, multizentrischen Phase III Studie war es, die Wirksamkeit des Therapiekonzepts Cladribine plus Mitoxantron (CdM) im Vergleich zu einer Standardtherapie, in diesem Fall Mitoxantron plus Chlorambucil plus Prednison (MCP), zu untersuchen. Verglichen werden sollten hierbei in erster Linie Therapieergebnisse (Remissionen, Progresse), Überlebensdauer und Nebenwirkungsspektrum mit besonderem Augenmerk auf die Hämatotoxizität.

Erstmals untersucht wurde die Kombination von Cladribine mit Mitoxantron von Saven et. al. in einer Dosisfindungs-Studie. In dieser Studie wurde eine komplette Remissionsrate (CR) von 22 % erreicht [14]. Später wurden von verschiedenen Untersuchern Dosisreduktionen zur Verminderung von Nebenwirkungen bei gleichbleibender Wirkung vorgeschlagen. [82, 83]. Darauf basierend wurde zunächst in einer Phase II Studie die Wirksamkeit und Toxizität von Cladribine in Kombination mit Mitoxantron als Ersttherapie bzw. Therapie nach erstmaligem Rezidiv bei Patienten mit indolentem Non-Hodgkin Lymphom bzw. Mantelzelllymphom untersucht. [71] Da in dieser Studie mit einer Ansprechrate (komplette plus partielle Remissionen, ORR) von 90%, einer CR von 44% (auch bei Mantelzelllymphom) und einer mittleren Remissionsdauer von 25 Monaten sehr gute Ergebnisse erzielt werden konnten, lag der Vergleich dieses Therapieschemas mit einer Standardtherapie nahe. Auf Grund der guten Ergebnisse der Phase II Studie insbesondere auch bei den Patienten mit Mantelzelllymphom wurden mindestens vergleichbare Ergebnisse, sowie evtl. eine bessere Verträglichkeit als bei der Standardtherapie MCP erwartet.

Zum Vergleich wurde die Standardtherapie Mitoxantron plus Chlorambucil plus Prednison (MCP bzw. PmM) hinzugezogen, da sich dieses Schema in einer randomisierten Studie der Standardtherapie Cyclophosphamid plus Vincristin plus Prednison (COP) als überlegen erwiesen hatte [15].

Insgesamt erreichten in der Gruppe CdM 85,7% der Patienten eine Remission und 81 % im Therapiearm MCP. Davon hatten im Arm CdM 34,5 % eine CR und 51,2 % eine partielle Remission (PR). Im Arm MCP hatten 24,1 % eine CR und 57 % eine PR.

Keiner der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen konnte statistische Signifikanz aufweisen. Bezüglich CR und PR muss angemerkt werden, dass bei vielen Patienten abschließend leider keine Knochenmarkspunktion dokumentiert war, so dass nur von einer PR ausgegangen werden konnte, da für eine CR ein Knochenmarkbefall nach Beendigung der Therapie ausgeschlossen werden muss. Um die Ergebnisse des Arms CdM mit der oben genannten Phase II Studie vergleichen zu können, muss man isoliert die Ergebnisse der Patienten mit Ersttherapie CdM betrachten. Dies ist nötig, da in der vorliegenden Studie vortherafierte Patienten im Gegensatz zur Phase II Studie nicht eingeschlossen waren. In der Phase II Studie wurde bei den Patienten mit Ersttherapie eine CR von 38 % und eine PR von 50 % erreicht. Insgesamt entspricht dies einer Remissionsrate (ORR) von 88 %. Diese Werte konnten in der vorliegenden Studie reproduziert werden.

Schaut man sich die Ergebnisse der einzelnen Entitäten an, so stellt man fest, dass es bei den folliculären Lymphomen, den Marginalzonen Lymphomen und den Immunozytomen kaum einen Unterschied in der ORR in beiden Armen gibt. Einzig in der Gruppe der Mantelzelllymphome fällt ein deutlicher Unterschied von rund 25 % auf: Die Therapie mit CdM beendeten 77,78 % der Patienten mit einer CR oder PR, die Therapie mit MCP beendeten nur 52 % der Patienten mit einer CR oder PR. Leider war die Gruppe der Patienten mit Mantelzelllymphom zu klein, so dass diese Ergebnisse nicht repräsentativ sind. Dennoch kann man hier sicherlich eine Tendenz vermuten.

In keiner der verschiedenen ausgewerteten Überlebenskurven konnte in unserer Studie ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Der Median des Overall Survivals (OS) war zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht erreicht. Der zunächst ins Auge fallende scheinbare Unterschied im OS mit 51 % nach 71 Monaten in der Gruppe MCP und 64% nach 77 Monaten bei CdM erwies sich als statistisch nicht signifikant.

Das Event-Free-Survival (EFS) wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen auf, der Median lag in CdM bei 21 und in MCP bei 20 Monaten. Auch das progressionsfreie Überleben (PFS) war 26 Monaten (MCP) und 27 Monaten (CdM) nicht signifikant unterschiedlich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in Bezug auf Therapieergebnisse und Überleben die Therapie mit der Kombination CdM der Therapie mit MCP weder über- noch unterlegen war.

Der zweite große, zu prüfende Bereich der Studie war das Nebenwirkungsprofil. Hier sei zunächst erwähnt, dass die Dokumentation durch die einzelnen Studienzentren teilweise nicht vollständig war, so dass die Ergebnisse im Bereich Komplikationen und Infektionen nur bedingt aussagekräftig sind. Infektionen traten demnach relativ selten auf. Am häufigsten waren bakterielle Infektionen, die bei insgesamt 7,4 % auftraten. Die Verteilung war hierbei mit 8,3 % bei CdM und 6,3 % bei MCP relativ ausgeglichen. Als schwerste Infektion trat in jeweils drei Fällen eine Pneumonie auf. Zu einer Sepsis kam es in keinem Fall.

Als häufigste nicht-hämatologische Nebenwirkung wurde Emesis angegeben. Minimal häufiger mit 23,8 % gegenüber 13,9 % war diese Komplikation bei CdM. Nausea war die zweithäufigste Komplikation, hierbei war die Verteilung auf die beiden Arme mit 17,9 % versus 22,8 % beinahe ausgeglichen.

Die mit Abstand häufigste Nebenwirkung war eine Leukozytopenie Grad 3 + 4, die bei 81,7 % der Patienten unter CdM und bei 64,1 % unter MCP auftrat. Die Myelotoxizität ist auch aus Studien mit Cladribin als Einzelsubstanz bekannt. So hatten in einer Rezidivstudie mit Cladribin alleine 79 % der Patienten eine Neutropenie Grad 3 oder 4. Daneben wurden an nicht-hämatologischen Nebenwirkungen von 43 % der Patienten Fatigue und von 29 % Nausea angegeben [84].

Insgesamt kann man sagen, dass beide Therapieformen gut verträglich waren und wenig schwere Nebenwirkungen verursachten.

Zusammenfassend lieferten beide Therapien gute Ergebnisse bei akzeptablen Nebenwirkungen. Seit Initiierung der vorliegenden Studie wurde die Therapie der Non-Hodgkin Lymphome auf der Suche nach besseren und evtl. kurativen Therapieformen stetig weiterentwickelt und das Therapiespektrum um eine Vielzahl von Schemata erweitert. Insbesondere durch die Entwicklung des monoklonalen Antikörpers Rituximab wurden neue Perspektiven in der Lymphom-Therapie geschaffen. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob die in der Studie verwendeten Therapiekombinationen hinsichtlich des Therapieerfolgs, der Nebenwirkungen und des

Langzeitüberlebens mit neueren Kombinationen vergleichbar sind und weiterhin eine klinische Relevanz aufweisen.

In einer Studie von Forstpointer et. al wurde zu der Kombination Fludarabin (ein Cladribin-ähnliches Purinanalogen) plus Cyclophosphamid plus Mitoxantron (FCM) Rituximab addiert und der alleinigen Kombination von FCM gegenüber gestellt.[85] Bei der Studie handelte es sich um eine Rezidivstudie, so dass die Ergebnisse nur bedingt mit unserer Studie vergleichbar sind. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Vorteil des R-FCM Schemas, mit einer ORR von 79% (R-FCM) gegenüber 58 % (FCM). Das Ergebnis von R-FCM liegt im Bereich der ORR unserer Studie, wobei man berücksichtigen muss, dass es sich in der R-FCM-Studie rein um Patienten mit Rezidiv und sofern schlechterer Prognose im Hinblick auf ein Ansprechen der Therapie handelte. In zukünftigen Studien müsste geprüft werden, ob Rituximab in Kombination mit CdM oder MCP zu einer Verbesserung führt.

In einer anderen Studie von Nickenig et. al. wurde das neuere Standardschema Cyclophosphamid + Vincristin + Doxorubicin + Prednison (CHOP) mit MCP verglichen. Bei dieser Studie handelte es sich wie bei unserer Studie um Patienten ohne Vorbehandlung (Firstline-Therapie). [86] Mit einem Anteil an Patienten mit Mantelzelllymphom von 21 % (in unsere Studie 22 %) und einem Anteil von 67 % mit folliculärem Lymphom war auch das Patientenspektrum ähnlich aufgebaut. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten einen signifikanten Vorteil von CHOP gegenüber MCP im Bezug auf die ORR, auch bei den Mantelzelllymphomen. So erreichten von den Patienten mit folliculärem Lymphom 91 % eine CR oder PR und von den Patienten mit Mantelzelllymphom 87 %, im Gegensatz zu 82 % bzw. 73 % mit MCP. Die Ergebnisse von MCP waren somit durchaus mit unserer Studie vergleichbar. Ein Nachteil von CHOP gegenüber von MCP waren die häufigeren nicht-hämatologischen Nebenwirkungen. Interessant war, dass sich die exzellenten Ergebnisse dieser Studie nicht auf das Überleben auswirkten und keine der beiden Therapien Vorteile in den Bereichen OS PFS und EFS hatte, bzw. keine der Therapien die Prognose verbessern konnte. Dies lässt vermuten, dass mit den vorhandenen Chemotherapien in dieser Hinsicht die Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind und nur neuere Therapieformen wie Rituximab hier noch eine Verbesserung bringen können. In diese Richtung weist daher auch eine von Hiddemann et. al. durchgeführte Studie, die zu CHOP Rituximab addierte (R-CHOP) und dieses mit dem herkömmlichen CHOP verglich. [87] Diese

Studie erbrachte signifikant bessere Ergebnisse für R-CHOP gegenüber CHOP im Bereich ORR, aber auch OS, PFS und EFS. Daraus lässt sich folgern, dass Rituximab eine Prognoseverbesserung bewirkte. Die Nebenwirkungen waren in dieser Studie akzeptabel, die Addition von Rituximab führte jedoch zu einer geringfügigen Verschlechterung der hämatologischen Nebenwirkungsrate: 63 % der Patienten die R-CHOP bekamen litten unter einer Neutropenie Grad 3 oder 4, im Gegensatz zu 53 % im Arm CHOP. Da in die Studie nur Patienten mit folliculärem Lymphom eingeschlossen waren, bleibt offen, wie sich die Kombination R-CHOP auf Patienten mit Mantelzelllymphom auswirken würde. Gute Ergebnisse auch für die Patienten mit Mantelzelllymphom brachte eine von Rummel et. al durchgeführte Phase II Studie in der die neue Kombination Bendamustin-Rituximab (B-R) untersucht wurde. [88] Die Patienten mit Mantelzelllymphom machten hier einen Anteil von 25 % aus. Insgesamt wurde eine ORR von 90 % erreicht, 75 % bei Mantelzelllymphom. Das PFS war mit 24 Monaten (18 Monate bei Mantelzelllymphom) geringfügig schlechter als in unserer Studie, da es sich bei der Studie jedoch um Patienten mit Tumorrezidiv und somit schlechterer Prognose als in unserer Studie handelte, sind diese Ergebnisse trotzdem als ausgezeichnet zu interpretieren. Die Therapie B-R war außerdem wesentlich besser verträglich als CdM und MCP, bei nur geringfügigen nicht-hämatologischen Nebenwirkungen und nur 16 % Neutropenien Grad 3 oder 4.

### **Fazit:**

Die Therapiekombination CdM zeigte gegenüber MCP keinen Vorteil, jedoch zeigte sich auch kein Nachteil. Somit ist die Kombination durchaus als gleichwertig mit Standard-Chemotherapieformen wie MCP oder auch CHOP anzusehen und sollte daher als Reservetherapie betrachtet werden.

Die guten, jedoch leider nicht repräsentativen Ergebnisse bei Patienten mit Mantelzelllymphom könnten über einen neuen Therapieansatz bei dieser Patientengruppe nachdenken lassen. Mit Hinblick auf die guten Ergebnisse bei neueren Therapien, die sich des multiklonalen Antikörpers Rituximab bedienen, könnte beispielsweise eine Kombination von CdM mit Rituximab zur Therapie von Mantelzelllymphomen in Erwägung gezogen werden.

## 5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden, multizentrischen Studie war es, das Standardtherapieschema Mitoxantron-Chlorambucil-Prednison (MCP) mit der neueren Kombination Cladribin (2-CdA)-Mitoxantron (CdM) bezüglich Ansprechraten, Überlebensraten und Toxizität als firstline-Therapie bei Patienten mit niedrigmalignem Non-Hodgkin Lymphom zu vergleichen.

Es wurden insgesamt 178 Patienten in die Studie aufgenommen, 92 wurden zu CdM randomisiert und 86 zu MCP. Es gab 15 Dropouts.

Histologisch hatten 84 Patienten ein folliculäres Lymphom, 37 hatten ein Mantelzelllymphom, 28 ein Immunozytom und 14 ein Marginalzonenlymphom.

Die Patienten bekamen bis zu sechs Therapiezyklen. Im Arm CdM wurden an den Tagen 1-3 5 mg/m<sup>2</sup> Cladribin als Infusion verabreicht, sowie an Tag 1+2 8 mg/m<sup>2</sup> Mitoxantron als i. v. Bolus. Die Patienten die dem Arm MCP zugeordnet waren bekamen an den Tagen 1–5 3x 3mg/m<sup>2</sup> Chlorambucil per os, sowie einmal täglich 25 mg/m<sup>2</sup> Prednison per os. An Tag 1+2 wurde außerdem 8 mg/m<sup>2</sup> Mitoxantron als i. v. Bolus verabreicht.

Auf die Therapie mit MCP sprachen insgesamt 81 % der Patienten an (CR 24,1 %, PR 57 %). Die Therapie mit CdM hatte eine Remissionsrate von 85,7 % (CR 34,5 %, PR 51,2 %). Die Unterschiede waren nicht signifikant. Der Median des overall survival (OS) konnte nicht erreicht werden, in Arm CdM lag das OS nach 77 Monaten bei 64 %, im Arm MCP lag es nach 71 Monaten bei 51 %. Der Median des event-free survival lag bei MCP bei 20 Monaten und unter CdM bei 21 Monaten. Der Median des progression-free survival betrug 26 Monate bei MCP und 27 Monate bei CdM. Keiner dieser Unterschiede war signifikant.

Nicht-hämatologischen Nebenwirkungen gaben nur wenige Patienten an, diese waren hauptsächlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Alopezie. Häufigste hämatologische Nebenwirkung war eine Leukozytopenie. Bei CdM kam es in 81,7 % der Zyklen zu einer Leukozytopenie WHO Grad 3 oder 4, bei MCP in 64,1 % der Zyklen.



Die Ergebnisse zeigen, dass CdM gegenüber MCP keine Vorteile aufweist, jedoch auch keine Nachteile hat. Die evtl. bessere Wirkung bei Mantelzelllymphomen lässt sich Aufgrund der nicht-repräsentativen Größe dieser Gruppe nur vermuten.

## 6. Abstract

The objective of this multicenter-trial was to evaluate the response rate, overall survival, progression-free survival and toxicity of the therapy combination “Cladribine + Mitoxantrone” (CdM) comparing to the standard-combination “Mitoxantrone + Chlorambucil + Prednisone” (MCP) as a first-line therapy of patients with low-grade non-Hodgkin lymphoma.

A total of 178 patients were enrolled in the study, 92 were randomised for CdM and 86 for MCP. Eighty-four patients had follicular lymphoma, 37 had mantle cell lymphoma, 28 had immunocytoma and 14 had marginalzone lymphoma.

All patients received a maximum of six cycles of CdM or MCP. The CdM regimen consisted of Cladribine at a dose of 5mg/m<sup>2</sup> by intravenous infusion on days 1-3 and Mitoxantrone on days 1 and 2 administered by fast intravenous infusion at a dose of 8mg/m<sup>2</sup>. The MCP regimen consisted of Chlorambucil at a dose of 3 x 3mg/m<sup>2</sup> given orally on days 1-5, 25 mg/m<sup>2</sup> Prednisone as a daily oral dose and 8mg/m<sup>2</sup> Mitoxantrone on days 1 and 2 by fast intravenous infusion.

A total of 81% of all patients responded to the therapy with MCP. A complete remission (CR) was experienced by 24.1% and 57 % responded with partial remission (PR). In the CdM-group, the overall response rate (ORR) was 85.7% while 34.5% achieved complete remission and 51.2% responded with partial remission. The differences between both groups were not statistically significant. Similar results were obtained by analysing the histological subgroups. Only the patients with mantelcell lymphoma exhibited differences between CdM (ORR 77.8%) and MCP (ORR 52.6%). Unfortunately, this subgroup was too small to be truly representative.

The median of the overall survival has not yet been reached. Overall survival in the CdM-group was 64 % at 77 months and for MCP-arm the overall survival was 51% at 71 months. The median for event-free survival was 21 months after CdM and 20 months after MCP. The median for progression-free survival was 26 months with MCP and 27

months with CdM. None of the results revealed statistically significant differences between the therapy groups.

Non-haematological side effects were rare in both groups. They consisted of mild-to-moderate nausea, emesis, diarrhoea and alopecia. The major toxicity was myelosuppression. Leucopenia WHO-grade 3-4 occurring after 81.7% of CdM-cycles, compared with 64.1% following MCP-cycles.

The research findings did not reveal any advantages of CdM over MCP, nor did they reveal any distinct disadvantages. The seemingly more positive response of mantlecell lymphoma to CdM may only be assumed.

## 7. Literaturverzeichnis

- 1) Kay AC, Saven A, Carrera CJ, et al.  
2-Chlorodeoxyadenosine treatment of low-grade lymphomas.  
J Clin Oncol 10: 371-377, 1992
- 2) Hoffmann M, et. al.  
2-Chlorodeoxyadenosine is an active salvage therapy in advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma.  
J Clin Oncol 12: 788-792, 1994
- 3) Rondelli D, et al.  
2-Chlorodeoxyadenosine in the treatment of relapsed/refractory chronic lymphoproliferative disorders.  
Eur J Haematol, 58: 46-50, 1997
- 4) Dimopoulos MA, et al  
Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia resistant to standard therapy with 2-Chlorodeoxyadenosine: Identification of prognostic factors.  
Ann Oncol 6: 49-52, 1995
- 5) Saven A, et. al.  
2-Chlorodeoxyadenosine activity in patients with untreated, indolent non-Hodgkin's lymphoma.  
Blood 5: 1710-1716, 1995
- 6) Betticher DC, et. al.  
2-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) therapy in previously untreated patients with follicular stage III-IV non-Hodgkin's lymphoma.  
Ann Oncol 7: 793-799, 1996
- 7) Morton J, et al.

High response rates with short infusional 2-Chlorodeoxyadenosine in de novo and relapsed low-grade lymphoma.

Br J Haematol, 95: 110-115, 1996

- 8) Canfield VA, et al.  
2-Chlorodeoxyadenosine as initial therapy for advanced low grade lymphomas.  
Leuk Lymph 24: 335-339, 1997
- 9) Rummel M, Knuth A, Hossfeld D, Bergmann L, Hoelzer D, Mitrou PS.  
2-CdA in the treatment of previously untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas – Final results.  
Ann Oncol 9 (suppl 4): (abstr 517O), 107, 1998
- 10) Bajetta E, et al.  
Mitoxantrone: An active agent in refractory non- Hodgkin's lymphomas.  
Am J Clin Oncol 11: 100-103, 1988
- 11) Gams RA, et. al.  
Mitoxantrone in malignant lymphoma.  
Invest New Drugs 3: 219-222, 1985
- 12) Silver RT, et. al.  
Multicenter clinical trial on mitoxantrone in Non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease.  
J Clin Oncol 9: 754-761, 1991
- 13) Nissen NI, et al.  
High activity of daily-schedule mitoxantrone in newly diagnosed low-grade Non-Hodgkin's lymphoma: a 5-year follow-up.  
Semin Oncol 17 (Suppl. 10): 10-13, 1990
- 14) Saven et. al.

Cladribine and mitoxantrone dose escalation in non-Hodgkin's Lymphoma.  
J Clin Oncol 7: 2139-2144, 1996

- 15) Unterhalt M, et. al.  
Prednimustine, mitoxantrone (PmM) vs cyclophosphamide, vincristine, prednisone (COP) for the treatment of advanced low-grade non-Hodgkin's lymphoma.  
Leukemia 10: 836-843
- 16) Rummel MJ, Chow KU, Hoelzer D, Mitrou PS  
2-CdA plus Mitoxantrone in the treatment of low-grade Non-Hodgkin Lymphomas – preliminary results of a phase-II study.  
Ann Hematol 77 (Supp II), S150 (abstr 597), 1998
- 17) G. Herold und Mitarbeiter  
„Innere Medizin“ 2003 Kapitel: Hämatologie-Maligne Lymphome
- 18) Chiu BC, Weisenburger DD.  
An update of the epidemiology of non-Hodgkin's Lymphoma.  
Clin Lymphoma. 2003 Dec;4(3):161-8
- 19) [Dogan A.](#)  
Modern histological classification of low grade B-cell lymphomas.  
Best Pract Res Clin Haematol. 2005 Mar;18(1):11-26.
- 20) Sergio B., Cogliatti. Ulrico Schmid  
Who is WHO and what was REAL?  
Swiss Med wkly 2002;132:607-617
- 21) Uppenkamp M.

## Geschichtlicher Hintergrund der Klassifikation maligner Lymphome

- 22) Buchreihe des Tumorzentrums Rhein-Main, Hrsg. Prof. P. S. Mitrou  
„Non-Hodgkin-Lymphome“
- 23) Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up  
of newly diagnosed follicular lymphoma  
Annals of Oncology 16 (Supplement 1): i56–i57, 2005
- 24) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project.  
N Engl J Med. 1993;329:987
- 25) J. R. Anderson, J. O. Armitage & D. D. Weisenburger for the Non-Hodgkin's  
Lymphoma Classification Project  
Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distributions of the major  
subtypes differ by geographic locations.  
Annals of Oncology 9: 717-720, 1998
- 26) Weisenburger DD:  
Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: recent findings regarding an  
emerging epidemic.  
Ann Oncol. 1994;5 Suppl 1:19-24. Review.
- 27) Sapunar F, Catovsky D, Wotherspoon A, et al.  
Follicular lymphoma. A series of 11 patients with minimal or no treatment and  
long survival.  
Leuk Lymphoma. 2000 Mar;37(1-2):163-7.
- 28) Armitage JO, Weisenburger DD:  
New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the  
major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project.  
J Clin Oncol. 1998 Aug;16(8):2780-95.

- 29) Solal-Céligny P et. al.  
Follicular Lymphoma International Prognostic Index  
Blood. 2004;104:1258-1265
- 30) [Arcaini L](#) et. al.  
Correlation of the FLIPI score for follicular lymphoma with period of diagnosis  
and type of treatment  
Leukemia Research 30 (2006) 277–282
- 31) de Jong D et.al.  
Molecular Pathogenesis of Follicular Lymphoma: A Cross Talk of Genetic and  
Immunologic Factors  
J Clin Oncol. 2005 Sep 10;23(26):6358-63. Review
- 32) S.E.Coupland · F.E. Dallenbach · H. Stein  
Kleinzellige B-Zell-Lymphome: Differentialdiagnostische Leitlinien  
Pathologe 2000 · 21:147–161
- 33) Zukerberg LR, Medeiros LJ, Ferry JA, Harris NL  
Diffuse low-grade B-cell lymphomas.Four clinically distinct subtypes defined  
by a combination of morphologic and immunophenotypic features [see comm.]  
Am J Clin Pathol 100:373–385, 1993
- 34) Onizuka T, Moriyama M, Yamochi T et al  
CL-6 gene product, a 92- to 98-kD nuclear phosphoprotein, is highly expressed  
in germinal center B cells and their neoplastic counterparts.  
Blood 86:28–37, 1995
- 35) Chang K-C, Huang X, Medeiros LJ, et al:  
Germinal center-like versus undifferentiated stromal immunophenotypes in  
follicular lymphoma.  
J Pathol 201:404-412, 2003
- 36) Salles G., Coiffier B.



Histologic transformation in follicular lymphoma

Annals of Oncology 9: 803-805, 1998.

- 37) Bastion Y, Sebban C, Berger F et al. Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1587-94.
- 38) Tilly H, Rossi A, Stamatoullas A et al. Prognostic value of chromosomal abnormalities in follicular lymphoma. *Blood* 1994; 84:1043-9.
- 39) Yuen AR, Kamel OW, Halpern J et al. Long-term survival after histologic transformation of low-grade follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1726-33
- 40) A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 89:3909.
- 41) [Brittinger G](#), [Bartels H](#), [Common H](#), et al. Clinical and prognostic relevance of the Kiel classification of non-Hodgkin lymphomas results of a prospective multicenter study by the Kiel Lymphoma Study Group. [Hematol Oncol](#). 1984 Jul-Sep;2(3):269-306.
- 42) Dimopoulos, Meletios A.; Panayiotidis, et al. Waldenström's Macroglobulinemia: Clinical Features, Complications, and Management. *J Clin Oncol* 2000, 18:214-226
- 43) T Levine, A Pestronk, J Florence,

- Peripheral neuropathies in Waldenström's Macroglobulinaemia.  
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2006;77;224-228
- 44) Shinsuke Iida, Pulivarthi H. Rao, Palanisamy Nallasivam et al.  
The t(9; 14)(p13; q32) Chromosomal Translocation Associated With  
Lymphoplasmacytoid Lymphoma Involves the *PAX-5* Gene.  
Blood 1996; 88:4110–4117
- 45) [Owen RG](#), [Treon SP](#), [Al-Katib A](#)  
Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus  
panel recommendations from the Second International Workshop on  
Waldenström's Macroglobulinemia.  
Semin Oncol. 2003 Apr;30(2):110-5. Review.
- 46) E. Zucca, H. Stein & B. Coiffier *on behalf of the European Lymphoma Task  
Force*  
European Lymphoma Task Force (ELTF): Report of the workshop on Mantle  
Cell Lymphoma (MCL).  
Annals of Oncology 5: 507-511, 1994.
- 47) Jorge E. Romaguera, L. Jeffrey Medeiros, Frederick B. Hagemeister et al.  
Frequency of Gastrointestinal Involvement and Its Clinical Significance in  
Mantle Cell Lymphoma  
Cancer 2003; 97:586
- 48) Richard I. Fisher, Steve Dahlberg, et al.  
A Clinical Analysis of Two Indolent Lymphoma Entities: Mantle Cell  
Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma (Including the Mucosa-Associated  
Lymphoid Tissue and Monocytoid B-Cell Subcategories): A Southwest  
Oncology Group Study  
Blood, Vol 85, No 4 (February 15), 1995: pp 1075-1082

- 49) Yasushi Yatabe, Ritsuro Suzuki, Kensei Tobinai et al  
Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma.  
Blood. 2000;95:2253-2261
- 50) Rosso R, Neiman RS, Paulli M, Boveri E, Kindl S, Magrini U, Barosi G (1995)  
Splenic marginalzone cell lymphoma: report of an indolent variant without massive splenomegaly presumably representing an early phase of the disease.  
Hum Pathol 26:39–46
- 51) F.E. Dallenbach · S.E. Coupland · H. Stein  
Marginalzonenlymphome: extranodale vom MALT-Typ, nodale und splenische  
Pathologie 2000 · 21:162–177
- 52) Mulligan SP, Matutes E, Dearden C, Catovsky D  
Splenic lymphoma with villous lymphocytes: natural history and response to therapy in 50 cases.  
Br J Haematol 78:206–209
- 53) Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG.  
Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma.  
Lancet 1991; 338; 1175–1176.
- 54) Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M et al.  
Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas.  
J. Natl Cancer Inst. 2004; 96; 586–594.
- 55) Lecuit M, Abachin E, Martin A et al.

Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*.

N. Engl. J. Med. 2004; 350; 239–248.

- 56) E Campo, A Chott, M C Kinney, L Leoncini, C J L M Meijer, C S Papadimitriou, M A Piris, H Stein, S H Swerdlow.

Update on extranodal lymphomas. Conclusions of the Workshop held by the EAFP and the SH in Thessaloniki, Greece

Histopathology 2006, 48, 481–504.

- 57) Wotherspoon AC, Finn TM, Isaacson PG

Trisomy 3 in low-grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue.

Blood 85:2000–20

- 58) Dierlamm J, Baens M, Wlodarska I et al. (1999)

The apoptosis inhibitor gene API2 and a novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21) associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas.

Blood 93:3601–3609

- 59) Pileri SA, Milani M, Fraternali-Orcioni G, Sabattini E.

From the R.E.A.L. Classification to the upcoming WHO scheme: a step toward universal categorization of lymphoma entities?

*Ann Oncol* 1998; **9**: 607–612

- 60) J. Coffey, D. C. Hodgson, M. K. Gospodarowicz

Therapy of non-Hodgkin's lymphoma

*Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2003) 30 (Suppl. 1): S28–S36

- 61) Ralph J. Hauke, MD, and James O. Armitage, MD

Treatment of non-Hodgkin lymphoma  
Current Opinion in Oncology 2000, 12:412–418

- 62) Jane N. Winter, Randy D. Gascoyne, and Koen Van Besien  
Low-Grade Lymphoma  
Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004;:203-20. Review
- 63) Stefano Sacchi et. al.  
Treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma with anti CD 20 monoclonal antibody Rituximab.  
Critical Reviews in Oncology:Hematology 37 (2001) 13–25
- 64) Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al.  
Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule.  
Blood. 2004;103:4416-4423.
- 65) Czuczman M, Grillo-Lopez AJ, LoBuglio AI, et al.  
Patients with low-grade NHL treated with rituximab and CHOP experience prolonged clinical and molecular remission.  
Blood. 2003;102:411a.
- 66) Seto S, Carrera CJ, Kubota M, et al.  
Mechanism of deoxyadenosine and 2-chlorodeoxyadenosinetoxicity to non-dividing human lymphocytes.  
J Clin Invest 1985; 75: 377-383.
- 67) Robertson LE, Chubb S, Meyn RE, et al.  
Induction of apoptotic cell death in chronic lymphocytic leukaemia by 2 chloro-2'-deoxyadenosine and 9-b-D-arabinosyl-2-fluoroadenine.  
Blood 1993; 81:143-150.

- 68) Zinzani PL  
Non-Hodgkin's lymphoma: the evolving role of purine analogues.  
Best Pract Res Clin Haematol. 2002 Sep;15(3):505-16.
- 69) Koehl V, Li L, Nowak B, et al.  
Fludarabine and cyclophosphamide: synergistic cytotoxicity associated with inhibition of interstrand cross-link removal.  
Proc Am Ass Cancer Res 1997; 38: 2
- 70) Tefferi A, Witzig TE, Reid JM, et al.  
Phase I study of combined 2-chlorodeoxyadenosine and chlorambucil in chronic lymphoid leukemia and low-grade lymphoma.  
J Clin Oncol 1994; 12:569-574.
- 71) [Rummel MJ](#) et. al.  
Reduced-dose cladribine (2-CdA) plus mitoxantrone is effective in the treatment of mantle-cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma.  
[Eur J Cancer](#). 2002 Sep;38(13):1739-46
- 72) [Hickish T](#), [Serafinowski P](#) et. al.  
2'-Chlorodeoxyadenosine: evaluation of a novel predominantly lymphocyte selective agent in lymphoid malignancies.  
[Br J Cancer](#). 1993 Jan;67(1):139-43
- 73) Richard J. White and Frederick E. Durr  
Development of mitoxantrone  
Investigational New Drugs 3, 85-93 (1985)
- 74) Wallace RE, Murdock KC, Angier RB et al.

Activity of a novel anthracenedione, 1,4-dihydroxy-5,8-bis(((2-[(2-hydroxyethyl) amino]ethyl)amino))-9,10-anthracenedione dihydrochloride, against experimental tumors in mice.  
Cancer Res 1979;39:1570–1574.

- 75) Bowden GT, Peng Y-M, Alberts DS: Comparative molecular pharmacology of the anthracene anticancer drugs bisantrene and mitoxantrone (Abstract 1171).  
Proc Am Assoc Cancer Res 75, 1984
- 76) Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A et al.  
Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma.  
J Clin Oncol 2004;22:2654–2661).
- 77) [Di Bella N](#), [Reynolds C](#), [Faragher D](#), [Muscato J](#), [Boehm KA](#), [Asmar L](#).  
An open-label pilot study of pentostatin, mitoxantrone, and rituximab in patients with previously untreated, Stage III or IV, low-grade non-Hodgkin lymphoma.  
[Cancer](#). 2005 Mar 1;103(5):978-84.
- 78) [Avilés A](#), [Neri N](#), [Nambo JM](#), [Huerta-Guzman J](#), [Talavera A](#), [Cleto S](#).  
Late cardiac toxicity secondary to treatment in Hodgkin's disease. A study comparing doxorubicin, epirubicin and mitoxantrone in combined therapy.  
[Leuk Lymphoma](#). 2005 Jul;46(7):1023-8
- 79) Ezdlini EZ, Stutzman L. (1965)  
Chlorambucil therapy for lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia.  
Journal of the American Medical Association, 191, 100 – 106.
- 80) Nicolle A, Proctor SJ, Summerfield JP  
High Dose Chlorambucil in the Treatment of Lymphoid Malignancies.  
Leukemia & Lymphoma, February 2004 Vol. 45 (2), pp. 271–275

- 81) Begleiter, A., Mowat, M., Israels, L.G. and Johnston, J.B. (1996)  
Chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia: mechanism of action.  
*Leukemia and Lymphoma*, 12, 187 – 201.
- 82) Betticher DC, von Rohr A, Ratschiller D, et al.  
Fewer infections, but maintained antitumor activity with lower-dose versus  
standard-dose cladribine in pretreated low-grade non-Hodgkin's lymphoma.  
*J Clin Oncol*. 1998;16:850-858.
- 83) Betticher DC, Ratschiller D, Hsu Schmitz SF, et al.  
Reduced dose of subcutaneous cladribine induces identical response rates but  
decreased toxicity in pretreated chronic lymphocytic leukaemia: Swiss Group for  
Clinical Cancer Research (SAKK).  
*Ann Oncol*. 1998;9:721-726
- 84) [Tulpule A](#) et. al.  
Cladribine in the treatment of advanced relapsed or refractory low and  
intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma.  
[Cancer](#). 1998 Dec 1;83(11):2370-6.
- 85) [Forstpointner R](#), et. al.  
The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide,  
mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs  
survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and  
refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective  
randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group.  
*Blood*. 2004 Nov 15;104(10):3064-71. Epub 2004 Jul 29.
- 86) Nickenig C, et. al.



Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low- Grade Lymphoma Study Group.

[Cancer](#). 2006 Sep 1;107(5):1014-22

87) Hiddemann W. et. al.

Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group.

Blood. 2005 Dec 1;106(12):3725-32. Epub 2005 Aug 25.

88) Rummel M. et. al.

Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma.

J Clin Oncol. 2005 May 20;23(15):3383-9.

## **8. Danksagung**

### **Danken möchte ich...**

...PD Dr. med. Matthias Rummel für die Überlassung der Arbeit und die kompetente Betreuung und Anleitung.

...Ingeborg Dietz und Katrin Rosen für die Unterstützung bei der Datenerhebung, die gute Laune und die nette Arbeitsatmosphäre.

...meiner immer hilfsbereiten Mitstreiterin Katrin Kosbab für die Freundschaft und den Spaß, den wir nicht nur bei der Dr.-Arbeit hatten.

...meinen Eltern, meinem Bruder und dem Rest der Familie die mir die Grundlagen für diese Arbeit und für vieles mehr mit auf den Weg gegeben haben und die mich immer bei Allem unterstützen.

...meinem Mann Shay für die liebevolle Unterstützung und die wertvollen Tipps und Tricks am Computer.

...meiner israelischen Familie, die mich immer wieder zum Schreiben motiviert und in intensiven Arbeitsphasen insbesondere für die kulinarische Verpflegung gesorgt hat.

## **Schriftliche Erklärung**

Ich erkläre, daß ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

### **Randomisierter Vergleich der beiden Therapiekombinationen Mitoxantron-Chlorambucil-Prednison und Cladribin (2-CdA)-Mitoxantron zur Behandlung von indolenten Lymphomen**

in der Klinik für Hämatologie

unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. Mathias Rummel

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Frankfurt, den 15. Juli 2009