

**THERAPIE VON KEIMZENTRUMSLYMPHOMEN  
(CENTROBLASTISCH-CENTROCYTISCHEN L.), MANTELZELL-  
LYMPHOMEN (CENTROZYTISCHEN L.) UND  
LYMPHOPLASMOCYTISCHEN LYMPHOMEN  
IN FORTGESCHRITTENEN STADIEN**

**Prospektiv randomisierte Prüfung des kurativen Potentials von  
myeloablativer Radio-Chemotherapie mit peripherer  
Stammzelltransplantation im Vergleich zu konventioneller  
Erhaltungstherapie mit Interferon alpha nach initialer zytoreduktiver  
Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison  
(CHOP) versus CHOP + Anti-CD 20 (Rituximab)**

**und**

**Prospektiv randomisierte Prüfung einer intensivierten, kontinuierlichen  
versus konventionellen intermittierenden Erhaltungstherapie mit  
Interferon alpha bei nicht für die Hochdosis-Therapie qualifizierenden  
Patienten**

**Studienleitung:**

Prof. Dr. W. Hiddemann  
Dr. M. Unterhalt

Klinikum Großhadern  
Med. Klinik III  
- Studienzentrale –  
Tegernseer Landstr. 243  
81549 München

Tel.: 089-6995-83-0 /-10 /-11  
Fax: 089-6995-83-12  
E-Mail:  
studyce@med3.med.uni-muenchen.de

**Studienkoordination:**

Dr. M. Dreyling  
Dr. R. Forstpointner  
Dr. W. Hollburg

Klinikum Großhadern  
Med. Klinik III  
Marchioninstr.15  
81366 München

Tel.: 089-7095-0  
E-Mail:  
Martin.Dreyling@med3.med.uni-muenchen.de  
Roswitha.Forstpointner@med3.med.uni-muenchen.de  
Wiebcke.Hollburg@med3.med.uni-muenchen.de

**Statistische Betreuung:**

Dr. M. Unterhalt  
Klinikum Großhadern  
Med. Klinik III  
Tegernseer Landstr. 243  
1549 München

Dr. A. Heinecke  
Institut für Medizinische  
Informatik und Biomathematik  
Universität Münster  
Domagkstr. 9  
48149 Münster

**Studiensekretariat und Randomisation:**

- Studienzentrale -  
Tegernseer Landstraße 243  
81549 München

Tel.: 089-6995-83-0 /-10 /-11  
Fax: 089-6995-83-12  
E-Mail: studyce@med3.med.uni-muenchen.de

## **Referenzpathologie:**

Histologische Reevaluation von diagnostischem Lymphknotenmaterial durch eines der aufgelisteten Referenzzentren bei Diagnosestellung:

Prof. Dr. A. C. Feller  
Institut für Pathologie  
Universitätsklinik  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

Prof. Dr. M. Hansmann  
Institut für Pathologie  
Universität Frankfurt  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt

Prof. Dr. P. Möller  
Abteilung f. Pathologie  
Universität Ulm  
Albert-Einstein-Allee 11  
89081 Ulm

Prof. Dr. K. Müller-Hermelink  
Institut für Pathologie  
Universität Würzburg  
Josef-Schneider-Straße 2  
97080 Würzburg

Prof. Dr. R. Parwaresch  
Dr. M. Tiemann  
Lymphknotenregister der  
Deutschen Gesellschaft  
für Pathologie im Institut  
für Hämatopathologie  
Universität Kiel  
Niemannsweg 11  
24105 Kiel

Prof. Dr. H. Stein  
Pathologisches Institut  
Univ.-Klinikum  
Benjamin Franklin  
Freie Universität Berlin  
Hindenburgdamm 30  
12203 Berlin

## **Studienziele:**

- prospektiv randomisierte Prüfung des kurativen Potentials von myeloablativer Radio-Chemotherapie mit peripherer Stammzelltransplantation im Vergleich zu konventioneller Erhaltungstherapie mit Interferon alpha nach initialer zytoreduktiver Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon (CHOP) versus CHOP plus Anti-CD20 (Rituximab)
- prospektiv randomisierte Prüfung einer intensivierten, kontinuierlichen versus konventionellen intermittierenden Erhaltungstherapie mit Interferon alpha bei nicht für die Hochdosis qualifizierenden Patienten

## **Patientenkollektiv und Einschlusskriterien:**

- therapiebedürftige Patienten mit Lymphomen in den Stadien III und IV folgender histologischer Subtypen nach der WHO-Klassifikation (Kiel-Klassifikation):
  - Follikuläres Keimzentrumslymphom (CB/CC-Lymphom)
  - Lymphoplasmozytisches Lymphom (lymphoplasmocytisches Immunozytom)
  - B-CLL mit plasmocytöider Differenzierung (lymphoplasmocytoides Immunocytom)
- Therapiebedürftigkeit ist gegeben bei:
  - B-Symptomatik
  - hämatopoetischer Insuffizienz (Granulozytopenie < 1.500/ul, Anämie mit Hb < 10 g/dl, Thrombozytopenie < 100.000/ul)
  - objektivierbarer Tumorprogredienz (> 50 % Zunahme der Summe der Produkte der beiden größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser der meßbaren Lymphommanifestationen innerhalb eines halben Jahres)
  - "bulky disease" (Mediastinal-Tumor-Größe > 7.5 cm, sonstige Lymphome > 5 cm)
  - Vorliegen eines durch Paraproteine verursachten Hyperviskositätssyndroms
  - Tumorbedingter Kompression eines lebenswichtigen Organs
- Patienten mit Mantelzell-Lymphom (centrocytisches Lymphom) im Stadium III oder IV; wegen des aggressiveren Verlaufs besteht bei dieser histologischen Entität immer die Indikation zur Therapie.
- Alter  $\geq$  18 Jahre
- fehlende Möglichkeit einer primär kurativen Strahlentherapie; für eine kurative Strahlentherapie qualifizieren im Stadium III nur Patienten mit follikulärem Lymphom und kleiner Tumormasse (alle Lymphome <10 cm, maximal 4 befallene Lymphknotenregionen, auf einer Seite des Zwerchfells nur eine befallene Region, kein Milzbefall und kein extranodaler Befall).

## **Behandlungsplan:**

Patienten jeder Altersgruppe werden initial randomisiert für eine zytoreduktive Chemotherapie mit CHOP versus CHOP und Anti-CD 20 (Rituximab).

Zu Therapiebeginn, spätestens jedoch nach zwei initialen Chemotherapiezyklen ist zu entscheiden, ob der Patient für eine Intensivierung mit myeloablativer Radio-Chemotherapie und Stammzelltransplantation nach Erreichen einer Remission qualifiziert. Diese Stratifikation ist Grundlage des weiteren Studien- und Therapieverlaufs.

- **Patienten < 60 Jahre, die für eine Intensivierung und myeloablative Radio-Chemotherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation qualifizieren:**

1. Randomisation nach 2 Chemotherapiekursen für Intensivierung und myeloablative Radio-Chemotherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation oder Standard-Erhaltungstherapie mit Interferon alpha
2. Komplettierung der initialen zytoreduktiven Chemotherapie mit CHOP +/- Anti-CD 20 über insgesamt 4 (bei Erreichen einer kompletten Remission) oder 6 Kurse
3. Anschließende Therapie entsprechend der Randomisation mit Intensivierung und Stammzelltransplantation und anschließender myeloablativer Radio-Chemotherapie mit Stammzellretransfusion oder Konsolidierungstherapie mit zwei weiteren Zyklen CHOP +/- Anti-CD 20 und anschließender Interferon-alpha Erhaltungstherapie

- **Patienten ≥ 60 Jahre und jüngere Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Intensivierung und/oder myeloablative Radio-Chemotherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation**

1. Initiale zytoreduktive Chemotherapie mit CHOP +/- Anti-CD 20 über insgesamt 6 (bei Erreichen einer kompletten Remission nach 4 Kursen) oder 8 Zyklen
2. Bei Erreichen einer CR oder PR zweite Randomisation für die Erhaltungstherapie mit Interferon alpha 5 Mill. Einheiten 3 x pro Woche versus 3 Mill. Einheiten täglich

## Behandlungsschemata für die initiale zytoreduktive Therapie

- **CHOP-Schema:**

Adriamycin	50 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Tag 1
Vincristin	1.4 mg/m <sup>2</sup> i.v. (maximal 2.0 mg absolut)	Tag 1
Prednison	100 mg/m <sup>2</sup> per os	Tag 1 – 5
Uromitexan	300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0, 4 und 8 Stunden nach Cyclophosphamid)	Tag 1

Wiederholung alle 3 Wochen

- **Anti-CD20 (Rituximab) Behandlung:**

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	1. Zyklus 1 bis 2 Tage vor der CHOP Therapie ab 2. Zyklus Tag 1
-----------	-----------------------	---

- **Prämedikation 30 bis 60 Minuten vor der Antikörpergabe:**

Paracetamol	1000 mg p.o.
Fenestil	1 Amp. i.v.
Prednison	100 mg p.o.

## Behandlungsschemata für die Therapie in Remission

- **Intensivierte Chemotherapie und Stammzellseparation:**

Die intensivierte Chemotherapie mit Dexa-BEAM soll innerhalb von 4 bis 8 Wochen nach Abschluß der initialen zytoreduktiven Therapie mit CHOP +/- Anti-CD20 erfolgen.

- **Dexa-BEAM Schema:**

Dexamethason	3 x 8 mg p.o.	Tag 1 - 10
BCNU	60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (30 min)	Tag 2
Melphalan	20 mg/m <sup>2</sup> i.v. (5 min)	Tag 3
Etoposid	75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (30 min)	Tage 4, 5, 6, 7
Ara-C	2 x 100mg/m <sup>2</sup> i.v. (30 min) im Abstand von 12 Stunden	Tage 4, 5, 6, 7
G-CSF	5-10 µg/kg	Tag 8 bis zur Leukapherese

- **Meloablative Radio-Chemotherapie mit peripherer Stammzelltransplantation:**

Die myeloablative Radio-Chemotherapie mit peripherer Stammzelltransplantation soll innerhalb von zwei Monaten nach Abschluß der intensivierten Chemotherapie mit Stammzellgewinnung durchgeführt werden.

**Voraussetzungen:**

- anhaltende komplette bzw. partielle Remission des Lymphoms
- Asservation von  $2,5 - 4,0 \times 10^6/\text{kg}$  Körpergewicht CD 34<sup>+</sup> Stammzellen zur Transplantation und als "Back-up"
- keine Kontraindikationen gegen das konzipierte Therapiekonzept

**Durchführung:**

- fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit 12 Gy an den Tagen -6 bis -4
- Cyclophosphamid 60mg/kg pro Tag an den Tagen -3 und -2,
- Stammzell-Retransfusion Tag 0 ( $2,0 - 2,5 \times 10^6/\text{kg}$  KG CD 34<sup>+</sup> Zellen)
- G-CSF 5 µg/kg ab Tag 1 tägl., bis Leukozyten  $> 1000/\text{m}^3$

- **Erhaltungstherapie mit Interferon alpha:**

- Konventionelle, intermittierende Erhaltungstherapie mit Interferon alpha:  
Anfangsdosis: 3 x 5 Mill. IE absolut pro Woche  
Dosisreduktion: In Abhängigkeit von therapieassoziierten Nebenwirkungen
- Intensivierte kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Interferon alpha:  
Anfangsdosis: 3 Mill. IE absolut täglich  
Dosisreduktion: In Abhängigkeit von therapieassoziierten Nebenwirkungen