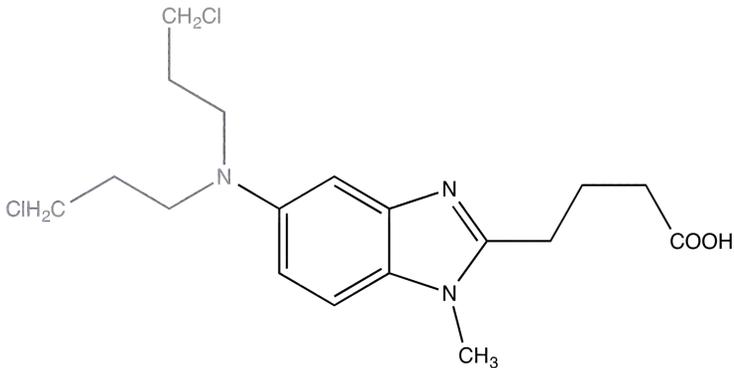


# Aline Tenzer

---

Zweitneoplasien, insbesondere hämatologische Neoplasien wie Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie, im Rahmen von Bendamustin-haltigen Therapien innerhalb der StiL-Studien



INAUGURALDISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Doktors der Medizin**  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2013

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2013

© 2013 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen

Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

**Zweitneoplasien, insbesondere hämatologische Neoplasien wie  
Myelodysplastisches Syndrom und Akute myeloische Leukämie,  
im Rahmen von Bendamustin-haltigen Therapien innerhalb der  
StiL-Studien**

**INAUGURALDISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

**Aline Tenzer**

aus Bensheim

Gießen 2012

Aus der Medizinischen Klinik für Hämatologie und Onkologie

Unter Leitung von Prof. Dr. med. M. J. Rummel

Gutachter: Prof. Dr. med. M. Rummel

Gutachter: Prof. Dr. med. S. Gattenlöhner

Tag der Disputation: 16.07.2013

## *Inhaltsverzeichnis*

Einleitung.....	1
Fragestellung der Arbeit:.....	1
Primärziel:.....	1
Sekundärziel: .....	1
Untersuchungsdesign:.....	1
Zweitneoplasien als Spätfolgen zytotoxischer Therapien:.....	2
Myelodysplastische Syndrome.....	6
Definition.....	6
Epidemiologie.....	6
Ätiologie .....	7
Pathogenese.....	7
Symptome .....	8
Diagnostik.....	9
Einteilung.....	11
Therapieoptionen.....	14
Prognose.....	16
Bendamustin .....	18
Geschichtlicher Hintergrund .....	18
Chemische und physikalische Eigenschaften Bendamustins .....	18
Wirkungsmechanismus und Effektivität.....	19
Nebenwirkungen und Toxizität .....	20
Patienten und Methoden .....	22
Patientenzahl und Zeitplan .....	22
Einschlusskriterien.....	23
Ausschlusskriterien.....	24
Behandlungsschemata .....	25

Evaluation von Zweitneoplasien .....	28
Ergebnisse .....	29
Zweit-NPL nach R-Bendamustin als Primärtherapie innerhalb der NHL 1-Studie .....	33
Zweit-NPL nach R-CHOP als Primärtherapie innerhalb der NHL 1-Studie.....	41
Zweit-NPL nach R-Bendamustin als Rezidivtherapie innerhalb der NHL 2-Studie.....	50
Zweit-NPL nach R-Fludarabin als Rezidivtherapie innerhalb der NHL 2-Studie.....	58
Zweit-NPL nach R-Bendamustin als Primär- oder Rezidivtherapie innerhalb der NHL 6-Studie bei älteren Patienten über 75 Jahren oder Patienten mit Komorbiditäten.....	67
Diskussion.....	73
Zusammenfassung.....	93
Summary .....	95
Abkürzungsverzeichnis.....	97
Tabellenverzeichnis.....	99
Abbildungsverzeichnis.....	100
Literaturverzeichnis.....	103
Eidesstattliche Erklärung.....	111
Danksagung .....	112

# **Einleitung**

## ***Fragestellung der Arbeit:***

Die vorliegende Arbeit untersucht die Rate an Zweit-Neoplasien (Zweit-NPL) nach Bendamustin-haltigen Therapien innerhalb der Studien NHL 1, NHL 2 und NHL 6 der Studiengruppe für indolente Lymphome (StiL).

Folgende Fragen stehen im Vordergrund:

## **Primärziel:**

Primärziel ist die Erfassung der Rate an Zweit-NPL, insbesondere das Auftreten hämatologischer Zweit-NPL wie Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und Akute myeloische Leukämie (AML) nach Studientherapie mit Rituximab (R)-Bendamustin als Primär- oder Rezidivtherapie innerhalb der StiL-Studien NHL 1, NHL 2 und NHL 6.

## **Sekundärziel:**

Sekundärziel ist der Vergleich der Zweit-NPL-Rate nach R-Bendamustin mit der Rate bei den anderen StiL-Studienprotokollen der NHL 1- und NHL 2-Studie mit R-CHOP und R-Fludarabin als Studientherapie.

## **Untersuchungsdesign:**

Es handelt sich um eine prospektive multizentrische Untersuchung an Patienten aus drei Studien mit niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), die in der NHL 1-Studie R-Bendamustin oder R-CHOP als Primärtherapie, in der NHL 2-Studie R-Bendamustin oder R-Fludarabin als Rezidivtherapie und in der NHL 6-Studie R-Bendamustin als Primär- oder Rezidivtherapie erhalten haben.

## ***Zweitneoplasien als Spätfolgen zytotoxischer Therapien:***

Da vor allem im letzten Jahrzehnt durch Verbesserung der Therapiemöglichkeiten von NHL mehr Remissionen und verbessertes Überleben erreicht werden konnten,<sup>1,2</sup> gewinnen Spätfolgen der zytotoxischen Therapien zunehmend an Bedeutung.<sup>3-8</sup>

Denn Zytostatika wirken leider nicht nur selektiv gegen maligne Zellen einer Lymphom-Erkrankung oder eines soliden Tumors, sondern schädigen auch gesundes, sich schnell teilendes Gewebe was zu vielen unerwünschten Nebenwirkungen wie Alopezie, Übelkeit, Erbrechen und Sterilität führen kann. Eine negative Langzeitkonsequenz der Behandlung mit Chemotherapie ist ihre kanzerogene Wirkung, denn einige Jahre nach Therapieabschluss können vor allem hämatologische sowie auch solide Zweit-NPL entstehen.<sup>3,6,9-21</sup> Nach Literaturdaten der letzten Jahre erkranken bis zu 10 % der NHL-Patienten nach Behandlung mit Standard-Chemotherapie-Protokollen in Hochdosis sowie herkömmlicher Dosis innerhalb von zehn Jahren nach Therapieabschluss an einem sekundären MDS oder einer AML,<sup>9</sup> wobei die höchste Inzidenz nach vier bis sechs Jahren beobachtet wird.<sup>5</sup> Die kürzesten Latenzzeiten mit nur ein bis drei Jahren nach Beginn einer zytotoxischen Therapie wurden nach Topoisomerase-2-Inhibitoren beobachtet,<sup>5,11</sup> wohingegen Zweit-NPL nach Radiotherapie-Exposition deutlich später, 15 bis 20 Jahre nach Therapiebeginn, auftreten.<sup>5</sup>

Besonders häufig handelt es sich bei den durch zytotoxische Therapie verursachten Zweit-NPL um hämatologische Zweit-NPL, insbesondere MDS, die in eine AML übergehen können, aber auch Hodgkin-Lymphome.<sup>3,5,7,16,22-24</sup> Akute lymphatische Leukämien (ALL) treten sehr viel seltener auf.<sup>16,17</sup>

Therapieinduzierte sekundäre MDS haben eine schlechtere Prognose als primäre MDS.<sup>25</sup> Die Patienten weisen nämlich meist einen veränderten komplexen Karyotyp auf; nur 10-15 % der sekundären MDS-Fälle haben einen normalen Karyotyp.<sup>24</sup> Häufig findet man Verluste oder Deletionen der Chromosomen 5 und/oder 7, welche besonders charakteristisch für therapieinduzierte MDS durch Alkylantien sind.<sup>17,24</sup> Neben diesen zytogenetischen Veränderungen kommen außerdem häufig balancierte Translokationen auf 11q23 und 21q22 vor, die wiederum typisch für eine vorausgegangene Therapie mit

Topoisomerase-Inhibitoren sind.<sup>23,10</sup> Die mit dieser Substanzgruppe assoziierten MDS verlaufen meist ohne präleukämische Phase; die meisten Patienten haben bei Diagnose oft schon eine manifeste AML statt eines MDS.<sup>10</sup>

Was die soliden Zweit-NPL betrifft, handelt es sich vorwiegend um urogenitale Tumoren wie Blasen-Karzinome (-Ca),<sup>3,4</sup> aber auch Bronchial-Ca,<sup>3,4,7,15,22</sup> gastrointestinale Tumoren wie Kolon-Ca,<sup>4,7,22</sup> sowie Mamma-Ca<sup>4,7,8</sup> und Prostata-Ca.<sup>4,8</sup>

Einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten von Zweit-NPL, insbesondere MDS und AML ist die Behandlung mit Alkylantien und Topoisomerase-2-Inhibitoren, seltener können aber auch Purinanaloga, Anthrazykline sowie Nitrosoharnstoffe Auslöser sein.<sup>4,9,10,16,22-24,26-28</sup> Hierbei sind Dauer, Anzahl der Zyklen und kumulative Dosis der Chemotherapie-Behandlungen von Bedeutung: je mehr Therapien, je höher die Dosis der Substanzen und je länger die Patienten mit diesen behandelt wurden, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit ein MDS oder eine solide Zweit-NPL zu entwickeln.<sup>5,9,22,23,26,27</sup>

Neben der Chemotherapie selbst scheint auch die zusätzliche Medikation mit nicht chemotherapeutischen Agenzien innerhalb der Therapieschemata sowohl unabhängig als auch durch Interaktion mit den zytotoxischen Substanzen Einfluss auf das Risiko für Zweit-NPL zu haben, wobei die Studienlage hierzu inkonsistent ist.<sup>12,16,21</sup> Während Le Deley et al bei Mamma-Ca ein erhöhtes Risiko bei zusätzlicher Gabe von Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie beobachteten,<sup>12</sup> konnten Patt et al dies bei älteren Patientinnen mit im Median 75,6 Jahren mit Mamma-Ca nicht bestätigen.<sup>21</sup>

Auch die Radiotherapie spielt als Risikofaktor hinsichtlich der Induktion von Zweit-NPL eine Rolle, wobei das Risiko für Zweit-NPL wie MDS und AML nach alleiniger Radiotherapie geringer als nach intensiver Chemotherapie oder in Kombination mit dieser ist.<sup>7,13,24,26</sup> Das relative Risiko für Zweit-NPL nach alleiniger Radiotherapie ohne Chemotherapie ist vierfach erhöht, wohingegen es bei kombinierter Radio- und Chemotherapie sechsfach erhöht ist.<sup>13</sup> Wie auch bei Chemotherapie hängt das Risiko von Dosis, Intensität, Dauer der Bestrahlung sowie Größe des Bestrahlungsfeldes ab.<sup>9,13,14</sup> Radiotherapie verursacht vor allem gehäuft solide Tumoren

als Zweit-NPL, welche bevorzugt in den bestrahlten Körperbereichen oder nahe der bestrahlten Körperbereiche auftreten.<sup>5</sup>

Was das Risiko für Zweit-NPL nach autologer Transplantation betrifft, ist es schwierig zu differenzieren, inwiefern die betroffenen Patienten aufgrund der schon vor der Stammzell-Kollektion erheblichen Vorschädigung des Knochenmarks infolge intensiver Vortherapien mit Radio- und Chemotherapie oder infolge von Therapiekomponenten des Transplantationsprozedere selbst an einem sekundären MDS, einer AML oder anderen Zweit-NPL erkranken.<sup>6,17,18,10,29</sup> Untersuchungen an transplantierten Patienten, die ein MDS oder eine AML entwickelt haben, zeigen, dass schon vor Stammzelltransplantation im kryokonservierten Knochenmark spezifische zytogenetische Veränderungen wie sie nach Alkylantien- und Topoisomerase-Inhibitor-Therapie charakteristisch sind, existierten.<sup>30,31</sup> Das Transplantationsregime selbst scheint folglich nicht allein verantwortlich für sekundäre MDS nach Transplantation zu sein, wobei durch die Hochdosis-Therapie mit Radio- und Chemotherapie ebenfalls chromosomale Schäden induziert werden und es nach Stammzellgabe zu einer beträchtlichen Zellproliferation kommt, wodurch wiederum die Expansion zuvor geschädigter Stammzellen gefördert wird.<sup>6</sup>

Neben den verschiedenen direkt die zytotoxische Therapie betreffenden Faktoren, haben auch patientenbezogene Faktoren Einfluss auf das Zweit-NPL-Risiko.<sup>9</sup> Dabei handelt es sich um Alter, Geschlecht, Umweltfaktoren, Rauchen, behandelte Lymphomentität sowie individuelle Empfindlichkeit auf verschiedene Noxen aufgrund von genetischen Polymorphismus bei Medikamentenmetabolismus und DNA-Reparaturmechanismen.<sup>3,5,7,9,16,22,10</sup>

Was das Geschlecht als Einflussfaktor betrifft, so wird in Studien häufig berichtet, dass Männer ein höheres Risiko für das Auftreten von Zweit-NPL aufweisen als Frauen.<sup>3-5,7,22</sup>

Follikuläre Lymphome scheinen im Vergleich zu anderen Lymphomentitäten stärker prädisponierend für das spätere Auftreten von Zweit-NPL, insbesondere für solide Zweit-NPL zu sein, was mit der Prognose dieser Lymphome zusammenhängt, da sie meist mit längerer Überlebenszeit assoziiert sind.<sup>8</sup>

NHL-Patienten mit Zigarettenkonsum von mehr als zehn pack years haben nach Radio- und Chemotherapie mit Alkylantien ein 49-fach erhöhtes Risiko sekundär an einem Bronchial-Ca zu erkranken, wohingegen das Risiko bei Nichtrauchern mit gleicher Therapie nur siebenfach erhöht ist.<sup>15</sup>

Was den Risikofaktor Alter betrifft ist die Studienlage kontrovers.<sup>26</sup> Einerseits gibt es in der Literatur Daten die für ein höheres Risiko mit zunehmenden Alter bei Therapiebeginn sprechen,<sup>8,9,19,20</sup> andererseits existieren aber auch Studien die gerade bei jüngerem Alter bei Therapiebeginn ein erhöhtes Risiko zeigen konnten.<sup>3,32,33</sup> Eine mögliche Erklärung für diese Tatsache ist, dass zwar zum Einen jüngere Menschen, vor allem Kinder durch Wachstum und hohen Zellumsatz, andererseits ältere Menschen durch Häufung von Schäden auf Genebene, eine höhere Empfindlichkeit hinsichtlich der Entwicklung einer Zweit-NPL aufweisen.<sup>8</sup> Außerdem muss was den Risikofaktor Alter betrifft, berücksichtigt werden, dass ältere Patienten oft versterben bevor sie überhaupt eine Zweit-NPL entwickeln hätten können, was ebenfalls zu einer Verschiebung der Inzidenz zu Patienten jüngeren Alters beiträgt.<sup>3</sup>

# ***Myelodysplastische Syndrome***

## **Definition**

Bei den MDS handelt es sich um eine heterogene Gruppe erworbener klonaler Stammzellerkrankungen die durch eine ineffektive Hämatopoese<sup>34</sup> mit Dysplasien und peripheren Zytopenien charakterisiert sind, welche Resultat einer fehlerhaften Stammzellendifferenzierung sind.<sup>35</sup> Im weiteren Verlauf gehen 20-30 % der MDS-Fälle in eine AML über,<sup>36-38</sup> die sehr therapierefraktär ist<sup>34</sup> und mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist als die primäre AML.<sup>39</sup>

## **Epidemiologie**

Die Inzidenz von MDS liegt bei ungefähr 3-4/100000 jährlich.<sup>40-42</sup> Im Vergleich zu anderen hämatologischen malignen Erkrankungen entspricht diese Zahl ungefähr der Inzidenz von AML<sup>42</sup> und ist etwas höher als die von chronisch myeloproliferativen Erkrankungen.<sup>40</sup> Rollison et al beobachteten zwischen 2001 und 2004 einen Anstieg der Inzidenz von MDS, welcher aber möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass zuvor viele Fälle nicht gemeldet werden mussten.<sup>40</sup> Außerdem lässt sich die steigende Inzidenz von MDS auch durch das hohe Lebensalter, was in der westlichen Welt erreicht wird, erklären.<sup>43</sup>

Männer erkranken signifikant häufiger als Frauen<sup>40-42,44</sup> und Hellhäutige scheinen gegenüber Dunkelhäutigen eher für diese Erkrankung prädisponiert zu sein;<sup>41</sup> nach Rollinson et al herrschen hier allerdings keine signifikanten Unterschiede.<sup>40</sup>

Die Inzidenz von MDS ist altersabhängig. Das Risiko für diese Erkrankung wächst stetig mit zunehmendem Alter, da das Knochenmark älterer Menschen vulnerabel ist.<sup>36</sup> Über 85 % der MDS-Fälle treten bei über 60-Jährigen auf.<sup>41</sup> Bei Patienten ab 80 Jahren ist die Inzidenz fünf mal so hoch wie bei 60-69 Jährigen: 35,5/100000 versus 7,1/100000.<sup>40</sup> Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ungefähr 77 Jahren.<sup>41,42,44</sup> Was das Erkrankungsalter betrifft herrschen allerdings geographische Unterschiede. Ostasiaten erkranken früher als Menschen der westlichen Welt: Das mediane

Erkrankungsalter in China liegt bei 49 Jahren.<sup>45</sup> Neben ethnischen und demographischen Faktoren scheinen hier Umweltfaktoren verantwortlich für das junge Erkrankungsalter zu sein.<sup>45</sup>

## **Ätiologie**

Es werden zwei MDS-Formen unterschieden: primäre MDS und sekundäre MDS.<sup>37</sup> In den meisten Krankheitsfällen handelt es sich um primäre, de novo MDS, deren auslösende Ursache unbekannt ist.<sup>25</sup> Im Gegensatz dazu sind die in etwa 10-15 % der Krankheitsfälle auftretenden sekundären MDS auf eine vorherige Exposition gegenüber zytotoxischen Therapien wie Chemotherapie, Radiotherapie oder beides in Kombination zurückzuführen.<sup>24, 25,46</sup> Daneben scheinen außerdem genetische Faktoren und Umweltfaktoren wie Pestizide, Insektizide und Benzol-Exposition bei der Entstehung von MDS eine Rolle zu spielen.<sup>25,47</sup> Einige Syndrome wie Down-Syndrom, Fanconi-Anämie und Bloom-Syndrom sind ebenfalls mit einem gehäuften Auftreten von MDS assoziiert.<sup>25</sup>

## **Pathogenese**

Die genaue Pathogenese der MDS ist noch nicht vollständig verstanden.<sup>48</sup> Studienergebnisse der letzten Jahre allerdings deuten darauf hin, dass die Apoptose als programmierter Zelltod eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie des MDS spielt.<sup>48-51</sup> Charakteristisch für das MDS sind periphere Zytopenien, wohingegen das Knochenmark typischerweise zellreich ist.<sup>49</sup> Eine Erklärung für dieses scheinbare Paradoxon ist, dass beim MDS eine viel höhere Rate Vorläuferzellen aller drei Zelllinien im Knochenmark dem programmierten Zelltod unterliegt als es beim Gesunden der Fall ist.<sup>49</sup> Dieses Phänomen wird vor allem bei frühen MDS beobachtet, während bei fortgeschrittenen Formen der Anteil an Apoptose wiederum eher niedriger als beim Gesunden ist, sowie es auch bei AML der Fall ist.<sup>50</sup> Befindet sich das MDS in der Transformationsphase zur AML, ist die Apoptose soweit gehemmt, dass es schließlich zu einem unkontrollierten Wachstum des pathologischen Stammzellklons kommt.<sup>50</sup> Überwiegen von Apoptose oder Proliferation sowie Differenzierung des MDS-Zellklons werden durch ein komplexes und noch nicht vollständig verstandenes Zusammenspiel

verschiedener Onkogene, Wachstumsfaktoren und Zytokine reguliert.<sup>50</sup> Während für die gesteigerte Apoptose-Rate bei frühen MDS eine Überexpression pro-apoptotischer Regulatoren wie Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), Fas-ligand und TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) verantwortlich zu sein scheint,<sup>48</sup> basiert der Progress zur refraktären Anämie mit Blastenexzess in Transformation (RAEB-t), beziehungsweise die Transformation von MDS in AML mit gehemmter Apoptose auf einer Änderung des Verhältnisses der Expression pro-apoptotischer Signale wie Bax/Bad zu anti-apoptotischen Signalen wie Bcl-2-Protein, zugunsten der anti-apoptotischen Signale.<sup>51</sup> Die Apoptose-inhibierenden Faktoren wiederum stehen unter der Kontrolle des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B, dessen Aktivität bei frühen MDS erst niedrig, mit zunehmendem Voranschreiten der Erkrankung jedoch hochreguliert wird, was dann schließlich zum Überwiegen anti-apoptotischer Faktoren mit Hemmung der Apoptose führt.<sup>48</sup>

## Symptome

Das klinische Bild der MDS ist sehr variabel: Es kann von vollkommen indolent bis lebensbedrohlich reichen.<sup>38</sup> Viele Patienten sind zunächst asymptomatisch oder haben nur unspezifische Symptome.<sup>25</sup> Oft fallen sie erstmals bei einer Routine-Blutuntersuchung auf.<sup>25,36,37,52</sup>

Da beim MDS die regelrechte Hämatopoese beeinträchtigt ist, stellen sich die Patienten, je nachdem welche Zelllinie von der Zytopenie bevorzugt oder zuerst betroffen ist, mit den entsprechenden Symptomen vor.<sup>25</sup> Am häufigsten wird über Anämie-Symptome wie Blässe, Tachykardie, Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen geklagt.<sup>25</sup> Seltener haben die Patienten zunächst eine isolierte Thrombozytopenie oder Neutropenie.<sup>25</sup> Zytopenien dieser beiden Zelllinien treten eher bei fortgeschrittenen MDS-Stadien auf.<sup>38,53</sup> Thrombozytopenie Patienten stellen sich mit Petechien, Epistaxis, Schleimhautblutungen<sup>25</sup> oder schlimmstenfalls sogar mit bedrohlicher Hämaturie, gastrointestinalen Blutungen, retinalen oder intrakraniellen Blutungen vor,<sup>25,38</sup> während Patienten mit Neutropenie typischerweise über rezidivierende bakterielle Infekte und Abgeschlagenheit klagen.<sup>25</sup> Splenomegalie und Lymphadenopathie wiederum sind nicht so sehr typisch für MDS, sondern weisen eher auf myeloproliferative und lymphoproliferative Erkrankungen hin.<sup>25</sup>

## Diagnostik

Zur Diagnosestellung eines MDS sollte eine morphologische Untersuchung des peripheren Blutbildes und des Knochenmarks sowie Diagnostik zum Ausschluss anderer Ursachen, beispielsweise reaktiver Art, für dysplastische Zellveränderungen erfolgen.<sup>54</sup> Die für das MDS typische makrozytäre Anämie kann beispielsweise auch Folge von Mangel an Vitamin B12, Folsäure-Mangel, Alkoholabusus oder auch Schilddrüsenfunktionsstörungen sein, die sich leicht durch Bestimmung der entsprechenden Laborparameter ausschließen lassen.<sup>55</sup> Anämien sind in der älteren Bevölkerung ab 65 Jahren häufig. Neben Eisenmangel und anderen Mangelerscheinungen, sowie Anämien bei bekannten chronischen Krankheiten ist die Ursache bei einem Drittel unklar und es sollte unbedingt an die Diagnose MDS gedacht werden, welche sich meist, in bis zu 25 % der Fälle bestätigt.<sup>56</sup> Zytopenien mehrerer Zelllinien können neben einem MDS andere Ursachen wie aplastische Anämien sowie auch teilweise seltene angeborene hämatologische Krankheiten haben, die gegebenenfalls auch in ein MDS übergehen können.<sup>43</sup>

Neben Blutbild und Knochenmarkpunktion kann in schwierigen Fällen die Durchflusszytometrie die MDS-Diagnose sichern, sie wird aber nicht routinemäßig zur Diagnostik eingesetzt.<sup>39</sup> Zytogenetische Untersuchungen sind sinnvoll zur Diagnosesicherung und dienen außerdem der Einschätzung von Therapieoptionen und Prognose.<sup>52</sup>

Zu den Kardinalbefunden im peripheren Blutbild beim MDS gehören sowohl quantitative als auch qualitative Veränderungen der Blutzelllinien wie Zytopenien, Monozytose und makrozytäre Erythrozyten.<sup>36</sup> Der geläufigste Befund bei MDS sind periphere Zytopenien, insbesondere in Form von Anämien.<sup>47,53,57</sup> Bei Diagnosestellung haben 80-85 % der MDS-Patienten eine Anämie,<sup>36</sup> bei etwa der Hälfte dieser Patienten liegt der Hb-Wert unter 10 g/dl.<sup>36</sup> In den meisten Fällen handelt es sich um eine normochrome, makrozytäre, manchmal auch normozytäre Anämie mit Retikulozytenzahlen unter 20.000/mm<sup>3,47</sup> Eine mikrozytäre Anämie schließt ein MDS aber nicht aus.<sup>47</sup> Viel seltener als Anämien, in weniger als 5 % der Fälle zeigen sich bei Diagnosestellung isolierte Neutropenien oder Thrombozytopenien.<sup>47</sup>

Während bei den frühen MDS-Formen häufig nur eine Blutzelllinie betroffen ist, werden später bei Progress der Erkrankung oft zuvor nicht betroffene Blutzellreihen

ebenfalls zytopen.<sup>25</sup> Es gibt aber Ausnahmen von einigen MDS-Formen, die nicht mit den typischen Zytopenien, sondern im Gegenteil sogar mit einer Zellvermehrung einhergehen können.<sup>37</sup> Es handelt sich um das 5q-minus-Syndrom, das neben einer refraktären Anämie mit einer Thrombozytose einhergeht und um die chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML), wo sich typischerweise eine Monozytose zeigt.<sup>37,47</sup>

Neben der quantitativen Analyse des Blutbildes benötigt man für die MDS-Diagnostik einen peripheren Blutaussstrich: Hier zeigen sich typischerweise Erythrozyten mit basophiler Tüpfelung, Poikilozyten, Riesenthrombozyten, hypogranulierte Neutrophile mit hypogranulierten Nuklei, sogenannte Pseudopelger-Formen, wobei auch hypersegmentierte hypergranulierte Formen beobachtet werden können.<sup>47,57,58</sup>

Das Knochenmark von MDS-Patienten ist typischerweise normozellulär bis hyperzellulär, in bis zu 20 % der Fälle aber auch hypozellulär.<sup>57,58</sup> Für die Diagnose MDS sprechen ein Anteil von 10 % dysplastischer Zellen in der erythrozytären, megakaryozytären sowie der myeloischen Reihe.<sup>37</sup> Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Veränderungen in den einzelnen Blutzellreihen beim MDS.

**Tabelle 1: MDS-typische Veränderungen innerhalb der drei Blutzellreihen<sup>37</sup>**

---

#### **Dyserythrozytose:**

Mehrkernigkeit, Kernfragmente, megaloblastische Veränderungen, Ringsideroblasten und vergrößerte Erythroblasten

#### **Dysgranulozytose:**

Veränderungen des Nukleus wie Hypolobularität, Auerstäbchen sowie Hypogranulation

#### **Dysmegakaryozytose:**

Mikromegakaryozyten, verminderte Megakaryozyten-Anzahl, große mononukleäre Formen, multiple kleine Nuklei

---

## Einteilung

Für MDS existieren zwei verschiedene gängige Klassifikationen: die French-American-British (FAB)-Klassifikation und die Einteilung nach der World Health Organization (WHO).<sup>46,59,60</sup> Die FAB-Einteilung ist etwas älter und teilt die MDS in fünf Subtypen ein.<sup>59</sup> Lange hatte sich diese Klassifikation als Goldstandard durchgesetzt,<sup>46</sup> mit den Jahren gewann man allerdings neuere Erkenntnisse, vor allem über Zytogenetik und Morphologie der verschiedenen Subtypen, sodass die alte Klassifikation schließlich revidiert wurde.<sup>46</sup>

Die neuere WHO-Klassifikation, die etwa 20 Jahre später eingeführt wurde, enthält mehr Subtypen und berücksichtigt zusätzliche andere prognostische Einflussfaktoren als die FAB-Klassifikation, sodass einige MDS-Subtypen nach FAB in dieser Klassifikation nicht mehr zu den MDS gezählt werden.<sup>60</sup> Nach WHO-Klassifikation gilt ein Blastenanteil im Knochenmark von 20 %, statt 30 % nach FAB-Klassifikation, sowie bestimmte chromosomale Rearrangements wie t 8/21 oder inv 16 unabhängig vom Blastenanteil als Diagnosekriterium für eine AML, was zur Elimination der ursprünglichen MDS-Kategorie RAEB-T nach FAB-Klassifikation geführt hat.<sup>60,61</sup> Auch die CMML wird nach WHO nicht mehr zu den MDS sondern zu einer neuen Kategorie überlappender myelodysplastischer/myeloproliferativer Syndrome gezählt.<sup>61</sup> Denn die CMML geht oft mit Leukozytose und Splenomegalie einher, was eher zu myeloproliferativen Erkrankungen passt.<sup>62</sup> Außerdem wurde in die WHO-Klassifikation das 5q-Syndrom als neuer MDS-Subtyp aufgenommen.<sup>46</sup>

Tabelle 2: FAB-Klassifikation der MDS<sup>60</sup>

<b>FAB-Typ</b>	<b>Blasten im Knochenmark</b>	<b>Ringsideroblasten im Knochenmark</b>	<b>Blasten im peripheren Blut</b>	<b>Monozyten im peripheren Blut</b>
<b>Refraktäre Anämie (RA)</b>	<5 %	<15 %	<1 %	<1x 10 <sup>9</sup> /l
<b>Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)</b>	<5 %	>15 %	<1 %	<1x 10 <sup>9</sup> /l
<b>Refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB)</b>	≥5 % aber <20 %		oder >1 % aber <5 %	<1x 10 <sup>9</sup> /l
<b>Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)</b>	bis 20 % Blasten, oft vermehrt Pro-monozyten		<5 %	>1x 10 <sup>9</sup> /l, häufig erhöhte Granulozytenzahl
<b>Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation (RAEB-t)</b>	≥20 % aber <30%, oder Auerstäbchen		oder ≥5%	

Tabelle 3: WHO-Klassifikation der MDS<sup>46,60</sup>

Who-Typ	Peripheres Blut	Knochenmark
<b>Refraktäre Anämie (RA)</b>	Anämie, keine oder kaum Blasten $\leq 1\%$	Einlinien-MDS (erythroetische Dysplasien), $< 5\%$ Blasten, $< 15\%$ Ringsideroblasten
<b>Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)</b>	Anämie, keine oder kaum Blasten $\leq 1\%$	Einlinien-MDS (erythroetische Dysplasien), $< 5\%$ Blasten, $\geq 15\%$ Ringsideroblasten
<b>Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (RCMD)</b>	Bizytopenie oder Panzytopenie, keine oder kaum Blasten $\leq 1\%$ , keine Auerstäbchen, Monozyten $< 1 \times 10^9/l$	Mindestens bilineäre Dysplasie bei $\geq 10\%$ der Zellen, $< 5\%$ Blasten, $< 15\%$ Ringsideroblasten, keine Auerstäbchen
<b>Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten (RCMD-RS)</b>	Bizytopenie oder Panzytopenie, keine oder kaum Blasten $\leq 1\%$ , keine Auerstäbchen, Monozyten $< 1 \times 10^9/l$	Mindestens bilineäre Dysplasie bei $\geq 10\%$ der Zellen, $< 5\%$ Blasten, $\geq 15\%$ Ringsideroblasten, keine Auerstäbchen
<b>Refraktäre Zytopenie mit Blastenüberschuss 1 (RAEB-1)</b>	Bizytopenie oder Panzytopenie, Blasten $< 5\%$ , keine Auerstäbchen, Monozyten $< 1 \times 10^9/l$	Einlinien- oder Mehrlinien-MDS, 5-9 % Blasten, keine Auerstäbchen
<b>Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss 2 (RAEB-2)</b>	Bizytopenie oder Panzytopenie, Blasten 5-19 %, manchmal Auerstäbchen, Monozyten $< 1 \times 10^9/l$	Einlinien- oder Mehrlinien-MDS, 10-19 % Blasten, manchmal Auerstäbchen
<b>5q-Syndrom</b>	Anämie, Thrombozyten normal oder erhöht, $< 5\%$ Blasten, keine Auerstäbchen	Megakaryozyten erhöht oder normal mit hypolobulären Nuklei, $< 5\%$ Blasten, keine Auerstäbchen

<b>Unklassifiziertes MDS (MDS-U)</b>	Bi-oder Panzytopenie, selten oder kaum Blasten, keine Auerstäbchen	Einlinien-MDS (Megakaryozyten oder Granulozyten), <5 % Blasten, keine Auerstäbchen
--------------------------------------	--	--

## Therapieoptionen

Beim MDS kommen je nach Schweregrad, Prognose der Erkrankung und Erwartungshaltung des Patienten unterschiedliche Therapieoptionen von supportiver Therapie, über Chemotherapie bis hin zur allogenen Knochenmarktransplantation in Frage.<sup>55,63</sup>

Bei symptomlosen Patienten mit geringem Risiko für Transformationen und ohne Anzeichen für Progress, kann bei monatlichen Blutbildkontrollen sowie jährlichen Knochenmarkuntersuchungen zunächst mit einer Therapie abgewartet werden.<sup>54,55</sup> Die supportive Therapie bei MDS besteht in der Gabe von Bluttransfusionen, sowie Antibiotika bei Bedarf.<sup>25,55</sup> Die Gabe von Bluttransfusionen sollte sich prinzipiell eher nach Symptomatik als nach bestimmten Hämoglobin-Leveln richten.<sup>36</sup> Erythrozytenkonzentrate werden bei symptomatischer Anämie sowie bei symptomlosen Patienten mit Hämoglobin unter 8,5 g/dl verabreicht, Thrombozytenkonzentrate werden bei einer Thrombozytenzahl unter 100000/µl gegeben, falls nicht schon bei höheren Werten Symptome bestehen.<sup>25</sup>

Die Gabe von Eisenchelatoren bei MDS ist umstritten und sollte nur für Patienten mit günstigen Überlebenschancen, die über lange Jahre transfusionabhängig sein werden in Erwägung gezogen werden.<sup>54</sup> Transfusionspflichtige Patienten, insbesondere mit niedrigem Risiko-Score nach International Prognostic Scoring System (IPSS), geringem Transfusionsbedarf und niedrigen EPO-Ausgangswert profitieren außerdem von einer Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Agenzien wie Erythropoetin (EPO) und Darbepoetin alfa vor allem in Kombination mit G-CSF.<sup>64,65</sup>

MDS-Patienten mit Neutropenie neigen zu Infekten, die antibiotisch behandelt werden müssen.<sup>36,54</sup> Die prophylaktische Gabe von Antibiotika ist allerdings nicht sinnvoll.<sup>54</sup>

Bei rezidivierenden Infekten oder fehlendem Ansprechen auf Antibiose kann die zusätzliche Gabe von G-CSF oder Granulocyte macrophage-colony-stimulating factor

(GM-CSF) helfen; die Routine-Gabe dieser Substanzen als Infektprophylaxe bei Neutropenie ist allerdings ebenfalls nicht empfehlenswert.<sup>53</sup>

Neben der rein supportiven Therapie haben sich Chemotherapien niedriger Intensität wie die Methyltransferase-Inhibitoren Azacitidine und Decitabine als Therapieoption für MDS etabliert: die Lebensqualität der Patienten wird verbessert und mögliche Transformationen in eine AML werden hinausgezögert.<sup>66,66</sup>

Bei Patienten mit 5q-minus-Syndrom und niedrigem IPSS-Risikoscore ist die immunmodulatorische Substanz Lenalidomid besonders effektiv. Durch Lenalidomid wird Transfusionsunabhängigkeit erreicht und es können sogar Remissionen der Erkrankung erreicht werden.<sup>67</sup>

Auch Immunsuppressiva werden eingesetzt: Einige Patienten, vor allem mit hypoplastischen MDS-Formen, bei welchen pathophysiologisch eine autoimmunvermittelte Myelosuppression eine Rolle zu spielen scheint, sprechen auf eine Therapie mit Antithymozytenglobulin an. Es kann dadurch vor allem Transfusionsunabhängigkeit, Besserung von Neutropenie und Thrombozytopenie, sowie Verlängerung des Gesamtüberlebens ohne Progress in eine AML erreicht werden.<sup>34</sup>

Bei Patienten mit Hochrisiko-MDS kommen intensive Chemotherapien mit anschließender allogener Stammzelltransplantation in Frage; falls sie für eine Transplantation ungeeignet sind erhalten sie nur intensive Chemotherapie.<sup>54</sup> MDS-Patienten ab IPSS-Score INT-2 und mit hohem Blastenanteil werden ähnlich wie AML-Patienten behandelt.<sup>36</sup> Sie sollten nach Möglichkeit in klinische Studien eingeschlossen werden und nach entsprechenden Therapieprotokollen behandelt werden,<sup>36</sup> welche in der Regel Cytosin-Arabinosid, Anthrazykline sowie Etoposid und/oder Fludarabin enthalten.<sup>54</sup> Die einzige kurative Therapie ist die Stammzelltransplantation,<sup>25,47</sup> die allerdings mit einer hohen Mortalität von bis zu 40 % assoziiert ist und deshalb nur für wenige, junge Patienten im entsprechend guten Allgemeinzustand in Frage kommt.<sup>54</sup>

## Prognose

Es existieren zwei verschiedene Prognose-Scores für MDS: WHO classification based prognostic scoring system (WPSS-Score) und International prognostic scoring system (IPSS).

Nach WPSS werden fünf verschiedene Risikogruppen hinsichtlich Überleben und Transformation in eine AML unterschieden: sehr geringes Risiko (Score = 0), geringes Risiko (Score = 1), mittleres Risiko (Score = 2), hohes Risiko (Score = 3-4) und sehr hohes Risiko (Score = 5-6).<sup>35</sup> Der Score berechnet sich durch das Addieren der erreichten Punktzahl in den drei prognoserelevanten Kategorien WHO-Subtyp, Karyotyp und Transfusionsbedarf.<sup>35</sup> Die folgende Tabelle zeigt die Punktevergebung für die einzelnen Kriterien nach WPSS.

**Tabelle 4: Punkteverteilung beim WPSS-Prognose-Score**<sup>35</sup>

Punktzahl	0	1	2	3
<b>WHO Kategorie</b>	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
<b>Karyotyp</b>	normal, -Y, del (5q), del (20q)	Andere Anomalien nicht unter <b>0</b> und <b>2</b> klassifiziert	komplex ( $\geq 3$ Anomalien), Chromosom 7-Anomalien	—
<b>Transfusions-Bedarf</b>	Nein	Regelmäßig, mindestens ein Erythrozytenkonzentrat alle 8 Wochen über einen Zeitraum von 4 Monaten	—	—

Der andere Prognose-Score, der IPSS-Score, unterscheidet anhand der Risikofaktoren Blastenanteil im Knochenmark, Ausprägung der Zytopenien sowie Zytogenetik vier verschiedene Risikogruppen. Durch Addieren der erreichten Punkte in den drei Kategorien ergeben sich folgende Risikogruppen: niedriges Risiko (Score = 0), mittleres Risiko 1 (Score = 0,5-1,0), mittleres Risiko 2 (Score = 1,5-2,0) und hohes Risiko (Score = größer oder gleich 2,5).<sup>68</sup>

Die folgende Tabelle zeigt die Punktevergebung für die einzelnen Kriterien nach IPSS-Score.

**Tabelle 5: Punkteverteilung beim IPSS-Prognose-Score<sup>68</sup>**

Risikovariablen	0 Punkte	0,5 Punkte	1 Punkt	1,5 Punkte	2 Punkte
<b>Blasten (%) im Knochenmark</b>	<5	5-10		11-20	21-30
<b>Karyotyp</b>	normal, -Y, del (5q), del (20q)	Andere Anomalien nicht unter <b>0</b> und <b>1</b> klassifiziert	komplex ( $\geq 3$ Anomalien), Chromosom 7-Anomalien	-	-
<b>Zytopenien</b>	0/1	2/3	-	-	-

Das Gesamtüberleben bei MDS sowie das Risiko der Transformation in eine AML ist außerdem abhängig von Alter, Geschlecht und Allgemeinzustand des Patienten bei Diagnosestellung.<sup>41,46</sup> Ältere Männer haben hinsichtlich des 3-Jahresüberleben eine schlechtere Prognose als junge Frauen.<sup>40,41</sup> Das Überleben variiert je nach Risikotyp von wenigen Monaten bis zu 15 Jahren, sowie auch das Risiko für eine AML je nach Subtyp bis zu 40 % innerhalb von zwei Jahren, wie es bei der RAEB-2 der Fall ist, betragen kann.<sup>41,43,47,69</sup> Sekundäre MDS verlaufen progredienter als primäre MDS. Sie gehen häufig innerhalb weniger Monate in eine AML über, die mediane Überlebenszeit beträgt ungefähr acht Monate.<sup>23</sup> Bei Veränderungen an Chromosom 5 und 7 ist die Überlebenszeit am geringsten.<sup>23</sup>

Die Haupttodesursachen bei MDS sind neben der Progredienz durch Transformation in eine AML schwere Infektionen und lebensbedrohliche Blutungen. Patienten mit Hochrisiko-MDS versterben meist innerhalb eines Jahres an diesen Folgen.<sup>66</sup>

## ***Bendamustin***

### **Geschichtlicher Hintergrund**

Bendamustin ist ein Chemotherapeutikum, welches 1963 in Jena im damaligen Institut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie der Deutschen Akademie der Wissenschaften von Werner Ozegowski, Dieter Krebs und seinen Kollegen als Medikament für die ehemalige DDR entwickelt wurde und dort zwischen 1971 und 1992 als Chemotherapie der Firma Jenapharm erhältlich war.<sup>70-72</sup> Man setzte die Substanz vor allem als Monotherapie bei diversen hämatologischen Neoplasien wie Hodgkin-Lymphomen, NHL, chronisch lymphatische Leukämie (CLL), multiplen Myelom, aber auch bei soliden Tumoren wie Mamma-Ca ein.<sup>71</sup> Allerdings liegen aus dieser Zeit der ersten Anwendung kaum validierte Studienergebnisse vor.<sup>71</sup>

Nach der Wiedervereinigung wurde jedoch das Interesse an dieser Substanz, welches aufgrund seiner chemischen Struktur eine Sonderstellung einnimmt, denn es kann sowohl der Substanzgruppe der Alkylantien als auch den Purinanaloga zugeordnet werden, bei vielen Studiengruppen der alten Bundesländer geweckt und es wurden nach und nach Untersuchungen hinsichtlich des Wirkungsmechanismus und klinischen Einsatzgebietes Bendamustins initiiert.<sup>71,72</sup>

### **Chemische und physikalische Eigenschaften Bendamustins**

Bendamustin besteht aus drei verschiedenen chemischen Gruppen: einem Benzimidazol-Ring mit einer substituierten 2-Chloroethylenkette mit Stickstofflostgruppe an Position 5 sowie einer Buttersäure-Seitenkette:

$\gamma$ -[1-Methyl-5-bis-( $\beta$ -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-buttersäure-hydrochlorid.<sup>70</sup>

Somit kann Bendamustin einerseits durch die substituierte Stickstofflost-Gruppe wie die alkylierenden Substanzen Chlorambucil und Cyclophosphamid agieren,<sup>70</sup> andererseits ähnelt dieses Chemotherapeutikum strukturell durch seinen Benzimidazolring einigen Purinanaloga.<sup>72</sup> Durch die Verlagerung der Stickstofflostgruppe an Position 5 des

Benzimidazolrings konnte weniger Reaktivität und weniger Toxizität erreicht werden.<sup>71</sup>

Bendamustin ist ein farbloses Salz und dank seiner Buttersäure-Seitenkette in warmem und kaltem Wasser löslich, sowie auch in Ethanol, Dimethylformamid und Ethylenglycol.<sup>71</sup>

## **Wirkungsmechanismus und Effektivität**

Bendamustin wirkt durch Induzieren von Zellnekrose und Apoptose sowie Inhibieren von Mitose-Kontrollpunkten.<sup>73</sup> Nach derzeitiger Studienlage ähnelt der Wirkungsmechanismus Bendamustins vor allem dem der Alkylantien. Es kommt zur Vernetzung von DNA-Strängen durch abnorme Basenpaarungen zwischen Strängen sowie innerhalb eines Stranges und somit werden Transkription und Replikation verhindert.<sup>74,73</sup> Aber Bendamustin verursacht im Vergleich zu anderen in der Therapie von Hodgkin-Lymphomen- und von NHL klassischerweise eingesetzten Chemotherapien wie Cyclophosphamid, Carmustin und Melphalan mehr DNA-Doppelstrangbrüche.<sup>73,75</sup> Diese durch Bendamustin induzierten Strangbrüche sind schwieriger und langsamer durch die DNA-Reparaturmechanismen zu beseitigen als es bei gängigen Alkylantien-induzierten Strangbrüchen der Fall ist.<sup>72,75</sup> Es herrscht eine inkomplette Kreuzresistenz zwischen Bendamustin und anderen Alkylantien wie Cyclophosphamid, Melphalan oder Carmustin.<sup>75</sup>

Seit 1994 wird in Deutschland Bendamustin in viele Studien bei NHL, CLL, multiplem Myelom, Mamma-Ca und kleinzelligem Bronchial-Ca eingesetzt und es konnten beeindruckende Remissionsraten bei niedrigem Nebenwirkungsspektrum gezeigt werden.<sup>71</sup> Bendamustin wirkt oft bei Erkrankungs-Fällen bei denen andere Therapien wie Cyclophosphamid unwirksam sind.<sup>76</sup> Es zeigt in der Therapie der CLL sowie anderen NHL, die refraktär auf eine Primärtherapie oder rezidiert waren, hohe Ansprechraten von bis über 70 %.<sup>77-79</sup> Friedberg et al fanden bei Patienten mit prognostisch besonders ungünstigen Rituximab-refraktären NHL, die Bendamustin als Monotherapie erhalten haben, Ansprechraten von 77 %.<sup>74</sup> Auch bei hochmalignen refraktären oder rezidierten Lymphomen mit schlechter Prognose zeigt Bendamustin

gute Wirksamkeit mit Ansprechraten von 44% und stellt somit eine Alternative zur rein palliativen Therapie dar.<sup>80</sup>

Allerdings dauern die Remissionen nach Bendamustin als Monotherapie leider nur relativ kurz an, so dass man mehr und mehr dazu übergegangen ist Bendamustin mit anderen Substanzen zu kombinieren.<sup>72</sup> Vor allem die Kombination von Bendamustin mit Rituximab, einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper, der in der Therapie von NHL eingesetzt wird, zeigt einen synergistischen Effekt.<sup>76</sup> Rummel et al fanden bei dieser Kombination Ansprechraten von 90 %, darunter 60 % komplette Remissionen und eine Remissionsdauer von 24 Monaten.<sup>76</sup> In vitro Untersuchungen konnten außerdem zeigen, dass sich durch die Kombination von Rituximab Bendamustindosis einsparen lässt, wodurch sich die Toxizität reduzieren lässt.<sup>81</sup> Unsere NHL 1-Studie zeigte in der Therapie von NHL vergleichbare Ansprechraten von R-Bendamustin und der Chemotherapie R-CHOP bei günstigerem Nebenwirkungsprofil Bendamustins.

## **Nebenwirkungen und Toxizität**

Bendamustin hat ein relativ günstiges Nebenwirkungsprofil, welches hauptsächlich aus einer moderaten Hämatotoxizität, mild ausgeprägten Übelkeit und einer nur sehr selten auftretenden und wenn nur gering ausgeprägten Alopezie besteht.<sup>71</sup> Es handelt sich hauptsächlich um eine Toxizität von niedrigerem WHO Grad 1 und Grad 2, insbesondere was die nicht hämatotoxischen Nebenwirkungen betrifft.<sup>76</sup>

Die Hämatotoxizität, alle WHO-Grade mit einbegriffen, beinhaltet insbesondere eine Leukopenie mit einer Inzidenz von etwa 28 %, gefolgt von einer Thrombozytopenie in ungefähr 23 % der Fälle und etwas seltener einer Anämie in 19 % der Fälle. Diese unerwünschten Ereignisse treten meist während der ersten beiden Therapiezyklen auf und können dosislimitierend sein.

Neben Symptomen, die auf die Hämatotoxizität zurückgeführt werden können, kann es nach Bendamustin-Infusion zu Schüttelfrost, Fieber sowie Pruritus kommen.<sup>82</sup> Häufig, in 24 % der Fälle, treten Fieber, sowie in 20 % der Fälle Übelkeit und in 16 % der Fälle Erbrechen auf.<sup>82</sup> Etwas seltener, in jeweils weniger als 10 % der Fälle kommt es zu Fatigue, Diarrhö, Ekzemen und Gewichtsverlust.<sup>82</sup> Selten wird von toxischen Hautreaktionen und Hypersensitivitätsreaktionen berichtet, die neben Fieber die

häufigsten Ursachen für einen Therapieabbruch sind.<sup>82</sup> In sehr seltenen Fällen sind nach Bendamustin schwere Reaktionen wie anaphylaktischer Schock aufgetreten, sowie auch sehr selten Pneumonien, Sepsis und Tumorlyse-Syndrom dokumentiert worden sind.<sup>82</sup>

## **Patienten und Methoden**

### ***Patientenzahl und Zeitplan***

Datengrundlage ist ein Patientenkollektiv aus den drei StiL-Studien NHL 1, NHL 2 und NHL 6, welches hinsichtlich des Auftretens von Zweit-NPL, insbesondere hämatologischen Zweit-NPL wie MDS und AML, nach Studientherapie mit R-Bendamustin oder R-CHOP als Primärtherapie und R-Bendamustin oder R-Fludarabin als Rezidivtherapie untersucht wurde.

Es handelt sich um 513 NHL 1-Patienten, 184 NHL 2-Patienten und 46 NHL 6-Patienten mit indolenten NHL und Mantelzell-Lymphomen, die zwischen September 2003 in der NHL 1 und NHL 2, beziehungsweise Juli 2004 in der NHL 6 und Ende Mai 2010 in die jeweilige multizentrische StiL-Studie NHL 1, NHL 2 und NHL 6 mit 98 Zentren innerhalb Deutschlands eingeschlossen wurden und nach deren Therapieprotokoll behandelt worden waren. Die Patienten erklärten sich schriftlich zur Teilnahme an den einzelnen Studien bereit.

In der NHL 1-Studie wurde R-Bendamustin gegen R-CHOP als Primärtherapie randomisiert: 260 von 513 auswertbaren Patienten erhielten R-Bendamustin, 253 Patienten erhielten R-CHOP.

In der NHL 2-Studie wurde R-Bendamustin gegen R-Fludarabin als Rezidivtherapie randomisiert: 96 von 184 auswertbaren Patienten wurden mit R-Bendamustin therapiert, 88 Patienten erhielten R-Fludarabin als Rezidivtherapie.

In der NHL 6-Studie, einer Studie an älteren Patienten über 75 Jahren oder mit ausgeprägten Komorbiditäten oder Kontraindikationen gegen die Durchführung einer Therapie mit R-CHOP, haben alle 46 auswertbaren Patienten R-Bendamustin als Primär- oder Rezidivtherapie erhalten.

Für alle drei Studien liegt ein positives Ethikvotum vor.

## ***Einschlusskriterien***

Eingeschlossen wurden therapiebedürftige NHL-Patienten ab 18 Jahren in der NHL 1- und NHL 2-Studie, beziehungsweise ab 75 Jahren oder mit ausgeprägten Komorbiditäten oder Kontraindikationen gegen die Durchführung einer Therapie mit R-CHOP in der NHL 6-Studie, die mindestens einen Zyklus der entsprechenden Studientherapie erhalten haben.

Therapieindikation bestand immer bei den aggressiven und prognostisch ungünstigen Mantelzell-Lymphomen, bei den anderen NHL bei B-Symptomatik, hämatopoetischer Insuffizienz mit Granulozyten unter 1500/ $\mu$ l, Hb unter 10g/l, Thrombozyten unter 100000/ $\mu$ l und nicht durch Splenomegalie bedingt, rascher Tumorprogression mit Zunahme der Zahl oder Größe von Lymphom-Manifestationen um mehr als 50 % innerhalb von sechs Monaten, großer Tumormasse mit Lymphomen über 5 cm in drei und mehr Regionen oder über 7,5 cm in einer Region und lymphombedingten Komplikationen wie Einengung von Ureteren oder Gallengängen, rezidivierende Milzinfarkte, tumorbedingte Kompression eines lebenswichtigen Organs, lymphominduzierte Schmerzen oder Hyperviskositätssyndrom durch monoklonale Gammopathie.

Gemeinsame Einschlusskriterien für die Patienten zum Studieneinschluss in die Studien NHL 1, NHL 2 und NHL 6 waren histologisch verifizierte B-Zell-NHL folgender Entitäten: Follikuläres Lymphom Grad 1 und 2 (cb-cc nach der Kiel-Klassifikation), lymphoplasmozytisches Lymphom/Immunozytom (inklusive Morbus Waldenström), lymphozytisches Lymphom (CLL ohne Leukämie; lymphoplasmozytoid nach Kiel-Klassifikation), nodales und generalisiertes (nodal und extranodal) Marginalzonenlymphom, Mantelzell-Lymphom (cc nach der Kiel-Klassifikation) sowie nicht weiter oder näher klassifizierbare NHL. Es musste eine Histologie positiv für CD 20 vorliegen, die nicht älter als sechs Monate war.

In die NHL 1-Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die nicht mit Zytostatika, Interferonen oder monoklonalen Antikörpern vorbehandelt wurden; in die NHL 2-Studie hingegen wurden Patienten mit Rezidiven oder Therapierefraktärität auf Vortherapien, mit Ausnahme von Therapierefraktärität auf Purinanaloga oder

Bendamustin, aufgenommen. In die NHL 6-Studie wurden sowohl Patienten mit nicht vorbehandelter NHL als auch mit Rezidiv oder Therapierefraktärität auf die letzte Vortherapie eingeschlossen.

### ***Ausschlusskriterien***

Gemeinsame Ausschlusskriterien der drei StiL-Studien waren zum Einen die Möglichkeit einer primären, potentiell kurativen Strahlentherapie aber auch Begleiterkrankungen, die eine studiengerechte Therapie ausschlossen wie Herzinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate, schwere medikamentös nicht einstellbare Hypertonie, schwere Funktionseinschränkung des Herzens (NYHA 3/NYHA 4), der Lunge (WHO-Grad 3/WHO-Grad 4), der Leber (GOT und GPT oder Bilirubin über dreifaches der Norm erhöht) und der Niere (Kreatinin über 2 mg/dl, außer wenn sie lymphombedingt waren), sowie nachgewiesene HIV- oder aktive Hepatitis-Infektionen, schwangere oder stillende Frauen sowie fehlende oder nicht zu erwartende Compliance.

Ausschlusskriterien für die NHL 1- und NHL 2-Studie waren Patienten mit einer Zweit-NPL oder einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte, wenn nicht von einer sicheren chirurgischen Kuration ausgegangen werden konnte.

Aus der NHL 6-Studie wurden Patienten, die mit R-Bendamustin vorbehandelt wurden ausgeschlossen.

## Behandlungsschemata

Die NHL 1-Studienpatienten erhielten R-Bendamustin alle 28 Tage oder R-CHOP alle 21 Tage, die NHL 2-Patienten erhielten je nach Randomisation alle 28 Tage R-Bendamustin oder R-Fludarabin. Die NHL 6-Patienten erhielten ebenfalls alle 28 Tage R-Bendamustin, allerdings waren bei ihnen nur vier Zyklen R-Bendamustin statt sechs Zyklen wie im Therapieschema der NHL 1- und NHL 2-Studie geplant. Zur Prophylaxe von Nausea und Emesis erfolgte in allen drei Studien eine antiemetische Therapie mit 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten. Bei höhergradiger therapieinduzierter Myelosuppression mit Leukozyten unter 1000/μl oder/und Thrombozyten unter 75000/μl (außer wenn lymphombedingt) gemessen an zwei Tagen wurde die Dosis von Bendamustin, Fludarabin oder CHOP reduziert. Bei Eintreten von kompletter Remission oder Progression konnte die Anzahl an Therapiezyklen verkürzt werden.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen Dosierung und Zeitplan der Studientherapien innerhalb der drei StiL-Studien.

Abbildung 1: Therapieschema der NHL 1-Patienten im R-Bendamustin-Arm

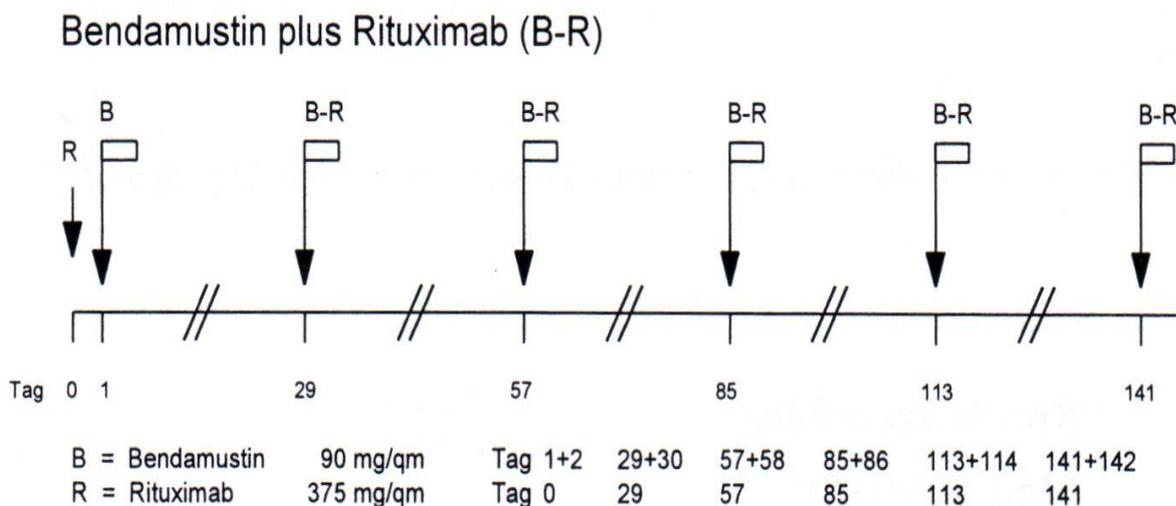
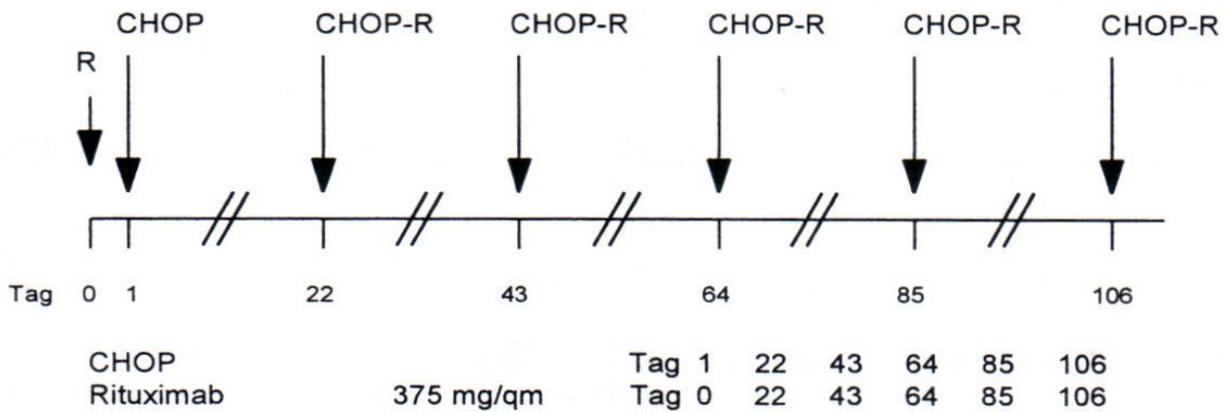


Abbildung 2: Therapieschema der NHL 1-Patienten im R-CHOP-Arm

### CHOP plus Rituximab (CHOP-R)



#### Dosierung CHOP:

Cyclophosphamid 750 mg/m<sup>2</sup>-Infusion, Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> i.v.-Bolus und Vincristin 1,4 mg/m<sup>2</sup> i.v.-Bolus jeweils an Tag 1, Prednison 100 mg absolut p.o. an Tag 1-5, Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>-Infusion an Tag 1

Abbildung 3: Therapieschema der NHL 2-Patienten im R-Bendamustin-Arm

### Bendamustin plus Rituximab (B-R)

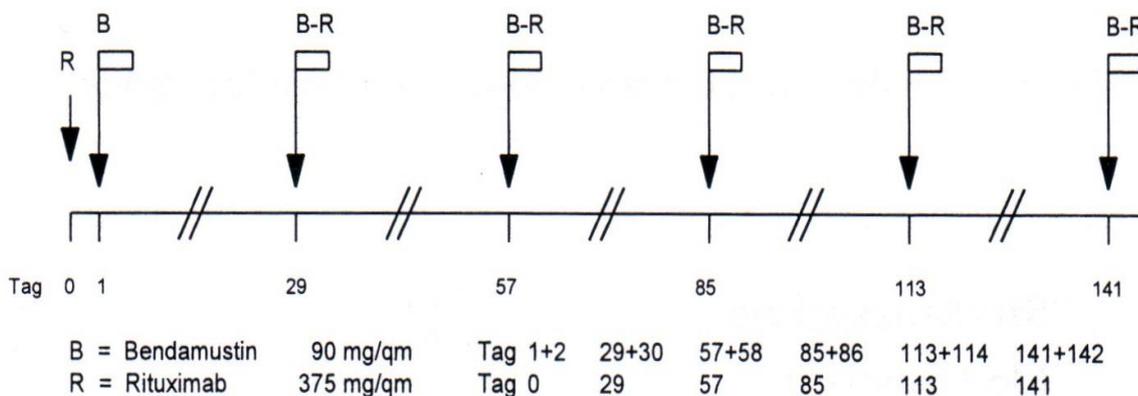


Abbildung 4: Therapieschema der NHL 2-Patienten im R-Fludarabin-Arm

### Fludarabin plus Rituximab (F-R)

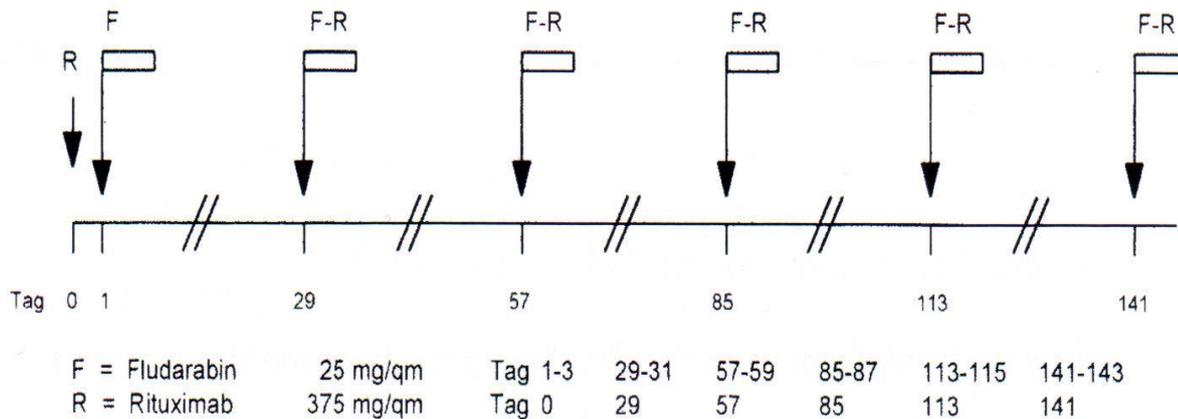
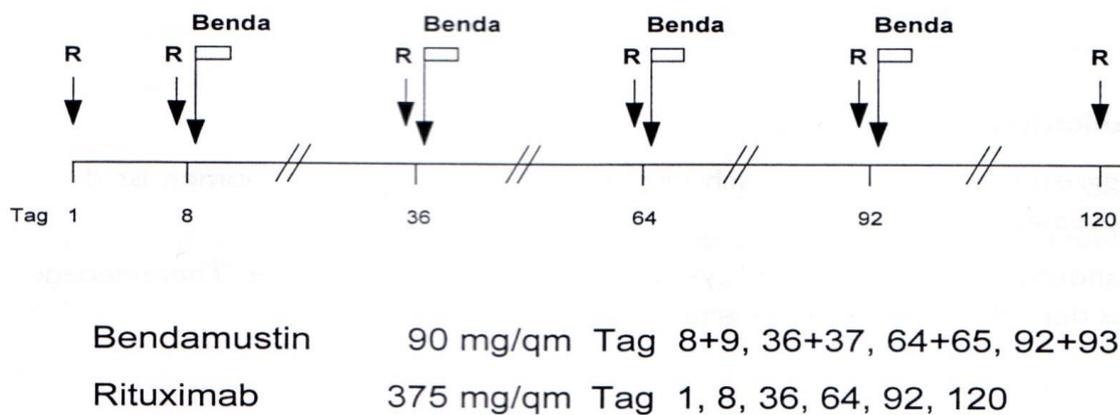


Abbildung 5: Therapieschema der NHL 6-Patienten

### Bendamustin plus Rituximab (B-R)



## ***Evaluation von Zweitneoplasien***

Zur Erfassung der Zweit-NPL wurden in dreimonatigen Abständen angeforderte Follow-ups der Studienpatienten aus den drei StiL-Studien ausgewertet. Diese Follow-ups umfassten Arztbriefe, Blut- mit Differentialblutbild, Laborparameter, Knochenmarkzytologien und Histologien und andere Untersuchungsbefunde wie radiologische Befunde und Endoskopiebefunde. Als Zweit-NPL wurden alle hämatologischen Zweit-NPL, Richter-Syndrome ausgenommen, und soliden Zweit-NPL, inklusive malignen Hauttumoren mit Ausnahme von Basalzell-Ca, die nach Erhalt von mindestens einem Zyklus der jeweiligen Studientherapie aufgetreten sind und histologisch gesichert worden waren, dokumentiert.

Das Erstdiagnosedatum der Zweit-NPL wurde anhand der Eingangsdaten der Histologie-Befunde und Knochenmarkzytologien festgelegt. Das Zeitintervall zwischen Therapie und Auftreten der Zweit-NPL wurde als Differenz zwischen Eingangsdatum des Histologiebefundes/Zytologiebefundes und Datum der Gabe des ersten Zyklus der Studientherapie in Monaten angegeben. Weitere verabreichte Chemotherapien neben der Studientherapie sowie Radiotherapie im Zeitraum zwischen NHL-Erstdiagnose und Erstdiagnose der Zweit-NPL wurden ebenfalls dokumentiert.

## Ergebnisse

Die mittlere Beobachtungszeit betrug zum Zeitpunkt der Auswertung im Mai 2010 35 Monate für die NHL 1-Patienten, 33 Monate für die NHL 2-Patienten und 24 Monate für die NHL 6-Patienten.

Das Geschlechterverhältnis in den einzelnen Studien und deren Therapiearmen war folgendermaßen: von den insgesamt 260 Patienten der NHL 1-Studie, die R-Bendamustin als Therapie erhalten haben, waren 134 (= 51,5 %) Männer und 126 (= 48,5 %) Frauen. Von 253 Patienten im R-CHOP-Arm waren 137 (= 54,15 %) Männer und 116 (= 45,85 %) Frauen. Bei den 96 NHL 2-Patienten die R-Bendamustin erhalten haben, handelte es sich um 56 (= 58,3 %) Männer und 40 (= 41,7 %) Frauen. Unter den 88 Patienten im R-Fludarabin-Arm waren 56 Männer (= 63,6 %) und 32 (= 36,4 %) Frauen. In der NHL 6-Studie, in der alle 46 auswertbaren Studienpatienten mit R-Bendamustin therapiert wurden, handelte es sich um 23 Männer (= 50,0 %) und 23 (= 50,0 %) Frauen.

Das mediane Alter bei Ersterhalt der Studientherapie betrug bei den NHL 1-Patienten 64 Jahre mit einer Spannweite von 31-83 Jahren, bei den NHL 2-Patienten 68 Jahre mit einer Spannweite von 38-87 Jahren und bei den NHL 6-Patienten 80 Jahre mit einer Spannweite von 68-87 Jahren.

Die Verteilung der Lymphomentitäten der Studienpatienten war in den jeweiligen beiden Therapiearmen der NHL 1- und NHL 2-Studie ausgeglichen: Im R-Bendamustin-Arm der NHL 1-Studie hatten 140 (= 53,8 %) von 260 Patienten ein folliculäres Lymphom im Vergleich zu 141 (= 55,7 %) von 253 Patienten im R-CHOP-Arm. Zweiundzwanzig (= 8,5 %) Patienten im R-Bendamustin-Arm und 19 (= 7,5 %) im R-CHOP-Arm hatten ein Immunozytom, zehn (= 3,8 %) Patienten im R-Bendamustin-Arm und elf (= 4,3 %) Patienten im R-CHOP-Arm ein lymphozytisches Lymphom, 45 (= 17,3 %) Patienten im R-Bendamustin-Arm und 47 (= 18,6 %) Patienten im R-CHOP-Arm ein Mantelzell-Lymphom, 36 (= 13,8 %) Patienten im R-Bendamustin-Arm und 30 (= 11,9 %) im R-CHOP-Arm ein

Marginalzonen-Lymphom und sieben (= 2,7 %) im R-Bendamustin-Arm sowie fünf (= 2,0 %) im R-CHOP-Arm ein nicht weiter klassifizierbares Lymphom.

Was die NHL 2-Studie betrifft hatten im R-Bendamustin-Arm 44 (= 45,8 %) von 96 Patienten, im R-Fludarabin-Arm 44 von 88 (= 50,0 %) Patienten ein folliculäres Lymphom als NHL, zwölf (= 12,5%) Patienten im R-Bendamustin-Arm und elf (= 12,5 %) im R-Fludarabin-Arm hatten ein Immunozytom, acht (= 8,3 %) im R-Bendamustin-Arm sowie acht (= 9,1 %) im R-Fludarabin-Arm hatten ein lymphozytisches Lymphom, 17 (= 17,7 %) Patienten im R-Bendamustin-Arm und 15 (= 17,0 %) Patienten im R-Fludarabin-Arm hatten ein Mantelzell-Lymphom, zehn (= 10,4 %) Patienten im R-Bendamustin-Arm und fünf (= 5,7 %) Patienten im R-Fludarabin-Arm ein Marginalzonen-Lymphom sowie fünf (= 5,2 %) Patienten im R-Bendamustin-Arm und fünf (= 5,7 %) im R-Fludarabin-Arm ein nicht weiter klassifizierbares Lymphom.

In der NHL 6-Studie hatten 15 (= 32,6 %) von 46 Patienten ein folliculäres Lymphom, sechs (= 13,0 %) Patienten ein Immunozytom, zwei (= 4,3 %) Patienten ein lymphozytisches Lymphom, 14 (= 30,4 %) Patienten ein Mantelzell-Lymphom, zwei (= 4,3 %) Patienten ein Marginalzonen-Lymphom und sieben (= 15,2 %) Patienten ein nicht weiter klassifizierbares Lymphom.

Die meisten Patienten der NHL 1- sowie auch der NHL 2-Studie haben sechs Zyklen der jeweiligen Studientherapie erhalten: 213 (= 81,9 %) von insgesamt 260 NHL 1-Patienten, die R-Bendamustin erhalten haben, 214 (= 84,6 %) von insgesamt 253 NHL 1-Patienten die mit R-CHOP therapiert wurden, sowie 73 (= 76,0 %) von 96 NHL 2-Patienten die R-Bendamustin erhalten haben und 47 (= 53,4 %) von 88 NHL 2-Patienten, die mit R-Fludarabin therapiert wurden.

Der Großteil der NHL 6-Patienten, 27 (= 58,7 %) von 46 Patienten, hat vier Zyklen R-Bendamustin erhalten.

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die Zyklenanzahl der jeweiligen Studientherapie innerhalb der drei StiL-Studien.

**Tabelle 6: Anzahl der Zyklen an R-Bendamustin bei 260 NHL 1-Patienten**

<b>Anzahl Zyklen</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
<b>Anzahl</b>	2	6	14	10	14	213	0	1
<b>Patienten</b>	= 0,8%	= 2,3%	= 5,4%	= 3,8%	= 5,4%	=81,9%	= 0%	= 0,4%

**Tabelle 7: Anzahl der Zyklen an R-CHOP bei 253 NHL 1-Patienten**

<b>Anzahl Zyklen</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
<b>Anzahl</b>	6	2	12	3	13	214	1	2
<b>Patienten</b>	= 2,4%	= 0,8%	= 4,7%	= 1,2%	= 5,1%	=84,6%	= 0,4%	= 0,8%

**Tabelle 8: Anzahl der Zyklen an R-Bendamustin bei 96 NHL 2-Patienten**

<b>Anzahl Zyklen</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
<b>Anzahl</b>	4	5	1	5	8	73	0	0
<b>Patienten</b>	= 4,2%	= 5,2%	= 1,0%	= 5,2%	= 8,3%	=76,0%	= 0%	= 0%

**Tabelle 9: Anzahl der Zyklen an R-Fludarabin bei 88 NHL 2-Patienten**

<b>Anzahl</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
<b>Zyklen</b>								
<b>Anzahl</b>	2	12	14	6	6	47	0	1
<b>Patienten</b>	= 2,3%	=13,6%	=15,9%	= 6,8%	= 6,8%	=53,4%	= 0%	= 1,1%

**Tabelle 10: Anzahl der Zyklen an R-Bendamustin bei 46 NHL 6-Patienten**

<b>Anzahl</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
<b>Zyklen</b>								
<b>Anzahl</b>	4	7	1	27	2	5	0	0
<b>Patienten</b>	= 8,7%	=15,2%	= 2,2%	=58,7%	= 4,3%	=10,9%	= 0%	= 0%

## **Zweit-NPL nach R-Bendamustin als Primärtherapie innerhalb der NHL 1-Studie**

Bei einer mittleren Beobachtungszeit von 35 Monaten der NHL 1-Patienten seit Studienbeginn im September 2003 bis Mai 2010 wurde bei 16 von 260 (= 6,15 %) Patienten, die R-Bendamustin als Primärtherapie erhalten haben, eine Zweit-NPL diagnostiziert. Unter diesen 16 Zweit-NPL waren zwei hämatologische Zweit-NPL (ein MDS, ein T-Zell-Lymphom) und 14 solide Zweit-NPL.

Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht über die Zweit-NPL innerhalb der NHL 1-Studie nach R-Bendamustin.

**Tabelle 11: Zweit-NPL nach R-Bendamustin bei NHL 1-Patienten**

<b>Hämatologische Zweit-NPL: 2</b>		<b>Solide Zweit-NPL: 14</b>	
<b>MDS</b>	1	Bronchial-Ca	1
<b>T-Zell-Lymphom</b>	1	Gastrointestinale Ca	4
<b>(Mycosis fungoides)</b>		Nebennierenzell-Ca	1
		Nierenzell-Ca	3
		Plattenepithel-Ca	2
		Prostata-Ca	2
		Urothel-Ca	1

Bei den Zweit-NPL-Patienten handelte es sich um neun (= 6,7 %) von insgesamt 134 mit R-Bendamustin behandelten Männern sowie sieben (= 5,6 %) von insgesamt 126 behandelten Frauen. Die beiden hämatologischen Zweit-NPL MDS und T-Zell-Lymphom (Mycosis fungoides) sind bei Frauen aufgetreten sind.

Was die Lymphomentitäten der Zweit-NPL-Patienten des R-Bendamustin-Arms betrifft so war die Verteilung folgendermaßen: sechs (= 4,3 %) von 140 Patienten mit folliculärem Lymphom, einer (= 4,5 %) von 22 Patienten mit Immunozytom, keiner von zehn Patienten mit lymphozytischem Lymphom, sechs (= 13,3 %) von 45 Patienten mit Mantelzell-Lymphom, zwei (= 5,6 %) von 36 Patienten mit Marginalzonen-Lymphom und einer (= 14,3 %) von sieben Patienten mit nicht weiter klassifizierbaren Lymphom sind an einer Zweit-NPL erkrankt. Bei beiden Patientinnen mit den hämatologischen Zweit-NPL MDS und T-Zell-Lymphom (Mycosis fungoides) handelte es sich um ein folliculäres Lymphom.

Die beiden folgenden Diagramme bieten eine Übersicht über die Lymphomentitäten bei den Zweit-NPL-Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Zweit-NPL innerhalb der NHL 1-Studie (R-Bendamustin-Arm).

Abbildung 6 : Lymphomentitäten der 16 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL nach R-Bendamustin

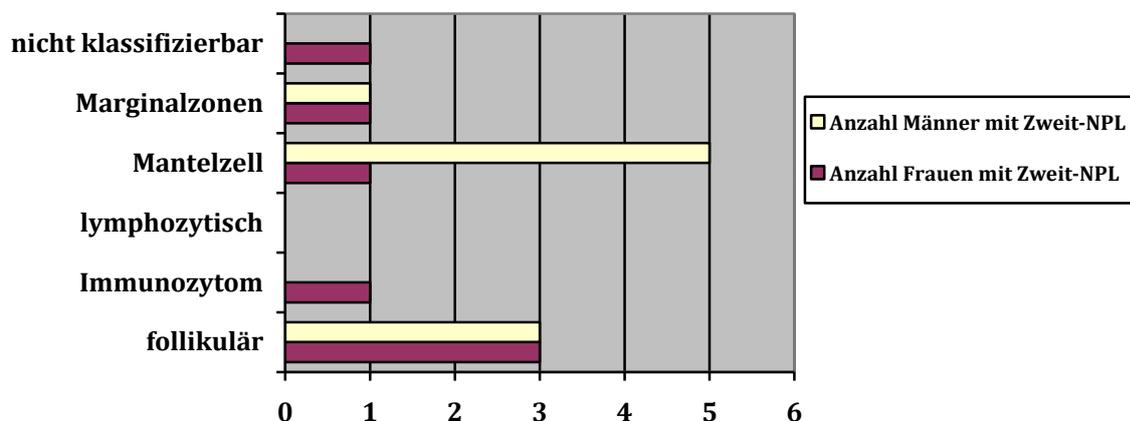
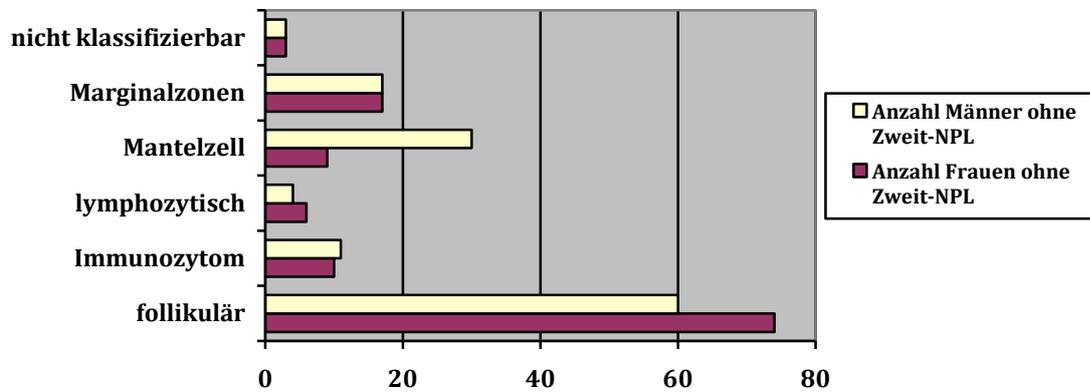


Abbildung 7: Lymphomentitäten der 244 NHL 1-Patienten ohne Zweit-NPL nach R-Bendamustin



In der NHL 1-Studie haben die Patienten R-Bendamustin als Primärtherapie erhalten. Der überwiegende Anteil, 213 (= 81,9 %) von 260 Studienpatienten dieses Studienarms hat wie eingangs erwähnt sechs Zyklen erhalten. Dreizehn (= 6,1 %) von 213 Patienten, die mit sechs Zyklen R-Bendamustin behandelt wurden, haben eine Zweit-NPL entwickelt, einer (= 7,1 %) von 14 Patienten, die fünf Zyklen erhalten haben, ist an einer Zweit-NPL (gastrointestinales Ca) erkrankt, einer von zehn (= 10,0 %) mit vier Zyklen behandelten Patienten hat eine Zweit-NPL entwickelt (Nebennieren-Ca) und einer (= 7,1 %) von 14 mit drei Zyklen behandelten Patienten gehörte zu den Zweit-NPL-Patienten mit Nierenzell-Ca. Keiner von sechs mit zwei Zyklen, keiner von zwei mit einem Zyklus behandelten Patienten, sowie auch nicht der einzige Patient, der mit acht Zyklen behandelt wurde, hat eine Zweit-NPL entwickelt. Die beiden Patienten mit den hämatologischen Zweit-NPL MDS und T-Zell-Lymphom (Mycosis fungoides) waren unter den Patienten, die sechs Zyklen R-Bendamustin-Therapie erhalten haben.

Die folgenden beiden Diagramme bieten eine Übersicht über die Zyklenanzahl bei den Zweit-NPL-Patienten sowie bei Patienten ohne Zweit-NPL in der NHL 1-Studie (R-Bendamustin-Arm).

Abbildung 8 : Zyklensanzahl R-Bendamustin der 16 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL

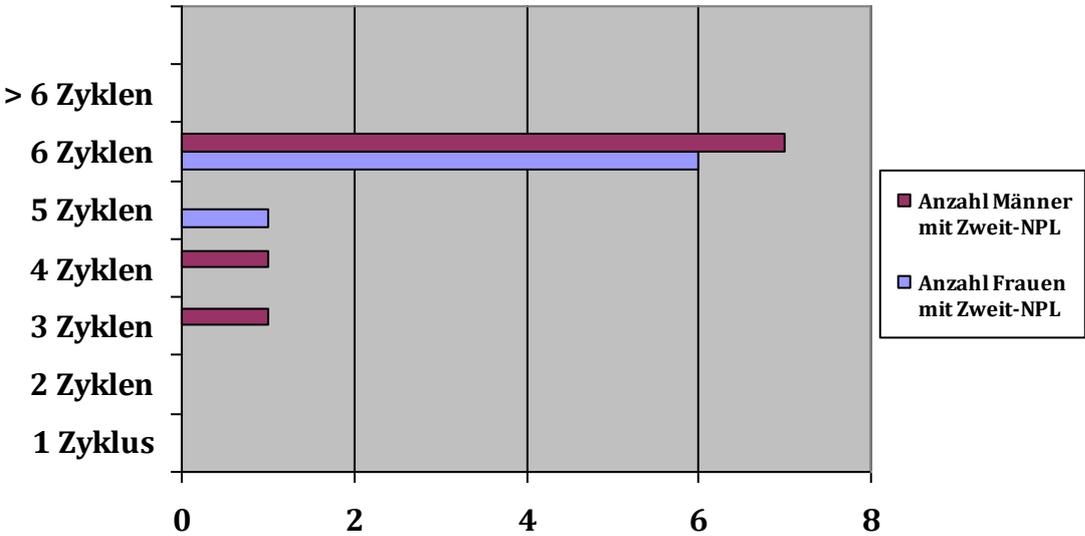
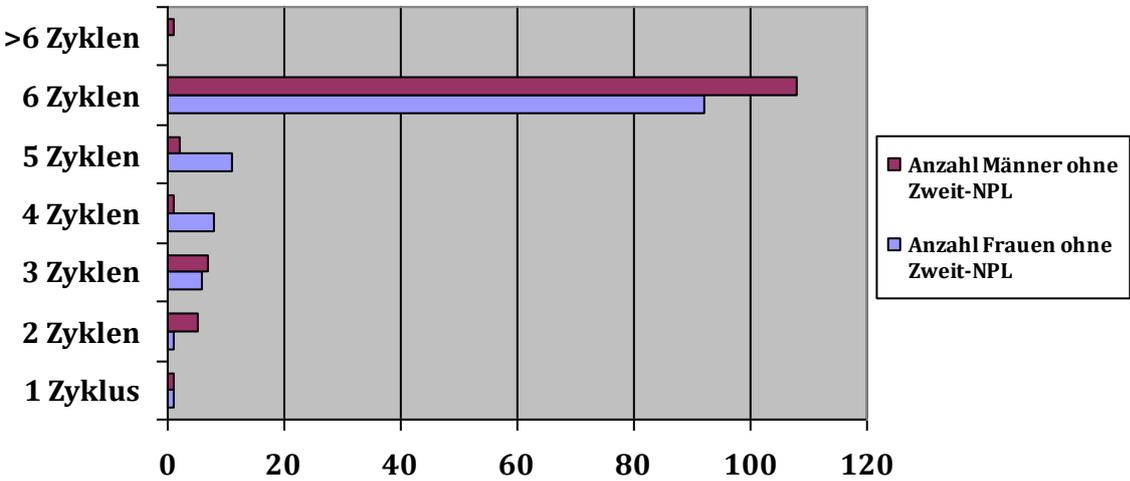


Abbildung 9 : Zyklensanzahl R-Bendamustin der 244 NHL 1-Patienten ohne Zweit-NPL



Das mittlere Zeitintervall von Beginn der Therapie mit R-Bendamustin bis zur histologischen Sicherung der Zweit-NPL betrug 26 Monate, der Median lag bei 18,5 Monaten. Betrachtet man die mittleren Zeitintervalle geschlechterspezifisch, sind die Zweit-NPL bei Männern etwas früher aufgetreten als bei Frauen. Bei Männern betrug das mittlere Zeitintervall von Therapiebeginn bis Diagnose der Zweit-NPL 20 Monate (Median 16 Monate), bei Frauen betrug es im Mittel 34 Monate (Median 26 Monate).

Betrachtet man hämatologische und solide Zweit-NPL getrennt, so ist der MDS-Fall acht Monate nach Studientherapie, der T-Zell-Lymphom-Fall 16 Monate nach Studientherapie, sowie die soliden Zweit-NPL im Mittel 28 Monate (Median 23,5 Monate) nach Studientherapie aufgetreten. Geschlechterspezifisch betrachtet, wurde die Diagnose bei Frauen mit soliden Tumoren im Mittel 43 Monate nach Therapiebeginn (Median 52 Monate), bei Männern im Mittel 20 Monate nach Therapiebeginn (Median 16 Monate) gestellt.

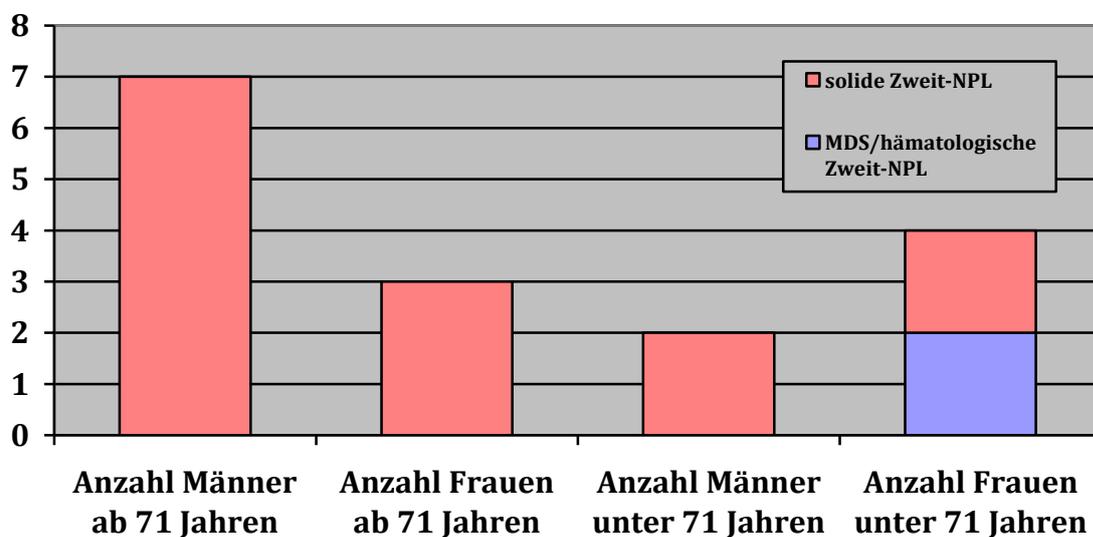
Das mediane Alter bei Studientherapie der Patienten, die nach R-Bendamustin an einer Zweit-NPL erkrankt sind, war 71 Jahre, mit einer Spannweite von 56-79 Jahren, wobei der Altersmedian bei Therapiebeginn für Frauen allein betrachtet bei 69 Jahren lag, für Männer allein betrachtet bei 71 Jahren lag. Im Vergleich dazu waren die anderen 244 NHL 1-Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes nach Therapie mit R-Bendamustin keine Zweit-NPL entwickelt haben bei Studientherapie im Median 63 Jahre alt.

Das Alter bei Studientherapie der beiden Patienten mit hämatologischer Zweit-NPL war geringer als der Gesamt-Altersmedian von 71 Jahren für alle Zweit-NPL: der Patient mit T-Zell-Lymphom (Mycosis fungoides) war mit 56 Jahren bei Erhalt der Studientherapie mit R-Bendamustin der Jüngste der 16 Zweit-NPL Patienten. Der MDS-Patient war bei Therapiebeginn 69 Jahre alt. Im Vergleich dazu lag der Altersmedian der 14 Zweit-NPL Patienten mit soliden Tumoren bei 72 Jahren. Vier solide Tumoren sind bei Patienten aufgetreten, die bei Therapiebeginn jünger als 71 Jahre, dem Gesamt-Altersmedian aller NPL, waren. Bei diesen Tumoren handelte es sich um die drei Nierenzell-Ca sowie ein Prostata-Ca. Zehn von 14 soliden Zweit-NPL

sind bei Patienten aufgetreten die bei Studientherapiebeginn mindestens 71 Jahre alt waren.

Das folgende Diagramm bietet eine Übersicht über die geschlechterspezifische Altersverteilung der Zweit-NPL-Patienten in der NHL 1-Studie (R-Bendamustin-Arm).

**Abbildung 10 : Geschlechterspezifische Altersverteilung bei den 16 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL nach R-Bendamustin (Altersmedian aller Zweit-NPL-Patienten = 71 Jahre)**



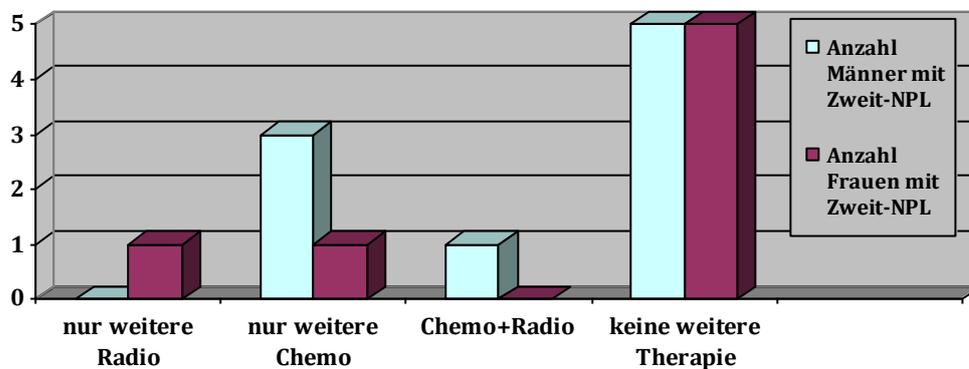
Prinzipiell haben alle NHL 1-Patienten R-Bendamustin als Primärtherapie erhalten. Allerdings haben einige der Zweit-NPL-Patienten im Zeitraum zwischen Primärtherapie mit R-Bendamustin und Zweit-NPL-Diagnose noch Rezidivtherapien bekommen. Von den 16 Zweit-NPL-Patienten hatten insgesamt sechs Patienten Rezidivtherapien, darunter waren fünf Patienten mit Folge-Chemotherapien neben der Studientherapie.

Vier Patienten haben jeweils nur eine weitere Chemotherapie ohne Radiotherapie erhalten, ein Patient hat drei weitere Chemotherapien und Radiotherapie bekommen und ein Patient hat nur Radiotherapie als weitere Therapie neben der Studientherapie erhalten. Zehn Zweit-NPL-Patienten haben demzufolge neben R-Bendamustin im Zeitraum zwischen Studientherapie und Zweit-NPL-Diagnose keine weitere Therapie erhalten.

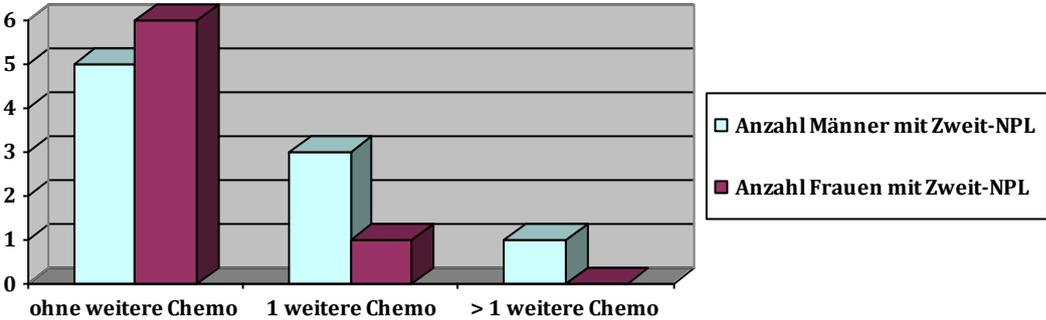
Bei der Patientin mit MDS handelte es sich um die Patientin, die nur weitere Radiotherapie erhalten hat, die Patientin mit T-Zell-Lymphom (Mycosis fungoides) hat keine weitere Therapie neben der Studientherapie erhalten. Unter den Zweit-NPL-Patienten mit soliden Tumoren waren die vier Patienten mit jeweils nur einer weiteren Chemotherapie ohne Radiotherapie, sowie der Patient, der neben vier Zyklen R-Bendamustin als Studientherapie sowohl mit drei weiteren Chemotherapien als auch mit Radiotherapie behandelt wurde und neun Patienten ohne weitere Therapie.

Die folgenden beiden Diagramme bieten eine Übersicht über weitere Therapien im Zeitraum zwischen Studientherapie und Zweit-NPL-Diagnose bei NHL 1-Patienten (R-Bendamustin-Arm).

**Abbildung 11 : weitere Therapien im Zeitraum zwischen Studientherapie mit R-Bendamustin und Zweit-NPL-Diagnose bei den 16 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL**



**Abbildung 12 : Anzahl weiterer Chemotherapien im Zeitraum zwischen Studienherapie mit R-Bendamustin und Zweit-NPL-Diagnose bei den 16 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL**



## ***Zweit-NPL nach R-CHOP als Primärtherapie innerhalb der NHL 1-Studie***

Anstelle von R-Bendamustin haben die 253 (= 49,3 %) anderen Patienten von insgesamt 513 auswertbaren NHL 1-Patienten R-CHOP als Primärtherapie ihrer NHL-Erkrankung erhalten. Im Beobachtungszeitraum wurden bei 19 (= 7,5 %) dieser 253 mit R-CHOP behandelten Patienten 21 (= 8,3 %) Zweit-NPL diagnostiziert, demzufolge sind zwei Patienten an jeweils zwei Zweit-NPL erkrankt.

Bei den 21 Zweit-NPL handelte es sich um zwei hämatologische Zweit-NPL (eine AML, ein Hodgkin-Lymphom) bei zwei Patienten und 19 solide Tumoren bei 17 Patienten. Bei den beiden Patienten mit jeweils zwei Zweit-NPL handelte es sich um einen Patienten mit Nierenzell-Ca und Prostata-Ca, die im selben Monat diagnostiziert wurden, und einen Patienten mit zwei gastrointestinalen Tumoren, ein Kolon-Ca und ein Gallenblasen-Ca, die im zeitlichen Abstand von zehn Monaten diagnostiziert wurden.

Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht über die Zweit-NPL innerhalb der NHL 1-Studie nach R-CHOP.

Tabelle 12: Zweit-NPL nach R-CHOP bei NHL 1-Patienten

Hämatologische Zweit-NPL: 2		Solide Zweit-NPL: 19	
		bei 17 Patienten	
		(2 Patienten hatten 2 Zweit-NPL)	
<b>AML</b>	1	Bronchial-Ca	3
<b>Hodgkin-Lymphom</b>	1	Endokriner Pankreastumor	1
		Gastrointestinale Ca	6
		Nierenzell-Ca	1
		Mamma-Ca	1
		Melanom	1
		Prostata-Ca	5
		Sarkom	1
		(Zystosarkoma phylloides Mamma)	

Die Geschlechter-Verteilung bei den Patienten mit Zweit-NPL nach R-CHOP-Therapie war folgende: 12 (= 8,8 %) von insgesamt 137 behandelten Männern, sowie sieben (= 6,0 %) von 116 behandelten Frauen sind erkrankt. Bei den beiden Patienten mit zwei Zweit-NPL handelte es sich um einen Mann und eine Frau.

Was die hämatologischen Zweit-NPL betrifft so ist die AML bei einer Frau, das Hodgkin-Lymphom bei einem Mann aufgetreten. Das Geschlechterverhältnis bei den soliden Zweit-NPL war elf Männer zu sechs Frauen.

Die Verteilung der Lymphomentitäten bei den Zweit-NPL-Patienten des R-CHOP-Arms war folgendermaßen: neun (= 6,4 %) von 141 Patienten mit

follikulärem Lymphom, drei (= 15,8 %) von 19 Patienten mit Immunozytom, einer (= 9,1 %) von elf Patienten mit lymphozytischem Lymphom, drei (= 6,4 %) von 47 Patienten mit Mantelzell-Lymphom, zwei (= 6,7 %) von 30 Patienten mit Marginalzonen-Lymphom sowie einer (= 20,0 %) von fünf Patienten mit nicht weiter klassifizierbarem Lymphom, haben nach Studientherapie mit R-CHOP eine Zweit-NPL entwickelt. Die Patienten mit den hämatologischen Zweit-NPL AML und Hodgkin-Lymphom wurden beide wegen follikulärem Lymphom als NHL behandelt. Die beiden Patienten mit zwei Zweit-NPL waren an einem follikulären Lymphom und einem Marginalzonen-Lymphom erkrankt.

Die beiden folgenden Diagramme bieten eine Übersicht über die Lymphomentitäten bei den Zweit-NPL-Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Zweit-NPL innerhalb der NHL 1-Studie (R-CHOP-Arm).

**Abbildung 13 : Lymphomentitäten der 19 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL nach R-CHOP**

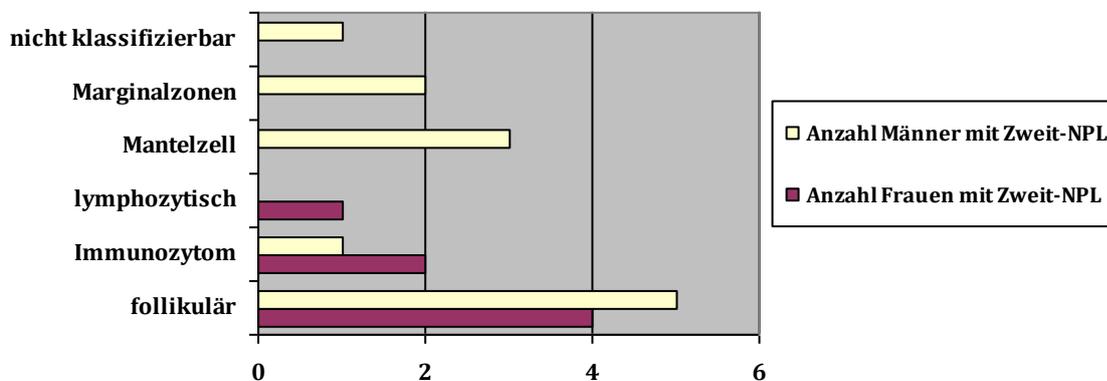
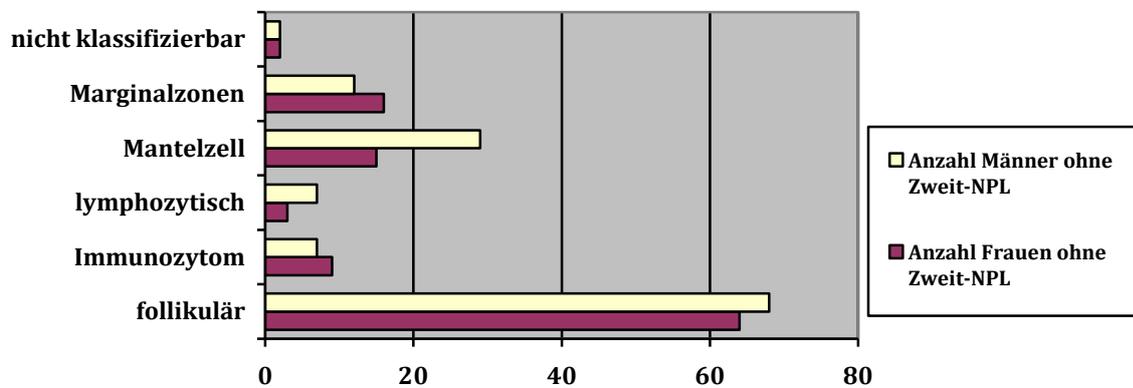


Abbildung 14 : Lymphomentitäten der 234 NHL 1-Patienten ohne Zweit-NPL nach R-CHOP



Die meisten Patienten im R-CHOP-Arm, 214 (= 84,6 %) von 253 haben sechs Zyklen R-CHOP als Primärtherapie ihrer Lymphomerkrankung erhalten.

Bei den 19 Zweit-NPL-Patienten war die Verteilung der Zyklenanzahl folgende: 16 (= 7,5 %) von 214 mit sechs Zyklen R-CHOP behandelten Patienten haben eine Zweit-NPL entwickelt, darunter sind auch die beiden Patienten mit jeweils zwei Zweit-NPL. Keiner von 13 mit fünf Zyklen behandelten Patienten, sowie keiner von drei mit vier Zyklen behandelten Patienten hat im Beobachtungszeitraum eine Zweit-NPL entwickelt. Zwei (= 16,7 %) von zwölf Patienten, die drei Therapiezyklen erhalten haben, keiner von zwei Patienten, die mit zwei Zyklen behandelt wurden, sowie einer (= 16,7 %) von sechs Patienten die nur einen Zyklus R-CHOP erhalten haben, sind an einer Zweit-NPL erkrankt. Keiner der beiden Patienten mit acht Zyklen, sowie auch nicht der Patient mit sieben Zyklen R-CHOP war unter den Zweit-NPL-Patienten. Die Patienten mit Zweit-NPL nach drei Zyklen und einem Zyklus hatten jeweils ein Bronchial-Ca als Zweit-NPL. Die beiden Patienten mit den hämatologischen Zweit-NPL AML und Hodgkin-Lymphom sind unter den Patienten, die sechs Zyklen der R-CHOP-Therapie erhalten haben.

Die folgenden beiden Diagramme bieten eine Übersicht über die Zyklenanzahl bei den Zweit-NPL-Patienten sowie bei Patienten ohne Zweit-NPL in der NHL 1-Studie (R-CHOP-Arm).

Abbildung 15 : Zyklenzahl R-CHOP der 19 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL

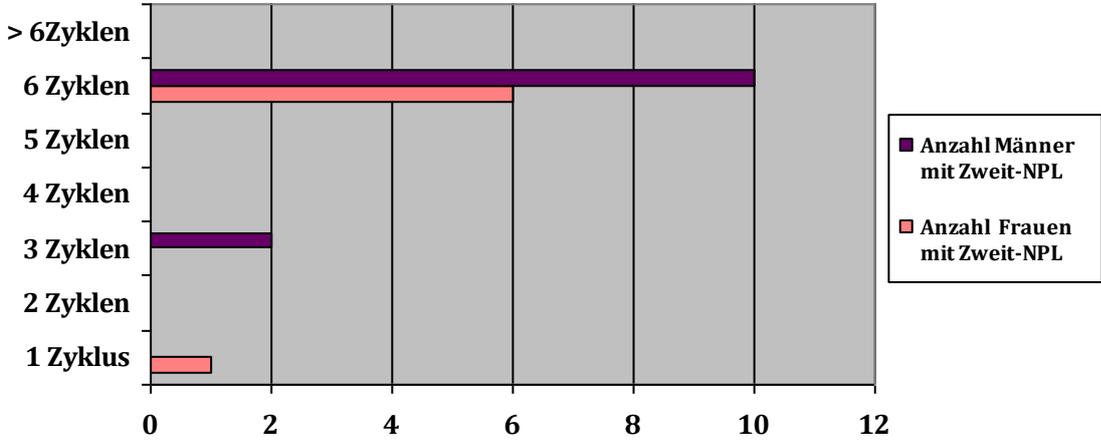
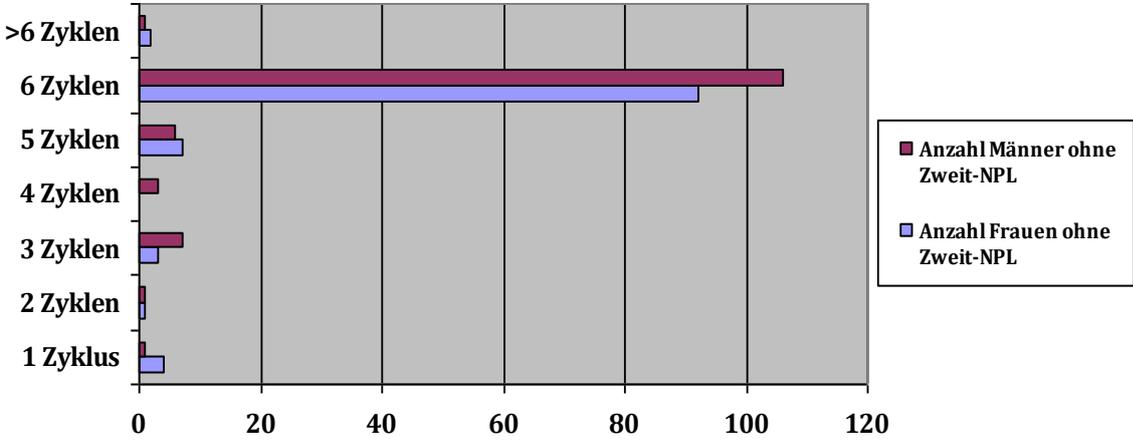


Abbildung 16 : Zyklenzahl R-CHOP der 234 NHL 1-Patienten ohne Zweit-NPL



Das mittlere Zeitintervall von Beginn der Studientherapie mit R-CHOP bis zur histologischen Sicherung der Zweit-NPL betrug 20 Monate, der Median lag bei 14 Monaten. Geschlechterspezifisch betrachtet sind die Zweit-NPL bei Männern im Mittel etwas früher aufgetreten als bei Frauen: bei Männern im Mittel nach 19 Monaten (Median 14 Monate), bei Frauen im Mittel nach 21 Monaten (Median 14,5 Monate).

Was die beiden Patienten mit zwei Zweit-NPL betrifft, wurden bei einem Patienten beide Zweit-NPL, Prostata- und Nierenzell-Ca neun Monate nach Therapie im Abstand von sechs Tagen diagnostiziert; bei der anderen Patientin mit zwei Zweit-NPL wurde das Sigma-Ca sechs Monate, das Gallenblasen-Ca 16 Monate nach Studientherapie diagnostiziert.

Die AML wurde 16 Monate nach R-CHOP Therapiebeginn, das Hodgkin-Lymphom neun Monate nach Therapiebeginn diagnostiziert. Im Vergleich dazu wurden die soliden Zweit-NPL im Mittel nach 21 Monaten (Median 14 Monate) diagnostiziert, wobei die Diagnose bei Frauen mit soliden Tumoren im Mittel 21 Monate nach Therapiebeginn (Median 13 Monate), bei Männern im Mittel 20 Monate nach Therapiebeginn (Median 16,5 Monate) gestellt wurde.

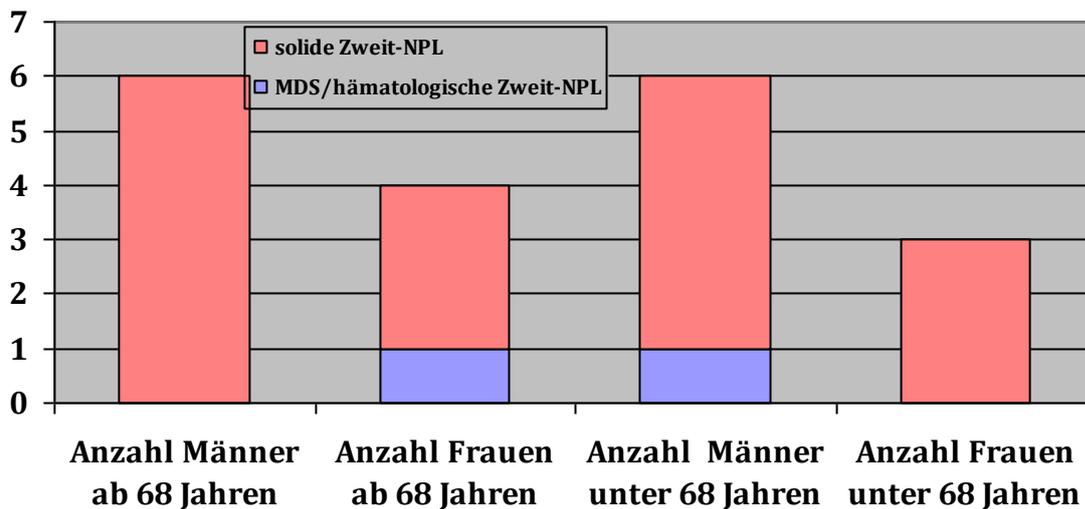
Das mediane Alter bei R-CHOP-Therapie der Zweit-NPL-Patienten lag bei 68 Jahren, mit einer Spannweite von 44-77 Jahren. Der Altersmedian bei Therapiebeginn für Frauen mit Zweit-NPL war 68 Jahre, für Männer 67 Jahre. Das mediane Alter der anderen 234 mit R-CHOP behandelten Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes keine Zweit-NPL entwickelt haben, lag bei Therapiebeginn bei 63 Jahren. Die beiden Zweit-NPL-Patienten mit jeweils zwei Zweit-NPL waren bei Therapiebeginn 73 (Patient mit Nieren- und Prostata-Ca) und 67 (Patientin mit Gallenblasen- und Sigma-Ca) Jahre alt.

Die Patientin mit AML als Zweit-NPL war bei Therapiebeginn 68 Jahre alt, der Patient mit Hodgkin-Lymphom war 66 Jahre alt. Der Altersmedian der 17 Zweit-NPL-Patienten mit 19 soliden Tumoren lag bei 69 Jahren; darunter befand sich auch die jüngste Zweit-NPL-Patientin mit 44 Jahren bei Therapiebeginn, die ein Mamma-Ca entwickelt hat. Daneben waren sieben weitere Patienten mit acht soliden Zweit-NPL, nämlich drei gastrointestinalen Tumoren, wobei zwei dieser Tumoren bei derselben Patientin aufgetreten sind, drei Prostata-Ca, ein Bronchial-Ca sowie einem

malignen Melanom unter den Patienten, die bei Therapie jünger als der Gesamt-Altersmedian von 68 Jahren waren. Neun Patienten mit zehn soliden Zweit-NPL waren bei Studientherapiebeginn mindestens 68 Jahre alt, darunter war der zweite Patient mit zwei Zweit-NPL.

Das folgende Diagramm bietet eine Übersicht über die geschlechterspezifische Altersverteilung der Zweit-NPL-Patienten in der NHL 1-Studie (R-CHOP-Arm).

**Abbildung 17 : Geschlechterspezifische Altersverteilung bei den 19 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL nach R-CHOP (Altersmedian aller Zweit-NPL-Patienten = 68 Jahre)**



In der NHL 1-Studie wurde R-CHOP als Primärtherapie gegeben, allerdings haben einige Zweit-NPL-Patienten im Zeitraum zwischen Therapie mit R-CHOP und Zweit-NPL-Diagnose, wie es auch im R-Bendamustin-Arm der Fall war, noch weitere Therapien erhalten.

Zwei von 19 Zweit-NPL-Patienten haben in diesem Zeitraum jeweils eine weitere Chemotherapie bekommen. Bei den beiden Patienten mit weiterer Therapie handelte es sich um Patienten mit Prostata-Ca als Zweit-NPL. Keiner der 19 Zweit-NPL-Patienten hat im Zeitraum zwischen Studientherapie und Zweit-NPL-Diagnose weitere Radiotherapie erhalten.

Die beiden Patienten mit den hämatologischen Zweit-NPL AML und Hodgkin-Lymphom haben folglich keine weitere Therapie im Zeitraum von R-CHOP-Therapie bis Zweit-NPL-Diagnose erhalten.

Die folgenden beiden Diagramme bieten eine Übersicht über weitere Therapien im Zeitraum zwischen Studientherapie und Zweit-NPL-Diagnose bei NHL 1-Patienten (R-CHOP-Arm).

**Abbildung 18 : weitere Therapien im Zeitraum zwischen Studienherapie mit R-CHOP und Zweit-NPL-Diagnose bei 19 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL**

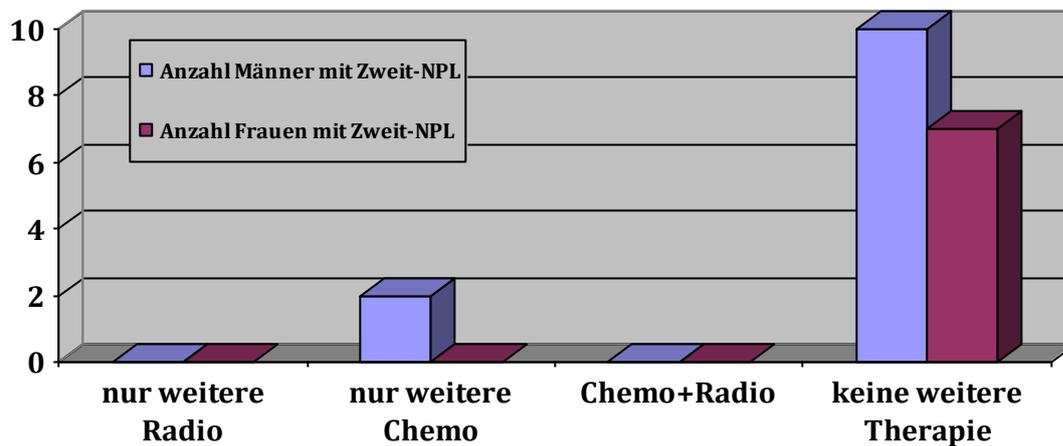
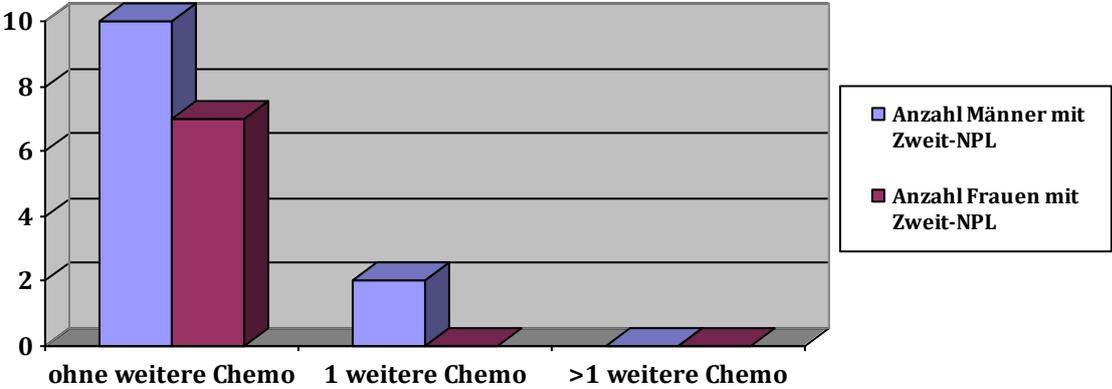


Abbildung 19 : Anzahl weiterer Chemotherapien im Zeitraum zwischen Studienherapie mit R-CHOP und Zweit-NPL-Diagnose bei 19 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL



## ***Zweit-NPL nach R-Bendamustin als Rezidivtherapie innerhalb der NHL 2-Studie***

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 33 Monaten für die NHL 2-Patienten bis zum Auswertungszeitpunkt Ende Mai 2010 wurde bei sechs (= 6,25 %) von 96 Patienten, die R-Bendamustin als Rezidivtherapie erhalten haben, eine Zweit-NPL diagnostiziert. Unter diesen sechs Zweit-NPL waren drei hämatologische Zweit-NPL (zwei MDS, ein Hodgkin-Lymphom) und drei solide Zweit-NPL.

Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht über die Zweit-NPL innerhalb der NHL 2-Studie nach R-Bendamustin.

**Tabelle 13: Zweit-NPL nach R-Bendamustin bei NHL 2-Patienten**

<b>Hämatologische Zweit-NPL: 3</b>		<b>Solide Zweit-NPL: 3</b>	
<b>MDS</b>	2	Plattenepithel-Ca	1
<b>Hodgkin-Lymphom</b>	1	Urothel-Ca	2

Unter den sechs Zweit-NPL-Patienten nach R-Bendamustin als Rezidivtherapie waren nur Männer. Sechs von 56 (= 10,7 %) Männern, aber keine von 40 (= 0 %) Frauen, die mit R-Bendamustin innerhalb der NHL 2-Studie behandelt wurden, sind an einer Zweit-NPL erkrankt.

Die Verteilung der Lymphomentitäten unter den Zweit-NPL-Patienten im R-Bendamustin-Arm der NHL 2-Studie war folgendermaßen: Zwei (= 4,5 %) von 44 Patienten mit follikulärem Lymphom, keiner von zwölf Patienten mit Immunozytom, einer (= 12,5 %) von acht Patienten mit lymphozytischem Lymphom, zwei (= 11,8 %)

von 17 Patienten mit Mantelzell-Lymphom, einer (= 10,0 %) von zehn Patienten mit Marginalzonen-Lymphom und keiner von fünf mit nicht weiter klassifizierbaren Lymphom, hatten eine Zweit-NPL. Die beiden MDS-Patienten hatten ein folliculäres Lymphom und ein Mantelzell-Lymphom, der Patient mit Hodgkin-Lymphom als Zweit-NPL hatte ein Marginalzonen-Lymphom.

Die beiden folgenden Diagramme bieten eine Übersicht über die Lymphomentitäten bei den Zweit-NPL-Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Zweit-NPL innerhalb der NHL 2-Studie (R-Bendamustin-Arm).

**Abbildung 20 : Lymphomentitäten der 6 NHL 2-Patienten mit Zweit-NPL nach R-Bendamustin**

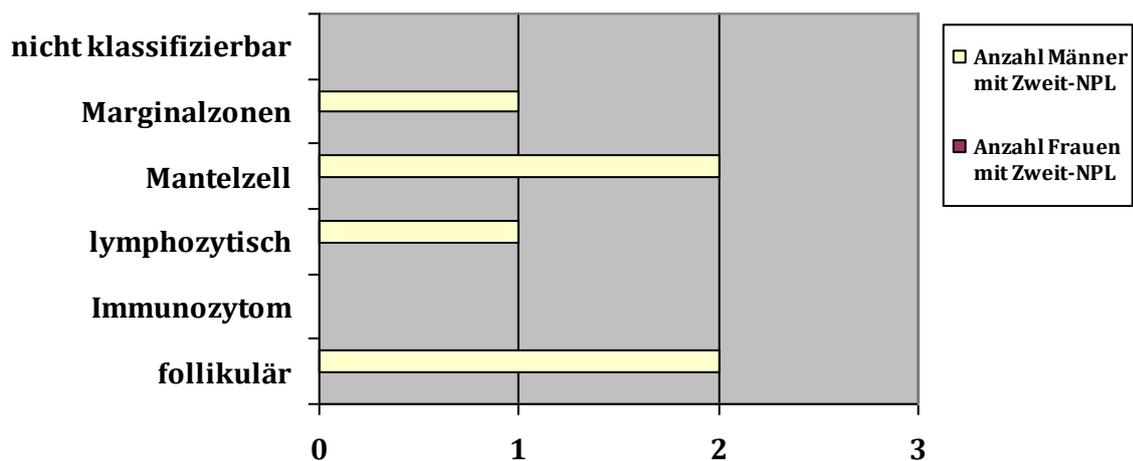
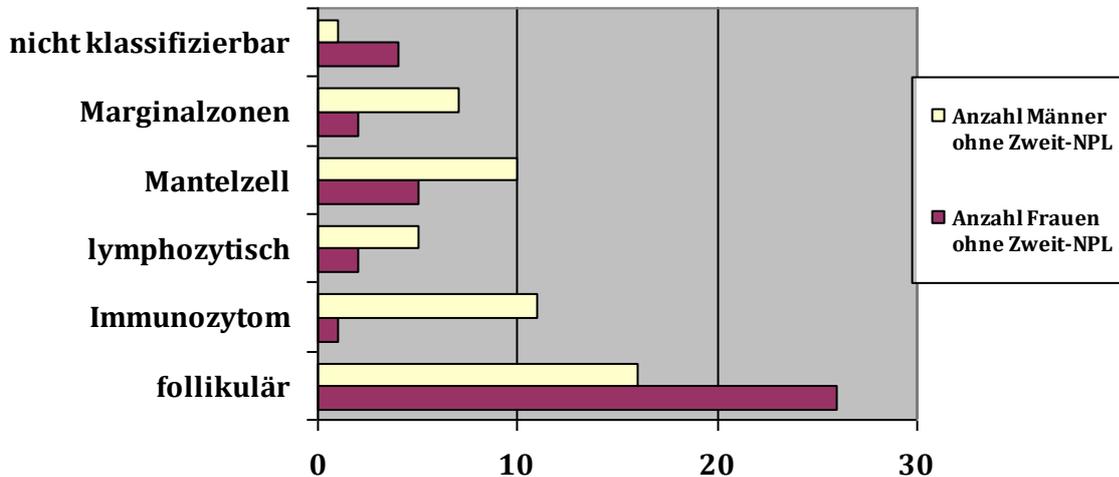


Abbildung 21: Lymphomentitäten der 90 NHL 2-Patienten ohne Zweit-NPL nach R-Bendamustin



In der NHL 2-Studie haben die Patienten im Gegensatz zur NHL 1-Studie R-Bendamustin nicht als Primärtherapie sondern als Rezidivtherapie ihrer Lymphomerkkrankung erhalten. Die meisten NHL 2-Patienten, 73 (= 76 %) von 96 Patienten haben, wie es auch bei den NHL 1-Patienten der Fall war, sechs Zyklen R-Bendamustin erhalten. Was die sechs Zweit-NPL-Patienten betrifft, war die Verteilung folgendermaßen: Vier (= 5,5 %) von 73 mit sechs Zyklen therapierten Patienten haben eine Zweit-NPL entwickelt, keiner von acht mit fünf Zyklen therapierten Patienten, einer (= 20,0 %) von fünf mit vier Zyklen therapierten Patienten, keiner von einem mit drei Zyklen therapierten Patienten, einer (= 20 %) von fünf mit nur zwei Zyklen therapierten Patienten, sowie keiner von vier mit nur einem Therapiezyklus therapierten Patienten, sind an einer Zweit-NPL erkrankt.

Ein MDS-Patient sowie der Patient mit Hodgkin-Lymphom waren unter den Patienten, die sechs Therapiezyklen R-Bendamustin erhalten haben, beim zweiten MDS-Patienten handelte es sich um den Zweit-NPL-Patienten, der vier Zyklen R-Bendamustin erhalten hat. Der Zweit-NPL-Patient, der nur zwei Zyklen R-Bendamustin erhalten hat, ist an einem Blasen-Ca als solide Zweit-NPL erkrankt.

Die folgenden beiden Diagramme bieten eine Übersicht über die Zyklenanzahl bei den Zweit-NPL-Patienten sowie bei Patienten ohne Zweit-NPL in der NHL 2-Studie (R-Bendamustin-Arm).

Abbildung 22 : Zyklenanzahl R-Bendamustin der 6 NHL 2-Patienten mit Zweit-NPL

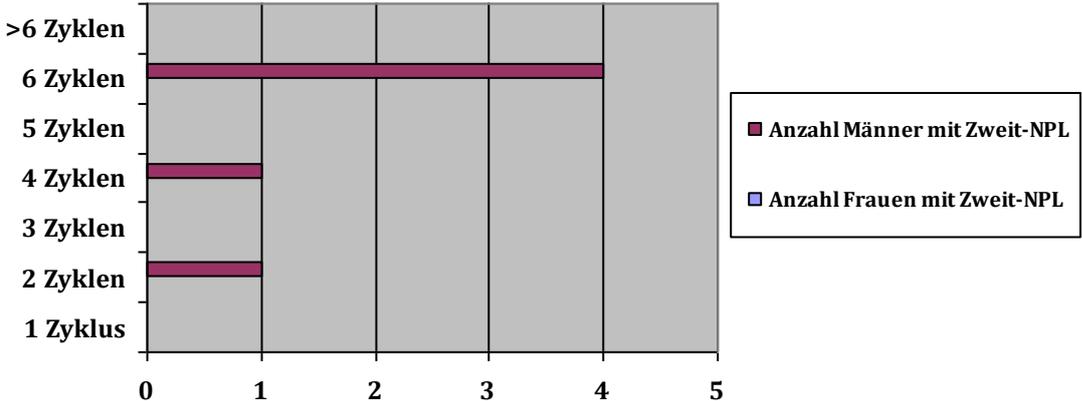
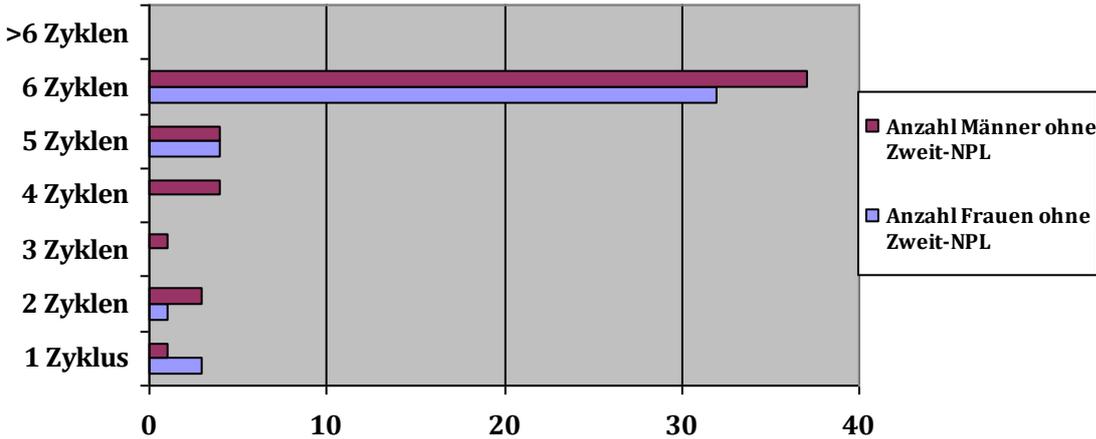


Abbildung 23 : Zyklenanzahl R-Bendamustin der 90 NHL 2-Patienten ohne Zweit-NPL



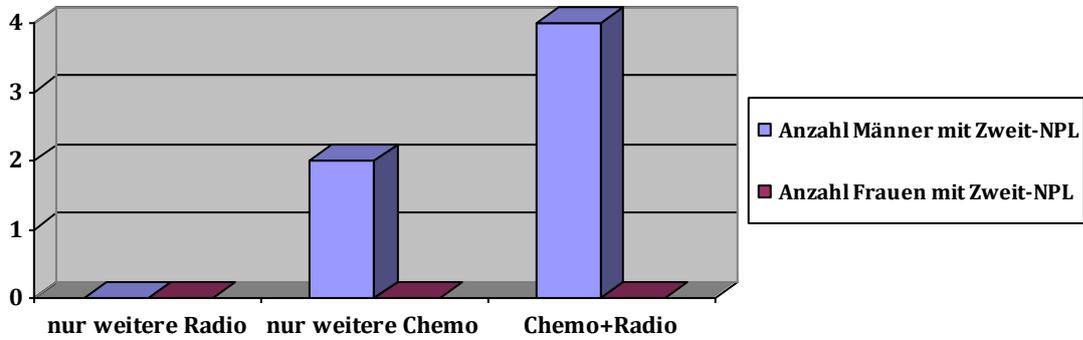
Da es sich bei der NHL 2-Studientherapie um eine Rezidivtherapie handelte, waren alle Patienten mit Chemo- und/oder Radiotherapie vortherapiert. Außerdem haben einige dieser Zweit-NPL-Patienten im Zeitraum zwischen Studientherapie mit R-Bendamustin und Zweit-NPL-Diagnose auch noch weitere Therapien erhalten. Alle sechs Zweit-NPL-Patienten haben bis zur Diagnose der ZweitNPL neben der Studientherapie mit R-Bendamustin weitere Chemotherapien erhalten, vier dieser sechs Patienten haben auch noch Radiotherapie erhalten.

Drei Zweit-NPL-Patienten haben eine weitere Chemotherapie neben der Studientherapie erhalten, zwei dieser drei Patienten haben auch noch Radiotherapie erhalten. Ein Patient hat zwei weitere Chemotherapien sowie Radiotherapie, ein Patient drei weitere Chemotherapien sowie Radiotherapie und ein Patient sogar vier weitere Chemotherapien, aber keine Radiotherapie erhalten.

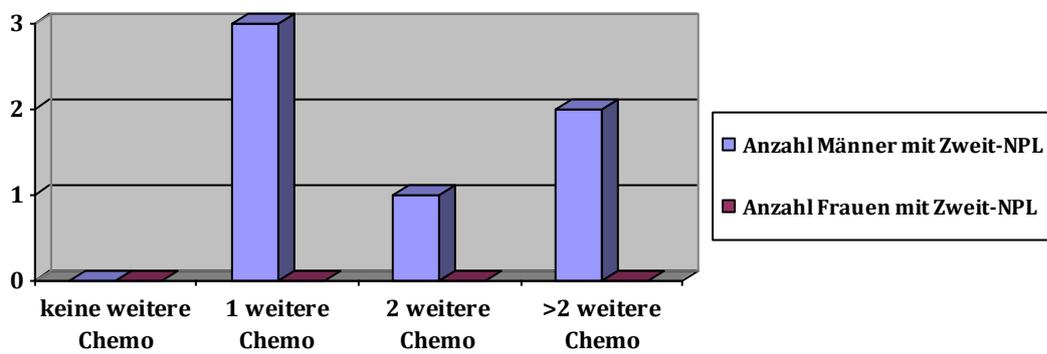
Was die Patienten mit hämatologischen Zweit-NPL betrifft, so war einer der beiden MDS-Patienten unter den Patienten mit einer weiteren Chemotherapie und Radiotherapie. Der Patient hatte vier Zyklen der Studientherapie mit R-Bendamustin erhalten. Beim zweiten MDS-Patienten handelte es sich um den Patienten mit vier weiteren Chemotherapien ohne Radiotherapie, beim Patienten mit Hodgkin-Lymphom handelte es sich um den Patienten mit einer weiteren Chemotherapie ohne Radiotherapie. Beide hatten sechs Zyklen der Studientherapie erhalten. Bei den drei Patienten mit soliden Zweit-NPL handelte es sich um die Patienten mit einer, mit zwei und mit drei weiteren Chemotherapien mit jeweils Radiotherapie. Zwei dieser Patienten hatten sechs Zyklen Studientherapie erhalten, ein Patient, derjenige mit zwei zusätzlichen Chemotherapien und Radiotherapie, hatte nur zwei Zyklen der Studientherapie mit R-Bendamustin erhalten.

Die folgenden beiden Diagramme bieten eine Übersicht über weitere Therapien im Zeitraum zwischen Studientherapie und Zweit-NPL-Diagnose bei NHL 2-Patienten (R-Bendamustin-Arm).

**Abbildung 24 : weitere Therapien im Zeitraum zwischen Studientherapie mit R-Bendamustin und Zweit-NPL-Diagnose bei den 6 NHL 2-Patienten mit Zweit-NPL**



**Abbildung 25 : Anzahl weiterer Chemotherapien im Zeitraum zwischen Studienherapie mit R-Bendamustin und Zweit-NPL-Diagnose bei den 6 NHL 2-Patienten mit Zweit-NPL**



Das mittlere Zeitintervall von Beginn der R-Bendamustin-Therapie bis zur histologischen Sicherung der Zweit-NPL betrug bei den NHL 2-Patienten 31 Monate im Mittel, der Median lag bei 33 Monaten.

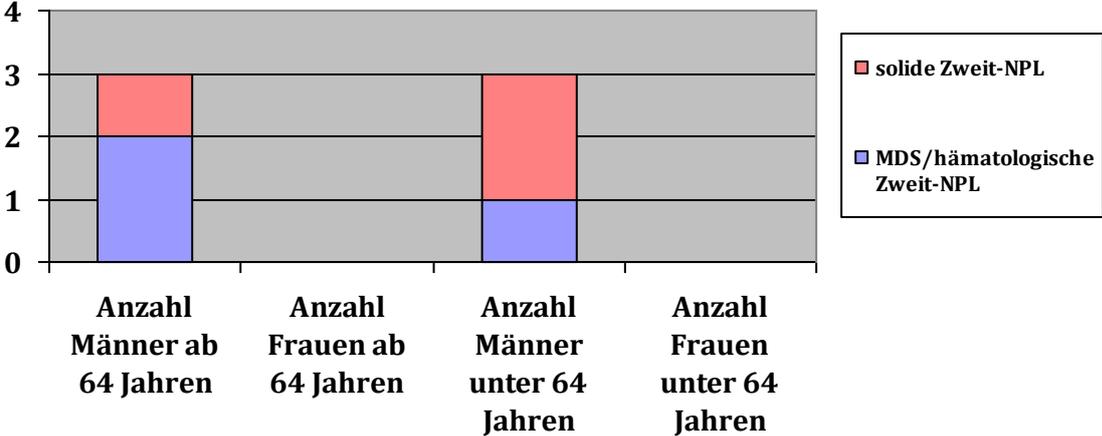
Die drei hämatologischen Zweit-NPL traten im Mittel nach 21 Monaten (Median 15 Monate) auf: die beiden MDS nach fünf Monaten bzw. 43 Monaten, das Hodgkin-Lymphom nach 15 Monaten. Die drei soliden Zweit-NPL wurden im Mittel nach 40 Monaten (Median 34 Monate) diagnostiziert: die beiden Urothel-Ca nach 32 bzw. 54 Monaten, das Plattenepithel-Ca nach 34 Monaten.

Das mediane Alter bei Studienherapie der sechs Zweit-NPL-Patienten lag bei 64 Jahren, mit einer Spannweite von 55-70 Jahren. Im Vergleich dazu lag das mediane Alter bei Therapie der anderen 90 mit R-Bendamustin behandelten NHL 2-Patienten, die während des Beobachtungszeitraums keine Zweit-NPL entwickelt haben, bei 69 Jahren.

Die beiden Patienten mit MDS waren bei Therapiebeginn 69 und 70 Jahre alt, der Patient mit Hodgkin-Lymphom war 59 Jahre alt. Der Altersmedian der Patienten mit hämatologischen Zweit-NPL lag folglich bei 69 Jahren. Im Vergleich dazu waren die Patienten mit Urothel-Ca bei Beginn der Studientherapie 55 Jahre und 58 Jahre alt, der Patient mit Plattenepithel-Ca war 70 Jahre alt. Der Altersmedian der Patienten mit soliden Zweit-NPL lag folglich bei 58 Jahren.

Das folgende Diagramm bietet eine Übersicht über die geschlechterspezifische Altersverteilung der Zweit-NPL-Patienten in der NHL 2-Studie (R-Bendamustin-Arm).

Abbildung 26 : Geschlechterspezifische Altersverteilung der 6 NHL 2-Patienten mit Zweit NPL nach R-Bendamustin (Altersmedian aller Zweit-NPL-Patienten= 64 Jahre)



## ***Zweit-NPL nach R-Fludarabin als Rezidivtherapie innerhalb der NHL 2-Studie***

Die 88 (= 47,8 %) anderen NHL 2-Patienten von insgesamt 184 auswertbaren NHL 2-Patienten haben R-Fludarabin statt R-Bendamustin als Rezidivtherapie erhalten. Bis zum Auswertungszeitpunkt Ende Mai 2010 sind bei neun (= 10,2 %) von 88 Patienten nach Therapie mit R-Fludarabin zehn (= 11,4 %) Zweit-NPL aufgetreten. Bei einem Patienten sind folglich zwei Zweit-NPL aufgetreten.

Es handelte sich bei den zehn Zweit-NPL um zwei hämatologische Zweit-NPL bei zwei Patienten, nämlich zwei MDS/AML und acht solide Zweit-NPL bei 7 Patienten. Die Patientin mit zwei Zweit-NPL ist im Abstand von elf Monaten an zwei Bronchial-Ca erkrankt, einem kleinzelligen und einem nicht-kleinzelligem Bronchial-Ca.

Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht über die Zweit-NPL innerhalb der NHL 2-Studie nach R-Fludarabin.

**Tabelle 14: Zweit-NPL nach R-Fludarabin bei NHL 2-Patienten**

<b>Hämatologische Zweit-NPL: 2</b>		<b>Solide Zweit-NPL: 8</b>	
		<b>bei 7 Patienten</b>	
		<b>(ein Patient hatte 2 Zweit-NPL)</b>	
<b>MDS/AML</b>	2	Bronchial-Ca	2
		Gastrointestinale Tumoren	1
		Plattenepithel-Ca	4
		Urothel-Ca	1

Bei den Zweit-NPL-Patienten handelte es um fünf (= 15,6 %) von 32 mit R-Fludarabin behandelten Frauen, darunter auch die Patientin mit den zwei Bronchial-Ca, sowie vier (= 7,1 %) von 56 mit R-Fludarabin behandelten Männern. Die beiden MDS/AML sowie vier der soliden Zweit-NPL, zwei Bronchial-Ca bei einer Patientin, ein Pankreas-Ca und ein Plattenepithel-Ca sind bei Frauen aufgetreten. Die anderen vier soliden Zweit-NPL, drei Plattenepithel-Ca und ein Urothel-Ca sind bei vier Männern mit Zweit-NPL aufgetreten.

Die Verteilung der Lymphomentitäten unter den Zweit-NPL-Patienten im R-Fludarabin-Arm der NHL 2-Studie war folgendermaßen: sechs (= 13,6 %) von 44 Patienten mit folliculärem Lymphom, keiner von elf Patienten mit Immunozytom, einer (= 12,5 %) von acht Patienten mit lymphozytischem Lymphom, einer (= 6,7 %) von 15 mit Mantelzell-Lymphom, keiner von fünf mit Marginalzonen-Lymphom und einer (= 20,0 %) von fünf Patienten mit nicht weiter klassifizierbarem Lymphom haben eine Zweit-NPL entwickelt. Die Patientin mit zwei Zweit-NPL war unter den Patienten mit folliculärem Lymphom. Die beiden Zweit-NPL-Patientinnen mit MDS/AML hatten ein folliculäres Lymphom und ein nicht weiter klassifizierbares Lymphom.

Die beiden folgenden Diagramme bieten eine Übersicht über die Lymphomentitäten bei den Zweit-NPL-Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Zweit-NPL innerhalb der NHL 2-Studie (R-Fludarabin-Arm).

Abbildung 27 : Lymphomentitäten der 9 NHL 2-Patienten mit Zweit-NPL nach R-Fludarabin

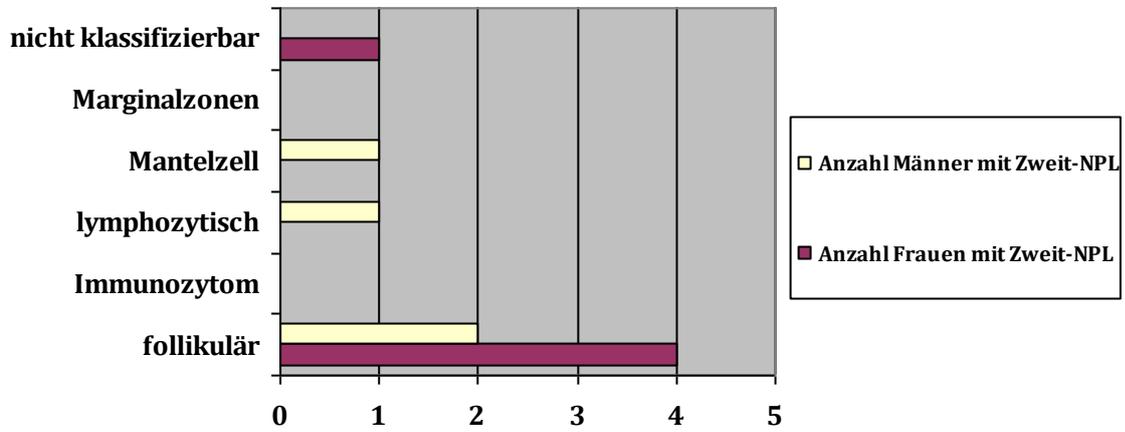
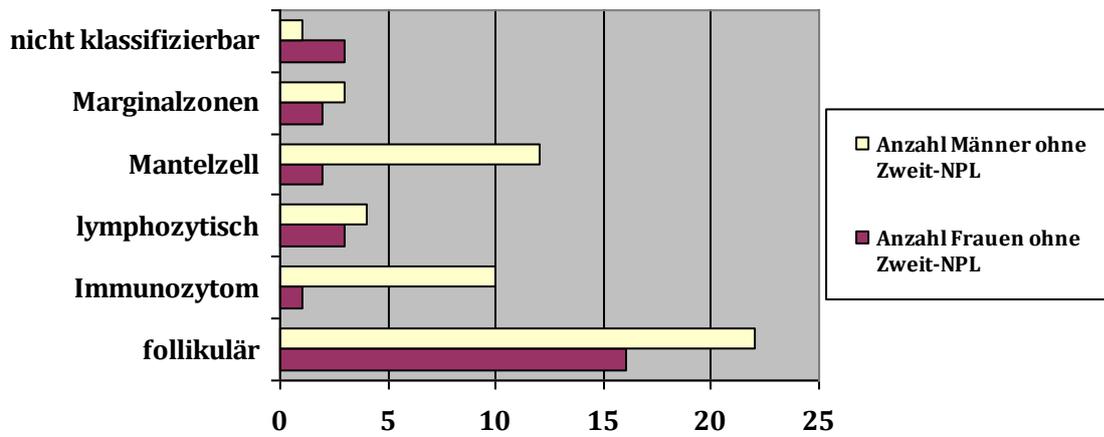


Abbildung 28: Lymphomentitäten der 79 NHL 2-Patienten ohne Zweit-NPL nach R-Fludarabin



Die Patienten der NHL 2-Studie haben R-Fludarabin nicht als Primärtherapie sondern als Rezidivtherapie ihrer Lymphomerkrankung erhalten. Die meisten, 47 (= 53,4 %) von 88 NHL 2-Patienten im R-Fludarabin-Arm haben sechs Zyklen dieser Therapie erhalten. Drei (= 6,4 %) dieser 47 mit sechs Zyklen therapierten Patienten haben eine Zweit-NPL entwickelt, darunter ist auch die Patientin, bei der zwei Zweit-NPL innerhalb des Beobachtungszeitraumes aufgetreten sind.

Keiner von sechs mit fünf Zyklen therapierten Patienten, zwei (= 33,3 %) von sechs mit vier Zyklen therapierten Patienten, drei (= 21,4 %) von 14 mit drei Zyklen therapierten Patienten, einer (= 8,3 %) von 12 mit zwei Zyklen therapierten Patienten, keiner der zwei Patienten, die nur einen Therapiezyklus erhalten haben sowie auch nicht der einzige Patient, der acht Zyklen R-Fludarabin erhalten hat, sind an einer Zweit-NPL erkrankt.

Die beiden Patienten mit MDS/AML hatten sechs Zyklen und drei Zyklen der Studientherapie R-Fludarabin erhalten. Der Patient mit nur zwei Zyklen R-Fludarabin als Studientherapie ist an einem Plattenepithel-Ca als Zweit-NPL erkrankt.

Die folgenden beiden Diagramme bieten eine Übersicht über die Zyklenanzahl bei Zweit-NPL-Patienten sowie bei Patienten ohne Zweit-NPL in der NHL 2-Studie (R-Fludarabin-Arm).

Abbildung 29 : Zyklusanzahl R-Fludarabin der 9 NHL 2-Patienten mit Zweit-NPL

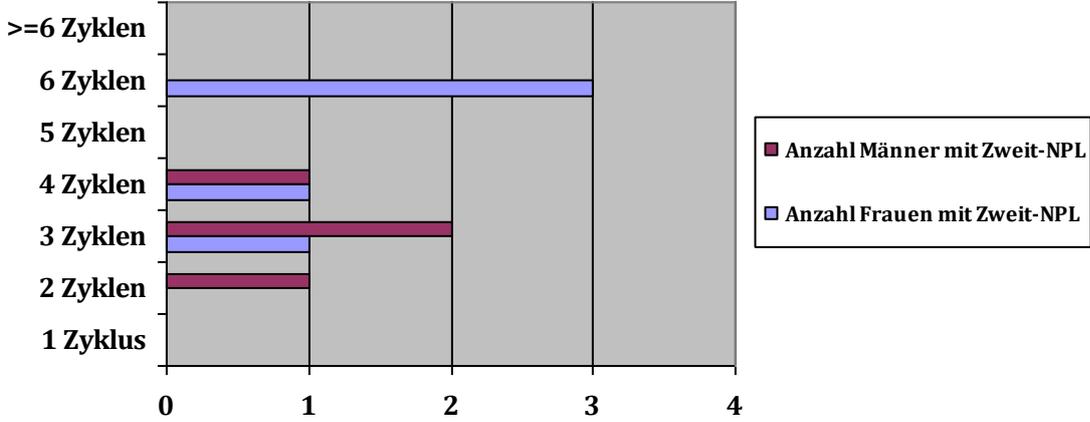
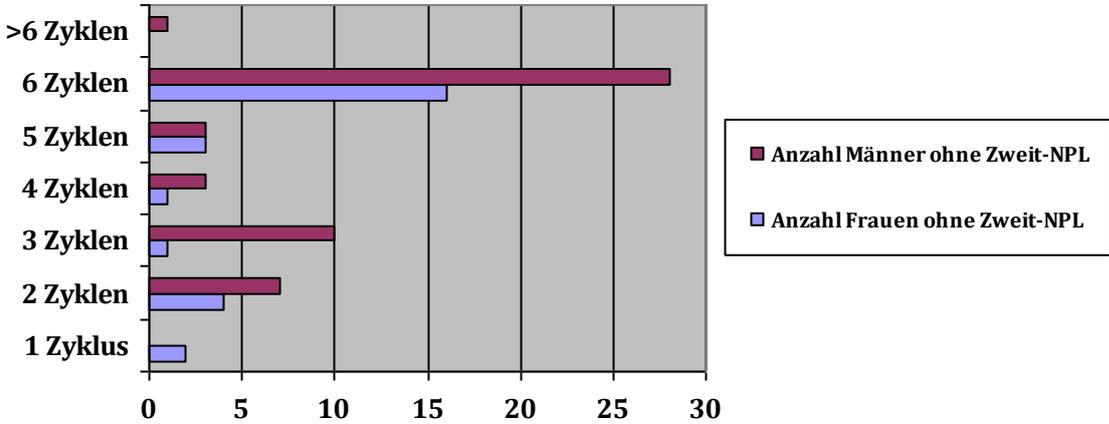


Abbildung 30 : Zyklusanzahl R-Fludarabin der 79 NHL 2-Patienten ohne Zweit-NPL



Da es sich bei der NHL 2-Studientherapie um eine Rezidivtherapie handelte, sind alle Patienten mit Chemo- und/oder Radiotherapie vortherapiert. Einige Zweit-NPL-Patienten haben im Zeitraum zwischen Studientherapie mit R-Bendamustin und Zweit-NPL-Diagnose auch noch weitere Therapien erhalten.

Acht der neun Zweit-NPL-Patienten haben neben der Studientherapie mit R-Fludarabin weitere Chemotherapie erhalten. Fünf dieser acht mit weiteren Chemotherapien behandelten Patienten haben auch noch Radiotherapie erhalten. Ein Patient hat nur Radiotherapie als weitere Therapie erhalten. Insgesamt wurden sechs von neun Zweit-NPL-Patienten mit Radiotherapie behandelt.

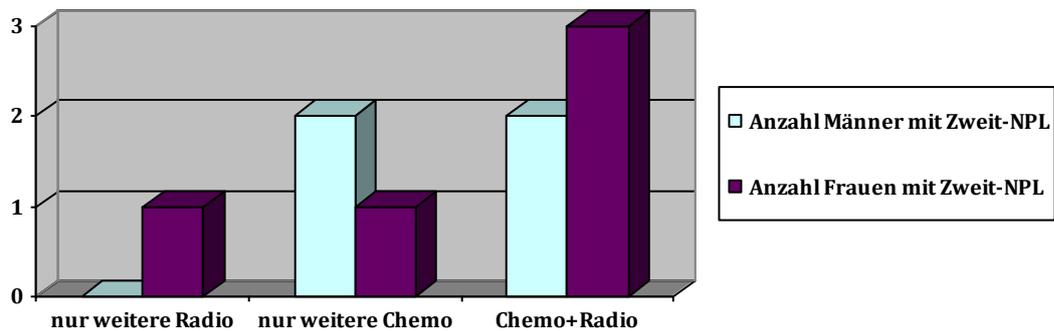
Unter den Patienten mit weiterer Chemotherapie haben sechs Zweit-NPL-Patienten neben der Studientherapie eine weitere Chemotherapie erhalten, vier dieser Patienten haben auch noch Radiotherapie erhalten. Zwei Patienten haben zwei weitere Chemotherapien neben der Studientherapie erhalten, wovon ein Patient auch noch Radiotherapie hatte. Hierbei handelte es sich um die Patientin mit zwei Zweit-NPL.

Bei den beiden Patienten mit hämatologischen Zweit-NPL MDS/AML handelte es sich zum Einem um die Patientin, die nur Radiotherapie als weitere Therapie neben drei Zyklen Studientherapie R-Fludarabin erhalten hat, zum anderen um die Patientin, die eine weitere Chemotherapie sowie Radiotherapie neben sechs Zyklen Studientherapie R-Fludarabin erhalten hat.

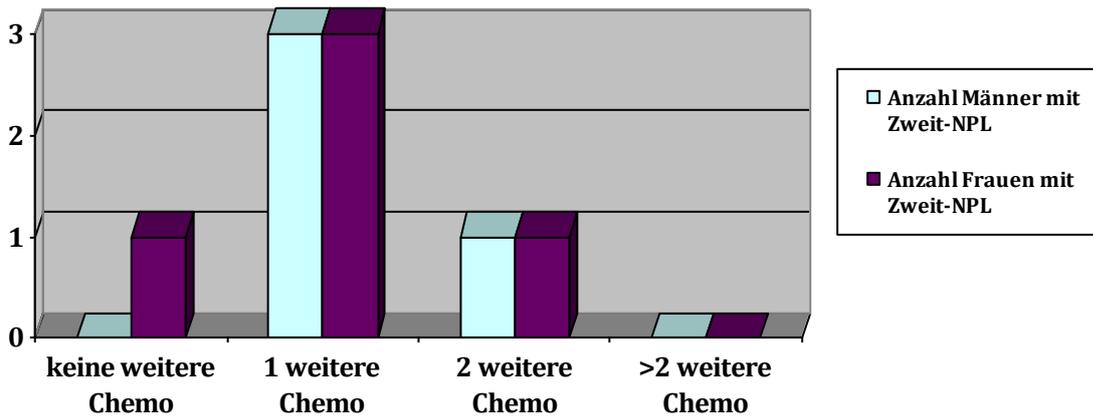
Bei den sieben Zweit-NPL-Patienten mit acht soliden Zweit-NPL handelte es sich um fünf Patienten mit einer weiteren Chemotherapie, wovon drei auch Radiotherapie hatten, sowie die beiden Patienten mit zwei weiteren Chemotherapien, wovon einer auch Radiotherapie erhalten hat. Die beiden Patienten mit nur einer weiteren Chemotherapie ohne Radiotherapie hatten sechs und vier Zyklen der Studientherapie mit R-Fludarabin erhalten, die drei mit weiterer Radiotherapie hatten zwei, drei und vier Zyklen erhalten. Die Patientin mit zwei weiteren Chemotherapien und Radiotherapie hatte sechs Zyklen der Studientherapie erhalten. Es handelte sich um die Patientin mit zwei Bronchial-Ca. Der Patient mit zwei weiteren Chemotherapien ohne Radiotherapie hatte drei Zyklen der Studientherapie erhalten.

Die folgenden beiden Diagramme bieten eine Übersicht über weitere Therapien im Zeitraum zwischen Studientherapie und Zweit-NPL-Diagnose bei NHL 2-Patienten (R-Fludarabin-Arm).

**Abbildung 31 : weitere Therapien im Zeitraum zwischen Studientherapie mit R-Fludarabin und Zweit-NPL-Diagnose der 9 NHL 2-Patienten mit Zweit-NPL**



**Abbildung 32 : Anzahl weiterer Chemotherapien im Zeitraum zwischen Studienherapie mit R-Fludarabin und Zweit-NPL-Diagnose der 9 NHL 2-Patienten mit Zweit-NPL**



Das mittlere Zeitintervall von Beginn der Therapie mit R-Fludarabin bis zur histologischen Sicherung der Zweit-NPL betrug bei den NHL 2-Patienten 26 Monate im Mittel (Median 24,5 Monate). Geschlechterspezifisch betrachtet betrug das mittlere Zeitintervall von Therapiebeginn bis Diagnose der Zweit-NPL bei Männern nur vier Monate (Median vier Monate), bei Frauen betrug es im Mittel 41 Monate (Median 44 Monate).

Unterscheidet man zwischen hämatologischen und soliden Zweit-NPL, so wurden die beiden hämatologischen Zweit-NPL MDS/AML nach 28 Monaten und 43 Monaten, die soliden Zweit-NPL im Mittel nach 24 Monaten (Median 13 Monate) diagnostiziert. Die Diagnose bei Frauen mit soliden Tumoren wurde im Mittel 44 Monate nach Therapiebeginn (Median 50 Monate) gestellt, bei Männern in diesem Therapiearm, bei welchen nur solide Zweit-NPL aufgetreten sind, im Mittel vier Monate nach Therapiebeginn (Median vier Monate).

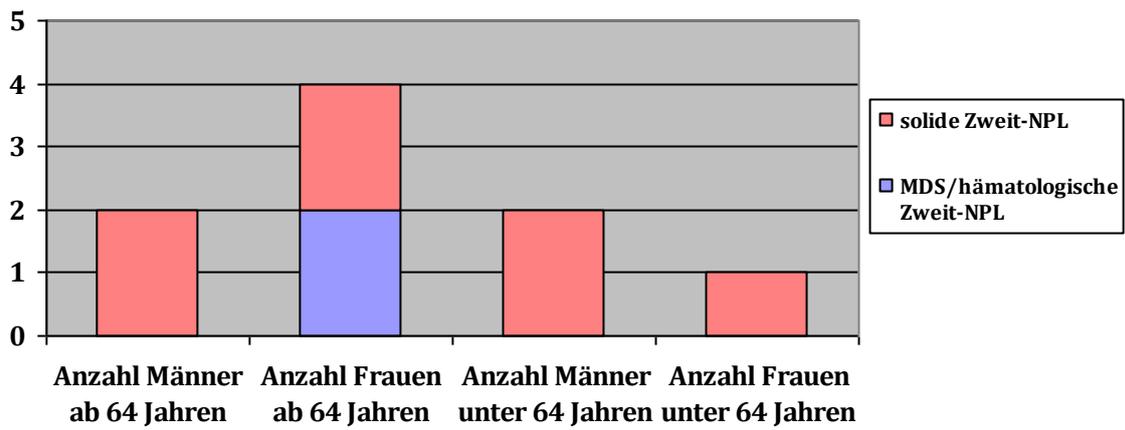
Das mediane Alter bei Therapie aller Zweit-NPL-Patienten im R-Fludarabin-Arm der NHL 2-Studie war, wie auch im R-Bendamustin-Arm, 64 Jahre mit einer Spannweite von 58-77 Jahren. Bei der jüngsten Patientin mit 58 Jahren bei Therapiebeginn handelte es sich um die Patientin mit zwei Zweit-NPL.

Der Altersmedian bei Therapiebeginn für Frauen mit Zweit-NPL war 66 Jahre, für Männer lag er bei 63 Jahren. Das mediane Alter bei Therapie der anderen 79 mit R-Fludarabin behandelten NHL-2 Patienten, die während des Beobachtungszeitraums hingegen keine Zweit-NPL entwickelt haben war 67 Jahre.

Die beiden Patienten mit MDS/AML waren bei Therapie 66 und 73 Jahre alt, im Vergleich dazu lag der Altersmedian der Patienten mit soliden Tumoren bei 64 Jahren. Vier solide Zweit-NPL, nämlich ein Plattenepithel-Ca, ein Urothel-Ca und die zwei Bronchial-Ca bei derselben Patientin, sind bei drei Patienten aufgetreten, die bei Therapie jünger als der Gesamt-Altersmedian von 64 Jahren waren. Vier von acht soliden Zweit-NPL sind bei vier Patienten aufgetreten, die bei Studientherapiebeginn mindestens 64 Jahre alt waren. Es handelte sich um drei Patienten mit Plattenepithel-Ca sowie einen Patienten mit Pankreas-Ca.

Das folgende Diagramm bietet eine Übersicht über die die geschlechterspezifische Altersverteilung der Zweit-NPL-Patienten in der NHL 2-Studie (R-Fludarabin-Arm).

**Abbildung 33 : Geschlechterspezifische Altersverteilung der 9 NHL 2-Patienten mit Zweit-NPL nach R-Fludarabin (Altersmedian aller Zweit-NPL= 64 Jahre)**



### ***Zweit-NPL nach R-Bendamustin als Primär- oder Rezidivtherapie innerhalb der NHL 6-Studie bei älteren Patienten über 75 Jahren oder Patienten mit Komorbiditäten***

Bei einer mittleren Beobachtungszeit von 24 Monaten der NHL 6-Patienten seit Studienbeginn 2004 bis Mai 2010 wurde bei drei (= 6,5 %) von 46 auswertbaren Patienten, die R-Bendamustin als Primär- oder Rezidivtherapie erhalten haben eine Zweit-NPL diagnostiziert. Dabei handelte es sich um eine Patientin mit AML, einen Patienten mit Leber-Ca und einen Patienten mit Prostata-Ca.

Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht über die Zweit-NPL innerhalb der NHL 6-Studie.

**Tabelle 15: Zweit-NPL nach R-Bendamustin bei NHL 6-Patienten**

<b>Hämatologische Zweit-NPL: 1</b>		<b>Solide Zweit-NPL: 2</b>	
<b>AML</b>	1	gastrointestinale Ca	1
		Prostata-Ca	1

Es handelte sich bei den Zweit-NPL-Patienten der NHL 6-Studie um zwei (= 8,7 %) von 23 behandelten Männern und eine (= 4,3 %) von 23 behandelten Frauen, wobei die Frau an einer AML als hämatologische Zweit-NPL erkrankt ist und die beiden Männer an soliden Zweit-NPL erkrankt sind.

Was die Lymphomentitäten der NHL 6-Patienten mit Zweit-NPL betrifft, so sind zwei (= 28,6 %) von sieben Patienten mit nicht weiter klassifizierbarem Lymphom an einer Zweit-NPL, einer AML und einem Prostata-Ca, erkrankt. Einer (= 7,1 %) von 14 NHL 6-Patienten mit Mantelzell-Lymphom hatte ein Leber-Ca als Zweit-NPL. Von den 15 Patienten mit follikulärem Lymphom, den sechs Patienten mit Immunozytom, den zwei Patienten mit lymphozytischem Lymphom und den zwei Patienten mit Marginalzonen-Lymphom ist keiner an einer Zweit-NPL erkrankt.

Die beiden folgenden Diagramme bieten eine Übersicht über die Lymphomentitäten bei Zweit-NPL-Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Zweit-NPL innerhalb der NHL 6-Studie.

**Abbildung 34 : Lymphomentitäten der 3 NHL 6-Patienten mit Zweit-NPL nach R-Bendamustin**

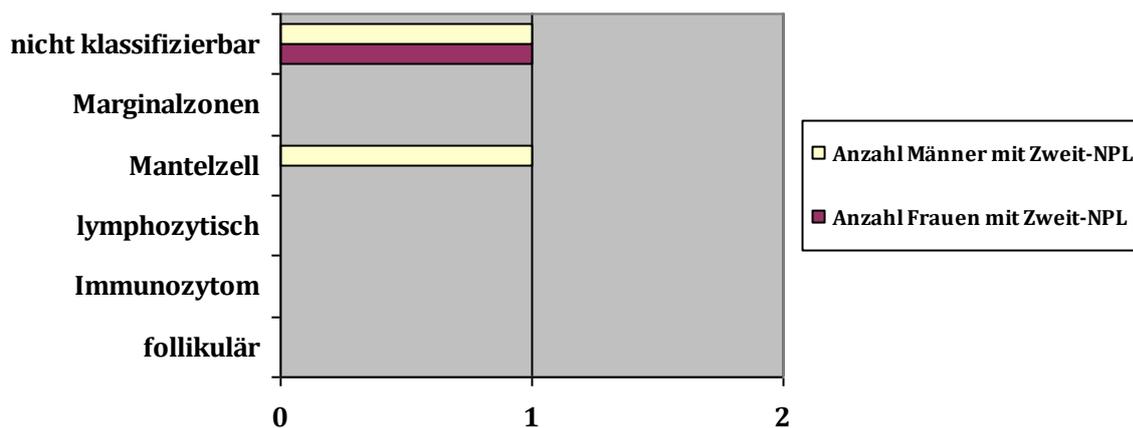
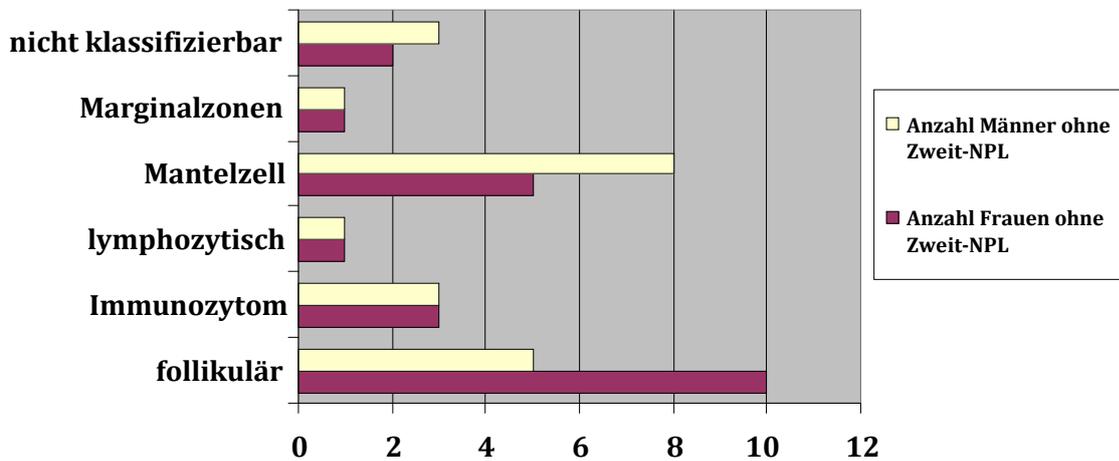


Abbildung 35: Lymphomentitäten der 43 NHL 6-Patienten ohne Zweit-NPL nach R-Bendamustin



Die Patienten der NHL 6-Studie haben R-Bendamustin sowohl als Primärtherapie als auch als Rezidivtherapie ihrer Lymphomerkrankung erhalten. Der Großteil der NHL 6-Studienpatienten, 27 (= 58,7 %) von 46 hat vier Zyklen der Studientherapie mit R-Bendamustin erhalten. Bei der Patientin mit AML handelte es sich um eine (= 3,7 %) von 27 Patienten die vier Zyklen erhalten haben, beim Patienten mit Prostata-Ca um einen (= 50,0 %) von zwei mit fünf Zyklen der Studientherapie behandelten Patienten, sowie beim Patienten mit Leber-Ca um einen (= 20,0 %) von fünf mit sechs Zyklen behandelten Patienten. Der einzige Patient mit drei Zyklen ist nicht an einer Zweit-NPL erkrankt, sowie auch keiner der sieben Patienten, die zwei Zyklen und keiner der vier Patienten, die einen Zyklus R-Bendamustin erhalten haben.

Die folgenden beiden Diagramme bieten eine Übersicht über die Zyklenanzahl bei den Zweit-NPL-Patienten sowie bei Patienten ohne Zweit-NPL in der NHL 6-Studie.

Abbildung 36 : Zyklusanzahl R-Bendamustin der 3 NHL 6-Patienten mit Zweit-NPL

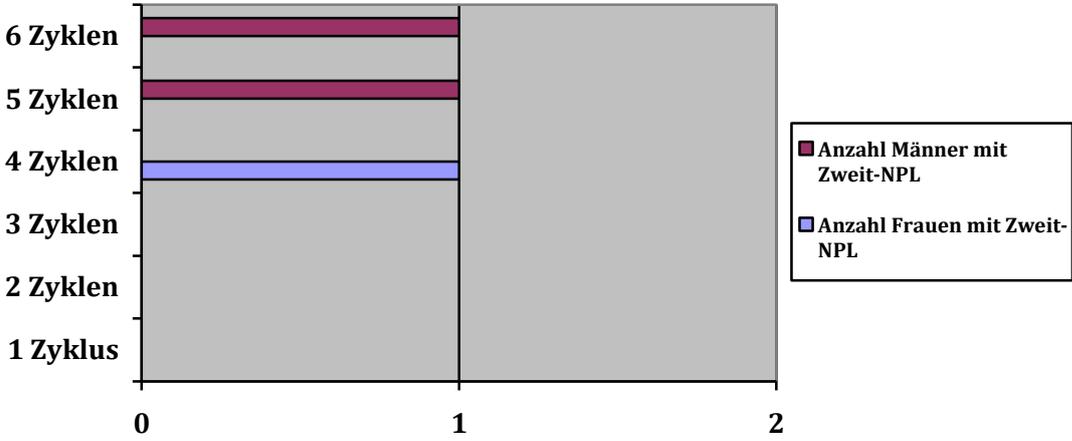
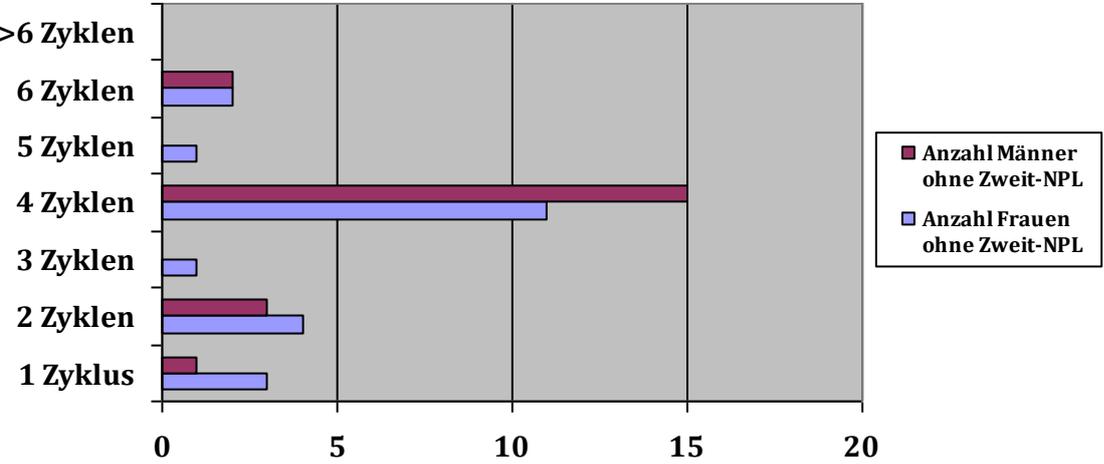


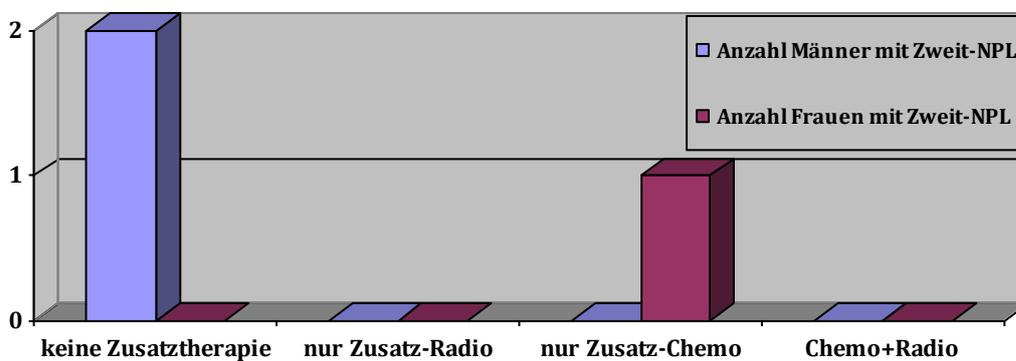
Abbildung 37 : Zyklusanzahl R-Bendamustin der 43 NHL 6-Patienten ohne Zweit-NPL



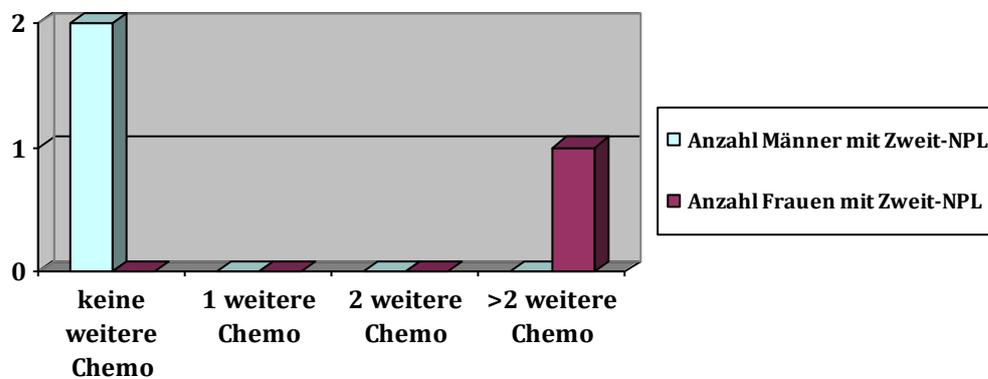
Allerdings sind einige NHL 6-Patienten vortherapiert gewesen und einige haben im Zeitraum zwischen Studientherapie mit R-Bendamustin und Zweit-NPL-Diagnose auch noch weitere Therapien erhalten. Zwei der drei Zweit-NPL-Patienten, die beiden Patienten mit Prostata-Ca und Leber-Ca, haben vor Zweit-NPL-Diagnose neben der Studientherapie mit fünf beziehungsweise sechs Zyklen R-Bendamustin weder weitere Chemotherapie noch Radiotherapie erhalten. Die Patientin mit AML hat neben vier Zyklen Studientherapie vier weitere Chemotherapien erhalten. Keiner der drei Zweit-NPL-Patienten hatte zusätzlich Radiotherapie.

Die folgenden beiden Diagramme bieten eine Übersicht über weitere Therapien im Zeitraum zwischen Studientherapie und Zweit-NPL-Diagnose bei NHL 6-Patienten.

**Abbildung 38: Anzahl weiterer Chemotherapien im Zeitraum zwischen Studientherapie mit R-Bendamustin und Zweit-NPL-Diagnose der 3 NHL 6-Patienten**



**Abbildung 39: weitere Therapien im Zeitraum zwischen Studientherapie mit R-Bendamustin und Zweit-NPL-Diagnose der 3 NHL 6-Patienten**



Das Zeitintervall von Beginn der R-Bendamustin-Therapie bis zur histologischen Sicherung der Zweit-NPL betrug bei der AML-Patientin 24 Monate, beim Patienten mit Leber-Ca 18 Monate und beim Patienten mit Prostata-Ca neun Monate. Im Mittel lag das mittlere Zeitintervall bis zur Zweit-NPL-Diagnose bei den drei Zweit-NPL-Patienten bei 17 Monaten (Median 18 Monate).

Das Alter bei Therapie der NHL 6-Patienten mit Zweit-NPL lag bei der AML-Patientin bei 83 Jahren, beim Patienten mit Prostata-Ca bei 80 Jahren und beim Patienten mit Leber-Ca bei 78 Jahren. Das mediane Alter bei Therapie der anderen 43 NHL 6-Patienten ohne Zweit-NPL nach R-Bendamustin Therapie war 79 Jahre.

## Diskussion

Aufgrund der Verbesserung der Therapiemöglichkeiten bei NHL<sup>1,2</sup> gewinnen Spätfolgen der zytotoxischen Therapien immer mehr an Bedeutung.<sup>3-8</sup> Für die Substanz Bendamustin konnten beeindruckende Remissionsraten bei niedrigem Nebenwirkungsspektrum nachgewiesen werden.<sup>71</sup> In der NHL 1-Studie zeigten sich nach R-Bendamustin als Therapie bei Patienten mit NHL ähnliche Remissionsraten wie nach der Standard-Therapie R-CHOP. Hinsichtlich des progressionsfreien Lebens war R-Bendamustin der Standard-Therapie R-CHOP sogar überlegen.

Zielsetzung dieser multizentrischen, prospektiven Untersuchung war die Erfassung von Zweit-NPL, insbesondere hämatologischen Zweit-NPL wie MDS und AML nach Bendamustin-haltigen Therapien innerhalb der StiL-Studien NHL 1, NHL 2 und NHL 6, sowie der Vergleich der Zweit-NPL-Rate nach R-Bendamustin-Studientherapie mit der Zweit-NPL-Rate nach Studientherapie mit R-CHOP oder R-Fludarabin.

Da in unseren NHL-Studien R-Bendamustin sowohl als Primärtherapie als auch als Rezidivtherapie, sowie es auch in unserer NHL 6-Studie älteren Patienten über 75 Jahren oder Patienten mit ausgeprägten Komorbiditäten oder Kontraindikationen gegen die Durchführung einer Therapie mit R-CHOP gegeben wurde, war außerdem von Interesse ob und inwiefern sich die Zweit-NPL-Raten innerhalb der drei Studien unterscheiden.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Zweit-NPL-Rate innerhalb der drei STiL-Studien den Raten in anderen Studien ähnelt, obwohl die Beobachtungszeit bei einigen Studien viel länger war, als es in unseren Studien der Fall war. Die Inzidenz von Zweit-NPL innerhalb der StiL-Studien war nach R-Bendamustin zwar zahlenmäßig etwas geringer als nach R-CHOP und R-Fludarabin, die Unterschiede waren allerdings nicht signifikant. Die Bedeutung der Therapie R-Bendamustin mit günstigem Nebenwirkungsprofil ist folglich hinsichtlich der Spätfolgen in Form von Zweit-NPL noch unklar und bedarf weiterer und längerer Beobachtung.

**Tabelle 16: Vergleich unserer Studienergebnisse**

Studie	Auswertbare Patienten	Medianes Follow-up	Zweit-NPL insgesamt	davon solide Zweit-NPL	davon hämatologische Zweit-NPL	weitere Chemotherapie bei Zweit-NPL-Patienten	Zeitintervall Therapiebeginn bis Zweit-NPL-Diagnose	Geschlechter Verhältnis Zweit-NPL-Patienten	Altersmedian alle Patienten	Altersmedian der Zweit-NPL-Patienten
<b>NHL 1-Studie 2003 (alle Patienten)</b>	513 insgesamt	35 Monate							64 Jahre bei Therapie	
<b>NHL 1-Studie</b>	260		16 Patienten = 6,15%	14 Patienten = 5,4%	2 Patienten = 0,8%	5 von 16 Patienten	<b>Alle:</b> 26 Monate im Mittel (Median 18,5 Monate) <b>Hämatologische:</b> Nach 8 und 16 Monaten <b>Solide:</b> 28 Monate im Mittel (Median 23,5 Monate)	9 Männer: 7 Frauen		71 Jahre bei Therapie
<b>R-Bendamustin-Arm</b>										
<b>NHL 1-Studie</b>	253		19 Patienten = 7,5%	17 Patienten = 6,7%	2 Patienten = 0,8%	2 von 19 Patienten	<b>Alle:</b> 20 Monate im Mittel (Median 14 Monate) <b>Hämatologische:</b> Nach 9 und 16 Monaten <b>Solide:</b> 21 Monate im Mittel (Median 14 Monate)	12 Männer: 7 Frauen		68 Jahre bei Therapie
<b>R-CHOP-Arm</b>										

Studie	Auswertbare Patienten	Medianes Follow-up	Zweit-NPL insgesamt	davon solide Zweit-NPL	davon hämatologische Zweit-NPL	weitere Chemotherapien bei Zweit-NPL-Patienten	Zeitintervall Therapiebeginn bis Zweit-NPL-Diagnose	Geschlechter Verhältnis Zweit-NPL-Patienten	Altersmedian alle Patienten	Altersmedian der Zweit-NPL-Patienten
<b>NHL 2-Studie 2003</b> (alle Patienten)	184 insgesamt	33 Monate							68 Jahre bei Therapie	
<b>NHL 2-Studie</b> <b>R-Bendamustin-Arm</b>	96		6 Patienten = 6,25%	3 Patienten = 3,125%	3 Patienten = 3,125%	6 von 6 Patienten	<b>Alle:</b> 31 Monate im Mittel (Median 33 Monate) <b>Hämatologische:</b> 21 Monate im Mittel (Median 15 Monate) <b>Solide:</b> 40 Monate im Mittel (Median 34 Monate)	6 Männer: 0 Frauen	64 Jahre bei Therapie	
<b>NHL 2-Studie</b>	88		9 Patienten = 10,2%	7 Patienten = 8,0%	2 Patienten = 2,3%	8 von 9 Patienten	<b>Alle:</b> 26 Monate (Median 24,5) <b>Hämatologische:</b> Nach 28 und 43 Monaten <b>Solide:</b> 24 Monate im Mittel (Median 13 Monate)	4 Männer: 5 Frauen	64 Jahre bei Therapie	
<b>R-Fludarabin-Arm</b>			mit 10Zweit-NPL (1Patient hatte 2 Zweit-NPL)	mit 8 Zweit-NPL (1Patient hatte 2 Zweit-NPL)						
<b>NHL 6-Studie 2004</b>	46	24 Monate	3 = 6,5%	2 = 4,3%	1 = 2,2%	1 von 3 Patienten	<b>Alle:</b> 17 Monate im Mittel (Median 18 Monate) <b>Hämatologische:</b> Nach 24 Monaten <b>Solide:</b> Nach 9 und 18 Monaten	2 Männer: 1 Frauen	80 Jahre bei Therapie	80 Jahre bei Therapie

**Tabelle 17: Ergebnisse anderer Studien**

Studie	Auswertbare Patienten	Medianes Follow-up	Zweit-NPL insgesamt	davon solide Zweit-NPL	davon hämatologische Zweit-NPL	Weitere Chemotherapien bei Zweit-NPL-Patienten	Zeitintervall Therapiebeginn bis Zweit-NPL-Diagnose	Geschlechter Verhältnis Zweit-NPL-Patienten	Altersmedian alle Patienten	Altersmedian der Zweit-NPL-Patienten
<b>Sacchi et al 2008</b>	563	62 Monate	39 Patienten = 6,9%	27 Patienten = 4,8%	12 Patienten = 2,1%	14 von 39 Patienten	<b>Hämatologische:</b> Median 25 Monate <b>Solide:</b> Median 52 Monate	25 Männer: 9 Frauen (5 MDS außer Acht gelassen)	60 Jahre bei Diagnose des NHL	
<b>Moser et al 2006</b>	748	113 Monate (=9,4 Jahre)	49 Patienten = 6,6%	37 Patienten = 4,9%	12 Patienten = 1,6%  (es handelt sich um 9 MDS/AML +3 Hodgkin-Lymphome)	8 von 9 Patienten mit MDS/AML-,  31 von 37 Patienten mit soliden Zweit-NPL,  (für Patienten mit Hodgkin-Lymphomen keine Angabe)	<b>Alle:</b> Median 70 Monate (=5,8 Jahre)		49 Jahre bei Therapie (Angabe als Durchschnitts-schnitts-alter)	
<b>Brown et al 2005</b>	605	114 Monate (= 9,5 Jahre)	116 = 19,2%  (mit Nicht-Melanom-Hauttumoren 155 Patienten = 25,6% mit Zweit-NPL)	42 Patienten = 6,9%  (+39 Nicht-Melanom-Hauttumoren= 81 Patienten = 13,4% mit soliden Zweit-NPL)	74 Patienten = 12,2%  (es handelt sich um 68 MDS+ 6 andere hämatologische Zweit-NPL)	2 von 8 Patienten mit MDS/AML			44 Jahre bei Therapie	
<b>McLaughlin et al 2005</b>	202	42 Monate			8 Patienten = 4,0% mit MDS/AML	2 von 8 Patienten mit MDS/AML	<b>Hämatologische:</b> Median 32 Monate (für MDS/AML)	3 Männer: 5 Frauen		57 Jahre bei MDS-Diagnose

Studie	Auswert-bare Patienten	Medianes Follow-up	Zweit-NPL insgesamt	davon solide Zweit-NPL	davon hämatologische Zweit-NPL	Weitere Chemo-therapien bei Zweit-NPL-Patienten	Zeitintervall Therapiebeginn bis Zweit-NPL-Diagnose	Geschlechter Verhältnis Zweit-NPL-Patienten	Alters-median alle Patienten	Alters-median der Zweit-NPL-Patienten
Leblond et al ASH 2011 (alle Patienten)	414 insgesamt	36 Monate	33 = 8,0%							
Leblond et al Chlorambucil-Arm	207		25 = 12,1%							
Leblond et al Fludarabin-Arm	207		8 = 3,9%							

Studie	Auswertbare Patienten	Medianes Follow-up	Zweit-NPL insgesamt	davon solide Zweit-NPL	davon hämatologische Zweit-NPL	Weitere Chemo-therapien bei Zweit-NPL-Patienten	Zeitintervall Therapiebeginn bis Zweit-NPL-Diagnose	Geschlechter Verhältnis Zweit-NPL-Patienten	Altersmedian alle Patienten	Altersmedian der Zweit-NPL-Patienten
<b>Robak et al 2004 (alle Patienten)</b>	1487 insgesamt		58 = 3,9% (mit Richter-Syndromen) 45 = 3,0% (ohne Richter-Syndrome)	40 = 2,7%	18 = 1,2% (mit Richter-Syndromen) 5 = 0,3% (ohne Richter-Syndrome)	Therapie war first-line oder second-line	<b>Alle:</b> Median 27 Monate (= 2,29 Jahre)	38 Männer: 20 Frauen		62 Jahre bei Therapie
<b>Robak et al</b>	913	40 Monate (= 3,3 Jahre)	26 = 2,8% (mit Richter-Syndromen) 18 = 2% (ohne Richter-Syndrome)	17 = 1,9%	9 = 1% (mit Richter-Syndromen) 1 = 0,1% (ohne Richter-Syndrome)		<b>Alle:</b> Median 22 Monate (= 1,8 Jahre)	18 Männer: 8 Frauen		65 Jahre bei Therapie
<b>Robak et al</b>	251	31 Monate (= 2,6 Jahre)	15 = 6% (mit Richter-Syndromen) 12 = 4,8% (ohne Richter-Syndrome)	10 = 4,0%	5 = 2,0% (mit Richter-Syndromen) 2 = 0,8% (ohne Richter-Syndrome)		<b>Alle:</b> Median 23 Monate (= 1,9 Jahre)	10 Männer: 5 Frauen		57 Jahre bei Therapie
<b>Robak et al gemischter Arm</b>	323	53 Monate (= 4,4 Jahre)	17 = 5,3% (mit Richtersyndromen) 15 = 4,6% (ohne Richter-Syndrome)	13 = 4,0%	4 = 1,2% (mit Richter-Syndromen) 2 = 0,6% (ohne Richter-Syndrome)		<b>Alle:</b> Median 47 Monate (= 3,9 Jahre)	10 Männer: 7 Frauen		59 Jahre bei Therapie

Die Zweit-NPL-Raten in unseren drei NHL-Studien entsprechen den Zweit-NPL-Raten der derzeitigen Studienlage.

Im R-Bendamustin-Arm der NHL 1-Studie mit R-Bendamustin als Primärtherapie lag die Zweit-NPL-Rate bei 6,15 %, d.h. 16 von 260 Patienten haben während des Beobachtungszeitraums eine Zweit-NPL entwickelt. Darunter waren zwei hämatologische Zweit-NPL, ein MDS und ein T-Zell-Lymphom (Mycosis fungoides) und 14 solide Zweit-NPL.

Die Zweit-NPL-Rate im R-CHOP Arm der NHL 1-Studie war mit 7,5 %, d.h. 19 von 253 Patienten sind an Zweit-NPL erkrankt, wobei zwei dieser Patienten sogar jeweils zwei Zweit-NPL hatten, etwas höher als im R-Bendamustin-Arm. Der Unterschied war allerdings nicht signifikant ( $p = 0,66$ ). Auch im R-CHOP-Arm überwiegen die soliden Zweit-NPL: Zwei der 21 Zweit-NPL waren hämatologische Zweit-NPL, nämlich eine AML und ein Hodgkin-Lymphom, 19 waren solide Tumoren.

In der NHL 2-Studie mit R-Bendamustin als Rezidivtherapie in einem Therapiearm und R-Fludarabin als Rezidivtherapie im anderen Therapiearm, war die Rate an Zweit-NPL nach R-Bendamustin mit 6,25 %, das bedeutet bei sechs von 96 Patienten wurde eine Zweit-NPL diagnostiziert, ähnlich wie in der NHL 1-Studie. Das Verhältnis von hämatologischen zu soliden Zweit-NPL war im R-Bendamustin-Arm der NHL 2-Studie ausgeglichen: Drei von sechs aufgetretenen Zweit-NPL waren hämatologische Zweit-NPL, zwei MDS und ein Hodgkin-Lymphom, drei waren solide Zweit-NPL.

Nach R-Fludarabin als Rezidivtherapie lag die Zweit-NPL Rate bei 10,2 %, das bedeutet neun von 88 Patienten haben eine Zweit-NPL entwickelt, wobei ein Patient zwei Zweit-NPL entwickelt hat. Folglich ist die Zweit-NPL-Rate nach R-Fludarabin um fast 4 % höher als nach R-Bendamustin. Doch auch hier handelte es sich, wie es auch bei den beiden Therapiearmen der NHL 1-Studie der Fall war, um keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,42$ ). Im R-Fludarabin-Arm handelte es sich bei den Zweit-NPL, wie es auch in beiden Armen der NHL 1-Studie der Fall war, in der Mehrheit um solide Zweit-NPL. Nur zwei waren hämatologische Zweit-NPL, zwei MDS/AML, wohingegen es sich bei acht Zweit-NPL um solide Tumoren handelte.

In der NHL 6-Studie mit R-Bendamustin als Studientherapie ähnelte die Zweit-NPL-Rate mit 6,5 %, das bedeutet drei von 46 auswertbaren Patienten sind an einer Zweit-NPL erkrankt, den Zweit-NPL-Raten nach R-Bendamustin-Therapie innerhalb der NHL 1-Studie mit 6,15 % und innerhalb der NHL 2-Studie mit 6,25 %.

Das Verhältnis lag auch in der NHL 6-Studie zugunsten der soliden Tumoren: eine AML versus zwei solide Tumoren, wobei dies bei dieser geringen Anzahl von Zweit-NPL eingeschränkte Aussagekraft hat.

Unsere Ergebnisse hinsichtlich der Zweit-NPL-Rate innerhalb der STiL-Studien zeigen, dass nach R-Bendamustin zwar nicht signifikant weniger Zweit-NPL aufgetreten sind, man allerdings vor allem in der NHL 2-Studie eine leichte Tendenz Richtung niedrigerer Zweit-NPL-Rate sehen könnte. Aber auch wenn zahlenmäßig nach R-Bendamustin in unseren Studien etwas weniger Zweit-NPL als nach R-CHOP und R-Fludarabin aufgetreten sind, sind diese Unterschiede nicht ausreichend und die Stellung Bendamustins hinsichtlich der Zweit-NPL-Rate im Vergleich zu anderen Chemotherapien ist somit noch unklar.

Was die Zweit-NPL-Raten anderer Studien betrifft, so ergaben Studienergebnisse von Sacchi et al an 563 eingeschlossenen Patienten mit NHL bei einem längeren medianen Follow-up von 62 Monaten eine unseren Ergebnissen sehr ähnelnde Zweit-NPL-Rate von 6,9%.<sup>22</sup> 39 Patienten dieser Studie haben nach Therapie eine Zweit-NPL entwickelt.<sup>22</sup> Die Patienten wurden zwischen 1988 und 2003 in die Studie eingeschlossen und mit unterschiedlichen Alkylantien-, Fludarabin- sowie Anthrazyklin-haltigen Therapien behandelt. Siebzig der 563 Patienten haben außerdem Radiotherapie erhalten, 14 Patienten hatten weitere Chemotherapien neben der Studientherapie. Bei den 39 Patienten mit Zweit-NPL handelte es sich überwiegend um Patienten mit soliden Zweit-NPL. Unter ihnen waren zwölf Patienten mit MDS/AML als hämatologische Zweit-NPL und mehr als doppelt so viele, 27 Patienten mit soliden Zweit-NPL.<sup>22</sup> Wie bereits erwähnt, zeigte sich das Überwiegen an soliden Zweit-NPL, mit Ausnahme des R-Bendamustin-Arms der NHL 2-Studie, in der die Rate der soliden und hämatologischen Zweit-NPL gleich hoch war, auch in unseren Ergebnissen.

In einer retrospektiven Kohortenstudie von Moser et al an 748 Patienten, mit einem langen medianen Follow-up von 9,4 Jahren (= 113 Monate), die aufgrund von

aggressiven NHL als Primärmalignität mit CHVmP/BV (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid, Prednisolon, Bleomycin und Vincristin), CHVmP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid, Prednisolon) oder ProMACE-MOPP (Prednisolon, Methrothreoxat, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid, Mechlorethamin, Vincristin und Procarbazin) und somit in allen drei Fällen mit CHOP-ähnlicher Therapie behandelt wurden, zeigten sich trotz viel längerer Beobachtungszeit ähnliche Inzidenzen wie in unseren Studien und der Studie von Sacchi et al.<sup>3</sup> Die Patienten wurden zwischen 1980 und 1999 in verschiedene Studien eingeschlossen.<sup>3</sup> Es wurden 37 solide und zwölf hämatologische Zweit-NPL beobachtet, somit insgesamt 49 Zweit-NPL, was einer Rate von 6,6 % entspricht. Wieder überwiegte der Anteil an soliden Tumoren als Zweit-NPL. Nach zehn Jahren Follow-up ergibt sich eine kumulative Inzidenz von 5 % an soliden Zweit-NPL und 1 % an MDS.<sup>3</sup> Nach 15 Jahren Follow-up beträgt die kumulative Inzidenz an soliden Tumoren 11 % und an MDS 3 %.<sup>3</sup> Es handelte sich in dieser Studie, wie es auch in unseren NHL-Studien der Fall war, um Patienten die die entsprechende Therapie sowohl als Primär- als auch als Rezidivtherapie, sowie um Patienten, die zusätzlich Radiotherapie erhalten haben.<sup>3</sup>

Eine im Vergleich zu unseren Ergebnissen und den Ergebnissen dieser beiden Studien höhere Zweit-NPL-Rate zeigte sich in einer Studie von Brown et al.<sup>8</sup> Sie beobachteten bei 605 Patienten mit NHL, die zwischen 1982 und 1997 eine autologe Transplantation mit Cyclophosphamid sowie Ganzkörper-Strahlentherapie als Konditionierung erhalten haben, bei einem medianen Follow-up von 9,5 Jahren (= 114 Monate) eine Zweit-NPL-Rate von knapp 25,6 %, ohne Nicht-Melanom-Hauttumoren eine Rate von 19,2 %, mit einem großen Anteil an MDS.<sup>8</sup> Es handelte sich um 74 hämatologische Zweit-NPL, darunter 68 MDS-Fälle und sechs andere hämatologische Zweit-NPL, sowie 39 Nicht-Melanom-Hauttumoren und 42 andere solide Tumoren.<sup>8</sup> Bei den 39 Nicht-Melanom-Hauttumoren handelte es sich um 26 Basalzell-Ca.<sup>8</sup> In unserer Studie wurden Basalzell-Ca als semimaligne Tumoren nicht als Zweit-NPL dokumentiert, was in dieser Studie hingegen der Fall war und somit unter anderem die höhere Rate an Zweit-NPL erklären könnte. Doch auch ohne Berücksichtigung der Hautumoren liegt die Zweit-NPL-Rate höher als in den anderen Studien. Die höhere Rate könnte man auf die lange Beobachtungszeit zurückführen, allerdings war diese bei Moser et al ähnlich

lang, wobei in ihren Ergebnissen die Zweit-NPL-Rate geringer war. Grund für die hohe Zweit-NPL-Rate bei Brown et al könnte sein, dass es sich um Transplantationspatienten und somit vielfach vorbehandelte Patienten handelte. Die Mehrheit der Patienten dieser Studie, 477 von 605 Patienten waren nach initialer Therapie nicht in Remission oder haben ein Rezidiv erlitten.<sup>8</sup> Vor Transplantation hatten 27 % aller Patienten auch Radiotherapie. Die mediane Anzahl an vorherigen Chemotherapien der Patienten, die vor Transplantation nicht in Remission waren, lag mit drei Therapien relativ hoch.<sup>8</sup> Diese Umstände tragen sicherlich zur hohen Inzidenz an Zweit-NPL in dieser Studie bei.

Eine hohe MDS-Rate für ein vergleichsweise zu Brown et al kurzes medianes Follow-up von 42 Monaten beobachteten McLaughlin et al bei Patienten die Purinanaloga-haltige Therapie erhalten haben.<sup>27</sup> Sie dokumentierten acht MDS-Fälle bei 202 auswertbaren Studienpatienten mit NHL, die zwischen 1997 und 2003 größtenteils nach FND-Protokoll (Fludarabin, Mitoxantron, Dexamethason) in Kombination oder gefolgt von Rituximab sowie mit Interferon- $\alpha$ -Erhaltungstherapie behandelt wurden.<sup>27</sup> Dies entspricht einer Rate von 4 %.<sup>27</sup> Zwei dieser acht MDS Patienten haben statt FND-Therapie eine Triple-Therapie mit jeweils drei bis vier Zyklen CHOD-Bleo (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Dexamethason, Bleomycin), ESHAP (Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin) und NOPP (Mitoxantron, Vincristin, Prednisolon, Procarbazin) erhalten.<sup>27</sup> Zwei Patienten haben nach FND-Primärtherapie zusätzlich R-CHOP als Rezidivtherapie bei nur partieller Remission erhalten, bevor das MDS/die AML diagnostiziert wurden.<sup>27</sup>

Die hier aufgeführten Studien von Sacchi et al, Moser et al, Brown et al und McLaughlin et al erfassten die Rate an Zweit-NPL nach Therapie mit Alkylantien sowie Purinanaloga. Diese Substanzgruppen waren mit R-CHOP und R-Fludarabin auch in unseren NHL-Studien als Studientherapien vertreten. Für uns war insbesondere der Vergleich der Zweit-NPL-Rate nach R-Bendamustin, das eine Sonderstellung zwischen Alkylantien und Purinanaloga einnimmt,<sup>70,72</sup> mit der Rate nach Therapie mit R-CHOP und R-Fludarabin von Interesse.

Eine Studie von Leblond et al an 414 auswertbaren, nicht vortherafierten Patienten mit Morbus Waldenström, Marginalzonenlymphom oder anderen lymphoplasmozytischen

Lymphomen, die zwischen 2001 und 2009 in die Studie eingeschlossen wurden, mit einer wie in unserem STiL-Studien ähnlich kurzen Beobachtungszeit mit einem mittleren Follow-up von 36 Monaten, ergab überraschende Ergebnisse. In einem Therapiearm mit 207 mit Chlorambucil behandelten Patienten zeigte sich eine im Vergleich zu unseren Raten hohe Zweit-NPL-Rate mit 25 Zweit-NPL (= 12,1 %). Bei den anderen 207 Patienten im anderen Arm mit Fludarabin-Therapie zeigte sich andererseits eine im Vergleich zu unseren Ergebnissen nach R-Fludarabin geringe Rate mit nur acht Zweit-NPL (= 3,9 %).<sup>83</sup> Allerdings handelte es sich bei den Patienten im R-Fludarabin-Arm unserer NHL 2-Studie um Patienten, die diese Therapie als Rezidivtherapie erhalten haben, sodass man die höhere Zweit-NPL-Rate auch auf Vortherapien zurückführen könnte.

In der Literatur existieren weiteren Vergleiche von Zweit-NPL-Raten bei verschiedenen Therapien.

Robak et al verglichen die Rate an Zweit-NPL in drei verschiedenen Therapiearmen bei 1487 CLL-Patienten, die zwischen 1992 und 2000 behandelt wurden.<sup>4</sup> Eine Patientengruppe von 251 Patienten hat ein Purinanalogon, Cladribin, als Primärtherapie oder Zweitlinien-Therapie erhalten, die zweite Gruppe mit 913 Patienten wurde mit alkylantienhaltiger Therapie, Chlorambucil, als Primärtherapie oder COP oder R-CHOP als Zweitlinien-Therapie behandelt.<sup>4</sup> Die dritte Patientengruppe mit 323 Patienten hat beide Therapien, Purinanaloga und Alkylantien, erhalten.<sup>4</sup> Das mediane Follow-up betrug 2,6 Jahre (= 31 Monate) beim Cladribin-Arm, 3,3 Jahre (= 40 Monate) beim Alkylantien-Arm und 4,4 Jahre (= 53 Monate) beim gemischten Arm.<sup>4</sup> Die Gesamtrate an Zweit-NPL lag nach Ausschluss von zehn Nicht-Melanom-Hauttumoren bei 58 Zweit-NPL (= 3,9 %).<sup>4</sup> Nicht-Melanom-Hauttumoren wurden folglich von der Zweit-NPL-Anzahl abgezogen, allerdings wurden in dieser Studie 13 Fälle von Richter-Syndromen zu den Zweit-NPL gezählt,<sup>4</sup> welche in unseren Auswertungen nicht als Zweit-NPL erfasst wurden. Von 58 Zweit-NPL in allen drei Armen waren 40 solide Zweit-NPL, 13 Richter-Syndrome und fünf andere hämatologische Zweit-NPL, wobei kein einziger MDS-Fall unter den hämatologischen Zweit-NPL war.<sup>4</sup> Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Leblond et al war die Zweit-NPL-Rate im Cladribin-Arm mit 6 %, Richter-Syndrome mit eingeschlossen, ohne Richter-Syndrome mit 4,8 %, am höchsten, im Alkylantien-Arm mit 2,8 %, Richter-Syndrome mit eingeschlossen, ohne

Richter-Syndrome mit 2 %, am niedrigsten.<sup>4</sup> Im gemischten Arm betrug sie um 5,3 % mit Richter-Syndromen, ohne Richter-Syndrome 4,6 %.<sup>4</sup> Die Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiearmen waren allerdings nicht signifikant.<sup>4</sup>

Auch in unserer NHL 1- und NHL 2-Studie mit verschiedenen Therapiearmen zeigte sich die höchste Zweit-NPL-Rate innerhalb der NHL 2-Studie nach Therapie mit einem Purinanalogon, R-Fludarabin, wobei es sich auch in unserer Studie um keine signifikanten Unterschiede handelte.

Neben der Rate und dem Vergleich von Zweit-NPL bei R-Bendamustin und anderen Standard-Therapien war außerdem von Interesse ob bestimmte Zweit-NPL gehäuft auftreten. Aus diesem Grund haben wir hämatologische und solide Zweit-NPL getrennt erfasst sowie innerhalb der soliden Zweit-NPL die Tumoren nochmals in Untergruppen eingeteilt. Wie bereits erwähnt handelte es sich bei unseren Zweit-NPL überwiegend um solide Zweit-NPL. Wir konnten aber keine außergewöhnliche Häufung bestimmter solider Tumoren feststellen, sondern beobachteten übereinstimmend mit Literaturdaten wie Ergebnissen von Brown et al, vorwiegend Tumoren die auch in der Allgemeinbevölkerung häufig vorkommen.<sup>8</sup> In den Studien handelte es sich bei den soliden Zweit-NPL vor allem um gastrointestinale Tumoren,<sup>4,7,22</sup> Bronchial-Ca,<sup>3,4,7,15</sup> Mamma-Ca,<sup>4,7,8</sup> Prostata-Ca,<sup>4,8</sup> Tumoren des Urogenitaltrakts sowie Plattenepithel-Ca der Haut.<sup>3,4</sup>

In einigen Studien zeigte sich aber durchaus eine Häufung bestimmter Zweit-NPL.<sup>3,4</sup> Moser et al fanden neben einem signifikant erhöhten Risiko für Hodgkin-Lymphom als hämatologische Zweit-NPL, ein signifikant erhöhtes Risiko für Blasen-Ca als solide Zweit-NPL<sup>3</sup> und Robak et al konnten ein signifikant gehäuftes Auftreten von Bronchial-Ca, insbesondere nach Cladribin-haltiger Therapie, zeigen.<sup>4</sup>

In unserer NHL 1-Studie waren die meisten Zweit-NPL gastrointestinale Tumoren. Über ein Viertel aller soliden Zweit-NPL-Fälle im R-Bendamustin-Arm, vier von 14 Fällen, sowie fast ein Drittel aller soliden Zweit-NPL im R-CHOP-Arm, sechs von 19 Fällen waren gastrointestinale Tumoren. Ein Patient im R-CHOP-Arm hatte zwei gastrointestinale Tumoren. An zweiter Stelle folgten im R-Bendamustin-Arm Nierenzell-Ca mit drei von 14 soliden Zweit-NPL-Fällen, im R-CHOP-Arm Prostata-Ca

mit fünf von 19 Fällen. Einer der Patienten mit Prostata-Ca hatte außerdem ein Nierenzell-Ca nach Therapie entwickelt. Bronchial-Ca waren mit drei von 19 Fällen die dritthäufigsten Zweit-NPL im R-CHOP-Arm, wohingegen es sich im R-Bendamustin-Arm bei nur einem von 14 soliden Zweit-NPL um ein Bronchial-Ca handelte.

In der NHL 2-Studie handelte es sich im R-Bendamustin-Arm bei den drei soliden Zweit-NPL um zwei Urothel-Ca und ein Plattenepithel-Ca. Im R-Fludarabin-Arm waren die Hälfte aller soliden Zweit-NPL, nämlich vier von acht, Plattenepithel-Ca, gefolgt von Bronchial-Ca mit zwei von acht Fällen. Die beiden Bronchial-Ca sind bei einer Patientin aufgetreten.

Bei den beiden soliden Zweit-NPL in der NHL 6-Studie handelte es sich um einen gastrointestinalen Tumor und ein Prostata-Ca.

Seltenere Tumoren in unseren Studien waren ein Sarkom und ein endokriner Pankreastumor nach R-CHOP in der NHL 1-Studie sowie ein Nebennierenzell-Ca nach Therapie mit R-Bendamustin in der NHL 1-Studie.

Wie zu Beginn aufgeführt scheinen neben verschiedenen Chemotherapiesubstanzen auch weitere unveränderliche Faktoren Einfluss auf das Risiko für das Auftreten von Zweit-NPL zu haben.<sup>9</sup> In der Literatur wird häufig männliches Geschlecht als Risikofaktor für das Auftreten von Zweit-NPL erwähnt.<sup>3-5,7,22</sup> Robak et al fanden unter ihren Zweit-NPL-Patienten, Patienten mit Nicht-Melanom-Hauttumoren ausgenommen, fast doppelt so viele Männer wie Frauen: 38 Männer (= 66 %) versus 20 Frauen (= 34 %).<sup>4</sup> Allerdings gibt es keine Angaben über das Geschlechterverhältnis bei den 1487 ausgewerteten Patienten, sodass es unsicher ist inwiefern dieses Verhältnis ausgeglichen war und es deswegen schwierig ist, die Männerdominanz unter den Zweit-NPL-Patienten zu beurteilen. In der Studie von Sacchi et al war das Geschlechterverhältnis mit 289 Männern (= 51 %) und 274 Frauen (= 49 %) von 563 ausgewerteten Patienten sehr ausgeglichen. Bei den Zweit-NPL-Patienten handelte es sich um fast dreimal so viele männliche Patienten wie weibliche Patienten.<sup>22</sup> Bei McLaughlin et al hingegen waren unter den acht MDS-Patienten mehr Frauen als Männer: fünf versus drei Patienten.<sup>27</sup> Allerdings ist auch bei dieser Studie nicht

bekannt, inwiefern das Geschlechterverhältnis der 202 ausgewerteten Patienten ausgeglichen war.

Auch in unseren NHL-Studien überwiegen mit Ausnahme des R-Fludarabin-Arms der NHL 2-Studie ebenfalls der Anteil männlicher Zweit-NPL-Patienten, wobei sich weniger Abweichungen zeigten als es in den Studien von Robak et al und Sacchi et al der Fall war.

Im R-Bendamustin-Arm der NHL 1-Studie handelte es sich um 51,5 % auswertbare Männer und 48,5 % auswertbare Frauen. Unter den 16 Zweit-NPL-Patienten waren neun (= 6,7 %) von insgesamt 134 mit R-Bendamustin behandelten Männern, sowie sieben (= 5,6%) von insgesamt 126 mit R-Bendamustin behandelten Frauen.

Im R-CHOP Arm waren 54,15 % Männer im Vergleich zu 45,85 % auswertbaren Frauen. Unter den 19 Zweit-NPL waren auch in diesem Arm mehr Männer. Der Unterschied war etwas deutlicher als im R-Bendamustin-Arm. Zwölf (= 8,8 %) von insgesamt 137 behandelten Männern sowie sieben (= 6,0 %) von 116 behandelten Frauen sind erkrankt.

Im R-Bendamustin-Arm der NHL 2-Studie lag das Verhältnis der auswertbaren Patienten bei 58,3 % Männern zu 41,7 % Frauen. Bei den sechs Zweit-NPL-Patienten handelte es sich ausschließlich um Männer. Sechs von 56 (= 10,7 %) Männern, aber keine von 40 (= 0 %) Frauen, die mit R-Bendamustin innerhalb der NHL 2-Studie behandelt wurden, sind erkrankt.

Im R-Fludarabin-Arm war das Geschlechter-Verhältnis der auswertbaren Patienten mit 63,6 % Männern und 36,4 % Frauen am wenigsten ausgeglichen. Bei den Zweit-NPL-Patienten handelte es sich um mehr Frauen als Männer. Fünf (= 15,6 %) von 32 mit R-Fludarabin behandelten Frauen und vier (= 7,1 %) von 56 mit R-Fludarabin behandelten Männern haben eine Zweit-NPL entwickelt.

In der NHL-6 Studie handelte es sich um ein ausgeglichenes Verhältnis mit 50 % auswertbaren Männern und 50 % auswertbaren Frauen. Zwei (= 8,7 %) von 23 behandelten Männern und eine (= 4,3 %) von 23 behandelten Frauen sind nach Therapie

an einer Zweit-NPL erkrankt. Somit waren es auch in dieser Studie wieder mehr männliche als weibliche Zweit-NPL-Patienten.

Bei der Untersuchung von Zweit-NPL ist es schwierig zu beurteilen inwieweit diese tatsächlich auf eine vorherige zytotoxische Therapie zurückzuführen sind. Denn Patienten die schon einmal eine maligne Erkrankung hatten, haben oft aufgrund von Immundefekten, wie es bei der CLL untersucht wurde, eine höhere Tendenz an weiteren Neoplasien zu erkranken als die Allgemeinbevölkerung.<sup>84</sup> Außerdem scheinen Zweit-NPL mit unterschiedlichen Latenzzeiten, je nach Art der vorherigen zytotoxischen Therapie aufzutreten: In der Literatur wird von teilweise kurzen Latenzzeiten mit nur ein bis drei Jahren nach Chemotherapie,<sup>5,11</sup> sowie von 15-20 Jahre nach Therapiebeginn auftretenden Zweit-NPL nach Radiotherapie berichtet.<sup>5</sup> Außerdem treten hämatologische und solide Zweit-NPL mit unterschiedlicher Latenz auf, denn während die Inzidenz an MDS nach ungefähr 15 Jahren ein Plateau erreicht und mit zunehmender Beobachtungsdauer kaum ansteigt, steigt hingegen die Inzidenz anderer Tumoren, insbesondere solider Tumoren mit zunehmender Beobachtungsdauer weiter an.<sup>8</sup>

In unserer NHL 1-Studie, in der die Studientherapie Primärtherapie war, sind die Zweit-NPL nach Studientherapie mit R-Bendamustin im Mittel 26 Monate (Median 18,5 Monate) nach Therapiebeginn und somit etwas später aufgetreten als im R-CHOP-Arm, wo sie im Mittel schon nach 20 Monaten (Median 14 Monate) diagnostiziert wurden.

In der NHL 2-Studie betrug das mittlere Zeitintervall von Beginn der Studientherapie mit R-Bendamustin bis zur histologischen Sicherung der Zweit-NPL im Mittel 31 Monate (Median 33 Monate), im R-Fludarabin-Arm betrug es im Mittel 26 Monate (Median 24,5 Monate). Folglich war auch in dieser Studie das Zeitintervall im R-Bendamustin-Arm etwas größer. Da es sich bei den Zweit-NPL-Fällen im R-Bendamustin-Arm der NHL 2-Studie ausschließlich um Männer handelte wurden zum Vergleich auch die Zeitintervalle bei den männlichen Zweit-NPL-Patienten im R-Fludarabin-Arm herangezogen. Nach R-Fludarabin-Therapie betrug das Zeitintervall für Männer im Mittel und im Median nur vier Monate. Insgesamt lässt sich feststellen,

dass in allen drei StiL-Studien Männer sowohl im Mittel als auch im Median tendenziell etwas früher erkrankt sind als Frauen.

Im R-Bendamustin-Arm der NHL 1-Studie sind Männer im Mittel 14 Monate (Median zehn Monate) früher erkrankt als Frauen. Bei den Männern betrug das mittlere Zeitintervall von Therapiebeginn bis Diagnose der Zweit-NPL 20 Monate (Median 16 Monate), bei Frauen betrug es im Mittel 34 Monate (Median 26 Monate).

Im R-CHOP-Arm war der Unterschied gering. Das mittlere Zeitintervall betrug 19 Monate (Median 14 Monate) bei Männern und 21 Monate (Median 14,5 Monate) bei Frauen.

In der NHL 6-Studie betrug die Zeitintervalle 24 Monate bei der Frau, und 18 Monate und neun Monate bei den beiden Männern.

Beim Vergleich der Zeitintervalle nach R-Bendamustin-Therapie in allen 3 NHL-Studien miteinander, findet man die mit am kürzesten Zeitintervalle innerhalb der NHL 6-Studie, was vielleicht damit zusammenhängt, dass es sich hierbei um ältere, teilweise schon mit anderen zytotoxischen Substanzen vorbehandelte Patienten handelte.

Ähnliche mediane Zeitintervalle von Beginn der Studientherapie bis zur Zweit-NPL-Diagnose wie in unseren Studienergebnissen zeigten sich in der Studie von Robak et al bei ähnlich langem Follow-up.<sup>4</sup> Im Cladribin-Arm bei einem medianen Follow-up von 2,6 Jahren betrug das mediane Zeitintervall 1,9 Jahre (= 23 Monate), im Alkylantien-Arm bei einem medianen Follow-up von 3,3 Jahren betrug es 1,8 Jahre (= 22 Monate). Im Therapiearm mit beiden Therapien betrug es etwas mehr mit 3,9 Jahren (= 47 Monaten), bei ebenfalls etwas längerem medianen Follow-up von 4,4 Jahren.<sup>4</sup>

McLaughlin et al beobachteten, bei einem Follow-up von 42 Monaten, bei ihren acht MDS-Patienten ein medianes Zeitintervall von Therapiebeginn bis Zweit-NPL-Diagnose von 32 Monaten.

In unseren NHL-Studien war die mittlere Beobachtungszeit mit 35 Monaten für die NHL 1-Patienten, 33 Monaten für die NHL 2-Patienten und 24 Monaten für die

NHL 6-Patienten kürzer als es bei McLaughlin et al der Fall war. Somit sind später auftretende MDS oder andere Zweit-NPL noch nicht erfasst, was die geringeren Zeitintervalle in unseren Studien erklären könnte.

Der Einfluss der Beobachtungszeit auf das Zeitintervall zeigte sich vor allem in den Ergebnissen von Moser et al: Bei einer mittleren Beobachtungszeit von 9,4 Jahren (= 113 Monate) beobachteten sie bei ihren Patienten ein medianes Zeitintervall von Therapiebeginn bis Zweit-NPL-Diagnose von 5,8 Jahren (70 Monaten).<sup>3</sup>

In der Literatur fällt auf, dass MDS als Zweit-NPL meist nach kürzeren Latenzzeiten auftreten als solide Zweit-NPL. In den Ergebnissen von Sacchi et al lag das mediane Zeitintervall bei MDS/AML bei 25 Monaten wohingegen es bei soliden Tumoren 52 Monate betrug.<sup>22</sup> Das tendenziell spätere Auftreten von soliden Zweit-NPL wird auch von Moser et al beobachtet, die vor allem bei langen Follow-up einen Trend für ein erhöhtes Risiko für solide Tumoren als Zweit-NPL erkennen konnten.<sup>3</sup>

In unseren Ergebnissen zeigten sich die Unterschiede der Zeitintervalle von MDS oder anderen hämatologischen Zweit-NPL und soliden Zweit-NPL in einigen Therapiearmen weniger deutlich bis gar nicht.

Im R-Bendamustin-Arm der NHL 1-Studie sind die soliden Zweit-NPL etwas später aufgetreten als die beiden hämatologischen Zweit-NPL: solide Zweit-NPL im Mittel nach 28 Monaten (Median 23,5 Monate), der MDS-Fall nach acht Monaten und das T-Zell-Lymphom (Mycosis fungoides) nach 16 Monaten. Im R-CHOP-Arm war das Zeitintervall bei den soliden Zweit-NPL mit im Mittel 21 Monaten (Median 14 Monate) länger als beim Hodgkin-Lymphom mit neun Monaten, aber im Mittel nur geringfügig länger, im Median allerdings nicht länger, als beim AML-Fall mit 16 Monaten.

Im R-Bendamustin-Arm der NHL 2-Studie war der Unterschied ausgeprägter. Das Zeitintervall betrug bei den soliden Zweit-NPL im Mittel 40 Monate (Median 34 Monate). Die beiden Urothel-Ca wurden nach 32 Monaten und 54 Monaten, das Plattenepithel-Ca nach 34 Monaten diagnostiziert. Bei den hämatologischen Zweit-NPL betrug es hingegen im Mittel 21 Monate (Median 15 Monate): Die beiden MDS-Fälle sind fünf Monate und 43 Monate, das Hodgkin-Lymphom ist 15 Monate nach Therapiebeginn diagnostiziert worden.

Im R-Fludarabin-Arm allerdings sind die beiden MDS/AML 28 und 43 Monate nach Therapiebeginn diagnostiziert worden, wohingegen die soliden Zweit-NPL hier im Mittel früher nach 24 Monaten (Median 13 Monaten) diagnostiziert worden sind.

In der NHL 6-Studie war das Zeitintervall bei der AML mit 24 Monaten am größten, die beiden soliden Zweit-NPL wurden neun und 18 Monate nach Therapiebeginn diagnostiziert.

Um zeitliche Unterschiede zwischen Auftreten von MDS, anderen hämatologischen Zweit-NPL und soliden Zweit-NPL besser feststellen zu können, müsste man unser Patientenkollektiv über einen längeren Zeitraum beobachten.

Neben den verschiedenen zytotoxischen Therapien scheint außerdem das Alter der Patienten bei Therapiebeginn Einfluss auf das Risiko für Zweit-NPL zu haben, wobei die Studienlage hierzu kontrovers ist.<sup>26</sup>

Nach den Ergebnissen von Brown et al an einem Patientenkollektiv mit einem medianen Alter von 44 Jahren, das eine autologe Transplantation erhalten hat, war das Alter bei Therapie einer der wichtigsten patientenbezogenen Risikofaktoren hinsichtlich des Auftretens von Zweit-NPL: Patienten die bei Therapiebeginn älter als 44 Jahre waren, hatten ein signifikant höheres Risiko an einer Zweit-NPL zu erkranken.<sup>8</sup>

Nach Sacchi et al war, bei einem etwas älteren Patientenkollektiv mit einem Altersmedian von 60 Jahren bei Diagnosestellung ihrer NHL-Erkrankung, das Risiko für eine Zweit-NPL bei einem Alter bis 65 Jahre bei Therapiebeginn erhöht, ab dem 65. Lebensjahr war es allerdings gegenüber dem der Allgemeinbevölkerung nicht erhöht.<sup>22</sup>

Es gibt in der Literatur aber auch andere Daten, die gerade bei einem jungen Alter bei Therapiebeginn ein höheres Risiko sehen.<sup>3,32,33</sup> Moser et al fanden bei ihrem Patientenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 49 Jahren, dass das Risiko für Zweit-NPL vor allem bei den Patienten unter 45 Jahren erhöht war.<sup>3</sup>

In unserer NHL 1-Studie mit einem Gesamt-Altersmedian von 64 Jahren bei Therapiebeginn waren die Patienten, die an einer Zweit-NPL erkrankt sind tendenziell

etwas älter als diejenigen, die nach Studientherapie nicht an einer Zweit-NPL erkrankt sind.

Im R-Bendamustin-Arm lag der Altersmedian der Zweit-NPL-Patienten bei Therapiebeginn bei 71 Jahren, wohingegen der Altersmedian bei Therapiebeginn bei den Patienten ohne Zweit-NPL nur 63 Jahre betrug. Auch im R-CHOP-Arm war der Altersmedian der Patienten mit Zweit-NPL mit 68 Jahren bei Therapiebeginn ebenfalls höher als bei den Patienten ohne Zweit-NPL mit 63 Jahren.

In der NHL 2-Studie mit einem Gesamt-Altersmedian bei allen Patienten von 68 Jahren bei Therapiebeginn hingegen zeigte sich diese Tendenz nicht. Im R-Bendamustin-Arm waren die Zweit-NPL-Patienten mit einem medianen Alter von 64 Jahren bei Therapiebeginn sogar jünger als die Patienten ohne Zweit-NPL mit 69 Jahren.

Im R-Fludarabin-Arm waren die Patienten mit Zweit-NPL ebenfalls mit im Median 64 Jahren bei Therapiebeginn jünger als die Patienten ohne Zweit-NPL mit einem medianen Alter von 67 Jahren. Allerdings handelte es sich bei den NHL 2-Patienten um vortherapierte Patienten, was verantwortlich für das jüngere Erkrankungsalter sein könnte, da die Zweit-NPL auch auf eine der Vortherapien zurückzuführen sein können.

In der NHL 6-Studie, in der ebenfalls viele Patienten vortherapiert wurden, lagen Gesamt-Altersmedian mit 80 Jahren aller Patienten bei Therapiebeginn, Alter der drei Zweit-NPL-Patienten mit 78, 80 und 83 Jahren bei Therapiebeginn, sowie Altersmedian der Patienten ohne Zweit-NPL mit 79 Jahren bei Therapiebeginn dicht beieinander.

In unseren Untersuchungen hinsichtlich der Zweit-NPL-Raten innerhalb der NHL 1-, NHL 2- und NHL 6-Studien zeigte sich, dass die Zweit-NPL-Rate, insbesondere die Rate an MDS und hämatologischen Zweit-NPL, nach R-Bendamustin zwar zahlenmäßig etwas geringer als nach R-CHOP und R-Fludarabin war, aber die Unterschiede nicht signifikant waren. Die Zweit-NPL-Inzidenzen waren bei R-Bendamustin als Primärtherapie in der NHL 1-Studie sowie bei R-Bendamustin als Rezidivtherapie in der NHL 2-Studie ähnlich.

Um genauere Aussagen darüber machen zu können, ob bestimmte Zweit-NPL durch R-Bendamustin begünstigt werden und ob die Zweit-NPL früher oder später als bei

anderen Chemotherapien auftreten, müsste man das Patientenkollektiv über einen längere Zeitraum beobachten. Außerdem sollte man in Betracht ziehen, dass gerade ältere Patienten, die schon an einer malignen Erkrankung erkrankt waren, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine höhere Tendenz haben an weiteren Neoplasien zu erkranken.<sup>84</sup> Des Weiteren versterben einige Patienten bevor überhaupt eine Zweit-NPL diagnostiziert wird.<sup>3</sup> Außerdem handelt es sich bei NHL-Patienten oft um Patienten, die nicht nur eine Chemotherapie erhalten haben, sondern oft Vor-oder Rezidivtherapien erhalten haben und sich somit das Risiko für Zweit-NPL zusätzlich erhöht.<sup>5,9,22,23,26,27</sup> Aus diesem Grund ist es schwierig zu evaluieren auf welche Therapien die Zweit-NPL am ehesten zurückzuführen sind.

Die Bedeutung der Therapie R-Bendamustin mit günstigem Nebenwirkungsprofil ist folglich hinsichtlich der Spätfolgen in Form von Zweit-NPL noch unklar und bedarf weiterer Beobachtung.

## Zusammenfassung

Die Prognose von Patienten mit NHL hat sich in den letzten Jahren dank neuer Therapiemöglichkeiten sehr gebessert.<sup>1,2</sup> Eine negative Langzeitfolge von Chemotherapien sind jedoch Zweit-NPL wie MDS, aber auch solide Tumoren.<sup>3,6,9-21</sup>

Ziel dieser Arbeit war es die Rate an Zweit-NPL, insbesondere hämatologischer Zweit-NPL wie MDS/AML als Spätfolgen nach Bendamustin-haltigen Therapien innerhalb der multizentrischen StiL-Studien NHL 1-, NHL 2- und NHL 6 zu erfassen. Hierbei war außerdem der Vergleich der Zweit-NPL-Rate nach R-Bendamustin mit der Rate bei R-CHOP und R-Fludarabin als Studientherapie von Interesse.

Wir beobachteten 513 NHL 1-Patienten, 184 NHL 2-Patienten und 46 NHL 6-Patienten mit NHL und Mantelzell-Lymphomen die zwischen Oktober 2003 und Ende Mai 2010 mit jeweiligem Therapieprotokoll behandelt worden waren. Die mittlere Beobachtungszeit für NHL 1-Patienten betrug 35 Monate, für die NHL 2-Patienten 33 Monate und für die NHL 6-Patienten 24 Monate.

260 Patienten der NHL 1-Studie erhielten R-Bendamustin, die anderen 253 Patienten erhielten R-CHOP als Primärtherapie. 96 Patienten der NHL 2-Studie erhielten R-Bendamustin, 88 erhielten R-Fludarabin als Rezidivtherapie. 46 Patienten der NHL 6-Studie, einer Studie an älteren Patienten (>75 Jahre) oder Patienten mit ausgeprägten Komorbiditäten oder Kontraindikationen gegen eine Therapie mit R-CHOP, erhielten R-Bendamustin als Primär- oder Rezidivtherapie. Die meisten Patienten der NHL 1- und NHL 2-Studie erhielten sechs Therapiezyklen, die Mehrheit der NHL 6-Patienten erhielt vier Zyklen R-Bendamustin und sechs Zyklen Rituximab.

Als Zweit-NPL wurden histologisch gesicherte hämatologische sowie solide Zweit-NPL, einschließlich malignen Hauttumoren mit Ausnahme von Basalzell-Ca und mit Ausnahme von Richter-Syndromen, die nach Erhalt von mindestens einem Zyklus der Studientherapie aufgetreten waren, dokumentiert.

Im R-Bendamustin-Arm der NHL 1-Studie lag die Zweit-NPL-Rate bei 6,15 %. Unter den 16 Zweit-NPL waren zwei hämatologische Zweit-NPL (ein MDS und ein T-Zell-Lymphom), und 14 solide Zweit-NPL.

Im R-CHOP-Arm lag die Zweit-NPL-Rate bei 7,5 %. Bei den 19 Patienten, die mit R-CHOP behandelt wurden, wurden 21 Zweit-NPL diagnostiziert, demzufolge hatten zwei Patienten zwei Zweit-NPL. Bei den 21 Zweit-NPL handelte es sich um zwei hämatologische Zweit-NPL, eine AML und ein Hodgkin-Lymphom und 19 solide Tumoren.

In der NHL 2-Studie betrug die Rate an Zweit-NPL im R-Bendamustin-Arm 6,25 %. Bei drei von sechs aufgetretenen Zweit-NPL handelte es sich um hämatologische Zweit-NPL (zwei MDS, ein Hodgkin-Lymphom), bei den anderen drei um solide Zweit-NPL. Nach R-Fludarabin lag die Zweit-NPL-Rate bei 10,2 %. Neun Patienten sind an zehn Zweit-NPL erkrankt, demzufolge hatte ein Patient zwei Zweit-NPL. Unter den zehn Zweit-NPL waren zwei MDS/AML und acht solide Tumoren.

In der NHL 6-Studie lag die Rate bei 6,5 %, was drei Zweit-NPL entspricht. Dabei handelte es sich um eine Patientin mit AML, einen Patienten mit Leber-Ca und einen Patienten mit Prostata-Ca.

In den drei Studien zeigten sich folglich nach Therapie mit R-Bendamustin als Primär- und als Rezidivtherapie vergleichbare Zweit-NPL-Raten wie nach R-CHOP als Primärtherapie und R-Fludarabin als Rezidivtherapie.

Die Bedeutung von R-Bendamustin bezüglich ihrer Spättoxizität in Form von Zweit-NPL ist folglich unklar. In unseren Ergebnissen scheint sich die Zweit-NPL-Rate nach R-Bendamustin nicht signifikant von der nach anderen Chemotherapien RCHOP und R-Fludarabin zu unterscheiden. Allerdings bedarf es weiterer Untersuchungen über einen längeren Beobachtungszeitraum, um eine klare Aussage machen zu können und einen besseren Vergleich mit anderen Chemotherapien ermöglichen zu können.

## Summary

Prognosis of patients with NHL has improved over the last years due to new treatment modalities.<sup>1,2</sup> However, one of the negative consequences of cytostatic treatments are secondary neoplasia like MDS, and also solid tumours.<sup>3,6,9-21</sup>

The aim of this multicenter study was to detect the rate of secondary neoplasia within the three prospective multicenter StiL studies NHL 1, NHL 2 and NHL 6 after Bendamustine-containing treatment, in particular the rate of hematological neoplasia like MDS/AML. Furthermore we were interested in comparing the rates of secondary neoplasia after treatment with R-Bendamustine and after R-CHOP or R-Fludarabine as treatment in the NHL-studies.

Between October of 2003 and May 2011, we studied 513 patients in the NHL 1 study, 184 patients in the NHL 2 study and 46 patients in the NHL 6 study with indolent NHL or mantle cell lymphoma treated according to defined protocols of the studies. Median follow-up for NHL 1 patients was 35 months, for NHL 2 patients 33 months and for NHL 6 patients 24 months.

Two hundred and sixty patients of the NHL 1 study were treated with R-Bendamustine, and 253 patients with R-CHOP as first-line chemotherapy. Ninety-six patients of NHL 2 study were treated with R-Bendamustine as salvage therapy and 88 patients were treated with R-Fludarabine as salvage therapy. Forty-six patients of NHL 6 study in elderly patients (>75 years) or patients with comorbidity or contraindication against treatment with R-CHOP were treated with R-Bendamustine as first-line or salvage therapy. Most patients of NHL 1 and NHL 2 had six cycles of chemotherapy, most patients of NHL 6 had four cycles of Bendamustine with six cycles of Rituximab.

As secondary neoplasia we considered histologically confirmed hematological and solid secondary neoplasia which occurred after at least one cycle of chemotherapy, including malignant skin-tumours except basal-cell-carcinoma and except Richter's syndrome.

Within the R-Bendamustine arm of the NHL 1 study the rate of secondary neoplasia was 6,15 %. Two of 16 secondary neoplasia were hematological neoplasia (one MDS, and one T-cell lymphoma) and 14 were solid secondary neoplasia. Within the

R-CHOP arm the rate was 7,5 %. Nineteen patients had 21 secondary neoplasia which means that two patients had two secondary neoplasia. Within the 21 secondary neoplasia two were hematological secondary neoplasia, one AML and one Hodgkin-Lymphoma and 19 solid tumours.

In the NHL 2 study the rate of secondary neoplasia was 6,25 %. Three of six secondary neoplasia were hematological neoplasia (two MDS, one Hodgkin-Lymphoma), the other three were solid secondary neoplasia. The rate after treatment with R-Fludarabine was 10,2 %. Nine patients had ten secondary neoplasia, which means that one patient had two secondary neoplasia. Two of ten secondary neoplasia were MDS/AML and eight were solid tumours.

Within the NHL 6 study the rate was 6,5 % corresponding to three secondary neoplasia. One patient had an AML, one patient a liver carcinoma and one a prostate carcinoma.

Thus, in the three studies we have shown similar rates of secondary neoplasia after treatment with R-Bendamustine as first- line and second-line treatment compared to R-CHOP as first-line-therapy and R-Fludarabine as relapse therapy.

The definitive relevance of R-Bendamustine concerning its late toxicity such as secondary neoplasia is not yet clear. In our results it does not seem to be significant different from the other treatments R-CHOP and R-Fludarabine. However it needs further research with a longer observation period to enable a clear statement about the rate of secondary neoplasia and to have a better comparison with other treatments.

## Abkürzungsverzeichnis

<i>ALL</i>	<i>Akute lymphatische Leukämie</i>
<i>AML</i>	<i>Akute myeloische Leukämie</i>
<i>FAB</i>	<i>French-American-British</i>
<i>CLL</i>	<i>Chronische lymphatische Leukämie</i>
<i>CMML</i>	<i>Chronische myelomonozytäre Leukämie</i>
<i>-Ca</i>	<i>-Karzinom</i>
<i>EPO</i>	<i>Erythropoetin</i>
<i>G-CSF</i>	<i>Granulocyte-colony stimulating factor</i>
<i>GM-CSF</i>	<i>Granulocyte macrophage colony-stimulating factor</i>
<i>IPSS</i>	<i>International prognostic scoring system</i>
<i>i.v.</i>	<i>intravenös</i>
<i>MDS</i>	<i>Myelodysplastisches Syndrom</i>
<i>MDS-U</i>	<i>Unklassifiziertes MDS</i>
<i>NHL</i>	<i>Non-Hogkin-Lymphom</i>
<i>p.o.</i>	<i>oral</i>
<i>R-</i>	<i>Rituximab-</i>
<i>RA</i>	<i>Refraktäre Anämie</i>
<i>RARS</i>	<i>Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten</i>
<i>RAEB</i>	<i>Refraktäre Anämie mit Blastenexzess</i>

<i>RAEB-t</i>	<i>Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation</i>
<i>RCMD</i>	<i>Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie</i>
<i>RCMD-RS</i>	<i>Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten</i>
<i>StiL</i>	<i>Studiengruppe für indolente Lymphome</i>
<i>TNF<math>\alpha</math></i>	<i>Tumornekrosefaktor <math>\alpha</math></i>
<i>TRAIL</i>	<i>TNF-related apoptosis-inducing ligand</i>
<i>WHO</i>	<i>World Health Organization</i>
<i>WPSS-Score</i>	<i>WHO classification-based prognostic scoring system</i>
<i>Zweit-NPL</i>	<i>Zweitneoplasie</i>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MDS-typische Veränderungen innerhalb der drei Blutzellreihen <sup>37</sup> .....	10
Tabelle 2: FAB-Klassifikation der MDS <sup>60</sup> .....	12
Tabelle 3: WHO-Klassifikation der MDS <sup>46,60</sup> .....	13
Tabelle 4: Punkteverteilung beim WPSS-Prognose-Score <sup>35</sup> .....	16
Tabelle 5: Punkteverteilung beim IPSS-Prognose-Score <sup>68</sup> .....	17
Tabelle 6: Anzahl der Zyklen an R-Bendamustin bei 260 NHL 1-Patienten .....	31
Tabelle 7: Anzahl der Zyklen an R-CHOP bei 253 NHL 1-Patienten .....	31
Tabelle 8: Anzahl der Zyklen an R-Bendamustin bei 96 NHL 2-Patienten .....	31
Tabelle 9: Anzahl der Zyklen an R-Fludarabin bei 88 NHL 2-Patienten.....	32
Tabelle 10: Anzahl der Zyklen an R-Bendamustin bei 46 NHL 6-Patienten .....	32
Tabelle 11: Zweit-NPL nach R-Bendamustin bei NHL 1-Patienten.....	33
Tabelle 12: Zweit-NPL nach R-CHOP bei NHL 1-Patienten .....	42
Tabelle 13: Zweit-NPL nach R-Bendamustin bei NHL 2-Patienten.....	50
Tabelle 14: Zweit-NPL nach R-Fludarabin bei NHL 2-Patienten .....	58
Tabelle 15: Zweit-NPL nach R-Bendamustin bei NHL 6-Patienten.....	67
Tabelle 16: Vergleich unserer Studienergebnisse .....	74
Tabelle 17: Ergebnisse anderer Studien .....	76

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapieschema der NHL 1-Patienten im R-Bendamustin-Arm.....	25
Abbildung 2: Therapieschema der NHL 1-Patienten im R-CHOP-Arm.....	26
Abbildung 3: Therapieschema der NHL 2-Patienten im R-Bendamustin-Arm.....	26
Abbildung 4: Therapieschema der NHL 2-Patienten im R-Fludarabin-Arm.....	27
Abbildung 5: Therapieschema der NHL 6-Patienten.....	27
Abbildung 6 : Lymphomentitäten der 16 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL nach R-Bendamustin .....	34
Abbildung 7: Lymphomentitäten der 244 NHL 1-Patienten ohne Zweit-NPL nach R-Bendamustin.....	35
Abbildung 8 : Zyklenanzahl R-Bendamustin der 16 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL.....	36
Abbildung 9 : Zyklenanzahl R-Bendamustin der 244 NHL 1-Patienten ohne Zweit-NPL.....	36
Abbildung 10 : Geschlechterspezifische Altersverteilung bei den 16 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL nach R-Bendamustin (Altersmedian aller Zweit-NPL-Patienten = 71 Jahre) .....	38
Abbildung 11 : weitere Therapien im Zeitraum zwischen Studienherapie mit R-Bendamustin und Zweit-NPL-Diagnose bei den 16 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL.....	39
Abbildung 12 : Anzahl weiterer Chemotherapien im Zeitraum zwischen Studienherapie mit R-Bendamustin und Zweit-NPL-Diagnose bei den 16 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL .....	40
Abbildung 13 : Lymphomentitäten der 19 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL nach R-CHOP.....	43
Abbildung 14 : Lymphomentitäten der 234 NHL 1-Patienten ohne Zweit-NPL nach R-CHOP....	44
Abbildung 15 : Zyklenanzahl R-CHOP der 19 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL.....	45
Abbildung 16 : Zyklenanzahl R-CHOP der 234 NHL 1-Patienten ohne Zweit-NPL.....	45
Abbildung 17 : Geschlechterspezifische Altersverteilung bei den 19 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL nach R-CHOP (Altersmedian aller Zweit-NPL-Patienten = 68 Jahre) .....	47
Abbildung 18 : weitere Therapien im Zeitraum zwischen Studienherapie mit R-CHOP und Zweit-NPL-Diagnose bei 19 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL .....	48
Abbildung 19 : Anzahl weiterer Chemotherapien im Zeitraum zwischen Studienherapie mit R-CHOP und Zweit-NPL-Diagnose bei 19 NHL 1-Patienten mit Zweit-NPL .....	49

Abbildung 20 : Lymphomentitäten der 6 NHL 2-Patienten mit Zweit-NPL nach R-Bendamustin .....	51
Abbildung 21: Lymphomentitäten der 90 NHL 2-Patienten ohne Zweit-NPL nach R-Bendamustin .....	52
Abbildung 22 : Zyklusanzahl R-Bendamustin der 6 NHL 2-Patienten mit Zweit-NPL .....	53
Abbildung 23 : Zyklusanzahl R-Bendamustin der 90 NHL 2-Patienten ohne Zweit-NPL .....	53
Abbildung 24 : weitere Therapien im Zeitraum zwischen Studientherapie mit R-Bendamustin und Zweit-NPL-Diagnose bei den 6 NHL 2-Patienten mit Zweit-NPL .....	55
Abbildung 25 : Anzahl weiterer Chemotherapien im Zeitraum zwischen Studienherapie mit R-Bendamustin und Zweit-NPL-Diagnose bei den 6 NHL 2-Patienten mit Zweit-NPL .....	55
Abbildung 26 : Geschlechterspezifische Altersverteilung der 6 NHL 2-Patienten mit Zweit NPL nach R-Bendamustin (Altersmedian aller Zweit-NPL-Patienten= 64 Jahre).....	57
Abbildung 27 : Lymphomentitäten der 9 NHL 2-Patienten mit Zweit-NPL nach R-Fludarabin ..	60
Abbildung 28: Lymphomentitäten der 79 NHL 2-Patienten ohne Zweit-NPL nach R-Fludarabin .....	60
Abbildung 29 : Zyklusanzahl R-Fludarabin der 9 NHL 2-Patienten mit Zweit-NPL .....	62
Abbildung 30 : Zyklusanzahl R-Fludarabin der 79 NHL 2-Patienten ohne Zweit-NPL.....	62
Abbildung 31 : weitere Therapien im Zeitraum zwischen Studientherapie mit R-Fludarabin und Zweit-NPL-Diagnose der 9 NHL 2-Patienten mit Zweit-NPL.....	64
Abbildung 32 : Anzahl weiterer Chemotherapien im Zeitraum zwischen Studienherapie mit R-Fludarabin und Zweit-NPL-Diagnose der 9 NHL 2-Patienten mit Zweit-NPL .....	64
Abbildung 33 : Geschlechterspezifische Altersverteilung der 9 NHL 2-Patienten mit Zweit-NPL nach R-Fludarabin (Altersmedian aller Zweit-NPL= 64 Jahre).....	66
Abbildung 34 : Lymphomentitäten der 3 NHL 6-Patienten mit Zweit-NPL nach R-Bendamustin .....	68
Abbildung 35: Lymphomentitäten der 43 NHL 6-Patienten ohne Zweit-NPL nach R-Bendamustin .....	69
Abbildung 36 : Zyklusanzahl R-Bendamustin der 3 NHL 6-Patienten mit Zweit-NPL .....	70
Abbildung 37 : Zyklusanzahl R-Bendamustin der 43 NHL 6-Patienten ohne Zweit-NPL .....	70
Abbildung 38: Anzahl weiterer Chemotherapien im Zeitraum zwischen Studienherapie mit R-Bendamustin und Zweit-NPL-Diagnose der 3 NHL 6-Patienten.....	71

Abbildung 39: weitere Therapien im Zeitraum zwischen Studientherapie mit R-Bendamustin  
und Zweit-NPL-Diagnose der 3 NHL 6-Patienten ..... 72

## Literaturverzeichnis

1. Fisher RI. New Treatment Options Have Changed the Survival of Patients With Follicular Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(33):8447-8452. Available at: <http://www.jco.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2005.03.1674>.
2. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, et al. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23((22)):5019-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15983392>.
3. Moser EC, Noordijk EM, Leeuwen FE van, et al. Risk of second cancer after treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma; an EORTC cohort study. *Haematologica*. 2006;91((11)):1481-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17043014>.
4. Robak T, Blonski JZ, Gora-Tybor J, et al. Second malignancies and Richter's syndrome in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with cladribine. *European Journal of Cancer*. 2004;40((3)):383-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14746857>.
5. Friedberg JW. Secondary malignancies after therapy of indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2008;93(3):336-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18310538>.
6. Hake CR, Graubert TA, Fenske TS. Does autologous transplantation directly increase the risk of secondary leukemia in lymphoma patients? *Bone marrow transplantation*. 2007;39((2)):59-70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143301>.
7. Mudie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al. Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: a British Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24((10)):1568-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520465>.
8. Brown JR, Yeckes H, Friedberg JW, et al. Increasing incidence of late second malignancies after conditioning with cyclophosphamide and total-body irradiation and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(10):2208-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15753460>.
9. Armitage JO, Carbone PP, Connors JM, et al. Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(5):897-906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610191>.
10. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica*. 2007;92((10)):1389-1398. Available at: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.11034>.

11. Josting A, Wiedenmann S, Franklin J, et al. Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21((18)):3440-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668650>.
12. Deley M-C Le, Suzan F, Cutuli B, et al. Anthracyclines, mitoxantrone, radiotherapy, and granulocyte colony-stimulating factor: risk factors for leukemia and myelodysplastic syndrome after breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25((3)):292-300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159192>.
13. Ng AK, Bernardo MV, Weller E, Backstrand K, Silver B, Marcus KC, Tarbell NJ, Stevenson MA, Friedberg JW MP. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood*. 2002;100((6)):1989-96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12200357>.
14. Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA*. 2003;290((4)):465-75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12876089>.
15. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94((3)):182-92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830608>.
16. Hijiya N, Ness KK, Ribeiro RC, Hudson MM. Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: current findings and issues. *Cancer*. 2009;115(1):23-35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19072983>.
17. Sobecks RM, Beau MM Le, Anastasi J, Williams SF. Myelodysplasia and acute leukemia following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 1999;23(11):1161-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10382956>.
18. Metayer C, Curtis RE, Vose J, Sobocinski KA, Horowitz MM, Bhatia S, Fay JW, Freytes CO, Goldstein SC, Herzig RH, Keating A, Miller CB, Nevill TJ, Pecora AL, Rizzo JD, Williams SF, Li CY, Travis LB WD. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: a multicenter case-control study. *Blood*. 2003;101((5)):2015-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393427>.
19. Milligan DW, Ruiz De Elvira MC, Kolb HJ, et al. Secondary leukaemia and myelodysplasia after autografting for lymphoma: results from the EBMT. EBMT Lymphoma and Late Effects Working Parties. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *British Journal of Haematology*. 1999;106((4)):1020-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10520006>.
20. Micallef IN, Lillington DM, Apostolidis J, Amess JA, Neat M, Matthews J, Clark T, Foran JM, Salam A, Lister TA RA. Therapy-related myelodysplasia and secondary

acute myelogenous leukemia after high-dose therapy with autologous hematopoietic progenitor-cell support for lymphoid malignancies. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18((5)):947-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694543>.

21. Patt DA, Duan Z, Fang S, Hortobagyi GN, Giordano SH. Acute myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: understanding risk. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(25):3871-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664457>.

22. Sacchi S, Marcheselli L, Bari A, et al. Secondary malignancies after treatment for indolent non-Hodgkin's lymphoma: a 16-year follow-up study. *Haematologica*. 2008;93((3)):398-404. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268277>.

23. Smith SM, Beau MM Le, Huo D, et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*. 2003;102((1)):43-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12623843>.

24. Pedersen-Bjergaard J, Christiansen DH, Andersen MK, Skovby F. Causality of myelodysplasia and acute myeloid leukemia and their genetic abnormalities. *Leukemia*. 2002;16(11):2177-84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399959>.

25. Barzi A, Sekeres MA. Myelodysplastic syndromes: a practical approach to diagnosis and treatment. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2010;77(1):37-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20048028>.

26. Brusamolino E, Anselmo AP, Klersy C, Santoro M, Orlandi E, Pagnucco G, Lunghi F, Maurizi-Enrici R, Baroni CD, Lazzarino M, Mandelli F BC. The risk of acute leukemia in patients treated for Hodgkin's disease is significantly higher after combined modality programs than after chemotherapy alone and is correlated with the extent of radiotherapy and type and duration of chemotherapy: a case-con. *Haematologica*. 1998;83((9)):812-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9825578>.

27. McLaughlin P, Estey E, Glassman A, Romaguera J, Samaniego F, Ayala A, Hayes K, Maddox AM, Preti HA HF. Myelodysplasia and acute myeloid leukemia following therapy for indolent lymphoma with fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone (FND) plus rituximab and interferon alpha. *Blood*. 2005;105((12)):4573-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15741224>.

28. Rummel, MJ; Krüger, S; Bergmann, L; Seidler, A ; Hölzer, D, Mitrou PHW. low risk for secondary leukemias following etoposide containing therapy for malignant lymphomas.

29. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al. Moderate increase of secondary hematologic malignancies after myeloablative radiochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in patients with indolent lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Gro. *Journal of clinical oncology*. 2004;22((24)):4926-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611507>.

30. Lillington BDM, Micallef INM, Carpenter E, et al. Detection of Chromosome Abnormalities Pre – High-Dose Treatment in Patients Developing Therapy-Related Myelodysplasia and Secondary Acute Myelogenous Leukemia After Treatment for Non-Hodgkin ' s Lymphoma. *Journal of cCinical Oncology*. 2001;19(9):2472-2481.
31. Abruzzese E, Radford JE, Miller JS, et al. Detection of abnormal pretransplant clones in progenitor cells of patients who developed myelodysplasia after autologous transplantation. *Blood*. 1999;94(5):1814-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477708>.
32. Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, O'Donnell MR, Fung H, Kashyap A, Krishnan A, Molina A, Nademanee A, Niland JC, Parker PA, Snyder DS, Spielberger R, Stein A FS. Solid cancers after bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19((2)):464-471.
33. Gérard Socié, Rochelle E. Curtis, H. Joachim Deeg, Kathleen A. Sobocinski, Alexandra H. Filipovich, Lois B. Travis, Keith M. Sullivan, Philip A. Rowlings, Douglas W. Kingma, Peter M. Banks, William D. Travis, Robert P. Witherspoon, Jean Sanders, Elaine S. MMH. New Malignant Diseases After Allogeneic Marrow Transplantation for Childhood Acute Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 18((2)):348-357.
34. Molldrem JJ, Leifer E, Bahceci E, et al. Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. *Annals of Internal Medicine*. 2002;137((3)):156-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12160363>.
35. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25((23)):3503-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687155>.
36. Steensma DP, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006;81((1)):104-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16438486>.
37. Kouides P, Bennett J. Understanding the Myelodysplastic Syndromes. *Oncologist*. 1997;2((6)):389-401. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388074>.
38. Ria R, Moschetta M, Reale A, Mangialardi G, Castrovilli A, Vacca A DF. Managing myelodysplastic symptoms in elderly patients. *Clinical Interventions in Aging*. 2009;4:413-423.
39. Ogata K. Myelodysplastic Syndromes: Recent Progress in Diagnosis and Understanding of Their Pathophysiology. *Journal of Nippon Medical School*. 2006;73((6)):300-7.
40. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004,

- using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*. 2008;112((1)):45-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18443215>.
41. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer*. 2007;109((8)):1536-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17345612>.
42. Phekoo KJ, Richards MA, Møller H, Schey SA. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in southeast England. *Haematologica*. 2006;91((10)):1400-4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17018393>.
43. Bagby GC, Lipton JM, Sloand EM, Schiffer CA. Marrow failure. *Hematology*. 2004;318-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15561690>.
44. Goldberg SL, Chen E, Corral M, Guo A, Mody-Patel N, Pecora AL, Laouri M, Goldberg SL, Chen E, Corral M, et al. Incidence and Clinical Complications of Myelodysplastic Syndromes Among United States Medicare Beneficiaries. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28((17)):2847-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20421543>.
45. Chen B, Zhao W-L, Jin J, et al. Clinical and cytogenetic features of 508 Chinese patients with myelodysplastic syndrome and comparison with those in Western countries. *Leukemia*. 2005;19(5):767-75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15759035>.
46. Germing U, Aul C, Niemeyer CM, Haas R, Bennett JM. Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. *Annals of Hematology*. 2008;87(9):691-9. Available at: <http://www.springerlink.com/content/g725321540u2263m>.
47. Garandeau C, Pautas E, Andreux M, et al. Myelodysplastic syndromes. *Annales de biologie clinique*. 2000;58(4):405-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10932040>.
48. Kerbauy DB, Deeg HJ. Apoptosis and antiapoptotic mechanisms in the progression of myelodysplastic syndrome. *Experimental Hematology*. 2007;35((11)):1739-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17976524>.
49. Raza A, Gezer S, Mundle S, et al. Apoptosis in bone marrow biopsy samples involving stromal and hematopoietic cells in 50 patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1995;86((1)):268-76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7795232>.
50. Invernizzi R. The role of apoptosis in myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2002;87((4)):337-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11940474>.
51. Parker JE, Mufti GJ, Rasool F, et al. The role of apoptosis, proliferation, and the Bcl-2-related proteins in the myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia

secondary to MDS. *Blood*. 2000;96((12)):3932-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11090080>.

52. Teensma DAPS, Ist ALANFL. Genetic Testing in the Myelodysplastic Syndromes: Molecular Insights Into Hematologic Diversity. *Mayo Clinic Proceedings*. 2005;80((5)):681-698.

53. Greenberg PL, Young NS, Gattermann N. Myelodysplastic syndromes. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2002:136-61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12446422>.

54. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*. 2003;120(2):187-200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12542475>.

55. BART L. SCOTT, MD EE. Management of Myelodysplastic Syndromes: 2008 Update. *Oncology( williston Park)*. 2008;22((12)):1344-68.

56. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004;104(8):2263-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15238427>.

57. Malcovati L, Nimer SD. Myelodysplastic Syndromes : Diagnosis and Staging. *Cancer Control*. 2008;15((4)):4-13.

58. Catenacci DV SG. Myelodysplastic syndromes: A comprehensive review. *Blood Reviews*. 2005;19((6)):301-319.

59. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR SC. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*. 1982;51((2)):189-99.

60. Bain B. The WHO classification of the myelodysplastic syndromes. *Experimental Oncology*. 2004;26((3)):166-169.

61. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica*. 2008;93((11)):1712-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838480>.

62. Germing U, Strupp C, Knipp S, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in the light of the WHO proposals. *Haematologica*. 2007;92(07):974-977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606449>.

63. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in

myelodysplasia. *Blood*. 2006;108(2):419-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16609072>.

64. Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26((21)):3607-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559873>.

65. Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF : the GFM experience. *Blood*. 2008;111((2)):574-582.

66. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA HJ. Impact of Azacytidine on the Quality of Life of Patients With Myelodysplastic Syndrome Treated in a Randomized Phase III Trial: A Cancer and Leukemia Group B Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20((10)):2441-2452. Available at: <http://www.jco.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2002.04.044>.

67. List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *The New England Journal of Medicine*. 2006;355((14)):1456-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19773257>.

68. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9058730>.

69. Germing U, Strupp C, Kuendgen A, Isa S, Knipp S, Hildebrandt B, Giagounidis A, Aul C, Gattermann N HR. Prospective validation of the WHO proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2006;91((12)):1596-604.

70. Gandhi V BJ. Bendamustine in B-Cell Malignancies: The New 46-Year-Old Kid on the Block. *Clinical Cancer Research Cancer Research*. 2009;15((24)):7456-7461.

71. M.J.Rummel. NHL Diagnostik und Therapie State of the Art 2007. *Agileum Verlag*. 2007:93-100.

72. Kalaycio M., Kalaycio M. Bendamustine: a new look at an old drug. *Cancer*. 2009;115((3)):473-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117340>.

73. Leoni LM, Bailey, Brandi JR, Heather H. Bendal RWZ, Corbeil, Jacques GEA, Niemeyer CC. Bendamustine (Treanda) Displays a Distinct Pattern of Cytotoxicity and Unique Mechanistic Features Compared with Other Alkylating Agents. *Clinical Cancer Research*. 2008;14((1)):309-17.

74. Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(2):204-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182663>.

75. Strumberg D, Harstrick A, Doll K, Hoffmann B SS. Bendamustine hydrochloride activity against doxorubicin-resistant human breast carcinoma cell lines. *Anticancer Drugs*. 1996;7((4)):415-21.
76. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim S-Z, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23((15)):3383-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908650>.
77. Kath R, Blumenstengel K, Fricke HJ HKABICBEA. Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2001;127((1)):48-54.
78. MA Bergmann, ME Goebeler, M Herold, B Emmerich, M Wilhelm, C Ruelfs, L Boening MH. Efficacy of bendamustine in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase I/II study of the German CLL Study Group. *Haematologica*. 2005;90((10)):1357-64.
79. Heider A NN. Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Anticancer Drugs*. 2001;12((9)):725-9.
80. Weidmann E, Kim SZ, Rost A, Schuppert H, Seipelt G, Hoelzer D MP. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*. 2002;13((8)):1285-9.
81. Chow KU, Sommerlad WD, Boehrer S, Schneider B, Seipelt G, Rummel MJ, Hoelzer D, Mitrou PS, Weidmann E.Goethe-uni- JW. Anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8, rituximab) enhances efficacy of cytotoxic drugs on neoplastic lymphocytes in vitro: role of cytokines, complement, and caspases. *Haematologica*. 2002;87((1)):33-43.
82. Leong H, Bonk ME. Bendamustine (Treanda) For Chronic Lymphocytic Leukemia: A Brief Overview. *P & T*. 2009;34((2)):73-76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19620484>.
83. Leblond V, Lejeune J, Tournilhac O, Morel P, Dilhuydy MS, Dartigeas C, Malphette M, Royer B, Seymour JF, Chevret S, Johnson S OR. 776 International Phase III Study of Chlorambucil Versus Fudarabin As Initial Therapy for Waldenstrom's Macroglobulinemia and Related Disorders: Results in 414 Patients on Behalf of FCG CLL/WM, GOELAMS, GELA, NCRI ALLG. *ASH meeting*. 2011:abstract.
84. Greene MH, Hoover RN, Fraumeni JF. Subsequent cancer in patients with chronic lymphocytic leukemia--a possible immunologic mechanism. *Journal of the National Cancer Institute*. 1978;61(2):337-40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/277720>.

## Eidesstattliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Datum

Unterschrift

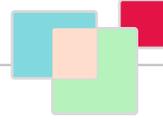
## **Danksagung**

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Rummel, Leiter der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Gießen, für die Vergabe und Betreuung der vorliegenden Arbeit.

Außerdem möchte ich allen Mitarbeitern der StiL- Studiengruppe für die Unterstützung und fachliche Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit danken.

Zum Schluss möchte ich allen mir nahestehenden Menschen für die Unterstützung und Geduld während der Erstellung dieser Arbeit danken.





*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6066-4



9 783835 960664