

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Monozentrische Analyse von Patienten mit einem primären zerebralen Lymphom
des Universitätsklinikums Halle zwischen 1999-2018 in Bezug auf Diagnostik,
Therapie und Outcome**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Anna Martha Helene Schütte

geboren am 25.10.1991 in Halle (Saale)

Betreuer/Betreuerin: apl. Prof. Dr. med. Karin Jordan
PD Dr. med. Lutz P. Müller

Gutachter/Gutachterin: Prof. Dr. med. Gerlinde Egerer (Heidelberg)
Prof. Dr. med. Christian Strauss

03.09.2019

07.10.2020

Referat

Einleitung und Zielsetzung: Das primäre ZNS-Lymphom (PZNSL) ist eine seltene und aggressive Erkrankung mit einer normalerweise infausten Prognose. Ein einheitlicher Therapiestandard existiert derzeit nicht. Ziel der Arbeit war es, die Wirksamkeit der Therapieoptionen Hochdosis-MTX-basierte Chemo-, Rituximab-haltige- und Hochdosis-Chemotherapie mit folgender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) sowie einer Ganzhirnbestrahlung zu untersuchen, den Einfluss prognostischer Faktoren und die Effektivität weiterer Therapielinien zu beurteilen.

Methodik: Für die retrospektive, monozentrische Analyse wurden Daten aller Patienten bzgl. der Vorsymptomatik, Diagnostik, Therapie und Ansprechen, unerwünschten Nebenwirkungen sowie Follow-Up erhoben und ausgewertet, die zwischen 1999 und 2018 mit einem PZNSL am Universitätsklinikum Halle (Saale) behandelt worden sind.

Ergebnisse: Das mediane Gesamtüberleben (OS) der 73 eingeschlossenen Patienten lag bei 18,9 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) in Therapielinie 1 bei 7,5 Monaten (Ansprechrate 80,8 %). Eine Verbesserung der medianen OS konnte jeweils in der Rituximab-Gruppe (OS 26,5 vs. 11,9 Monate, $p = 0,012$; PFS1 8,7 vs. 3,7 Monate, $p = 0,002$) und Hochdosis-Chemo mit ASZT-Gruppe (OS 37,5 vs. 14,2 Monate, $p = 0,024$; PFS1 14,9 vs. 5,2 Monate, $p = 0,031$) beobachtet werden. Ein Karnofsky-Index unter 70 % zeigte auch nach multivariater Analyse einen statistisch auffälligen negativen Einfluss auf das OS (HR 2,4, $p = 0,006$) und PFS1 (HR 1,9, $p = 0,048$). Ansprechraten und medianes OS betrugen 59,4 % und 9,2 Monate in Therapielinie 2 und 63,3 % und 10 Monate in Therapielinie 3.

Diskussion: Anhand des vorliegenden Patientenkollektivs kann die Annahme gestellt werden, dass eine Rituximab-haltige- sowie Hochdosis-Chemotherapie mit ASZT in der Behandlung des PZNSL gut wirksam sind. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, diese Hypothesen in großen randomisierten Studien weitergehend zu evaluieren. Weiterhin kann abgeleitet werden, dass eine Rezidivtherapie sinnvoll ist und geeigneten Patienten angeboten werden sollte.

Schütte, Anna: Monozentrische Analyse von Patienten mit einem primären zerebralen Lymphom des Universitätsklinikums Halle zwischen 1999-2018 in Bezug auf Diagnostik, Therapie und Outcome, Halle (Saale), Univ., Med. Fak.; Diss., 74 Seiten, 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Definition	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Ätiologie/Histologie/Pathogenese.....	1
1.4 Lokalisation und Klinik	3
1.5 Diagnostik	3
1.6 Prognostische Faktoren	4
1.7 Therapie.....	5
1.7.1 Steroide	5
1.7.2 Resektion	5
1.7.3 Konventionelle Radiotherapie	6
1.7.4 Alleinige Chemotherapie	6
1.7.5 Kombinierte Radiochemotherapie	7
1.7.6 HD-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation	8
1.7.7 Immuntherapie.....	9
1.7.8 Immunsuppression	10
1.7.9 Ältere Patienten.....	11
1.7.10 Okulärer Befall	11
1.7.11 Salvagetherapie	11
1.7.12 Nachsorge	12
2 Zielstellung.....	13
3 Material und Methodik.....	14
3.1 Patientenkollektiv und Datengewinnung	14
3.2 Ethikvotum und Datenschutz	15
3.3 Definition des Therapieansprechens und der Verlaufskriterien.....	15
3.4 Definition der prognostischen Faktoren, Karnofsky-Index und Toxizitäten	16
3.5 Statistik	17
4 Ergebnisse.....	19
4.1 Patientencharakteristika und prognostische Faktoren.....	19
4.2 Symptome bei der Erstdiagnose.....	21
4.3 Diagnostik	21
4.4 Überlebensstatus und Gesamtüberlebenszeiten	23
4.5 Prognostische und weitere Einflussfaktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben	26

4.6	Therapielinien und Ansprechen – Überblick.....	29
4.7	Therapielinie 1	30
4.8	Therapielinie 2	37
4.9	Therapielinien 3–6	38
4.10	Unerwünschte Nebenwirkungen.....	39
5	Diskussion	41
5.1	Patientencharakteristika und prognostische Faktoren.....	41
5.2	Symptome bei der Erstdiagnose.....	41
5.3	Diagnostik	42
5.4	Überlebensstatus und Gesamtüberlebenszeiten	43
5.5	Prognostische sowie weitere Einflussfaktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben ..	45
5.6	Therapielinien und Ansprechen – Überblick.....	46
5.7	Therapielinie 1	47
5.8	Therapielinien 2–6	48
5.9	Unerwünschte Nebenwirkungen.....	49
6	Zusammenfassung	51
7	Literaturverzeichnis	52
8	Thesen	64
	Selbstständigkeitserklärung	V
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	VI
	Lebenslauf.....	VII
	Danksagung.....	VIII

Abkürzungsverzeichnis

ACNU	Nimustin
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AMPD	ACNU, HD-MTX, Procarbazin, Dexamethason
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
Bcl-2	B-cell Lymphoma 2 Proteine
Bcl-6	B-cell Lymphoma 6 Proteine
BCNU	Carmustin
CR	Complete Remission (komplette Remission)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLBCL	Diffuse large B-Cell-Lymphoma (diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom)
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Index der Eastern Co-operative of Oncology Group
ED	Erstdiagnose
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GHB	Ganzhirnbestrahlung
G-PCNSL-SG	German PCNSL Study Group
Gy	Gray
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy (hochaktive antiretrovirale Therapie)
HD	Hochdosis
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HOPS	Hirnorganisches Psychosyndrom
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classifications of Diseases
IELSG	International Extranodal Lymphoma Study Group
IgG	Immunglobulin G
IgH	Immunglobuline Heavy-Chain
IgL	Immunglobuline Light-Chain
i.th.	intrathekal
i.v.	intravenös
JÜ	Jahres-Überlebensrate
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche

LDH	Laktatdehydrogenase
LMP-1	Latent membrane proteine 1
MATRix	MTX, Cytarabin, Thiotepa, Rituximab
MMST	Mini Mental Status Test
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
MTX	Methotrexat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NOA	Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
OSHO	Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie
PAX5	Paired box 5-Gen
PD	Progressive Disease (progrediente Erkrankung)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PFÜ	Progressionsfreie-Überlebensrate
PIM1	Pim-1 Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase
PR	Partial Remission (partielle Remission)
PRIMAIN	MTX-basierte Chemo-Immuntherapie mit anschließender Erhaltungstherapie
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder
PUR	Patienten unter Risiko
PZNSL	Primäres ZNS-Lymphom
(R-)CHOP	(Rituximab), Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednisolon
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
R-MP	Rituximab, HD-MTX, Procarbazin
R-MPL	Rituximab, HD-MTX, Procarbazin, Lomustin
R-MTX	Rituximab, HD-MTX
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
TT	Thiotepa
UNW	Unterer Normalwert
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Definition

Das primäre ZNS-Lymphom bezeichnet ein extranodales aggressives Non-Hodgkin-Lymphom, das bei Diagnosestellung auf das Gehirnparenchym, die Meningen und das Rückenmark beschränkt ist und keine systemische Manifestation zeigt (Grommes und DeAngelis, 2017). Ein okulärer Befall (Retina, Uvea oder Glaskörper) ist ebenfalls möglich (Chan et al., 2002). Betroffen sind immunkompetente und immunsupprimierte Patienten, seit 1981 stellt das PZNSL eine AIDS-definierende Erkrankung dar (Ciacci et al., 1999).

1.2 Epidemiologie

Das PZNSL macht 1 % aller NHL und 2 % aller primären ZNS-Tumore aus (Han und Batchelor, 2017). Die Inzidenzrate beträgt etwa 0,4/100.000 Personenjahre (Mendez et al., 2018). Die Inzidenz zeigte bis Mitte der 90er Jahre eine steigende Tendenz mit einem Peak 1995, der auf die AIDS-Epidemie zurückgeführt wird (Villano et al., 2011). Seitdem kann bei HIV-Patienten durch die Einführung von HAART ein Rückgang der Lymphom-Neuerkrankungen verzeichnet werden (Jones et al., 1999). Im Gegensatz dazu steigt die Inzidenz in der älteren Population stetig an (Mendez et al., 2018), was nicht allein mit verbesserter Diagnostik (hochqualitative Bildgebung, stereotaktische Biopsie) zu begründen ist (Olson et al., 2002). Weitere Erklärungsansätze hierfür sind der demografische Wandel und der vermehrte Gebrauch von Immunsuppressiva im Rahmen von Organtransplantationen und Autoimmunerkrankungen (Abrey, 2009; Villano et al., 2011).

Mit einem Verhältnis von 1,35:1 bei immunkompetenten und 7,38:1 bei AIDS-Patienten sind Männer häufiger betroffen als Frauen (Fine und Mayer, 1993). Der Erkrankungsgipfel liegt in der 6.–8. Lebensdekade (Mendez et al., 2018), wobei das mediane Erkrankungsalter bei Patienten mit AIDS bei 31 Jahren liegt (Fine und Mayer, 1993).

1.3 Ätiologie/Histologie/Pathogenese

Das PZNSL kann in der immunkompetenten sowie auch immunsupprimierten Population auftreten, wobei Letztere vor allem durch erworbene HIV-Infektion oder dauerhafte iatrogene Immunsuppression bei Zustand nach Organtransplantation bzw. Autoimmunerkrankungen gekennzeichnet sind (Grommes et al., 2018).

Die genaue Pathogenese ist bisher noch ungeklärt (Pels et al., 2005). Während bei immunkompetenten Patienten eine EBV-Infektion keinen Stellenwert hat, ist bei Immunsuppression fast

immer eine Assoziation festzustellen (Larocca et al., 1998; Camilleri-Broët et al., 1998). Latent infizierte Lymphomzellen können sich unkontrolliert vermehren und entarten, da die Kontrolle durch zytotoxische T-Zellen und NK-Zellen bei Immunsuppression entfällt (Burns und Crawford, 2004). Für die PTLD, die fast immer eine B-Zell-Linie aufzeigt und EBV-assoziiert ist, besteht ein hohes Risiko bei der Gabe von Ciclosporin A und Azathioprin (Capello et al., 2003).

In über 90 % der Fälle handelt es sich um ein B-Zell-NHL, i. d. R. diffus-großzellig (Ponzoni et al., 2007) und ist von systemischen DLBCL morphologisch nicht unterscheidbar (Jellinger und Paulus, 1995). Seltener Entitäten sind low-grade-Lymphome, Burkitt-Lymphome oder T-Zell-Lymphome, die meist nur in Case Reports beschrieben werden (Shenkier et al., 2005; Latta et al., 2010; Guzzetta et al., 2015).

PZNSL zeigen ein angiozentrisches Wachstumsmuster und bilden entlang kleiner zerebraler Gefäße Tumorzell-Cluster. In der Mehrheit der Fälle handelt es sich um B-Zellen, die die Oberflächenmarker CD19, CD20 und CD79a exprimieren. Weiterhin können CD68-positive Makrophagen und CD3-positive reaktive T-Zell-Infiltrate vorhanden sein, die die differentialdiagnostische Abgrenzung zu einem entzündlichen Geschehen erschweren können (Schlegel et al., 2000; Batchelor und Loeffler, 2006).

Das menschliche Gehirn enthält normalerweise keine stationären Lymphknoten oder Lymphgefäße. Somit ist Gegenstand der Forschung, ob es sich beim PZNSL um eine maligne Transformation vor Ort handelt oder neoplastisch entartete Zellen in das Gehirn einwandern und dort dem Immunsystem entkommen (Rio et al., 2009). Mehrfach konnten erhöhte Bcl-6-Mutationen identifiziert werden, die auf eine Keimzentrums-B-Zell-Abstammung hinweisen und die These stützen, dass sich PZNSL extrazerebral bilden und anschließend ins ZNS migrieren (Larocca et al., 1998; Braaten et al., 2003). Widersprüchlich hierzu zeigen sich Camilleri-Broët et al. mit der Aussage, dass der Großteil der PZNSL vom Aktivierten-B-Zell-Typ abstammt, bezogen auf Hans' Klassifikation von DLBCL (Hans et al., 2004; Camilleri-Broët et al., 2006).

Weiterhin konnten hohe Mutationsraten für IgH- und IgL-Gene nachgewiesen werden sowie hohe Raten an somatischen Mutationen von Protoonkogenen wie PAX5, PIM1, c-MYC und Rho/TTF, die jeweils eine funktionelle Relevanz in der PZNSL-Entwicklung darstellen könnten (Montesinos-Rongen et al., 2008). Eine in über 90 % der Fälle erhöhte Ki-67-Expression weist auf hohe mitotische und proliferative Aktivität hin (Schlegel et al., 2000). Während vermehrt erhöhte Bcl-2-Protein-Expressionen nachgewiesen werden konnten, scheinen Mutationen des TP53-Gens eher eine untergeordnete Rolle zu spielen (Cobbers et al., 1998).

Bei der EBV-assoziierten Entwicklung des PZNSL in immunsupprimierten Patienten kommt es durch EBV-Genprodukte zu zellulären Transformationen einschließlich des LMP-1, das eine Überexpression von Bcl-2 und c-MYC induziert und zu einer Hemmung der Apoptose führt (Gates und Kaplan, 2002).

1.4 Lokalisation und Klinik

PZNSL manifestieren sich in der Regel als parenchymatöse Tumore, die überwiegend supra-, seltener infratentoriell angesiedelt sind. Häufigste Lokalisation stellen die Großhirnhemisphären dar (insbesondere der Frontallappen), gefolgt von Basalganglien und Corpus callosum. Infratentoriell sind besonders Kleinhirn, seltener der Hirnstamm und das Rückenmark betroffen (Küker et al., 2005; Sharma et al., 2016; Mendez et al., 2018). Bei bis zu 20 % der Patienten zeigt sich ebenfalls ein Befall der Leptomeningen (DeAngelis, 2001). Multiple Läsionen finden sich in 20–40 % der Fälle (Jellinger et al., 1975; Küker et al., 2005; Sharma et al., 2016), bei AIDS-Patienten noch häufiger (Fine und Mayer, 1993).

Die Klinik hängt von der Lokalisation und Größe des Tumors und der Ausdehnung des perifokalen Ödems ab. In den retrospektiven Analysen von Fine und Mayer sowie Bataille et al. zeigten sich bei den Patienten am häufigsten fokale-neurologische Defizite, gefolgt von neuropsychiatrischen Veränderungen, Zeichen des erhöhten Hirndrucks (Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Vigilanzminderung) und epileptischen Anfällen. Deutlich seltener treten typische Zeichen der B-Symptomatik mit Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Fieber auf (Ferreri et al., 2002b; Rubenstein et al., 2008). In 15–25 % der Fälle liegt bei Diagnosestellung ein okulärer Befall vor, der zu 60–70 % bilateral ist. Typische Symptome hier sind verschwommenes Sehen, ‚mouches volantes‘ und Gesichtsfeldeinschränkungen (Chan et al., 2002; Kimura et al., 2012). Allerdings zeigen sich bis zu 40 % der Patienten mit Augenbefall asymptomatisch (Grimm et al., 2008).

1.5 Diagnostik

Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines PZNSL stellt die MRT das sensitivste radiologische Verfahren dar (Küker et al., 2005). Die typischerweise periventrikulär gelegenen Läsionen (Ambroise et al., 2013) zeigen sich in T1-gewichteten Sequenzen iso- bis hypointens, in T2-gewichteten Sequenzen und in der FLAIR-Sequenz hyperintens (Gliemroth et al., 2003; Zhang et al., 2010). In der Regel nimmt der Tumor homogen Kontrastmittel auf und wird von einem moderaten Ödem umgeben (Zhang et al., 2010).

Aufgrund bildmorphologischer Ähnlichkeit zu Metastasen, Glioblastomen und seltener Meningeomen soll bei Verdacht auf ein PZNSL immer eine stereotaktische Biopsie ohne zuvor

verabreichte Steroide erfolgen (Gliemroth et al., 2003). Glukokortikoide können vorübergehend hohe Remissionsraten erzielen, somit die histologische Sicherung erschweren und zu einer Verzögerung von Diagnostik und Therapie führen (Geppert et al., 1990; Pirotte et al., 1997; Mathew et al., 2006).

Eine Untersuchung des Liquors, der in 10–20 % der Fälle einen positiven Befund zeigt (Korfel et al., 2012), beinhaltet Zellzahl und Zytologie, Protein- und Glukosekonzentration, IgG-Wert, Durchflusszytometrie mit Antikörpern gegen B-Zell- (CD19, CD20, Kappa/Lambda-Leichtketten) sowie T-Zell-Oberflächenantigene (Batchelor und Loeffler, 2006; Schroers et al., 2010).

Das intraokuläre PZNSL kann sich in der MRT z. B. als Verdickung der Uvea mit pathologischer Kontrastmittel-Aufnahme darstellen, doch das bildgebende Verfahren weist eine insgesamt niedrige Sensitivität zur Erkennung eines Augenbefalls auf (Küker et al., 2002). Da viele Patienten asymptomatisch sind (Grimm et al., 2008), ist eine augenärztliche Untersuchung inklusive Spaltlampe obligat. Weitere diagnostische Mittel bei Verdacht sind die zytologische Untersuchung nach Glaskörperaspiration oder Vitrektomie und die Retinabiopsie (Küker et al., 2002; Gonzales und Chan, 2007; Adachi et al., 2013).

Wurde der Verdacht auf ein PZNSL erhärtet, ist ein abschließendes Staging (CT Thorax-Abdomen-Becken, Hodenultraschall bei älteren Männern) zum Ausschluss eines systemischen Befalls nötig, um die endgültige Diagnose stellen zu können (Ono et al., 2004; Abrey et al., 2005). Weitere Erhebungen sollten eine komplette Labordiagnostik, insbesondere LDH-Wert und Werte zur Beurteilung der renalen und hepatischen Funktion in Hinblick auf Prognose und Therapie, Alter, Allgemeinzustand (Karnofsky-Index oder ECOG), MMST zur Beurteilung der kognitiven Funktion und den Immunstatus (HIV-/EBV-/Hepatitis-Serologie) umfassen (Abrey et al., 2005).

1.6 Prognostische Faktoren

Prognostische Faktoren werden herangezogen, um Patienten in Risikogruppen einzuteilen und anhand dessen individuelle Therapieentscheidungen treffen zu können. Ferreri et al. entwickelten für das PZNSL einen Prognosescore, der fünf verschiedene unabhängige Faktoren beinhaltet und sich als Referenz durchgesetzt hat. Dabei ist bei Erstdiagnose mit einem Alter von über 60 Jahren, einem Performance-Status (ECOG) über 1, einem erhöhtem LDH-Wert im Serum, einer erhöhten Eiweißkonzentration im Liquor und der Beteiligung tiefer Hirnstrukturen ein signifikant schlechteres Überleben assoziiert (Ferreri et al., 2003b). Weiterhin angewendet werden der MSKCC- (Alter > 50 und ECOG > 1) und Nottingham/Barcelona-Score (Alter > 60, ECOG > 1 und Tumorausdehnung) (Bessell et al., 2004; Abrey et al., 2006).

Mathew et al. leiteten aus einer Studie mit 57 Patienten ab, dass das initiale klinische oder radiologische Ansprechen des Tumors auf Glukokortikoide ein positiv prognostischer Faktor der

Erkrankung sein kann (Mathew et al., 2006). Weiterhin wird diskutiert, welchen Einfluss die Bcl-6-Expression des Tumors auf das Überleben hat (Braaten et al., 2003; Rubenstein et al., 2013; Lossos et al., 2014).

1.7 Therapie

Das PZNSL ist mit einer schlechten Prognose verbunden, das mediane Überleben ohne Therapie beträgt 2–3 Monate (Illerhaus et al., 2006). Aufgrund der geringen Datenlage, kleinen Patientenpopulationen für Studien und den damit verbundenen Schwierigkeiten, evidenzbasierte Empfehlungen zu geben, sollten Patienten bei fehlenden Kontraindikationen in prospektive Studien eingeschlossen werden (Ferreri et al., 2003a).

1.7.1 Steroide

Mit der Gabe von Glukokortikoiden ist eine hohe Remissionsrate bis hin zur kompletten Remission möglich, allerdings nur von vorübergehender und meist kurzer Dauer. Das mediane OS beträgt hier 4–5 Monate (Schlegel et al., 2000). Aufgrund der zytotoxischen und antiödematösen Wirkung sind Steroiden in vielen Protokollen Bestandteil des ersten Therapiezyklus, wie z. B. bei Thiel et al. (Thiel et al., 2010), sollten aber wegen der immunsuppressiven Wirkung und des großen Spektrums an Nebenwirkungen keinesfalls dauerhaft verabreicht werden.

1.7.2 Resektion

Die Rolle der Neurochirurgie ist in der Therapie des PZNSL zweitrangig und beschränkt sich i. d. R. auf die diagnostische stereotaktische Biopsie (Bellinzona et al., 2005). In mehreren Studien konnte keine Verbesserung des Outcomes bei totaler oder subtotaler Resektion im Vergleich zu einer Biopsie nachgewiesen werden (Bataille et al., 2000; Bellinzona et al., 2005; Jahr et al., 2018).

In einer sekundären Analyse der G-PCNSL-SG-1 Studienkohorte konnte allerdings in der Resektionsgruppe eine signifikante Verbesserung des PFS und OS gegenüber der Biopsiegruppe festgestellt werden. Nach Adjustierung für die Anzahl der Läsionen war nur das PFS noch signifikant überlegen, sodass keine generelle Empfehlung für eine Resektion ausgesprochen wurde. Einen möglichen Stellenwert kann die neurochirurgische Therapie bei unilokulären, größeren Läsionen haben (Weller et al., 2012).

1.7.3 Konventionelle Radiotherapie

Das PZNSL ist hoch strahlensensibel, sodass die Radiotherapie lange Zeit als Therapiestandard galt (DeAngelis und Iwamoto, 2006). Bestrahlt wird nach Helmfeld (inklusive Schädelbasis und Halswirbelkörper 1 und 2). Initial können hohe Responseraten beobachtet werden, der Ansatz ist jedoch nicht kurativ und zeichnet sich durch hohe Rezidivraten von über 90 % (in den meisten Fällen lokoregional) und einer ebenfalls hohen Rate an Spätneurotoxizität aus (Nelson et al., 1992; Shibamoto, 2013).

Das mediane OS bei alleiniger Bestrahlung beträgt 11–18 Monate, für über 60-jährige ist es noch kürzer (Nelson et al., 1992; Shibamoto et al., 2005). Die 5-JÜ liegt bei 5 % (DeAngelis und Iwamoto, 2006), wobei auch eine ungewöhnlich hohe 5-JÜ von 18 % beobachtet wurde (Shibamoto et al., 2005). Mit Dosiserhöhungen bis zu 60 Gy konnten in einer prospektiven Phase-II-Studie der RTOG keine verbesserten Ergebnisse erzielt werden (Nelson et al., 1992). In einer retrospektiven Analyse von Hottinger et al. wurde bei 22 % der Patienten eine behandlungsbedingte Neurotoxizität beobachtet, wobei hier das Risiko für über 60-jährige erhöht war (Hottinger et al., 2007). Aufgrund des starken Aufkommens an Spätfolgen sollte die GHB der Therapie im Progress oder Rezidiv vorbehalten werden (Weller, 2014).

1.7.4 Alleinige Chemotherapie

Die bei einem systemischen NHL verwendete Standardtherapie (CHOP-Schema) ist bei einem PZNSL nicht ausreichend wirksam (Schultz et al., 1996).

MTX, ein Folsäureantagonist, gilt in der Therapie als effektivstes Chemotherapeutikum und wurde in einem Review von insgesamt 50 Studien als stärkster positiv assoziierter Faktor identifiziert (Reni et al., 1997). Um therapeutische Konzentrationen im Liquor zu erreichen, sollte bei einer systemischen Monotherapie mindestens eine Dosis von 3 g/m² KOF verabreicht werden (Lippens und Winograd, 1988).

Eine multizentrische Phase-II-Studie mit HD-MTX-Gabe von 8 g/m² KOF erzielte eine Gesamtremissionsrate von 74 % und ein medianes PFS von 12,8 Monaten bei moderater Toxizität (Batchelor et al., 2003). Mit GHB nach Progress oder Rezidiv konnte in der Follow-Up-Untersuchung ein medianes OS von 55,4 Monaten beobachtet werden (Gerstner et al., 2008). In der NOA-03-Studie lag die ORR nach mehreren HD-MTX-Zyklen mit 8 g/m² KOF bei nur 35 %, sodass die Studie nach 37 evaluierbaren Patienten abgebrochen wurde (Herrlinger et al., 2005). Weitere Studien, die die Effektivität einer HD-MTX-Monotherapie untersuchten, verzeichneten ORR von 90–100 % und ein medianes OS von 30–33 Monaten (Gabbai et al., 1989; Guha-Thakurta et al., 1999).

Um Effektivität und Langzeitüberleben zu verbessern, sollten HD-MTX-basierte Polychemotherapieprotokolle mit z. B. Cytarabin, Temozolomid, Vincristin oder Procarbazin angewendet werden, auch wenn hierbei das Risiko für Toxizitäten steigt (Abrey et al., 2000a; Rubenstein et al., 2013). In einer multizentrischen Phase-II-Studie der IELSG zum Vergleich von Polychemotherapien erfolgte eine randomisierte Zuweisung von 219 Patienten in Gruppe A (HD-MTX, Cytarabin), B (HD-MTX, Cytarabin, Rituximab) oder C (HD-MTX, Cytarabin, Rituximab, Thiotepa). Eine CR konnte in 23 %, 30 % und 49 % der Fälle erzielt werden, in Gruppe 3 kam es allerdings gehäuft zu hämatologischen Komplikationen von Grad IV (Ferreri et al., 2016). Bei Remission oder SD wurden die Patienten in einer zweiten Randomisierung in Gruppe D (GHB) oder E (HD-Chemotherapie und ASZT) eingeteilt, womit die Rate an CR noch erhöht werden konnte. Signifikante Unterschiede der 2J-PFÜ und 2-JÜ zwischen Gruppe D und E konnten nicht festgestellt werden, allerdings zwischen den Gruppen A, B und C (Ferreri et al., 2017).

Mit dem Bonner-Protokoll wurden in einer Phase-II-Studie gute Resultate bei kombinierter intrathekalen und systemischer Chemotherapie erzielt, allerdings kam es zu einer hohen Infektionsrate des Ommaya-Reservoirs von 19 % (Pels et al., 2003). In Hinblick auf Remission und Überleben konnten diese Ergebnisse in einer Folgestudie ohne intrathekale Gabe von Chemotherapeutika nicht reproduziert werden (Pels et al., 2009). Die intrathekale Verabreichung von Medikamenten via Ommaya-Reservoir ist umstritten und mit Risiken verbunden (Chamberlain et al., 1997), zudem konnten Ferreri et al. und Khan et al. keine Verbesserung des Outcomes feststellen (Khan et al., 2002; Ferreri et al., 2002b).

1.7.5 Kombinierte Radiochemotherapie

Mehrere Studien zeigten eine erhöhte Effektivität der kombinierten Radiochemotherapie im Gegensatz zu einer alleinigen GHB, allerdings ist der Effekt der Kombination gegenüber alleiniger Chemotherapie umstritten.

In der multizentrischen G-PCNSL-SG-1-Studie wurden 318 Patienten zunächst mit HD-MTX und Ifosfamid behandelt und bei kompletter Remission randomisiert für Bestrahlung oder keine weitere Therapie aufgeteilt. Ohne CR erfolgte eine randomisierte Zuteilung für Cytarabin oder GHB. Das OS und PFS konnten durch zusätzliche Bestrahlung nicht signifikant verbessert werden, zudem kam es zu einer hohen Rate an klinischer und radiologischer Neurotoxizität von 49 % und 71 % im Vergleich zu 27 % und 46 % bei alleiniger Chemotherapie (Thiel et al., 2010).

Eine nicht signifikante Verbesserung des OS bei Chemotherapie allein vs. Kombination mit GHB zeigte sich in zwei weiteren Studien, darunter eine randomisierte Phase-III-Studie mit

320 Patienten (HD-MTX vs. HD-MTX und GHB – medianes OS 35,6 vs. 37,1 Monate) (Ferreri et al., 2002b; Korfel et al., 2015).

Mit HD-MTX-basierter Radiochemotherapie konnten mediane Überlebenszeiten von 33–42 Monaten erzielt werden, allerdings kam es in 15–32 % der Fälle zu verspäteter Neurotoxizität und in 34–50 % zu Rezidiven (Abrey et al., 1998; O’Brien et al., 2000; DeAngelis et al., 2002). Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Leukenzephalopathie betrug 16 Monate (DeAngelis et al., 2002).

Bei Abrey et al. konnte mit HD-MTX, Procarbazin und Vincristin eine ORR von 90 % erreicht werden. Anschließend wurde ein Teil der Patienten bestrahlt, wobei das mediane OS der über 60-jährigen mit und ohne GHB bei 32 vs. 33 Monaten lag und es zu einer deutlich erhöhten Rate an Spätneurotoxizität unter den Bestrahlten kam (Abrey et al., 2000b).

In einer multizentrischen Phase-II-Studie wurde die Wirksamkeit der Dosis-reduzierten GHB nach CR im Vergleich zur standarddosierten GHB nach PR oder PD untersucht. 22 Patienten erhielten eine HD-MTX-basierte (Immun)chemotherapie als Induktion und im Anschluss an die Bestrahlung Cytarabin. Nach reduzierter Bestrahlung entwickelten 3 Patienten im Verlauf ein Rezidiv und 2 verstarben an der progressiven Erkrankung. Dies konnte in nach standarddosierter GHB nicht beobachtet werden (Adhikari et al., 2018).

Omuro et al. definierten als klinische Zeichen der Neurotoxizität eine schnell progrediente subkortikale Demenz mit psychomotorischer Verlangsamung, eingeschränkter Gedächtnisfunktion, Wesensveränderung, Ataxie und Inkontinenz, als radiographische Zeichen eine kortikal-subkortikale Hirnatrophie und Veränderung der weißen Substanz (Leukenzephalopathie) (Omuro et al., 2005). Von insgesamt 185 Patienten erhielten 129 eine GHB, wovon 42 eine Neurotoxizität entwickelten. Nur ein Fall wurde bei Chemotherapie alleine beobachtet. Bei Kombinationstherapie besteht eine Inzidenz von 20–30 %, wobei unklar ist, welchen Einfluss die einzelnen neurotoxischen Medikamente wie MTX oder Cytarabin haben (Omuro et al., 2005).

1.7.6 HD-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation

Die HD-Chemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation stellt eine gute Konsolidierungstherapie mit kurativem Ansatz zur Behandlung des PZNSL dar (Illerhaus et al., 2006). Hohe Dosierungen und Infusionsraten sollen ausreichende Wirkspiegel im ZNS erzielen, um so persistierende Lymphomzellen zu erreichen (Baumgarten et al., 2018). Nach Leukapharese und ausreichender Stammzellentnahme findet eine Konditionierung mit ZNS-gängigen Chemotherapeutika statt, unter denen Carmustin, Busulfan und Thiotepa die besten Resultate erzielten (Han und Batchelor, 2017). Da es zu einer hohen Rate an hämatologischen Komplikationen kommt,

ist der Ansatz bisher jüngerer Patienten vorbehalten (Hoang-Xuan et al., 2015), allerdings laufen derzeit auch Studien zum Einsatz der Therapie bei älteren Patienten (Kompetenznetz Maligne Lymphome, 2019).

Illerhaus et al. behandelten in einer Phase-II-Studie 73 von 79 Patienten vollständig mit einer Immunchemo-Induktionstherapie gefolgt von HD-Chemotherapie und ASZT. Bestrahlt wurden lediglich Patienten ohne CR nach Transplantation, resultierend in einer ORR von 91 %. Nach einem medianen Follow-Up (umgekehrte Kaplan-Meier-Methode) von 57 Monaten betrug die 5-JÜ 79 % (Illerhaus et al., 2016). Eine Phase-II-Studie mit 21 Patienten unter 65 Jahren nach dem Freiburger-Protokoll erzielte eine ORR von 100 % und eine 5-JÜ von 87 %, allerdings entwickelten 17 % der Patienten eine Leukenzephalopathie (Illerhaus et al., 2006). In der Folgestudie nach dem gleichen Protokoll wurden nur Patienten ohne komplette Remission bestrahlt, die 3-JÜ betrug 77 % und kognitive Einschränkungen konnten nicht beobachtet werden (Illerhaus et al., 2008). Die Langzeitbeobachtung beider Studienpopulationen ergab ein medianes OS von 104 Monaten. Von 28 Langzeitüberlebenden entwickelten 8 eine Spätneurotoxizität, diese wurden allesamt bestrahlt (Kasenda et al., 2017).

In retrospektiven Analysen konnten mit HD-Chemotherapie und ASZT in der Erst- oder Zweilinietherapie komplette Remissionsraten von 76–77 % und 2-JÜ von 57–95 % beobachtet werden (DeFilipp et al., 2017; Kuitunen et al., 2017; Kassam et al., 2017).

1.7.7 Immuntherapie

Rituximab ist ein monoklonaler CD20-Antikörper, der bei systemischer Gabe von 375 mg/m² KOF aufgrund von geringer Penetration der Blut-Hirn-Schranke nur eine Liquorkonzentration von 0,1–4,4 % des Plasmalevels erreicht (Löw et al., 2018), weswegen ein frühzeitiger Einsatz erfolgen sollte, um die tumorbedingte Störung der Blut-Hirn-Schranke zu nutzen (Korfel und Schlegel, 2013). Trotz eingeschränkter Liquorgängigkeit konnten mehrere Studien einen Effekt des Antikörpers nachweisen. Holdhoff et al. analysierten retrospektiv 81 Patienten, von denen 54 mit HD-MTX allein und 27 mit Rituximab und HD-MTX behandelt worden sind. Die CR-Rate lag bei 36 % vs. 73 % und das mediane PFS bei 4,5 vs. 26,7 Monaten (Holdhoff et al., 2014). In einer weiteren retrospektiven Studie bekamen von 36 Patienten 19 eine Therapie mit HD-MTX und Ifosfamid und 17 zusätzlich dazu Rituximab. Auch hier konnte ein signifikanter Anstieg der CR-Rate (68,4 % vs. 100 %) und der 6-monatigen PFÜ (63,2 % vs. 94,1 %) festgestellt werden (Birnbbaum et al., 2012). Demgegenüber stehen eine multizentrische Phase-II- und eine retrospektive Studie, die mit Hinzugabe von Rituximab keine signifikante Verbesserung der

Remissionsrate oder des Gesamtüberlebens verzeichnen konnten (Enblad et al., 2017; Adhikari et al., 2018).

Swinnen et al. untersuchten in einer multizentrischen Phase-II-Studie 25 Patienten, von denen 16 die komplette Therapie bestehend aus HD-MTX, Vincristin, Procarbazin, Cytarabin und Rituximab sowie bei positivem Liquorbefund intrathekal MTX, erhielten. Eine komplette Remission wurde in 64 % der Fälle erzielt, die Gesamtremissionsrate betrug 80 %. Das mediane PFS lag bei 34 Monaten, das mediane OS war nach einer medianen Beobachtungszeit von 40 Monaten noch nicht erreicht (Swinnen et al., 2017).

Rubenstein et al. verabreichten 10 Patienten mit rezidiertem PZNSL 10, 25 oder 50 mg Rituximab intrathekal via Ommaya-Reservoir, wobei 25 mg der maximal tolerierten Dosis entsprach. Beide Patienten mit Höchstdosis entwickelten eine Grad III Hypertension, keiner der mit 10 oder 25 mg Rituximab behandelten Patienten wies stärkere Toxizitäten auf. Zytologisches Ansprechen (Liquor) konnte bei 6 Patienten beobachtet werden, 4 davon mit kompletter Remission, 2 mit parenchymatösem Progress (Rubenstein et al., 2007).

Weiterer Gegenstand der aktuellen Forschung ist der Einsatz von Nivolumab, ein monoklonaler Antikörper, der mit Bindung an den PD-1-Rezeptor auf T-Zellen das Immunsystem stimuliert (Furuse et al., 2017; Nayak et al., 2017).

1.7.8 Immunsuppression

Insbesondere AIDS- und PTLD-assoziierte PZNSL spielen in der Gruppe der immunsupprimierten Patienten die größte Rolle. Mit einer Ganzhirnbestrahlung konnten bei AIDS-Patienten Remissionsraten von 53–68 % erreicht werden, wobei Alter und Allgemeinzustand signifikanten Einfluss auf das Ergebnis haben. Allerdings muss auch hier das Risiko der Spätneurotoxizität bei Langzeitüberleben bedacht werden (Corn et al., 1997; Nagai et al., 2010). Ohne opportunistische Infektionen, einer CD4-Zellzahl $> 200/\text{mm}^3$ und einem guten Allgemeinzustand kann eine Therapie analog zu immunkompetenten Patienten erwogen werden. Bei starker Beeinträchtigung ist auch eine palliative Versorgung gerechtfertigt (Pels und Schlegel, 2006).

Cavaliere et al. sahen unabhängig von der Behandlung bei PTLD-assoziiertem PZNSL hohe Responderaten, sodass auch hier aggressivere Therapieprotokolle angewendet werden können. Zu beachten sind das erhöhte Infektionsrisiko und die Reduktion bzw. Unterbrechung der Immunsuppression (Pels und Schlegel, 2006; Cavaliere et al., 2010).

1.7.9 Ältere Patienten

Das Alter wurde in mehreren Studien als unabhängiger prognostischer Faktor bei der Behandlung des PZNSL identifiziert (Ferrerri et al., 2003b; Bessell et al., 2004; Abrey et al., 2006). In einer post-hoc Analyse der G-PCNSL-SG-1 Studie wurden 126 von 526 (24 %) Patienten mit einem Alter von über 70 Jahren mit den unter 70-jährigen verglichen. Signifikante Unterschiede ergaben sich für die Gesamtremission (44 vs. 57 %), Leukopenie Grad III/IV (34 vs. 21 %), Tod unter Therapie (18 vs. 11 %) sowie das PFS (4,0 vs. 7,7 Monate), OS (12,5 vs. 26,2 Monate) und PFS bei kompletter Remission (16,1 vs. 35 Monate) (Roth et al., 2012).

In der PRIMAIN-Studie für über 65-jährige von Illerhaus et al. erhielten 30 Patienten eine HD-MTX-basierte Chemotherapie mit Procarbazin und Lomustin und zeigten eine Gesamtremissionsrate von 70,3 % und ein medianes PFS und OS von 5,9 und 15,4 Monaten (Illerhaus et al., 2009). Mit Zugabe von Rituximab zum PRIMAIN-Protokoll konnte eine Gesamtremissionsrate von 82 % und ein medianes PFS und OS von 16 und 17,5 Monaten erreicht werden (Fritsch et al., 2011).

1.7.10 Okulärer Befall

Mögliche Therapieregime bei einem PZNSL mit intraokulärem Befall sind lokale Behandlungen mit intravitrealen MTX- oder Rituximab-Injektionen, Bestrahlung der Augen, eine Ganzhirnbestrahlung, systemische Chemotherapie und die Kombination derer (Chan und Wallace, 2004). Bei Bestrahlung kann aufgrund der hohen Inzidenz des bilateralen Befalls auch das kontralaterale Auge mitbehandelt werden (Küker et al., 2002b). Grimm et al. zeigten, dass eine rein systemische Therapie bei PZNSL mit Augenbefall gerechtfertigt ist, da das Überleben mit zusätzlicher lokaler Behandlung nicht verbessert werden konnte (Grimm et al., 2008). Zunächst lokal kann bei einem primären intraokulären Lymphom ohne ZNS-Beteiligung behandelt werden, um Toxizitäten zu vermeiden, wobei eine systemische Therapie unter strenger Nachbeobachtung bei Progress eingeleitet werden sollte (Grimm et al., 2007).

1.7.11 Salvagetherapie

Von einem Therapieversagen der Primärtherapie wird in 35–60 % der Fälle berichtet. Rezidive entstehen i. d. R. frühzeitig und treten meist intrazerebral, seltener systemisch auf (DeAngelis und Iwamoto, 2006; Provencher et al., 2011). Nach über 5 Jahren liegt die Rezidivrate nur noch bei 4 % (Nayak et al., 2011). Das mediane Gesamtüberleben ab Rezidiv beträgt 4,5 Monate (Jahnke et al., 2006), wobei ein spätes Rezidiv mit einer verlängerten Überlebenszeit assoziiert ist (Reni et al., 1999).

Die Effektivität einer Therapie im Rezidiv wurde in einer Analyse von 173 Patienten nach Versagen der Primärtherapie bestätigt. Das mediane Intervall zwischen Therapieversagen und Tod lag nach Einleitung einer Salvage-Therapie bei 14 Monaten, ohne Therapie wurde nur ein Intervall von 2 Monaten erreicht (Reni et al., 1999).

Bei initialem Ansprechen auf eine HD-MTX-basierte Chemotherapie, kann auch im Rezidiv ein solches Therapieregime erneut einen Effekt erzielen (Plotkin et al., 2004). Mit Temozolomid-Gabe bei einem Rezidiv konnten Gesamtremissionsraten von 30–50 % beobachtet werden (Enting et al., 2004; Reni et al., 2007). Jüngere Patienten in gutem Allgemeinzustand sollten in erster Linie eine Salvage-Therapie mit HD-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation erhalten (Soussain et al., 2008).

Nach Versagen einer HD-MTX-Chemotherapie bei 27 Patienten konnte mit einer Ganzhirnbestrahlung (mediane Dosis 36 Gy) eine Gesamtremissionsrate von 74 % und ein medianes Gesamtüberleben von 10,9 Monaten erreicht werden. In der Gruppe der höherdosiert Bestrahlten kam es im Verlauf bei 15 % der Patienten zu Spätneurotoxizität (Nguyen et al., 2005).

1.7.12 Nachsorge

Nachsorgeuntersuchungen, inklusive MRT und neurologischer Untersuchung, sollen in den ersten 2 Jahren alle 3 Monate, in den weiteren 3 Jahren alle 6 Monate und anschließend jährlich erfolgen. Die Rezidivrate nach 5 Jahren ist zwar gering, aber auch hinsichtlich möglicher Spätfolgen ist eine Langzeitnachsorge wichtig (Abrey et al., 2005). Diese sollte die Beurteilung der Aufmerksamkeit, ausführenden Funktionen, Gedächtnisfunktion, psychomotorischer Schnelligkeit, Kontinenzverhalten und Lebensqualität beinhalten (Correa et al., 2007).

Bei initialer Augen- oder Liquorbeteiligung sollte eine ophthalmologische und Liquordiagnostik erfolgen, sofern diese klinisch indiziert ist (Abrey et al., 2005).

2 Zielstellung

Da es in der Behandlung des primären ZNS-Lymphoms keinen einheitlichen Therapiestandard gibt und es besonders in Bezug auf die Wirksamkeit einer Rituximab-haltigen Therapie widersprüchliche Meinungen und Studienergebnisse gibt, war es Ziel der vorliegenden Dissertation, in einer retrospektiven Analyse das Krankengut des Universitätsklinikums Halle (Saale) dahingehend zu untersuchen.

Dazu wurden alle Patienten, die zwischen 1999 und 2018 im Universitätsklinikum Halle (Saale) mit einem primären ZNS-Lymphom behandelt worden sind, erfasst und deren Krankheitsverlauf in Bezug auf Prognosefaktoren und die onkologischen Behandlungskonzepte ausgewertet.

Es sollte eine Aussage über die verschiedenen Therapieoptionen in Zusammenhang mit den Ansprechraten und entsprechenden Überlebenszeiten getroffen werden. Dafür wurden die Aspekte MTX-basierte Chemotherapie, Rituximab-haltige Therapie, Hochdosis-Chemotherapie mit folgender autologer Stammzelltransplantation und Ganzhirnbestrahlung beleuchtet.

Weiterhin sollte die Abhängigkeit der Ansprechraten und Überlebenszeiten in Bezug zu den international etablierten prognostischen Faktoren Alter, Allgemeinzustand, Serum-LDH-Wert, Liquor-Eiweiß-Wert und Befall tiefer Hirnstrukturen evaluiert werden sowie die Anzahl der Therapielinien, die Wirksamkeit folgender Salvagetherapien und die Nebenwirkungsraten der Therapien.

3 Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv und Datengewinnung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Untersuchung. Es wurden alle Patienten erfasst, die zwischen 1999 und 2018 im Universitätsklinikum Halle (Saale) in der Klinik für Innere Medizin IV – Hämatologie und Onkologie aufgrund eines primären ZNS-Lymphoms behandelt worden sind. Die Patientenerfassung erfolgte mit Hilfe des ICD-10 Codes sowie Patientendateien der Klinik für Innere Medizin IV – Hämatologie und Onkologie und des Departements für Strahlentherapie. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Zweitmalignom und Patienten mit Verdacht auf ein PZNSL, bei denen eine stereotaktische Biopsie nicht erfolgen konnte und rein symptomatisch mit Steroiden behandelt wurde.

Zur Erhebung der Daten wurden elektronische und Papierakten, Arztbriefe, Ambulanzakten und Befunde der Bildgebung, klinischen Chemie, Pathologie und Mikrobiologie verwendet. Das Follow-Up bezüglich des Sterbedatums bzw. Überlebensstatus der Patienten wurde, sofern nicht in den Akten vermerkt, über die jeweiligen Melderegister erhoben.

Aus den Unterlagen wurden folgende Daten erfasst:

- allgemeine Daten (Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Datum der Erstdiagnose)
- Symptome und Zustand vor der Erstdiagnose (B-Symptomatik, Desorientierung, epileptische Anfälle, Schwindel, kognitive Störungen, Allgemeinzustandsverschlechterung, Persönlichkeitsveränderungen – anamnestisch über Angehörige erhoben, Sehstörungen, Vigilanzminderung, Kopfschmerzen, Hirnnervenausfälle, asymmetrische Paresen, organisches Psychosyndrom, Aphasie, Hirndrucksymptomatik, Ataxie, Karnofsky-Index, Einwilligungsfähigkeit)
- Vorerkrankungen (Niereninsuffizienz, Organtransplantation, HIV-Infektion, EBV-Infektion, Autoimmunerkrankungen, Immunsuppression, Enzephalopathie)
- durchgeführte Diagnostik (MRT, CT, Knochenmarkpunktion, Lumbalpunktion, MMST, Augenkonsil, Hodenultraschall, Serum-LDH-Wert, Liquor-Eiweiß-Wert, Datum der Biopsie/Resektion/Vitrektomie)
- Eigenschaften/Ausbreitung des PZNSL (bildmorphologische Charakteristika, Lokalisation des Tumors, Herdanzahl, Histologie)
- Therapie (Therapieregime, -dauer, -abbruch und Abbruchgrund, Zyklenanzahl, Dosierungen, Ommaya-Reservoir, supportive Therapie, Therapiewechsel und Grund)
- Therapieansprechen (Remissionsstatus und Datum, Progress/Rezidiv mit Datum und Lokalisation)

- Unerwünschte Nebenwirkungen (MTX-Komplikation – verzögerte Abfall, intensivierter Folsäure-Rescue, Dosisreduktion, Dialyse, akutes Nierenversagen, orale Mukositis; hämatologische Komplikationen – Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Sepsis; Leukenzephalopathie, Diarrhö, Nausea/Erbrechen, Fatigue, Pneumonie, Polyneuropathie, HOPS, Ommaya-Infektion)
- Follow-Up (letzter bekannter Remissionsstatus, letzter Kontakt, Todesdatum)

3.2 Ethikvotum und Datenschutz

Für die vorliegende Arbeit wurde ein positives Votum durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg erteilt (Bearbeitungsnummer 2018-122).

Die Datenerfassung und -speicherung erfolgte nach zuvor festgelegten Kriterien zunächst in pseudonymisierter Form in einer SPSS-Datenbank mit fortlaufender Nummerierung, anschließend in anonymisierter Form. Es wurden lediglich allgemeine demografische Charakteristika (Alter bei der Erstdiagnose, Geschlecht) erhoben. Das Pseudonym diente der Erhebung und Auswertung der Daten und wurde in der Verschriftlichung der Ergebnisse nicht mehr genutzt. Der gesondert gespeicherte und passwortgesicherte Schlüssel mit persönlichen Daten wie Name und Geburtsdatum wurde nach der Erhebung des Follow-Up gelöscht. Nach Abschluss der Promotion wird ebenfalls die SPSS-Datenbank gelöscht. Es erfolgte keine Weitergabe der personenbezogenen Daten an Dritte.

3.3 Definition des Therapieansprechens und der Verlaufskriterien

Komplette Remission = Rückbildung aller tumorverdächtigen Regionen in der MRT, insbesondere der Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen

Partielle Remission = Rückbildung der Mehrzahl der tumorverdächtigen Regionen bzw. Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen um mehr als 50 % im Vergleich zum Ausgangsbefund vor Therapiebeginn

Progrediente Erkrankung = Volumenzunahme tumorverdächtiger Regionen oder Kontrastmittel-aufnehmender Läsionen in der MRT um mindestens 25 % im Vergleich zum Ausgangsbefund vor Therapiebeginn oder Auftreten neuer Läsionen oder Manifestationen (zerebral, okulär, leptomeningeal, systemisch)

Stabile Erkrankung = Rückbildung tumorverdächtiger Regionen bzw. Kontrastmittel-aufnehmender Läsionen in der MRT um weniger als 50 % oder Volumenzunahme dieser Bezirke um weniger als 25 %

Erstdiagnose = Tag der histologischen Sicherung bzw. Tag der ersten Bildgebung, wenn histologische Sicherung im Verlauf erfolgte oder nicht möglich war (bei Ansprechen auf konkrete Therapie)

Gesamtüberleben = Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Tod des Patienten, Zensurierung der noch lebenden Patienten bzw. Loss-to-Follow-Up-Patienten zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes

Rezidiv = Auftreten von jeglichen neuen Läsionen oder Manifestationen (zerebral, okulär, leptomeningeal, systemisch) bei vorheriger kompletter Remission

Progressionsfreies Überleben = Zeitraum zwischen Therapiebeginn und Eintreten eines Progresses, Rezidivs oder Tod jeder Ursache, Zensurierung der noch lebenden Patienten bzw. Loss-to-Follow-Up-Patienten zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes

3.4 Definition der prognostischen Faktoren, Karnofsky-Index und Toxizitäten

Gemäß der internationalen Literatur galten als ungünstige prognostische Faktoren ein Alter von über 60 Jahren, ein Karnofsky-Index unter 70 %, ein LDH-Wert im Serum über 4 $\mu\text{kat/l}$, ein Gesamtprotein-Wert im Liquor über 500 mg/l und ein Lymphom in periventrikulären Regionen, dem Zerebellum, Hirnstamm oder den Basalganglien (Ferrerri et al. 2003b).

Die Klassifizierung des Karnofsky-Index ist in Tabelle 1 dargestellt. Die hämatologischen Komplikationen Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie und Sepsis sowie die MTX-Komplikationen akutes Nierenversagen und orale Mukositis wurden anhand der CTCAE-Kriterien (Tabelle 2), alle weiteren Komplikationen binär erfasst.

Tabelle 1: Klassifizierung des Karnofsky-Index

Karnofsky-Index	Beschreibung
100 %	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90 %	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
80 %	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
70 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
60 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwägerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig
40 %	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30 %	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
20 %	Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10 %	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort
0 %	Tod

3.5 Statistik

Es handelt sich um eine explorative Arbeit. Die Fallzahl ergab sich aus der Anzahl der behandelten Patienten im oben genannten Zeitraum. Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Für numerische Daten wurden Mittelwerte und Mediane berechnet. Kategoriale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Das Kaplan-Meier-Verfahren (Kaplan and Meier 1958) wurde zur Analyse der Überlebenszeiten und -raten sowie potentiellen Assoziationen zu Einflussfaktoren verwendet und der Log-Rank-Test zum Vergleich der Überlebenskurven. Die medianen Follow-Up-Zeiten wurden nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode berechnet (Schemper and Smith 1996). Mittels Cox-Regression wurde bei statistisch auffälligen Ergebnissen der Effekt mehrerer Einflussgrößen untersucht (Cox 1972). Alle p-Werte wurden explorativ interpretiert.

Die Analyse der Daten erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 25 und unter Beratung des Instituts für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Tabelle 2: CTCAE-Kriterien zur Klassifizierung von hämatologischen und MTX-Komplikationen

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Hämatologie					
Hämoglobin	< UNW-6,2 mmol/l	< 6,2-4,9 mmol/l	< 4,9 mmol/l	Lebensbedrohliche Auswirkungen	Tod
Thrombozytopenie	< UNW-75 Gpt/l	< 75-50 Gpt/l	< 50-25 Gpt/l	< 25 Gpt/l	Tod
Neutropenie	< UNW-1,5 Gpt/l	< 1,5-1,0 Gpt/l	< 1,0-0,5 Gpt/l	< 0,5 Gpt/l	Tod
Febrile Neutropenie			Absolute Neutrophilenanzahl < 1 Gpt/l mit einer einzelnen Temperatur von $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oder einer anhaltenden Temperatur von $\geq 38^{\circ}\text{C}$ über mehr als eine Stunde	Lebensbedrohliche Auswirkungen	Tod
Sepsis				Lebensbedrohliche Auswirkungen	Tod
MTX-Komplikationen					
Orale Mukositis	Asymptomatisch oder geringe Symptome	Mäßige Schmerzen; keine Beeinträchtigung der oralen Aufnahme	Schwerer Schmerz; beeinträchtigte Nahrungsaufnahme	Lebensbedrohliche Auswirkungen	Tod
Akutes Nierenversagen	Kreatinin Anstieg $> 0,3\text{ mg/dl}$; Kreatinin $1,5-2,0\text{ x}$ über dem Ausgangswert	Kreatinin $2-3\text{ x}$ über dem Ausgangswert	Kreatinin $> 3\text{ x}$ Ausgangswert oder $> 4,0\text{ mg/dl}$	Lebensbedrohliche Auswirkungen	Tod

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika und prognostische Faktoren

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit umfasste 73 Patienten, von denen 37 männlich und 36 weiblich waren (Verhältnis 1,02:1). Das mediane Erkrankungsalter lag bei 63 Jahren (Range 37–82 Jahre). 46 Patienten waren bei Diagnosestellung bereits über 60 Jahre alt, 20 Patienten hatten einen Karnofsky-Index unter 70 %. 45 Patienten hatten einen erhöhten Serum-LDH-Wert (von 72 dokumentierten Werten) und 38 eine erhöhte Liquor-Eiweiß-Konzentration (von 56 dokumentierten Werten). 48 Patienten zeigten in der Bildgebung eine Beteiligung der tiefen Hirnstrukturen.

Daraus ergab sich nach Ferreri et al. eine Verteilung von 7 Patienten in Risikogruppe 1 (0–1 Risikofaktoren), 33 Patienten in Risikogruppe 2 (2–3 Risikofaktoren) und 15 Patienten in Risikogruppe 3 (4–5 Risikofaktoren). 18 Patienten konnten aufgrund fehlender Werte nicht eindeutig zugeordnet werden (Ferreri et al., 2003b).

Die Altersverteilung ist in Abbildung 1 und die genauen Werte und Häufigkeiten der Patientencharakteristika sowie die Risikoverteilung sind in Tabelle 3 und 4 dargestellt.

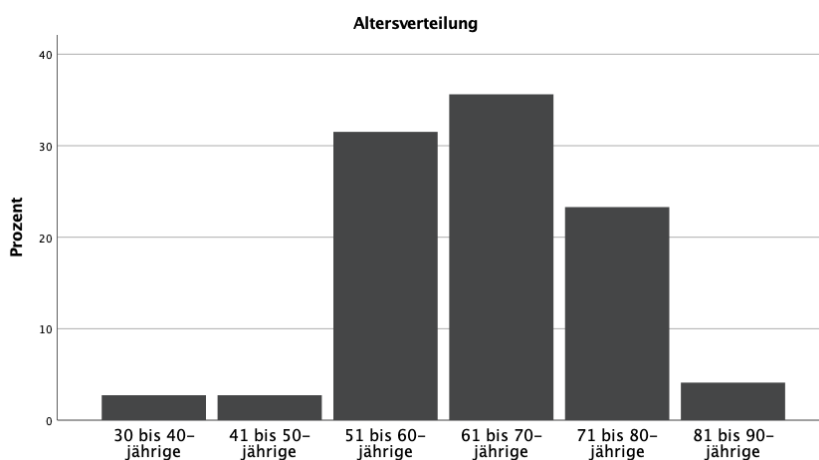


Abbildung 1: Altersverteilung bei Erstdiagnose

Tabelle 3: Patientencharakteristika und prognostische Faktoren

	Anzahl	prozentual
Geschlecht		
Männlich	37	50,7 %
Weiblich	36	49,3 %
Alter in Jahren		
Median	63	
Mittleres Alter	64	
Standardabweichung	9,71	
Min/Max	37–82	
≤ 60 Jahre	27	37,0 %
> 60 Jahre	46	63,0 %
Karnofsky-Index in %		
Median	80	
Min/Max	40–100	
≥ 70 %	53	72,6 %
< 70 %	20	27,4 %
Serum-LDH-Wert in $\mu\text{kat/l}$		
Median	4,6	
Mittelwert	5,5	
Standardabweichung	3,09	
Min/Max	2,4–19,5	
Nicht erhöht	27	37,0 %
Erhöht	45	61,6 %
Nicht dokumentiert/erhoben	1	1,4 %
Liquor-Eiweiß-Wert in mg/l		
Median	590	
Mittelwert	712,75	
Standardabweichung	466,9	
Min/Max	106–2.520	
Nicht erhöht	18	24,7 %
Erhöht	38	52,1 %
Nicht dokumentiert/erhoben	17	23,3 %
Beteiligung tiefer Hirnstrukturen		
Nein	24	32,9 %
Ja	48	65,8 %
Fehlend (nur okulärer Befall zur ED)	1	1,4 %

Tabelle 4: Internationaler prognostischer Score nach Ferreri et al.

Prognostischer Score 1-3	Anzahl	prozentual
Score 1 (0–1 Risikofaktoren)	7	9,6 %
Score 2 (2–3 Risikofaktoren)	33	45,2 %
Score 3 (4–5 Risikofaktoren)	15	20,5 %
Fehlend	18	24,7 %

4.2 Symptome bei der Erstdiagnose

Die Häufigkeiten der beschriebenen Symptome bei Erstdiagnose sind in Tabelle 5 aufgelistet. Die Mehrzahl der Patienten zeigten fokale-neurologische Defizite wie asymmetrische Paresen, Aphasie, Ataxie oder Hirnnervenausfälle sowie neuropsychiatrische Veränderungen wie Desorientierung, kognitive Störungen, Persönlichkeitsveränderungen oder HOPS. 12 Patienten (16,4 %) waren zum Diagnosezeitpunkt nicht einwilligungsfähig.

Tabelle 5: Symptome bei der Erstdiagnose

Symptome bei Erstdiagnose	Anzahl	prozentual
Fokal-neurologische Defizite	59	80,8 %
Asymmetrische Paresen	27	37,0 %
Aphasie	22	30,1 %
Ataxie	18	24,7 %
Hirnnervenausfälle	13	17,8 %
Neuropsychiatrische Veränderungen	54	74,0 %
Desorientierung	36	49,3 %
kognitive Störungen	31	42,5 %
Persönlichkeitsveränderungen	30	41,1 %
Hirnorganisches Psychosyndrom	25	34,2 %
Allgemeinzustandsverschlechterung	31	42,5 %
Schwindel	22	30,1 %
Epileptische Anfälle	13	17,8 %
Hirndrucksymptomatik	13	17,8 %
B-Symptomatik	8	11,0 %
Sehstörung	7	9,6 %

4.3 Diagnostik

Tabelle 6 zeigt die genauen Ergebnisse der durchgeführten Diagnostik. Bei 72 Patienten erfolgte eine histologische Sicherung durch eine stereotaktische Biopsie, eine subtotale oder totale Resektion und/oder eine Vitrektomie. In einem Fall war keine histologische Sicherung möglich, da der Tumor neurochirurgisch nicht erreichbar war.

Eine Biopsie konnte bei 41 Patienten ohne und bei 12 Patienten mit vorheriger Gabe von Steroiden erfolgreich durchgeführt werden. 4 Patienten, die zuvor alle Glukokortikoide erhielten, mussten aufgrund von kompletter Remission oder partieller Remission und gescheitertem Eingriff auf einen erneuten Progress warten, damit eine histologische Sicherung möglich wurde. Die mediane Zeit bis zur Rebiopsie betrug 3 Monate (Range 1,7–12 Monate).

Tabelle 6: Diagnostik

	Anzahl	prozentual
Histologische Sicherung (n = 72)		
Stereotaktische Biopsie	57	79,2 %
Subtotale Resektion	9	12,5 %
Totale Resektion	5	6,9 %
Vitrektomie	3	4,2 %
Biopsie (n = 57)		
Ja, ohne Kortison	41	71,9 %
Ja, mit Kortison	12	21,1 %
Ja, mit Kortison, ohne Befund, nach PD	4	7,0 %
Histologie (n = 72)		
Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom	64	88,9 %
Anaplastisches B-Zell-Lymphom	5	6,9 %
Andere B-Zell-Lymphome	3	4,2 %
Lokalisation		
Supratentoriell, davon:	60	82,2 %
Frontal	17	23,3 %
Parietal	3	4,1 %
Temporal	11	15,1 %
Mehrere Regionen	36	47,9 %
Infratentoriell	5	6,8 %
Supra- und infratentoriell	7	9,6 %
Okulär	3	4,1 %
Tiefe Hirnstrukturen		
Periventrikuläre Lokalisation	33	45,8 %
Basalganglien	20	27,8 %
Thalamus/Hypothalamus	6	8,3 %
Hemisphäre		
Rechts	20	27,4 %
Links	30	41,1 %
Beidseits	22	30,1 %
Herdanzahl		
Solitäre Läsion	35	47,9 %
Multiple Läsionen	38	52,1 %
Radiographische Zeichen		
KM-Enhancement	73	100 %
Perifokales Ödem	73	100 %
Zentrale Nekrose	12	16,4 %
Unregelmäßige Begrenzung	13	17,8 %
Liquoruntersuchung		
Ja, Tumorzellen gefunden	2	2,7 %
Ja, keine Tumorzellen gefunden	57	78,1 %
Nicht durchgeführt	14	19,2 %
MMST		
Keine Dokumentation/nicht durchgeführt	54	74 %
Keine kognitiven Einschränkungen	15	20,5 %
Leichte kognitive Einschränkungen	3	4,1 %
Schwere kognitive Einschränkungen	1	1,4 %

Bei 42 Patienten erfolgte ein dokumentiertes Augenkonsil (in 3 Fällen wurde ein okulärer Befall festgestellt, jeweils einmal rechts, links und beidseits), bei 19 Patienten ein MMST. Bei 3 der 37 männlichen Patienten wurde ein Ultraschall der Hoden durchgeführt. Eine Immunsuppression (HIV/AIDS/Einnahme von Immunsuppressiva) sowie eine EBV-Infektion konnten in keinem Fall festgestellt werden. Weiterhin trat in dieser Patientenpopulation kein T-Zell-Lymphom auf.

4.4 Überlebensstatus und Gesamtüberlebenszeiten

Nach einer medianen Follow-Up-Zeit von 116,6 Monaten (95 % KI 56–177,1 Monate) waren 54 Patienten verstorben, 13 Patienten am Leben und 6 Patienten mit unbekanntem Status. Zum Beobachtungsende lebten 14 der 56 vor 2014 erstdiagnostizierten Patienten über 5 Jahre rezidivfrei (für die restlichen Patienten ist ein 5-JÜ aufgrund des Beobachtungszeitraums nicht erhebbar). Die Charakteristika der Langzeitüberleber sind in Tabelle 7 dargestellt.

Das mediane Gesamtüberleben der 73 Patienten lag bei 18,9 Monaten (95 % KI 7,1–30,7 Monate) (Abbildung 2) und die 5-JÜ betrug 26,7% (95 % KI 15,3–38,1 %).

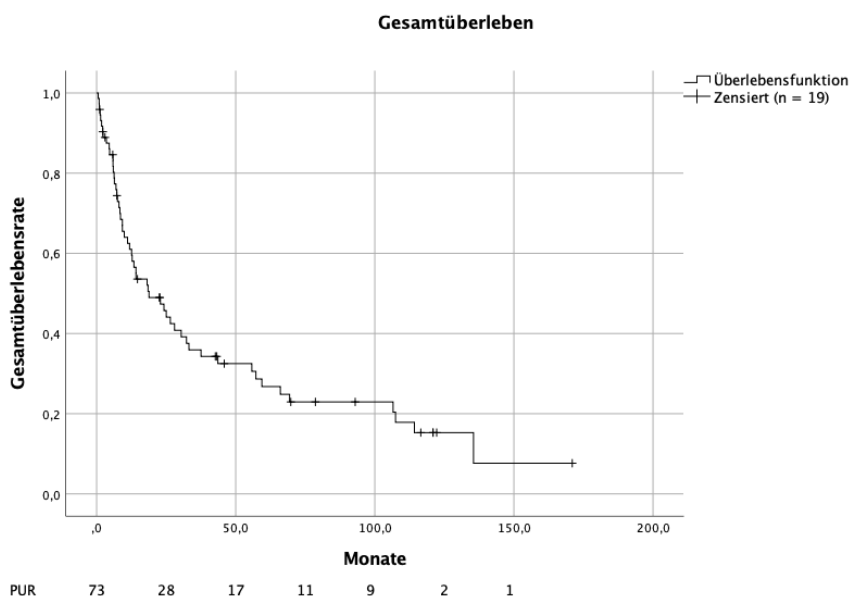


Abbildung 2: OS der Patientenpopulation

Bezogen auf alle Therapielinien erhielten mindestens einmal eine HD-MTX-basierte Chemotherapie 67 Patienten (91,8 %), eine Rituximab-haltige Therapie 46 Patienten (63 %), eine Ganzhirnbestrahlung 43 Patienten (58,9 %) und eine HD-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation 16 Patienten (21,9 %).

Tabelle 7: Charakteristika und Therapie der 14 Langzeitüberleber

ED	Alter bei ED	KI bei ED	Therapielinienanzahl	Therapielinie 1	An-sprechen 1	Therapielinie 2	An-sprechen 2	Therapielinie 3	An-sprechen 3	Beobachtungszeit (Monate)
1	2000	61	60 %	1	Thiel-Protokoll	CR				107,5
2	2008	74	60 %	2	PRIMAIN (2 x R-MPL)	PR	GHB	CR		69,4
3	2008	66	90 %	1	PRIMAIN (2 x R-MPL)	CR				122,2
4	2009	43	100 %	1	Freiburger-Protokoll	CR				116,6
5	2007	61	80 %	3	HD-MTX-Monotherapie	PR	GHB, Cytarabin	PR	Freiburger	66,0
6	2009	57	80 %	2	GHB	CR	Freiburger	CR		106,6
7	2008	70	70 %	1	PRIMAIN (3 x R-MPL), GHB	CR				114,2
8	2012	79	80 %	1	R-MTX	CR				78,6
9	2004	37	90 %	3	OSHO 53	CR	Freiburger	CR	R-MTX, HD-Chemo und ASZT	171,0
10	2013	82	70 %	1	R-MTX	PR				69,8
11	2008	57	80 %	1	Freiburger-Protokoll	CR				121,0
12	2004	67	90 %	2	OSHO 53	PR	GHB	CR		135,5
13	2008	53	90 %	1	Freiburger-Protokoll	CR				121,0
14	2011	70	90 %	2	PRIMAIN (3 x R-MPL)	CR	R-CHOP	CR		93,0

Das mediane OS der 46 Patienten, die eine Rituximab-haltige Therapie mindestens einmalig erhielten (42 in der Erstlinientherapie), lag bei 26,5 Monaten (95 % KI 12,3–40,7 Monate) im Vergleich zu 11,9 Monaten (95 % KI 0–25,9 Monate, $p = 0,012$) ohne diese Therapie (Abbildung 3) mit einer HR von 0,51 (95 % KI 0,3–0,87, $p = 0,014$). Die 2- und 5-JÜ mit zusätzlicher Rituximab-Gabe lagen bei 53,2 % (95 % KI 38,2–68,2 %) und 37,4 % (95 % KI 29,8–52,6 %) im Vergleich zu 37,8 % (95 % KI 17,4–58,2 %) und 9,4 % (95 % KI 0–22 %) ohne.

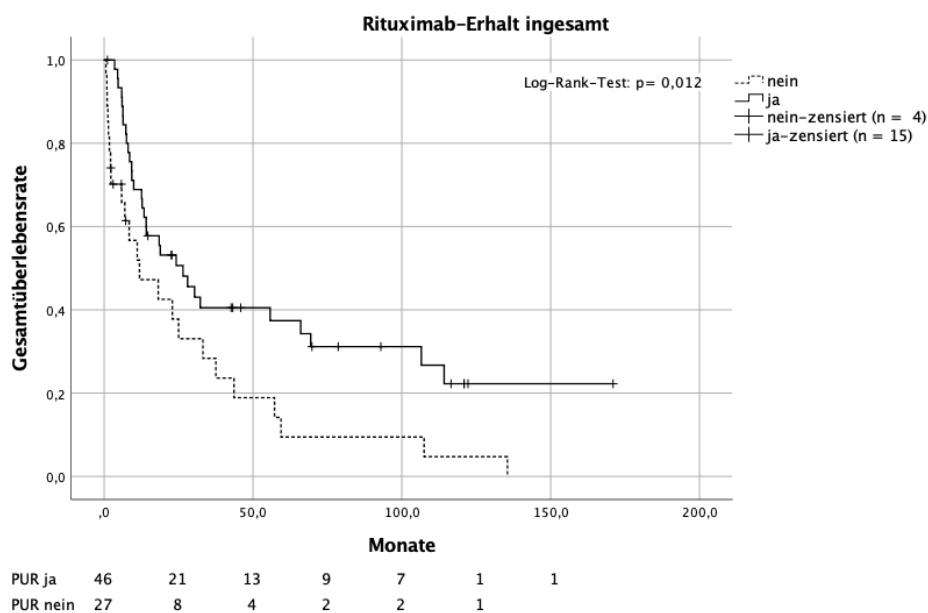


Abbildung 3: OS in Abhängigkeit vom Rituximab-Erhalt insgesamt

Das mediane OS der 16 Patienten, die mindestens einmal eine HD-Chemotherapie mit anschließender ASZT erhielten (12 in der Erstlinientherapie) im Vergleich zu denen ohne, betrug 37,5 Monate (95 % KI 0–102,8 Monate) vs. 14,2 Monate (95 % KI 6,5–21,8 Monate, $p = 0,024$) (Abbildung 4) mit einer HR von 0,45 (95 % KI 0,22–0,91, $p = 0,028$). Die 2- und 5-JÜ der Patienten, die einer ASZT erhielten, lagen bei 68,8 % (95 % KI 45,6–92 %) und 48,1 % (95 % KI 22,5–73,7 %) im Vergleich zu 41 % (95 % KI 27,2–54,8 %) und 19,4 % (95 % KI 7,4–31,4 %) ohne ASZT.

Bezogen auf mindestens eine MTX-basierte Chemotherapie oder GHB zeigte sich kein Effekt auf das Gesamtüberleben, allerdings wurden nur 6 Patienten MTX-frei behandelt (alle mit eingeschränkter Nierenfunktion) und eine GHB wurde häufig erst als Rezidivtherapie angewendet.

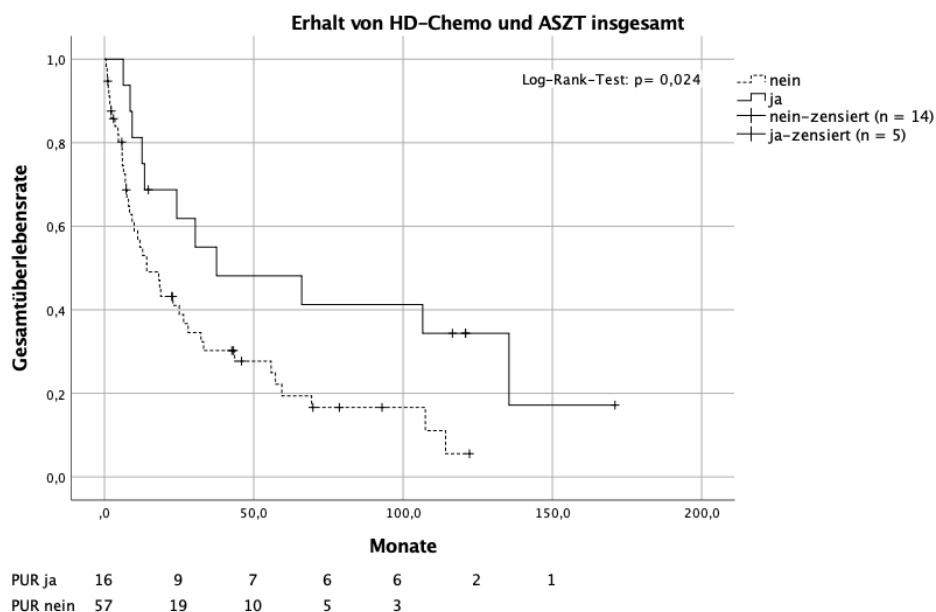


Abbildung 4: OS in Abhängigkeit vom Erhalt einer HD-Chemotherapie und ASZT insgesamt

4.5 Prognostische und weitere Einflussfaktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben

Das mediane OS in Bezug auf die prognostischen Faktoren ergab in Hinblick auf unter und über 60-jährige, den Befall tiefer Hirnstrukturen und den Eiweiß-Wert im Liquor keine statistisch auffälligen Unterschiede. Setzte man allerdings den Alters-Cut bei 70 Jahren, so betrug das mediane OS für die jüngeren 24,2 (95 % KI 7,5–40,9 Monate) und für die älteren Patienten 18,2 Monate (95 % KI 10–26,2 Monate, $p = 0,260$) (Abbildung 5). Bezogen auf den Karnofsky-Index (≥ 70 % vs. < 70 %) lag das mediane OS bei 28 (95 % KI 10,46–45,6 Monate) und 8 Monaten (95 % KI 5–11 Monate, $p = 0,004$) (Abbildung 6) und auf den LDH-Wert (≤ 4 $\mu\text{kat/l}$ vs. > 4 $\mu\text{kat/l}$) bei 28 (95 % KI 5,2–50,8 Monate) und 18,5 Monaten (95 % KI 4,3–32,6 Monate, $p = 0,131$) (Abbildung 7).

Die Patienten mit einem Karnofsky-Index unter 70 % hatten ein 2,4fach erhöhtes Risiko zu versterben im Vergleich zu den fitteren Patienten (Karnofsky-Index ≥ 70 %) (95 % KI 1,3–4,3, $p = 0,005$). Nach multivariater Analyse mit den prognostischen Faktoren nach Ferreri et al. (ausgenommen der Liquor-Eiweiß-Wert-Erhöhung aufgrund der hohen Fehlwertrate) zeigte sich der Karnofsky-Index weiterhin als statistisch auffälliger Risikofaktor (adjustierte HR 2,4, 95 % KI 1,3–4,4, $p = 0,006$).

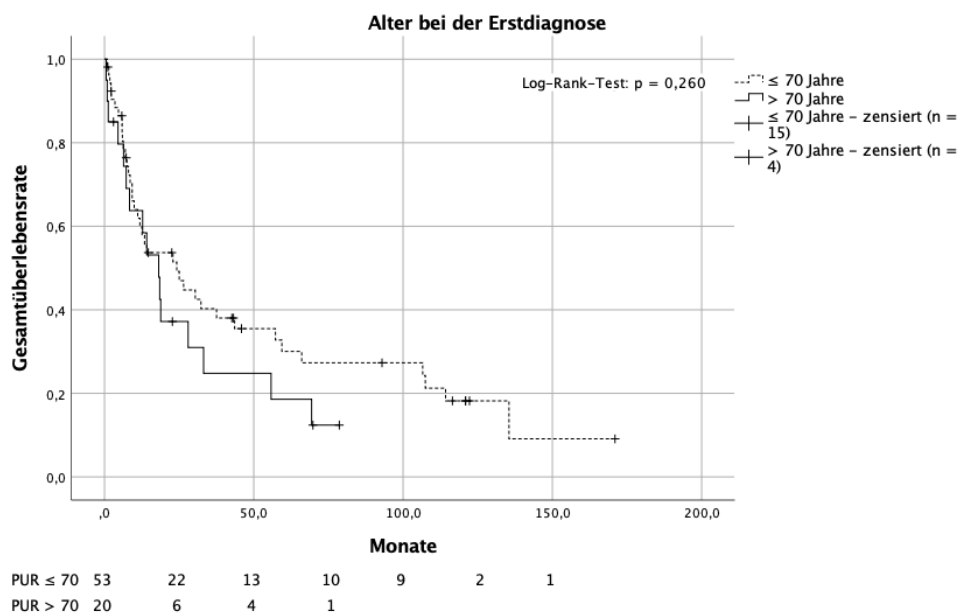


Abbildung 5: OS in Abhängigkeit vom Alter bei der Erstdiagnose

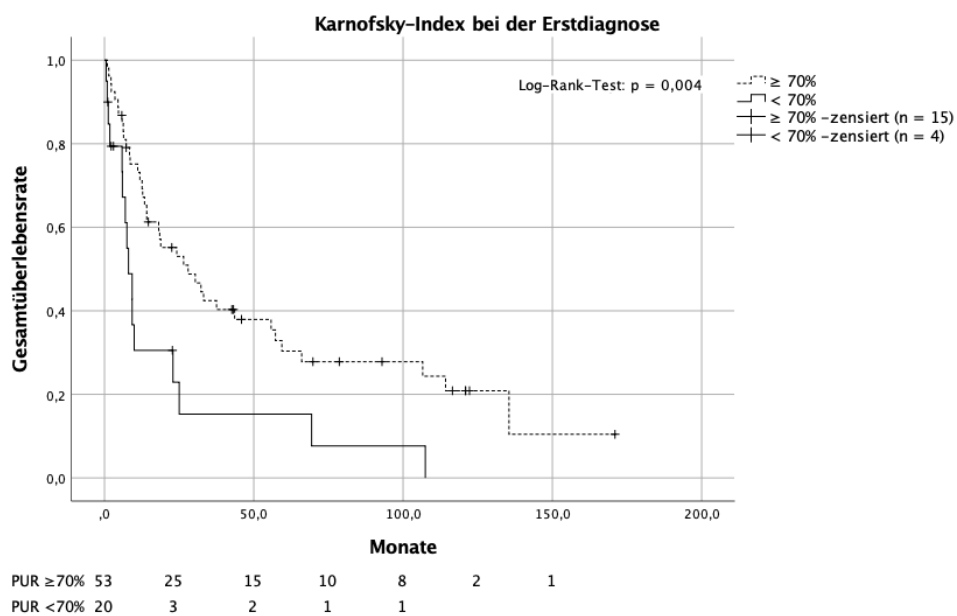


Abbildung 6: OS in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index bei der Erstdiagnose

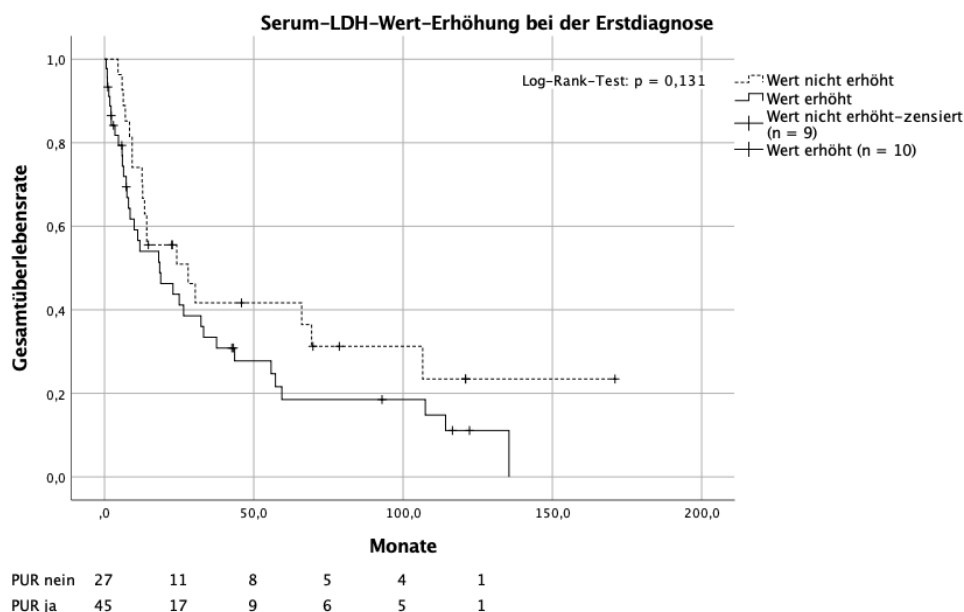


Abbildung 7: OS in Abhängigkeit vom Serum-LDH-Wert bei der Erstdiagnose

Das mediane OS für Patienten mit solitären und multiplen Läsionen lag bei 18,5 (95 % KI 0–39,8 Monate) und 22,9 Monaten (95 % KI 7,1–30,7 Monate, $p = 0,657$) (Abbildung 8). Patienten, die eine totale oder subtotale Resektion erhielten ($n = 11$, 3 Zensierungen), überlebten im Median 28 Monate (95 % KI 17,5–38,6 Monate). Patienten, bei denen eine Biopsie oder Vitrektomie durchgeführt wurde ($n = 43$, 16 Zensierungen), überlebten im Median 13,4 Monate (95 % KI 5,9–20,9 Monate, $p = 0,764$). Auch im PFS ab dem ersten Therapiebeginn zeigte sich bei der Resektion gegenüber der Biopsie keine statistisch auffällige Verbesserung mit einem medianen PFS von 8,3 (KI 95 % 0–23,9 Monate) vs. 7,5 Monaten (95 % KI 4,5–10,5 Monate, $p = 0,822$). Patienten mit Augenbefall ($n = 3$) lebten im Median 18,4 Monate (95 % KI 2,6–34,4 Monate), Patienten ohne Augenbefall 18,9 Monate (95 % KI 5,2–32,5 Monate, $p = 0,901$).

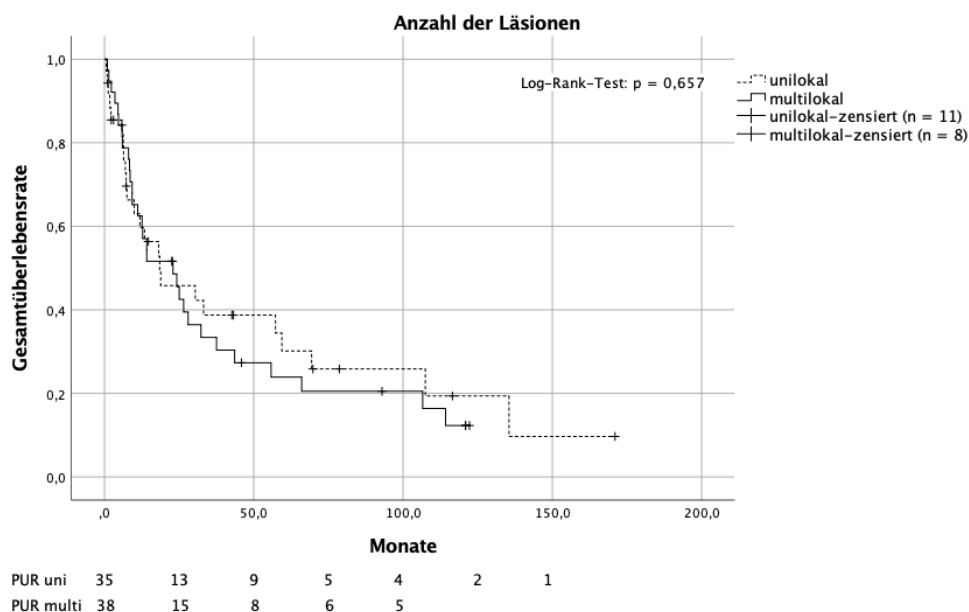


Abbildung 8: OS in Abhängigkeit von der Anzahl der Läsionen

4.6 Therapielinien und Ansprechen – Überblick

In Tabelle 8 ist die jeweils gegebene Anzahl an Therapielinien dargestellt. In 40 Fällen (54,8 %) kam es durch PD oder Rezidiv in der ersten Linie zu einem Therapieversagen, davon bekamen 35 Patienten eine Salvagetherapie, 2 wurden rein palliativ ohne kausale Tumorthherapie behandelt, 2 verstarben direkt nach dem Progress, bei einem Patienten gab es einen Kontaktabbruch. Zwei weitere Patienten erhielten aufgrund von Abbruch durch Nebenwirkungen eine zweite Therapielinie.

In der zweiten Linie kam es in 14 Fällen (37,8 %) durch PD oder Rezidiv zu einem Therapieversagen, davon bekamen 11 Patienten eine Drittlinientherapie, 1 Patient wurde rein palliativ ohne kausale Tumorthherapie behandelt und 2 Patienten verstarben kurzfristig nach dem Progress.

Tabelle 9 zeigt das jeweils beste Ansprechen in Bezug auf die Therapielinien. Die Gesamtremissionsrate in Therapielinie 1 (n = 73) lag bei 80,8 %, in Therapielinie 2 (n = 37) bei 59,4 % und in Therapielinie 3 (n = 11) bei 63,6 %. Beide Patienten, die eine 4. Therapielinie erhielten, erreichten eine partielle Remission. Ein einzelner Patient erzielte nach der 5. Therapielinie nochmals eine partielle Remission, in der letzten konnte keine Evaluation mehr stattfinden, da der Patient zuvor verstarb.

Tabelle 8: Anzahl der Therapielinien

Anzahl Therapielinien	Anzahl	prozentual
1	36	49,3 %
2	27	37,0 %
3	8	11,0 %
4	1	1,4 %
6	1	1,4 %
Gesamt	73	100 %

Tabelle 9: Therapielinie und Ansprechen

Bestes An- sprechen	Therapielinie											
	1		2		3		4		5		6	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
CR	35	47,9	12	32,4	3	27,3	0	0	0	0	0	0
PR	24	32,9	10	27,0	4	36,3	2	100	1	100	0	0
SD	4	5,5	1	2,7	0	0	0	0	0	0	0	0
PD	7	9,6	7	18,9	1	9,1	0	0	0	0	0	0
Keine Evalua- tion	3	4,1	7	18,9	3	27,3	0	0	0	0	1	100
Gesamt	73	100	37	100	11	100	2	100	1	100	1	100

4.7 Therapielinie 1

Die Eckdaten der ersten Therapielinie sind in Tabelle 10 dargestellt. 6 Patienten durchliefen vollständig das Freiburger-ZNS-NHL-Protokoll (2–4x R-MTX – 2x R-Cytarabin, TT – R-BCNU, TT – ASZT, ohne CR noch GHB), 2 davon mit anschließender GHB. 3 Patienten erhielten eine vollständige Therapie nach dem OSHO 53-Protokoll (2x HD-MTX – BCNU, TT – ASZT, ohne CR noch GHB), einer davon mit anschließender GHB. Jeweils ein Patient wurde vollständig im Arm A (4x R-MTX, Cytarabin, TT – 2x R-ICE) bzw. B (4x R-MTX, Cytarabin, TT – BCNU, TT – ASZT) der MATRix-Studie behandelt, 2 Patienten wurden vollständig im Arm B (4x R-MTX, Cytarabin – BCNU, TT – ASZT) der IELSG-32-Studie behandelt. 3 Patienten wurden vollständig nach dem DeAngelis-Protokoll (HD-MTX i.v., MTX i.th. – GHB – Cytarabin), 2 Patienten vollständig nach dem AMPD-Schema (2x ACNU, HD-MTX, Procarbazin, Dexamethason, ohne CR noch Idarubicin, Ifosfamid) und ein Patient vollständig nach dem Thiel-Protokoll (ACNU, Procarbazin, MTX i.th. – Idarubicin, Ifosfamid – GHB) behandelt.

Insgesamt 15 Patienten erhielten eine Therapie nach bzw. ähnlich des PRIMAIN-Protokolls (3x R-MPL – 6x Erhaltung mit Procarbazin; 1 Patient R-MPL mit Erhaltung, 7 Patienten R-MPL ohne Erhaltung, 5 Patienten R-MP ohne Erhaltung, 2 Patienten R-MPL und GHB).

11 Patienten erhielten eine HD-MTX-Monotherapie, 4 davon als abgebrochenes OSHO 53-Protokoll (1x 1 Zyklus, 3x 2 Zyklen), 2 davon als abgebrochenes Freiburger-Protokoll (1x 1 Zyklus, 1x 2 Zyklen), von den restlichen 5 erhielten jeweils 1 Patient 1, 2, 3, 4 und 6 Zyklen. 4 Patienten wurden mit HD-MTX und Cytarabin, 6 mit R-MTX und 8 Patienten mit R-MTX und Cytarabin behandelt. 3 Patienten erhielten eine alleinige GHB und 7 Patienten andere Therapieregime.

Tabelle 10: Therapielinie 1

Therapielinie 1	Anzahl	prozentual
Gesamt	73	100 %
Studieneinschluss	46	63,0 %
Davon vollständig	20	43,4 %
Therapieabbruch	36	49,3 %
Abbruchgrund (von 36)		
Tod	6	16,7 %
PD/Rezidiv	21	58,3 %
Sepsis/Nebenwirkungen	6	16,7 %
Unklar	3	8,3 %
Zyklenanzahl		
Median	3	
Min/Max	1–8	
HD-MTX-Gabe	64	87,7 %
MTX-Dosis		
Median	3,5 g/m ²	
Min/Max	0,5–8 g/m ²	
Ganzhirnbestrahlung	13	17,8 %
Bestrahlung Dosis		
Median	45 Gy	
Min/Max	24–56 Gy	
Rituximab	42	57,5 %
HD-Chemotherapie und ASZT	12	16,4 %
Ommaya-Reservoir	2	2,7 %
Rezidiv/PD		
Nein	11	15,1 %
PD	21	28,8 %
Rezidiv	14	19,2 %
PD und neuer Herd	4	5,5 %
Unbekannt	23	31,5 %
Rezidivlokalisierung		
Großhirnhemisphäre	9	50,0 %
Basalganglien/Thalamus	6	33,3 %
Meningeosis lymphomatosa	1	5,6 %
Kleinhirn	1	5,6 %
Systemisch (Mamma rechts)	1	5,6 %

Patienten ohne oder mit einem Risikofaktor nach Ferreri et al. zeigten ein besseres Ansprechen in der Therapielinie 1 als Patienten mit 2 oder mehr Risikofaktoren (Abbildung 9) (Ferreri et al., 2003b). Patienten, die eine Rituximab-haltige Therapie oder eine HD-Chemotherapie mit ASZT erhielten, zeigten ebenfalls ein besseres Ansprechen in der ersten Therapielinie im Gegensatz zu den Patienten ohne die jeweilige Therapie (Abbildung 10 und 11). Bei der verabreichten MTX-Dosis (≥ 3 g/m² KOF vs. < 3 g/m² KOF) konnte kein entscheidender Einfluss auf das Ansprechen beobachtet werden.

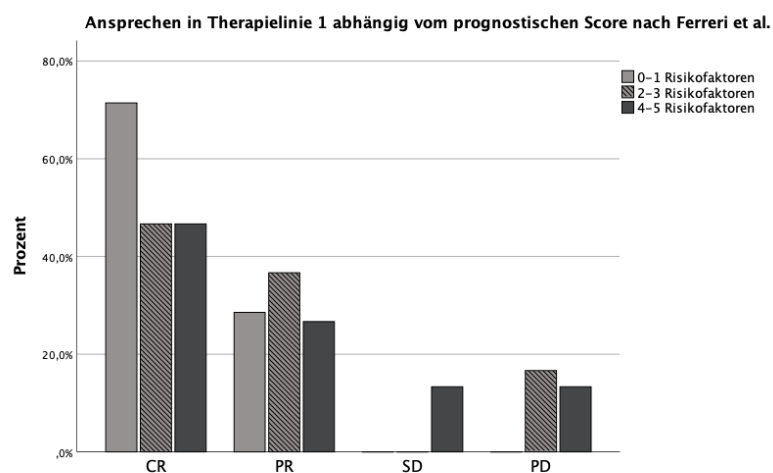


Abbildung 9: Ansprechen in Therapielinie 1 in Bezug auf den Prognosescore nach Ferreri et al.

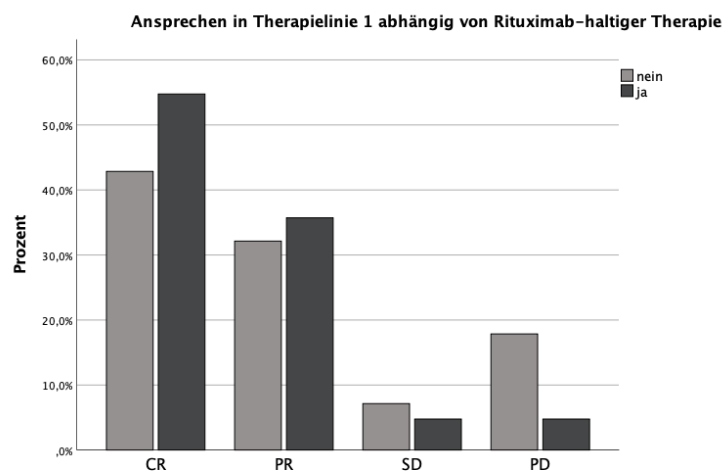


Abbildung 10: Ansprechen in Therapielinie 1 in Bezug auf eine Rituximab-haltige Therapie

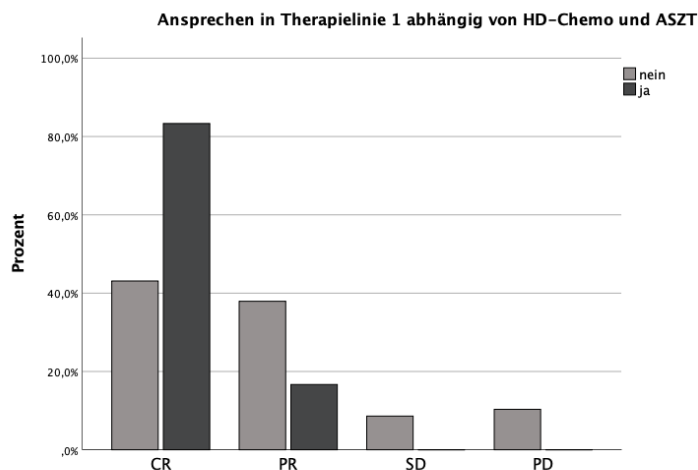


Abbildung 11: Ansprechen in Therapielinie 1 in Bezug auf den Erhalt von HD-Chemo und ASZT

Insgesamt wurden in der ersten Therapielinie 46 Patienten in eine Studie eingeschlossen, 20 davon durchliefen diese vollständig. Das mediane PFS und OS der Patienten mit Studieneinschluss lag bei 7,8 (95 % KI 3,7–11,9 Monate) und 18,2 Monaten (95 % KI 5,5–30,8 Monate) vs. 7,5 (95 KI 3,9–10,9 Monate) und 24,2 Monaten (95 % KI 5,4–42,9 Monate, $p = 0,545$) für die Patienten ohne Einschluss (Abbildung 12).

Das mediane PFS für alle Patienten in der ersten Therapielinie lag bei 7,5 Monaten (95 % KI 4,6–10,3 Monate) (Abbildung 13).

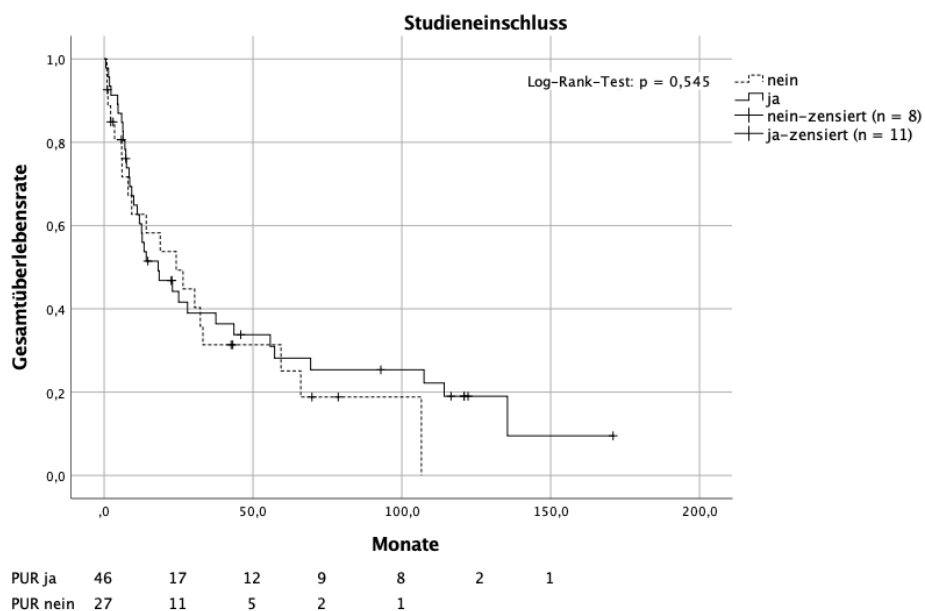


Abbildung 12: OS in Abhängigkeit vom Studieneinschluss in Therapielinie 1

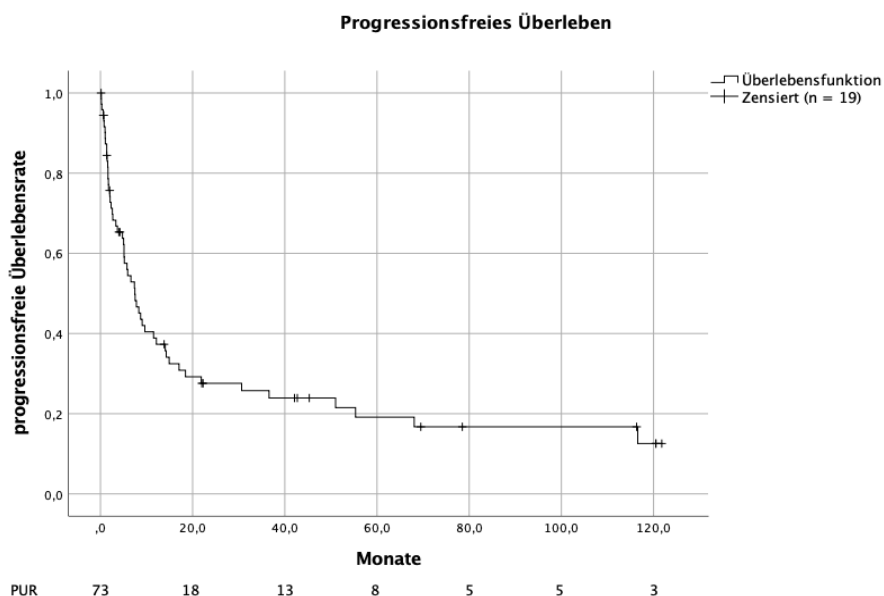


Abbildung 13: PFS der Patientenpopulation in Therapielinie 1

Patienten, die in der ersten Therapielinie Rituximab erhielten, zeigten analog zum OS auch ein verbessertes medianes PFS von 8,7 Monaten (95 % KI 6,2–11,3 Monate) im Vergleich zu Patienten ohne eine Rituximab-haltige Therapie (medianes PFS 3,7 Monate, 95 % KI 0–8,7 Monate, $p = 0,002$) (Abbildung 14) mit einer HR von 0,44 (95 % KI 0,26–0,75, $p = 0,003$).

Das mediane PFS für Patienten mit HD-Chemotherapie und ASZT in Therapielinie 1 betrug 14,9 Monate (95 % KI 0–51 Monate) vs. 5,2 Monate (95 % KI 3,1–7,2 Monate, $p = 0,031$) für Patienten ohne diese Therapie (Abbildung 15) mit einer HR von 0,44 (95 % KI 0,2–0,95, $p = 0,035$).

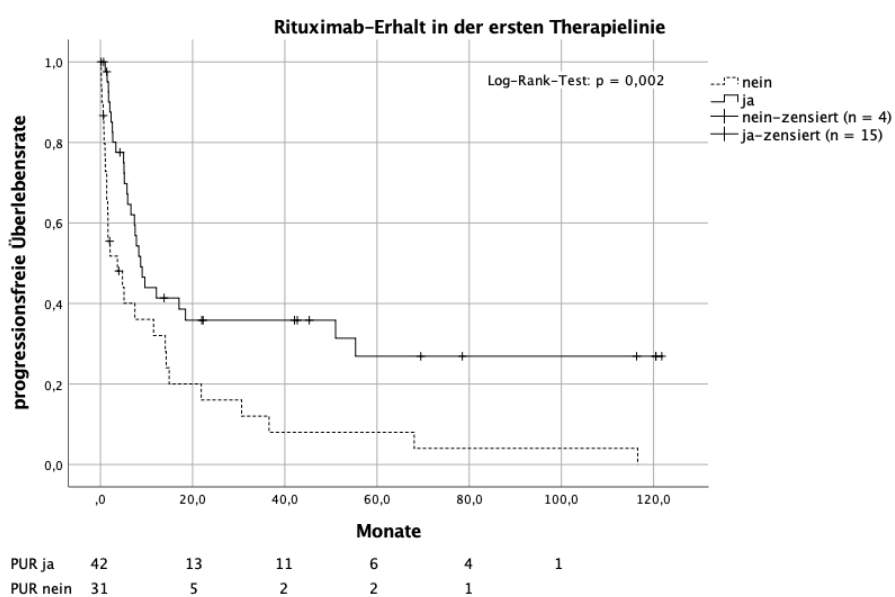


Abbildung 14: PFS in Abhängigkeit vom Rituximab-Erhalt in Therapielinie 1

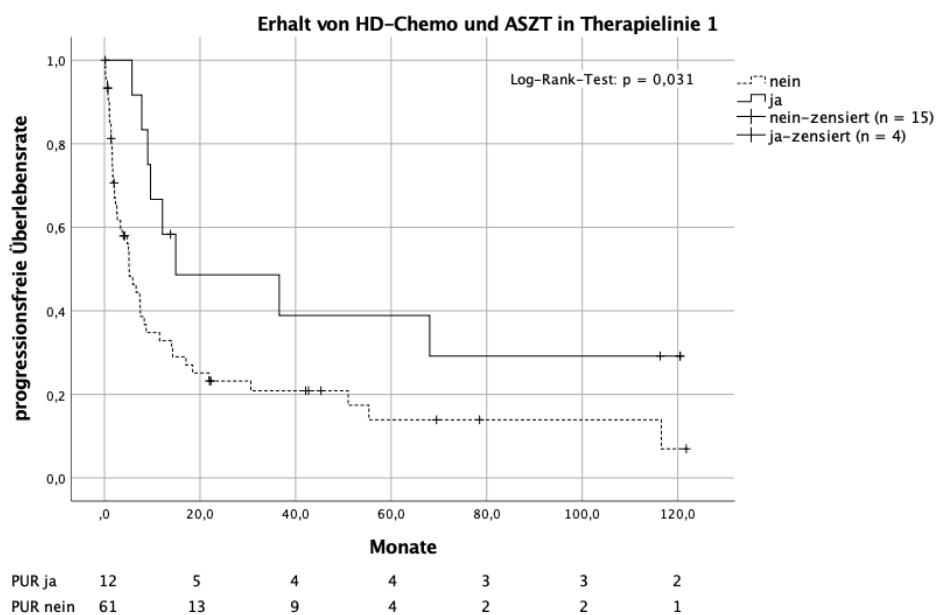


Abbildung 15: PFS in Abhängigkeit vom Erhalt von HD-Chemo und ASZT in Therapielinie 1

Von den 5 prognostischen Faktoren hatten nur ein erniedrigter Karnofsky-Index und ein erhöhter Serum-LDH-Wert einen negativen Einfluss auf das PFS. Patienten mit einem Karnofsky-Index über 70 % lebten im Median 8,7 Monate (95 % KI 2,4–14,9 Monate) progressionsfrei im Gegensatz zu den unfitteren Patienten mit 2,7 Monaten (95 % KI 0–8,2 Monate, $p = 0,019$; HR 2, 95 % KI 1,1–3,7, $p = 0,21$). Patienten mit einem normalen Serum-LDH-Wert lebten im Median 9,6 Monate progressionsfrei (95 % KI 4,1–15,1 Monate) vs. 5,2 Monate bei einem erhöhten Wert (95 % KI 0,8–9,6 Monate, $p = 0,037$; HR 1,8, 95 % KI 1,1–3,2, $p = 0,04$). Adjustiert für alle prognostischen Faktoren bis auf die Liquor-Eiweiß-Wert-Erhöhung zeigte sich wie auch beim Gesamtüberleben nur noch der Karnofsky-Index als unabhängiger Einflussfaktor (adjustierte HR 1,9, 95 % KI 1,1–3,6, $p = 0,048$).

Patienten, die nach dem Freiburger-ZNS-NHL-Protokoll behandelt wurden, hatten ein medianes PFS von 12,1 Monaten gegenüber 5,9 Monaten bei Patienten ohne diese Therapie (95 % KI 3–8,8 Monate) (Abbildung 16). Aufgrund der geringen Gruppengröße mit 3 Zensierungen konnte kein Konfidenzintervall für Erstere berechnet werden und es wurde auf den Log-Rank-Test verzichtet. Alle 6 Patienten erzielten eine komplette Remission, vier blieben rezidivfrei (einer verstarb therapiebedingt, drei waren zum Beobachtungsende noch am Leben).

Das mediane PFS mit einer HD-MTX-Monotherapie lag im Vergleich zu anderen Therapieregimen bei 2,6 Monaten (95 % KI 0,3–4,9 Monate) vs. 7,8 Monaten (95 % KI 4,6–11 Monate, $p = 0,038$) (Abbildung 17).

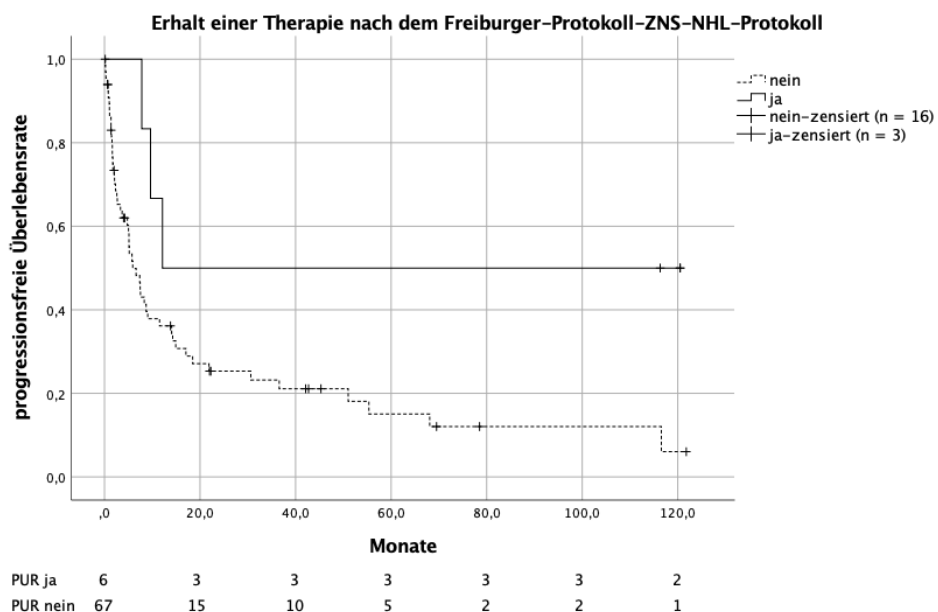


Abbildung 16: PFS in Abhängigkeit einer Therapie nach dem Freiburger-ZNS-NHL-Protokoll

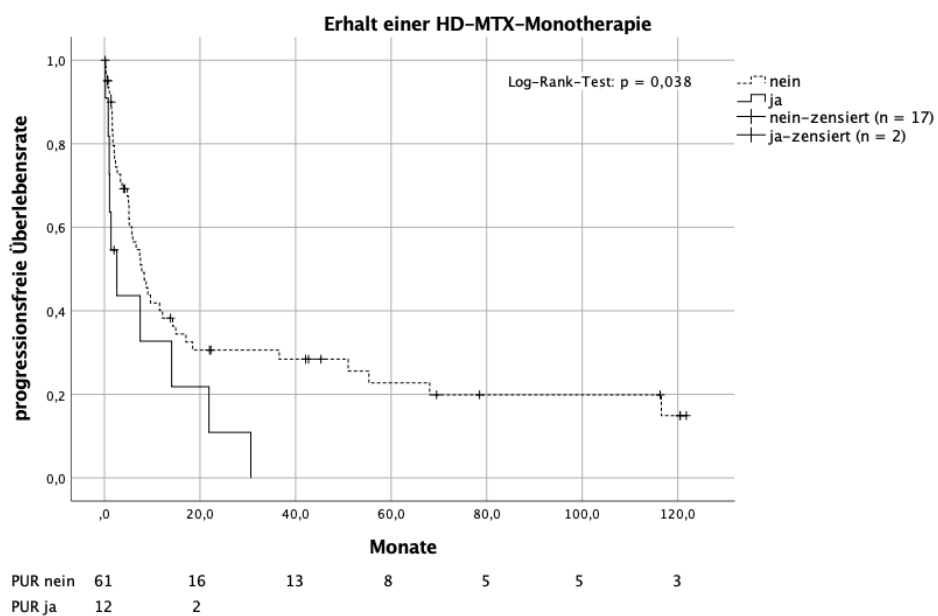


Abbildung 17: PFS in Abhängigkeit vom Erhalt einer HD-MTX-Monotherapie

Das mediane OS ab Therapieversagen (10 Patienten waren primär therapierefraktär, 15 Patienten zeigten nach initialer PR einen Progress und 14 ein Rezidiv) lag bei 9,7 Monaten (95 % KI 2,4–16,9 Monate) (Abbildung 18).

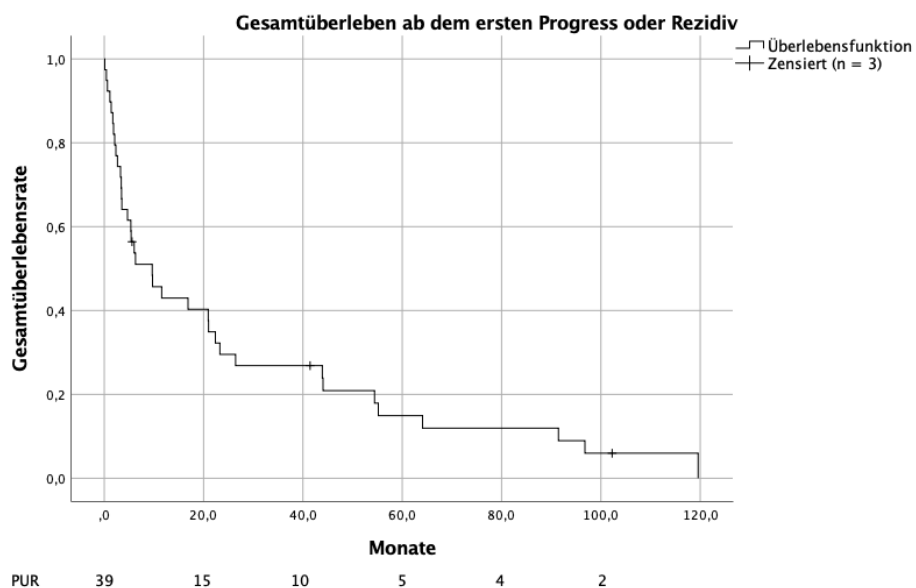


Abbildung 18: OS ab dem ersten Progress oder Rezidiv

4.8 Therapielinie 2

Die Eckdaten der zweiten Therapielinie sind in Tabelle 11 dargestellt. 16 Patienten erhielten eine alleinige GHB und 9 Patienten eine kombinierte Radiochemotherapie (1x mit HD-MTX, 1x mit Procarbazin, 1x mit Cytarabin, Ifosfamid, Idarubicin, 2x mit HD-MTX, Cytarabin, 4x mit Cytarabin). 2 Patienten durchliefen vollständig das Freiburger-ZNS-NHL-Protokoll (2x R-MTX – 2x R-Cytarabin, TT – R-BCNU, TT – ASZT), ein Patient erhielt eine HD-Chemotherapie und ASZT außerhalb einer Studie. 3 Patienten erhielten eine Immunchemotherapie (2x R-ICE, 2x R-MTX, 2x R-Cytarabin, TT) und 2 Patienten eine reine Chemotherapie (1x Cytarabin, 1x Cytarabin, TT). Ein Patient wurde mit R-CHOP behandelt.

Das mediane OS ($n = 37$, 3 Zensierungen) ab dem 2. Therapiebeginn lag bei 9,2 Monaten (95 % KI 2,8–15,5 Monate), das mediane PFS (eine Zensierung) bei 3,9 Monaten (95 % KI 1,6–6,3 Monate).

Tabelle 11: Therapielinie 2

Therapielinie 2	Anzahl	prozentual
Gesamt	37	100 %
Studieneinschluss	2	5,4 %
Therapieabbruch	10	27,0 %
Abbruchgrund (von 10)		
Tod	2	20,0 %
PD	8	80,0 %
HD-MTX-Gabe	6	16,2 %
MTX-Dosis		
Mittelwert	3,75 g/m ²	
Median	3 g/m ²	
Min/Max	2-8 g/m ²	
Ganzhirnbestrahlung	25	67,6 %
Bestrahlung Dosis		
Mittelwert	41,16 Gy	
Median	45 Gy	
Min/Max	24-54 Gy	
Rituximab	11	29,7 %
HD-Chemotherapie und ASZT	3	8,1 %
Rezidiv/PD		
Nein	1	2,7 %
PD	9	24,3 %
Rezidiv	3	8,1 %
PD und neuer Herd	3	8,1 %
Unbekannt	21	56,8 %
Rezidivlokalisierung (von 6)		
Großhirnhemisphäre	3	50,0 %
Basalganglien/Thalamus	1	16,7 %
Meningeosis lymphomatosa	2	33,3 %

4.9 Therapielinien 3–6

11 Patienten erhielten eine 3. Therapielinie, wovon zwei aufgrund einer PD abgebrochen wurden. 5 der Patienten wurden mit einer medianen Dosis von 40 Gy (20–45 Gy) bestrahlt, einer davon bekam zusätzlich Cytarabin. 2 Patienten erhielten eine HD-Chemotherapie mit ASZT, in einem Fall mit einer 1-jährigen Nivolumab-Erhaltungstherapie. Die anderen beiden Patienten wurden mit einer Immunchemotherapie (R-Cytarabin, TT und R-MTX, Ifosfamid) behandelt. Therapieversagen in Form eines Progresses trat bei 2 Patienten auf, 1 Patient zeigte zudem eine neue Läsion im Bereich der Großhirnhemisphäre, 7 Patienten verstarben ohne Nachweis eines Progresses/Rezidivs und 1 Patient war zum Ende der Beobachtungszeit noch am Leben und rezidivfrei.

Das mediane OS (n = 11, 2 Zensierungen) ab dem Beginn der 3. Therapielinie betrug 10 Monate (95 % KI 0–20,8 Monate), das mediane PFS (2 Zensierungen) lag bei 3,8 Monaten (95 % KI 3,2–4,4 Monate).

In der 4. Therapielinie erhielt ein Patient eine GHB mit 45 Gy, konnte eine partielle Remission erreichen und verstarb nach 14,7 Monaten ab Therapiebeginn. Der 2. Patient erhielt R-MTX, Ifosfamid und erreichte ebenfalls eine partielle Remission. Nach 4,2 Monaten ab Therapiebeginn kam es zum erneuten Progress mit anschließender GHB (36 Gy) und Temozolomid-Gabe, hier lag das PFS bei 3,4 Monaten. In der 6. und letzten Therapielinie erhielt dieser Patient eine HD-Chemotherapie und ASZT und verstarb 1,7 Monate nach Therapiebeginn.

4.10 Unerwünschte Nebenwirkungen

Tabelle 12 stellt die Häufigkeiten der binär erfassten unerwünschten Nebenwirkungen bezogen auf die gesamte Therapie (insgesamt 359 Zyklen) dar. Bei den zwei Patienten mit Ommaya-Reservoir kam es in beiden Fällen zu einer Infektion. Ein Reservoir musste nach 2 Monaten entfernt werden, das andere konnte unter eskalierter Antibiotikatherapie in situ belassen werden.

Insgesamt 9 Patienten verstarben therapiebedingt, davon 6 Patienten aufgrund einer Sepsis, 2 Patienten aufgrund einer Pneumonie mit respiratorischer Insuffizienz sowie 1 Patient aufgrund eines kardiopulmonalen Versagens bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion mit Hämolyse nach Lamotrigin-Gabe.

In Tabelle 13 sind die MTX- und hämatologischen Komplikationen erfasst. Die relativen Häufigkeiten der unerwünschten Nebenwirkungen in Bezug auf die Anzahl der Patienten, bei denen es mindestens einmal zu einem Ereignis gekommen ist, sind in Spalte 3 dargestellt. Spalte 4 zeigt, bei wie viel Therapiezyklen insgesamt es mindestens einmal im Verlauf zu einem Ereignis kam.

Tabelle 12: Unerwünschte Nebenwirkungen bezogen auf die gesamte Therapie (359 Zyklen)

	Anzahl	prozentual
Leukenzephalopathie	19	26,0 %
Diarrhö	17	23,3 %
Nausea/Erbrechen	14	19,2 %
Fatigue	18	24,7 %
Pneumonie	28	38,4 %
Polyneuropathie	7	9,6 %
Hirnorganisches Psychosyndrom	41	56,2 %
Ommaya-Reservoir	2	
Infektion	2	100 %
Therapiebedingter Todesfall	9	12,3 %

Tabelle 13: MTX- und hämatologische Komplikationen bezogen auf die gesamte Therapie

Nebenwirkungen	Anzahl Patienten	prozentual	prozentual bezogen auf Therapiezyklen
MTX-Komplikationen			
HD-MTX-Gabe	67	100 %	230 = 100 %
Verzögerter MTX-Abfall	31	46,3 %	13,5 %
Intensivierter Folsäure-Rescue	20	29,9 %	8,7 %
Dosisreduktion	16	23,9 %	7,0 %
Dialyse	4	6,0 %	1,7 %
Akutes Nierenversagen			
CTCAE 1	4	5,7 %	1,7 %
CTCAE 2	5	7,1 %	2,2 %
CTCAE 3	5	7,1 %	2,2 %
CTCAE 4	1	1,4 %	0,4 %
Orale Mukositis			
CTCAE 1	4	6,0 %	1,7 %
CTCAE 2	7	10,4 %	3,0 %
CTCAE 3	6	9,0 %	2,6 %
CTCAE 4	11	16,4 %	4,8 %
Hämatologische Komplikationen			325 = 100 %
Anämie			
CTCAE 1	11	15,1 %	3,4 %
CTCAE 2	13	17,8 %	4,0 %
CTCAE 3	14	19,2 %	4,3 %
CTCAE 4	8	11,0 %	2,5 %
Thrombozytopenie			
CTCAE 2	6	8,2 %	1,8 %
CTCAE 3	12	16,4 %	3,7 %
CTCAE 4	30	41,1 %	9,2 %
Neutropenie			
CTCAE 1	4	5,5 %	1,2 %
CTCAE 2	3	4,1 %	0,9 %
CTCAE 3	10	13,7 %	3,1 %
CTCAE 4	27	37,0 %	8,3 %
Febrile Neutropenie			
CTCAE 3	11	15,1 %	3,4 %
CTCAE 4	19	26,0 %	5,8 %
Sepsis			
CTCAE 4	23	31,5 %	7,1 %
CTCAE 5	6	8,2 %	1,8 %

5 Diskussion

Das PZNSL ist eine seltene Erkrankung mit einer schlechten Prognose. Aufgrund der niedrigen Inzidenz und den damit verbundenen Schwierigkeiten, klinische Studien zu gestalten und aussagekräftige Studienpopulationen zu generieren, gibt es bisher keinen etablierten Therapiestandard. In der vorliegenden Arbeit wurden klinische Charakteristika und Therapieergebnisse von Patienten mit einem PZNSL am Universitätsklinikum Halle (Saale) untersucht. Unter den 73 Patienten zeigten sich heterogene Therapieregime, sodass zur Vergleichbarkeit die Aspekte MTX-basierte Chemotherapie, HD-Chemotherapie und ASZT, Rituximab-haltige Therapie und Bestrahlung betrachtet wurden.

5.1 Patientencharakteristika und prognostische Faktoren

Im untersuchten Patientenkollektiv lag das ausgeglichene Geschlechterverhältnis zwischen Männern und Frauen mit 1,02:1 unter den in der Literatur publizierten Werten von 1,2–1,7:1 (Fine und Mayer, 1993; Schabet, 1999). Ein Altersmedian von 63 Jahren und ein Erkrankungsgipfel in der 6.–8. Lebensdekade (90 % der Patienten) entspricht den Ergebnissen von Thiel et al. und Mendez et al. (Thiel et al., 2010; Mendez et al., 2018).

Anhand des prognostischen Scores nach Ferreri et al. wurden von den 55 Patienten mit vollständig erhobenen Daten 12,7 %, 60 % und 27,3 % der Risikogruppe 1, 2 und 3 zugeordnet, dies ist mit den Werten der IELSG (24,8 %, 63,3 % und 21,9 %), die 105 von 378 Patienten aus 23 Zentren in 5 verschiedenen Ländern diesbezüglich evaluierten, vergleichbar (Ferreri et al., 2003b). Stärkere Abweichungen zwischen der vorliegenden Arbeit und den Ergebnissen der IELSG zeigen sich in den einzelnen Faktoren wie Karnofsky-Index < 70 % (21,9 vs. 58 %), Serum-LDH-Erhöhung (61,6 vs. 35 %) und Befall tiefer Hirnstrukturen (65,8 vs. 36 %) (Ferreri et al., 2003b).

5.2 Symptome bei der Erstdiagnose

Die Mehrzahl der Patienten (80,8 %) zeigte wie auch bei Fine und Mayer (56 %) und Bataille et al. (70 %) fokale-neurologische Defizite wie asymmetrische Paresen, Aphasie, Ataxie und Hirnnervenausfälle. Mit 74 % gegenüber 35 % und 43 % wurden häufiger neuropsychiatrische Veränderungen festgestellt. Hirndruckzeichen (Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen und Vigilanzminderung) sowie epileptische Anfälle wurden jeweils in 17,8 % der Fälle dokumentiert, bei Fine und Mayer und Bataille et al. in jeweils 32–33 % und 11–14 % der Fälle. Okuläre Symptome gaben 9,6 % der Patienten an, bei Bataille et al. 4 % (Fine und Mayer, 1993; Bataille et al., 2000).

Im Vergleich zu in der Literatur angegebenen 2 % (Ferreri et al., 2002b; Rubenstein et al., 2008) lag auch die Rate an B-Symptomatik mit 11 % ungewöhnlich hoch.

Für die vorliegenden Unterschiede lassen sich in den Daten keine Begründungen finden. Wichtig ist, dass sie bei der Beurteilung des Outcomes beachtet werden.

5.3 Diagnostik

Zur histologischen Sicherung der Erkrankung wurde bei 57 Patienten eine stereotaktische Biopsie durchgeführt. Ein erfolgreicher Eingriff ohne vorherige Steroideinnahme konnte in 41 von 41 Fällen durchgeführt werden. Von 16 Patienten, die zuvor alle Glukokortikoide erhielten, war der Eingriff in 4 Fällen (25 %) aufgrund von Remission nicht möglich oder nicht erfolgreich, so dass nach einer medianen Zeit von 3 Monaten (Range 1,7–12 Monate) nach erneutem Progress rebiopsiert werden musste. Vergleichbar sind diese Werte mit Analysen von Brück et al. und Haldorsen et al., in denen 21–22 % der Eingriffe unter vorheriger Steroideinnahme nicht erfolgreich waren. Die mediane Zeit bis zur Rebiopsie bei Letzteren betrug 3,3 Monate (Range 0,3–9,5 Monate) (Haldorsen et al., 2005; Brück et al., 2013). Diese Ergebnisse unterstützen die Vorgabe, die antiödematöse Therapie, soweit möglich, erst nach histologischer Sicherung zu verabreichen und differentialdiagnostisch immer ein PZNSL in Betracht zu ziehen (Geppert et al., 1990; Pirote et al., 1997; Mathew et al., 2006).

In allen 72 histologisch gesicherten Fällen handelte es sich um ein B-Zell-Lymphom, davon waren 88,9 % diffus-großzellig, was vergleichbar mit dem Anteil an DLBCL in der G-PCNSL-SG-1-Studie mit 86 % ist (Thiel et al., 2010).

Verglichen mit Jellinger et al. und Sharma et al. (22–41 %) zeigte das Patientenkollektiv bei Diagnosestellung mit 52,1 % häufiger multiple Läsionen (Jellinger et al., 1975; Sharma et al., 2016). Die Lokalisation des Tumors entspricht den in der Literatur publizierten Werten (supratentoriell 82,2 % vs. 86–88 %, infratentoriell 6,8 % vs. 9–12 %, supra- und infratentorielle 9,6 % vs. 5 %, bevorzugter Befall des Frontallappens und periventrikuläre Lokalisation) (Küker et al., 2005; Ambroise et al., 2013; Sharma et al., 2016; Mendez et al., 2018), nur der leptomeningeale (2,7 %) und okuläre (4,1 %) Befall liegen im Gegensatz zu 10–30 % und 10–25 % deutlich darunter (DeAngelis, 2001; Ferreri et al., 2002a; Chan et al., 2002; Herrlinger et al., 2003).

Typische radiographische Zeichen wie ein perifokales Ödem und KM-Enhancement zeigten sich in allen Fällen. Eine zentrale Nekrose war in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu 6–8 % mit 11 % häufiger zu beobachten (Küker et al., 2005; Haldorsen et al., 2009). Multiple Läsionen und zentrale Nekrosen, die vermehrt bei immunsupprimierten Patienten beschrieben werden, wurden im vorliegenden Kollektiv vergleichsweise häufig gefunden, obwohl es sich bei den

73 Patienten um ausschließlich immunkompetente Patienten handelte. Ein Zusammenhang zwischen diesen Charakteristika sowie mit Alter und Karnofsky-Index konnte nicht gefunden werden.

5.4 Überlebensstatus und Gesamtüberlebenszeiten

Das mediane OS der Gesamtgruppe lag bei 18,9 Monaten und die 5-JÜ bei 26,7 %. Mendez et al. zeigten, dass das mediane OS von immunkompetenten Patienten mit einem PZNSL in den USA in den 1970ern (1973–1979) bis zu den 2010ern (2010–2013) von 12,5 auf 26 Monate gestiegen ist. Das mediane OS von 1973–2013 lag bei 17 Monaten. Genutzt wurden 2 große Datenbanken mit insgesamt 25.792 identifizierten Patienten. Da in der vorliegenden Arbeit der Zeitraum von 1999–2018 betrachtet wurde und bei Mendez et al. ein deutlicher Aufwärtstrend des Gesamtüberlebens mit fortschreitender Zeit zu beobachten ist, ist hier nur begrenzt ein Vergleich möglich. Es lässt sich jedoch ableiten, dass das mediane Gesamtüberleben in der vorliegenden Arbeit etwas unter dem von Mendez et al. publizierten liegt (Mendez et al., 2018). Allerdings ist anzumerken, dass die hier vorliegenden Daten in Anbetracht der kleinen Patientenpopulation vorsichtig interpretiert werden müssen und Informationen bzgl. prognostischer Faktoren, Fortschritt der Erkrankung bei Erstdiagnose und Behandlungsprotokollen bei Mendez et al. weitgehend fehlen.

Die 5-JÜ in der Literatur variieren abhängig von der Therapie. In landesweiten Untersuchungen von Patienten in Norwegen und den USA, die heterogen behandelt worden sind, wurden Raten von 23–27,5 % verzeichnet (Haldorsen et al., 2004; Shiels et al., 2016) und schließen die 5-JÜ von 26,7 % des vorliegenden Kollektivs ein.

Am Universitätsklinikum in Halle wurden im Zeitraum von 1999 bis Ende 2013 56 Patienten mit einem PZNSL erstdiagnostiziert. Davon überlebten 25 % (14 Patienten) über 5 Jahre rezidivfrei (Range 66–171 Monate). Bei Erstdiagnose lag das mediane Alter dieser Patienten bei 63,5 Jahren und der mediane Karnofsky-Index bei 80 %. Diese Werte entsprechen somit denen der Gesamtgruppe und lassen keine Rückschlüsse auf günstigere prognostische Faktoren zu.

Der Großteil der Langzeitüberleber (11 von 14) erhielt die Erstdiagnose in der 2. Hälfte des betrachteten Zeitraumes, was auf einen fortgeschrittenen Forschungs- und Wissensstand bzgl. der Therapie des PZNSL sowie der Supportivtherapie zurückzuführen sein könnte. Weiterhin hervorzuheben ist, dass die Hälfte der Patienten im Verlauf mindestens einmal eine HD-Chemotherapie mit ASZT bekamen.

46 Patienten erhielten eine Rituximab-haltige Therapie, davon 42 in der Erstlinientherapie und 4 im Verlauf. Das mediane OS der Patienten mit Rituximab-haltiger Therapie lag mit 26,5 Monaten deutlich über dem medianen OS (11,9 Monate) derer ohne. Vergleichbar sind diese Werte mit der MATRix-Studie, in der ein medianes OS von 28 Monaten in der Gruppe mit R-MTX, Cytarabin vs. 13 Monaten in der Gruppe mit HD-MTX, Cytarabin als Induktionstherapie erreicht wurde (Ferrerri et al., 2016). Da Broi et al. konnten von einem Anstieg des OS von 15,2 auf 46,3 Monate mit Hinzugabe von Rituximab zum MSKCC-Protokoll berichten (Da Broi et al., 2018), das mediane OS im Vergleich zu 16,3 Monaten bei HD-MTX wurde mit dem Zusatz von Rituximab nach einem medianen Follow-Up von 18,1 Monaten noch nicht erreicht (Holdhoff et al., 2014). Ohne Kontrollgruppe wurde mit Rituximab-haltigen Therapien ein medianes OS von 29–79,2 Monaten erzielt (Chamberlain und Johnston, 2010; Wieduwilt et al., 2012), wobei sich keine Verbesserung im Gesamtüberleben durch zusätzliche Rituximab-Gabe bei Birnbaum et al. und Enblad et al. zeigte (Birnbaum et al., 2012; Enblad et al., 2017).

16 Patienten erhielten im Verlauf mindestens eine HD-Chemotherapie mit folgender ASZT, davon 12 in der Erstlinientherapie und 4 im Verlauf. Das mediane OS mit Transplantation lag bei 37,5 Monaten im Vergleich zu 14,2 Monaten ohne. Die 2- und 5-JÜ für Patienten, die eine ASZT erhielten, lagen bei 68,8 % und 48,1 % im Vergleich zu 41 % und 19,4 % ohne ASZT. Vergleichbar sind die Daten der Transplantations-Gruppe mit einer retrospektiven Analyse von 25 Patienten, die in der Erstlinien- oder Zweitlinientherapie transplantiert worden sind und ein medianes OS von 42 Monaten sowie 2- und 5-JÜ von 57 % und 47 % erreichten (Kuitunen et al., 2017). Kasenda et al. verzeichneten bei der Langzeitbeobachtung von 43 Patienten (medianes Follow-Up von 120 Monaten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode), die nach dem Freiburger-ZNS-NHL-Protokoll behandelt worden sind, ein medianes OS von 104 Monaten und eine 2- und 5-JÜ von 81 % und 70 % (Kasenda et al., 2012). In den folgenden Studien wurde das mediane OS zum Beobachtungsende noch nicht erreicht und nach unterschiedlichen Induktionstherapien und ASZT zeigten sich bei 26 Patienten einer Phase-II-Studie (medianes Follow-Up der noch Lebenden von 45 Monaten) eine 2-JÜ von 81 % (Omuro et al., 2015) sowie bei 26 und 70 retrospektiv ausgewerteten Patienten (medianes Follow-Up der noch Lebenden von 20–32 Monaten) 2-JÜ von 83,3–95 % (DeFilipp et al., 2017; Kassam et al., 2017). Kasenda et al. ermittelten bei 32 Patienten mit ASZT in der Zweitlinientherapie eine 2-JÜ von 54 % (medianes Follow-Up von 45,2 Monaten nach der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode) (Kasenda et al., 2017). In der vorliegenden Arbeit konnte bei 7 Patienten, die HD-Chemotherapie und ASZT erhielten, ein rezidivfreies Überleben von über 5 Jahren beobachtet werden. In Anbetracht dieser Ergebnisse sind auch erhebliche Toxizitäten, wie sie unter dieser aggressiven Therapie beschrieben werden, als tolerabel einzustufen.

Die sehr heterogenen Daten bzgl. der Effektivität und den Überlebenszeiten bei Rituximab sowie HD-Chemotherapie mit ASZT sind kritisch vor dem Hintergrund zu betrachten, dass unterschiedliche Therapieprotokolle zur Anwendung kamen, retrospektive als auch prospektive sowie uni- als auch multizentrische Daten mit unterschiedlichen Follow-Up-Zeiten (und -Berechnungen) und aufgrund kleiner Studienpopulationen ungleiche Verteilungen von Risikofaktoren vorliegen. Weiterhin bleibt zu diskutieren, welchen Stellenwert der Zeitpunkt des Rituximab- bzw. Transplantations-Einsatzes (Erstlinie/später) hat. In der Literatur gibt es hierzu keine eindeutigen Aussagen.

Die z. T. sehr guten Ergebnisse aus klinischen Studien lassen sich in der vorliegenden epidemiologischen Feldanalyse nicht reproduzieren. Gründe dafür können strengere Ein- und Ausschlusskriterien sowie intensivere und regelmäßige Kontrollen bzgl. des Ansprechens und der Nebenwirkungen unter Studienbedingungen sein. Wie unter 5.2 und 5.3 erwähnt, waren auch bestimmte Symptome (neuropsychiatrische Einschränkungen, B-Symptomatik) sowie diagnostische Merkmale (zentrale Nekrose) im vorliegenden Patientenkollektiv häufiger vertreten, die möglicherweise einen negativen Einfluss auf das Outcome haben könnten.

Trotz der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Publikationen konnte innerhalb des vorliegenden Krankenguts ein positiver Effekt einer Rituximab-haltigen Therapie sowie einer HD-Chemotherapie mit ASZT auf das Gesamtüberleben festgestellt werden.

5.5 Prognostische sowie weitere Einflussfaktoren in Bezug auf das Gesamtüberleben

Ein Alter von über 50 bzw. 60 Jahren bei Erstdiagnose, wie es gemäß der international etablierten IELSG-, MSKCC- und Nottingham/Barcelona-Scores angegeben wird, war im vorliegenden Patientenkollektiv kein Risikofaktor für das Überleben (Ferrerri et al., 2003b; Bessell et al., 2004; Abrey et al., 2006). Stattdessen war zu erkennen, dass ein Alter über 70 mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist. Zu hinterfragen ist diesbezüglich, ob in fortgeschrittener Zeit mit erhöhter Lebenserwartung die Altersgrenzen heraufgesetzt werden müssen, um das Outcome sinnvoll zu prognostizieren, wie es z. B. auch in aktuelleren Studien getan wurde (Xie et al., 2013; Liu et al., 2017). Ein Trend zum schlechteren Überleben zeigte sich ebenfalls bei einer Erhöhung des Serum-LDH-Wertes, während der Befall tiefer Hirnstrukturen und eine Liquor-Eiweiß-Wert-Erhöhung keinen Effekt hatten. Diese von der IELSG und Blay et al. publizierten Faktoren konnten in einigen Folgestudien ebenfalls nicht reproduziert werden (Blay et al., 1998; Ferrerri et al., 2003b; Bessell et al., 2004; Abrey et al., 2006). Anzumerken ist in Bezug auf Alter und Karnofsky-Index, dass auch Begleiterkrankungen und deren (potentiell verbessertes) Management sowie die Wahl aggressiverer bzw. weniger aggressiver Therapieregime beeinflussend sein können.

Des Weiteren unterliegen Laborwerte wie der Serum-LDH-Wert möglicherweise Schwankungen oder können durch z. B. Hämolyse oder körperliche Anstrengung falsch positiv erhöht sein.

Auch die Art der histologischen Sicherung (Resektion vs. Biopsie) und Herdanzahl hatten keinen statistisch auffälligen Einfluss auf das Überleben, worüber in der Literatur ebenfalls heterogen berichtet wird (Blay et al., 1998; Bessell et al., 2004; Bellinzona et al., 2005; Weller et al., 2012; Jelacic et al., 2016). Die Überlebenszeiten der Patienten mit Augenbefall sind aufgrund der zu geringen Gruppengröße nicht interpretierbar. Es zeigte sich nach multivariater Analyse, dass der Einfluss des Allgemeinzustandes statistisch auffällig ist und ein Karnofsky-Index unter 70 % mit einem deutlich schlechteren Überleben assoziiert war.

Es wurden viele Versuche unternommen, Risikofaktoren zu identifizieren, die sich allgemeingültig zur Prognoseabschätzung anwenden lassen, wobei Alter und Allgemeinzustand die etabliertesten sind (Corry et al., 1998; Ferreri et al., 2003b; Bessell et al., 2004; Abrey et al., 2006; Xie et al., 2013; Liu et al., 2017). Wie oben bereits erwähnt, stellt auch hier die niedrige Inzidenz des PZNSL und die daraus folgende Problematik angemessener Studiendesigns und kleiner Studienkohorten das größte Hindernis dar, eine ausreichende externe Validität und damit Vergleichbarkeit zu erreichen.

5.6 Therapielinien und Ansprechen – Überblick

Die Hälfte der Patienten im vorliegenden Krankengut erhielt eine 2. Therapielinie, davon nochmal knapp ein Drittel eine Drittlinientherapie. Da in der Literatur i. d. R. nur die Primär-, seltener die Rezidivtherapie betrachtet wird und die Dokumentation über den weiteren Verlauf selten erfolgt, ist ein Vergleich hier schwierig. 3 Studien berichten nach Erstlinientherapie von einer Zweitlinientherapierate von 16–34 % (Reni et al., 1999; Abrey et al., 2000b; Langner-Lemercier et al., 2016) und 2 Studien nach Salvagetherapie bei PZNSL von einer Drittlinientherapierate von 18–19 % (Plotkin et al., 2004; Soussain et al., 2008).

Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte in der Erstlinie unabhängig der Therapie eine ORR von 80,8 % erreicht werden, 15,1 % waren therapierefraktär und in 4,1 % der Fälle fand keine Evaluation statt. Die Ansprechraten hängen stark vom Regime ab. In einer retrospektiven Analyse von 65 heterogen behandelten Patienten wurde eine ORR von 75,8 % erreicht (Kim et al., 2012), mit GHB allein 63 % (Nelson et al., 1992), mit Chemotherapie allein 40–100 % (Guha-Thakurta et al., 1999; Pels et al., 2009; Ferreri et al., 2009), mit kombinierter Radiochemotherapie 54–95 % (O'Brien et al., 2000; Thiel et al., 2010; DeAngelis et al., 1992), nach HD-Chemotherapie und ASZT 81–100 % (Montemurro et al., 2007; Kasenda et al., 2012; Schorb et al., 2017; Kassam et al., 2017) und mit Rituximab-haltiger Therapie 77–100 % (Birnbbaum et al., 2012; Rubenstein et al., 2013; Holdhoff et al., 2014; Swinnen et al., 2017).

In einer landesweiten französischen Studie waren unter heterogener Therapie 29 % der Patienten initial therapierefraktär (Langner-Lemercier et al., 2016). Eine Begründung ließ sich aus der Literatur nicht eruieren. Ansprechraten abhängig vom Regime in der Zweitlinie schwanken zwischen 37–74 % (Arellano-Rodrigo et al., 2003; Enting et al., 2004; Nguyen et al., 2005; Soussain et al., 2008) und schließen die hier vorliegende Rate von 59,4 % ein.

5.7 Therapielinie 1

In der 1. Therapielinie erreichten mit unterschiedlichen Therapieprotokollen 47,9 % eine komplette und 32,9 % eine partielle Remission, 15,1 % waren primär therapierefraktär. Die verabreichte MTX-Dosis (≥ 3 g/m² KOF vs. < 3 g/m² KOF) zeigte keinen Einfluss auf das Ansprechen, wobei dies in Anbetracht der Heterogenität bzgl. einer Monotherapie bzw. unterschiedlichen Kombinationstherapien kritisch zu betrachten und nur begrenzt bewertbar ist.

Anhand des prognostischen Scores nach Ferreri et al. waren bessere Ansprechraten zugunsten einer geringeren Anzahl an Risikofaktoren zu erkennen. Der Einfluss einer Rituximab-haltigen Therapie und vor allem einer HD-Chemotherapie mit ASZT spiegelte sich ebenfalls in einer höheren Remissionsrate wider, was auch in anderen Studien beobachtet wurde (Birnbbaum et al., 2012; Holdhoff et al., 2014; Schorb et al., 2017; Kassam et al., 2017).

Knapp zwei Drittel des vorliegenden Patientenkollektivs wurde zu Beginn in eine Studie eingeschlossen, ohne einen positiven Einfluss auf das PFS und OS, wie man aus bereits oben genannten Gründen erwarten würde. Allerdings durchliefen nicht mal die Hälfte dieser Patienten aufgrund von Progress, Nebenwirkungen oder Tod die gesamte Therapie.

Analog zum Gesamtüberleben konnte mit der Hinzugabe von Rituximab oder der Verabreichung einer HD-Chemotherapie und ASZT auch eine deutliche Verbesserung des PFS erreicht werden und ein Karnofsky-Index unter 70 % führte statistisch auffällig zu einer Verkürzung der progressionsfreien Zeit.

Aufgrund der kleinen Gruppengröße mit der Hälfte an Zensierungen konnte der Einfluss des Freiburger-ZNS-NHL-Protokolls statistisch nicht ausgewertet werden. Anhand der Kaplan-Meier-Kurven lässt sich jedoch eine deutliche Überlegenheit erkennen.

Patienten, die mit einer HD-MTX-Monotherapie behandelt worden sind, hatten ein deutlich schlechteres medianes PFS von 2,6 vs. 7,8 Monaten. Publiziert wurden mediane PFS-Zeiten von 4,5–12,8 Monaten, allerdings mit Verabreichung einer jeweiligen Dosis von 8 g/m² KOF über im Median 5 Zyklen (Batchelor et al., 2003; Holdhoff et al., 2014), im Gegensatz zu hier gegebenen 5 g/m² KOF (Median) über 2 Zyklen (Median).

In der Literatur wurde von einem Therapieversagen in/nach der Erstlinie in 35–60 % der Fälle berichtet (DeAngelis und Iwamoto, 2006), im vorliegenden Krankengut lag die bildmorphologisch nachgewiesene Therapieversagensrate bei 53,5 % (34,3 % mit Progress, 19,2 % mit Rezidiv). Publiziert wurden Rezidivraten nach CR von 36–64 % (Abrey et al., 2000b; Ferreri et al., 2003b; Jahnke et al., 2006; Kim et al., 2012), systemische Rezidivraten von 5–13 % (Abrey et al., 2000b; Jahnke et al., 2006; Provencher et al., 2011) und Rezidivraten nach über 5 Jahren von 4 % (Nayak et al., 2011). Von den 34 Patienten mit einer kompletten Remission im vorliegenden Krankengut rezidierten insgesamt 14 (41,2 %), 13 zentral und 1 systemisch (7 %). Ein Rezidiv ereignete sich erst nach über 5 Jahren (7 %). Somit kann man feststellen, dass die erhobenen Outcome-Parameter mit der Literatur übereinstimmen.

Das mediane Gesamtüberleben ab dem 1. Progress oder Rezidiv lag bei 9,7 Monaten und ist vergleichbar mit publizierten Werten von 3,5–14 Monaten (ab Rezidiv) (Reni et al., 1999; Jahnke et al., 2006; Langner-Lemercier et al., 2016).

5.8 Therapielinien 2–6

Die Anzahl sowohl retrospektiver als auch prospektiver Studien über Salvagetherapien beim PZNSL sind selten, sodass eine noch geringere Datenlage über die optimale Behandlung in diesen Fällen existiert. Aufgrund der hohen Rate an Neurotoxizität wird empfohlen, die Radiotherapie erst in der Progress- bzw. Rezidivsituation anzuwenden (Weller, 2014). Diese Vorgabe spiegelt sich im vorliegenden Patientenkollektiv gut wider, als dass eine GHB in der Erstlinie in 17,8 % der Fälle und in der Zweitlinie in 67,6 % der Fälle Therapiebestandteil war.

Mit reiner Bestrahlung wurden mediane OS von 10–16 Monaten und Ansprechraten von 74–79 % erreicht (Nguyen et al., 2005; Hottinger et al., 2007), mit Rituximab-haltiger-/Chemotherapie 6–14 Monate und 31–88 % (Arellano-Rodrigo et al., 2003; Enting et al., 2004; Reni et al., 2007; Choquet et al., 2012) und mit u.a. HD-Chemotherapie und ASZT 18,3 Monate und 46,5 % (Soussain et al., 2008). Die Ansprechraten in der vorliegenden Arbeit lag bei 59,4 %.

Auch hier gilt eine eingeschränkte Vergleichbarkeit aufgrund der verschiedenen Therapieprotokolle, sehr kleinen Studienpopulationen und heterogen verteilten Patientenzahlen mit Rezidiv oder primär refraktärer Therapie. Die Prognose bei initialem Progress ist schlechter als bei einem Rezidiv nach kompletter Remission und auch der Rezidivzeitpunkt wirkt sich auf das Outcome aus (je später, desto besser) (Reni et al., 1999).

Reni et al. publizierten ein medianes OS von 2 Monaten nach Erkennung eines Rezidivs, wenn keine weitere Therapie verabreicht wurde (Reni et al., 1999). Vergleicht man diese Zeit mit dem medianen OS nach dem ersten Progress bzw. Rezidiv im vorliegenden Krankengut von 9,7 Monaten (35 Patienten mit Zweitlinientherapie, 4 ohne) und dem medianen OS ab dem zweiten

Therapiebeginn von 9,2 Monaten, kann man ableiten, dass eine Salvagetherapie sinnvoll ist. Ein weiterer Indikator für die Effektivität ist die große Spanne zwischen dem medianen PFS der 1. Therapielinie und dem medianen OS der Gesamtgruppe (7,5 und 18,9 Monate), anhand dieser man vor dem Hintergrund der schlechten Prognose ohne erneute Therapie erkennen kann, dass Patienten weitere Behandlungsversuche angeboten werden sollten.

Knapp ein Drittel der Patienten mit einer Zweitlinie und 15 % bezogen auf die Gesamtgruppe erhielten eine Drittlinientherapie, in der sich die Ansprechraten mit 63,3 % sowie das mediane OS ab Therapiebeginn mit 10 Monaten positiv darstellen. Damit ist im Vergleich zur Vortherapie erneut eine gute Effektivität festzustellen, die im Trend sogar etwas günstiger ist. Die zwei Patienten mit weiteren Therapielinien profitierten mit einem Überleben von 14,7 Monaten und 9,5 Monaten ebenfalls.

5.9 Unerwünschte Nebenwirkungen

In 230 MTX-haltigen Chemotherapiezyklen kam es in 13,5 % der Fälle mindestens einmal zu einem verzögerten MTX-Abfall, in 8,7 % der Fälle wurde mindestens einmal ein intensivierter Folsäure-Rescue durchgeführt, in 7 % der Fälle erfolgte mindestens eine Dosisreduktion, in 6,5 % der Fälle kam es zu einem akuten Nierenversagen und in 12,1 % der Fälle wurde eine Mukositis festgestellt. Bei Jahnke et al. erfolgte in 619 HD-MTX-Zyklen in 12 % der Fälle mindestens eine Dosisreduktion, in 2 % der Fälle kam es mindestens einmal zu einem verzögerten MTX-Abfall (Jahnke et al., 2005), publizierte Raten von akutem Nierenversagen unter HD-MTX-Therapie liegen zwischen 4–17 % (Montemurro et al., 2007; Illerhaus et al., 2016). In über 80 Zyklen diagnostizierten Ng et al. in 3 % und 4 % der Fälle mindestens einmal eine Mukositis bzw. Dosisreduktion von HD-MTX aufgrund von eingeschränkter Nierenfunktion (Ng et al., 2000).

Eine Myelosuppression Grad 3 oder 4 wurde in der vorliegenden Arbeit in insgesamt 67 % der Fälle beobachtet, bei Abrey et al. lag die Rate bei 60 %, wobei hier alle Patienten mit MTX, Procarbazin und Vincristin chemotherapeutisch behandelt worden sind (Abrey et al., 2000b), während sie nach HD-Chemotherapie und ASZT bei 50–100 % liegen (Illerhaus et al., 2006, 2012). Unter HD-MTX-Mono bzw. HD-MTX- und Cytarabingabe wurden in 48–92 % hämatologische Grad 3 und 4 Komplikationen beobachtet (Batchelor et al., 2003; Ferreri et al., 2009).

In 2 von 2 Fällen kam es zu einer Infektion des Ommaya-Reservoirs, die in einem Fall antibiotisch in den Griff zu kriegen war. Hohe Infektionsraten werden auch in der Literatur zwischen 5–29 % beschrieben (Pels et al., 2003; Wang et al., 2006).

Eine Leukenzephalopathie wurde bei 26 % der Patienten im Therapieverlauf festgestellt. Allerdings wurde diese häufig durch externe Radiologen beschrieben, sodass das Korrelat bzgl. einer

klinisch fassbaren Neurotoxizität fehlte. Es konnte auch keine eindeutige Korrelation zu einer Radiotherapie festgestellt werden, weswegen aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit nicht mehr nachvollzogen werden konnte, ob es sich um Veränderungen im Rahmen einer Spätneurotoxizität handelte oder andere Ursachen Grund dafür waren.

Die Raten an therapiebedingten Todesfällen in der Literatur liegen zwischen 4–9 % und stammen überwiegend aus klinischen Studien (Pels et al., 2003; Ferreri et al., 2009; Illerhaus et al., 2012). Im vorliegenden Kollektiv verstarben 12,3 % an den Folgen der Therapie. Es ist allerdings davon auszugehen, dass Studienpatienten aufgrund der strikten Ein- und Ausschlusskriterien ein günstigeres Komorbiditätsprofil haben. Des Weiteren kommt hinzu, dass sich die therapiebedingte Todesrate in der vorliegenden Arbeit auf alle Therapielinien bezieht, während in der Literatur in der Regel nur über eine Erst- bzw. Zweitlinientherapie berichtet wird.

6 Zusammenfassung

Das primäre ZNS-Lymphom ist eine seltene und aggressive Tumorerkrankung mit einer normalerweise infausten Prognose. Aus der zwar steigenden, allerdings insgesamt niedrigen Inzidenz und der damit verbundenen schwierigen Studienlage resultiert, dass nach wie vor kein einheitlicher Therapiestandard für die Primär- sowie Rezidivsituation existiert.

Als Empfehlung für die Induktion gilt eine HD-MTX-basierte Chemotherapie und es wird diskutiert, ob eine Konsolidierung mit Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation oder einer Ganzhirnbestrahlung das Überleben verbessert. Die Herausforderung besteht darin, eine Therapie zu etablieren, die mit geringen Nebenwirkungen in einem palliativen Ansatz ein Langzeitüberleben induziert oder eine Kuration ermöglicht.

Anhand des progressionsfreien Überlebens und der Ansprechrate in der 1. Therapielinie sowie des Gesamtüberlebens konnte im vorliegenden Patientenkollektiv ein positiver Effekt durch eine Rituximab-haltige Therapie beobachtet werden. Das unterstützt die Annahme, dass Rituximab bei intravenöser Gabe die Blut-Hirn-Schranke passiert und wirksam in der Behandlung des primären ZNS-Lymphoms ist. Ebenso zeigte eine Hochdosis-Chemotherapie mit folgender autologer Stammzelltransplantation eine deutliche Verbesserung des Ansprechens und der Überlebenszeiten.

Als einziger unabhängiger prognostischer Faktor konnte der Allgemeinzustand festgestellt werden, während Alter, Serum-LDH-Wert, Liquor-Eiweiß-Wert und der Befall tiefer Hirnstrukturen keine unabhängigen Prognosefaktoren darstellten.

Das Nebenwirkungsprofil bezogen auf die gesamte Therapie liegt im Rahmen der in der Literatur publizierten Ergebnisse. Weiterhin kann aus den vorliegenden Daten abgeleitet werden, dass eine Rezidivtherapie sinnvoll ist und sie damit geeigneten Patienten angeboten werden sollte.

Limitationen der Arbeit sind der retrospektive, monozentrische Charakter, die zur besseren Auswertung vereinfachte Herangehensweise der Therapieoptionen und die dahinterstehende heterogene Therapie sowie das aufgrund der Seltenheit der Erkrankung kleine Patientenkollektiv. Allerdings ist es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, der geringen Datenlage und der Dynamik in Behandlungsoptionen wichtig, in klinischen Analysen hypothesengenerierende Schlussfolgerungen zu ziehen, die in klinischen Studien weitergehend überprüft werden müssen.

7 Literaturverzeichnis

Abrey LE (2009) Primary central nervous system lymphoma. *Current Opinion in Neurology* 22:675–680.

Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJM, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, Smith JR, Korfel A, Soussain C, DeAngelis LM, Neuwelt EA, O'Neill BP, Thiel E, Shenkier T, Graus F, van den Bent M, Seymour JF, Poortmans P, Armitage JO, Cavalli F (2005) Report of an International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. *JCO* 23:5034–5043.

Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, Yahalom J, Berkey B, Curran W, Schultz C, Leibel S, Nelson D, Mehta M, DeAngelis LM (2006) Primary Central Nervous System Lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Prognostic Model. *JCO* 24:5711–5715.

Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J (1998) Long-term survival in primary CNS lymphoma. *JCO* 16:859–863.

Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM (2000a) Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 18:3144–3150.

Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM (2000b) Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 18:3144–3150.

Adachi K, Yamaguchi F, Node Y, Kobayashi S, Takagi R, Teramoto A (2013) Neuroimaging of Primary Central Nervous System Lymphoma in Immunocompetent Patients: Comparison of Recent and Previous Findings. *J Nippon Med Sch* 80:174–183.

Adhikari N, Biswas A, Gogia A, Sahoo RK, Garg A, Nehra A, Sharma MC, Bhasker S, Singh M, Sreenivas V, Chawla R, Joshi G, Kumar L, Chander S (2018) A prospective phase II trial of response adapted whole brain radiotherapy after high dose methotrexate based chemotherapy in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma-analysis of acute toxicity profile and early clinical outcome. *J Neurooncol* 139:153–166.

Ambroise MM, Ghosh M, Mallikarjuna VS, Annapurneswari S, Kurian A, Chakravarthy R (2013) Primary Central Nervous System Lymphoma: A Clinicopathological and Cytomorphological Study from A Tertiary Care Centre in Chennai, India. *Asian Pacific J Cancer Prev* 14:727–731.

Arellano-Rodrigo E, López-Guillermo A, Bessell EM, Nomdedeu B, Montserrat E, Graus F (2003) Salvage treatment with etoposide (VP-16), ifosfamide and cytarabine (Ara-C) for patients with recurrent primary central nervous system lymphoma. *Eur J Haematol* 70:219–224.

Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, Guy G, Lapierre F (2000) Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 92:261–266.

Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossmann SA, Alavi J, New P, Hochberg F, Priet R (2003) Treatment of Primary CNS Lymphoma With Methotrexate and Deferred Radiotherapy: A Report of NABTT 96–07. *JCO* 21:1044–1049.

Batchelor T, Loeffler JS (2006) Primary CNS Lymphoma. *JCO* 24:1281–1288.

Baumgarten L, Illerhaus G, Korfel A, Schlegel U, Deckert M, Dreyling M (2018) The Diagnosis and Treatment of Primary CNS Lymphoma. *Dtsch Arztebl Int* 115:419–426.

Bellinzona M, Roser F, Ostertag H, Gaab RH, Saini M (2005) Surgical removal of primary central nervous system lymphomas (PCNSL) presenting as space occupying lesions: a series of 33 cases. *EJSO* 31:100–105.

Bessell EM, Graus F, Lopez-Guillermo A, Lewis SA, Villa S, Verger E, Petit J (2004) Primary non-Hodgkin's lymphoma of the CNS treated with CHOD/BVAM or BVAM chemotherapy before radiotherapy: long-term survival and prognostic factors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 59:501–508.

Birnbaum T, Stadler EA, von Baumgarten L, Straube A (2012) Rituximab significantly improves complete response rate in patients with primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 109:285–291.

Blay JY, Conroy T, Chevreau C, Thyss A, Quesnel N, Eghbali H, Bouabdallah R, Coiffier B, Wagner JP, Le Mevel A, Dramais-Marcel D, Baumelou E, Chauvin F, Biron P (1998) High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *JCO* 16:864–871.

Braaten KM, Betensky RA, Leval L de, Okada Y, Hochberg FH, Louis DN, Harris NL, Batchelor TT (2003) BCL-6 Expression Predicts Improved Survival in Patients with Primary Central Nervous System Lymphoma. *Clin Cancer Res* 9:1063–1069

Brück W, Brunn A, Klapper W, Kuhlmann T, Metz I, Paulus W, Deckert M (2013) Differenzialdiagnose lymphoider Infiltrate im Zentralnervensystem. *Pathologe* 34:186–197.

Burns DM, Crawford DH (2004) Epstein–Barr virus-specific cytotoxic T-lymphocytes for adoptive immunotherapy of post-transplant lymphoproliferative disease. *Blood Reviews* 18:193–209.

Camilleri-Broët S, Crinière E, Broët P, Delwail V, Mokhtari K, Moreau A, Kujas M, Raphaël M, Iraqi W, Sautès-Fridman C, Colombat P, Hoang-Xuan K, Martin A (2006) A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood* 107:190–196.

Camilleri-Broët S, Martin A, Moreau A, Angonin R, Hénin D, Gontier MF, Rousselet MC, Caulet-Maugendre S, Cuillière P, Lefrancq T, Mokhtari K, Morcos M, Broët P, Kujas M, Hauw JJ, Desablens B, Raphaël M (1998) Primary central nervous system lymphomas in 72 immunocompetent patients: pathologic findings and clinical correlations. *Groupe Ouest Est d'étude des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). Am J Clin Pathol* 110:607–612.

Capello D, Cerri M, Muti G, Berra E, Oreste P, Deambrogi C, Rossi D, Dotti G, Conconi A, Viganò M, Magrini U, Ippoliti G, Morra E, Gloghini A, Rambaldi A, Paulli M, Carbone A, Gaidano G (2003) Molecular histogenesis of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood* 102:3775–3785.

Cavaliere R, Petroni G, Lopes MB, Schiff D (2010) Primary Central Nervous System Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder. *Cancer* 116:863–870.

Chamberlain MC, Johnston SK (2010) High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 12:736–744.

Chamberlain MC, Kormanik PA, Barba D (1997) Complications associated with intraventricular chemotherapy in patients with leptomeningeal metastases. *J Neurosurg* 87:694–699.

Chan C-C, Buggage RR, Nussenblatt RB (2002) Intraocular lymphoma. *Current Opinion in Ophthalmology* 13:411–418.

Chan C-C, Wallace DJ (2004) Intraocular Lymphoma: Update on Diagnosis and Management. *Cancer Control* 11:285–295.

Choquet S, Weil D, Roos Xuan KH, Cassoux N, Merle-Beral H, Leblond V (2012) High Efficiency of ICE (Ifosfamide-Carboplatin-Etoposide) in Relapse/Refractory Primary Central-Nervous System and Intra-Ocular Non Hodgkin Lymphoma, After First Line Treatment Containing High Doses of Methotrexate and Cytarabine. A Monocentric Retrospective Study From 2010 to 2012 On 17 Cases. *Blood* 120:3664–3664.

- Ciacci J, Tellez C, VonRoenn J, Levy R (1999) Lymphoma of the Central Nervous System in AIDS. *Seminars in Neurology* 19:213–221.
- Cobbers JMIL, Wolter M, Reifenberger J, Ring GU, Jessen F, An HX, Niederacher D, Schmidt EE, Ichimura K, Floeth F, Kirsch L, Borchard F, Louis DN, Collins VP, Reifenberger G (1998) Frequent In activation of CDKN2A and Rare Mutation of TP53 in PCNSL. *Brain Pathology* 8:263–276.
- Corn BW, Donahue BR, Rosenstock JG, Cooper JS, Xie Y, Brandon AH, Hegde HH, Sherr DL, Fisher SA, Berson A, Han H, Wahab MA, Koprowski CD, Ruffer JE, Curran WJ (1997) Palliation of AIDS-related primary lymphoma of the brain: Observations from a multi-institutional database. *IJROBP* 38:601–605.
- Correa DD, Maron L, Harder H, Klein M, Armstrong CL, Calabrese P, Bromberg JEC, Abrey LE, Batchelor TT, Schiff D (2007) Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: literature review and assessment guidelines. *Ann Oncol* 18:1145–1151.
- Corry J, Smith JG, Wirth A, Quong G, Liew KH (1998) Primary central nervous system lymphoma: age and performance status are more important than treatment modality. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 41:615–620.
- Cox DR (1972) Regression Models and Life-Tables. *J Royal Stat Soc* 34:187–220.
- Da Broi M, Jahr G, Beiske K, Holte H, Meling TR (2018) Efficacy of the Nordic and the MSKCC chemotherapy protocols on the overall and progression-free survival in intracranial PCNSL. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 73:25–32.
- DeAngelis LM (2001) Primary central nervous system lymphomas. *Curr Treat Options Oncol* 2:309–318.
- DeAngelis LM, Iwamoto FM (2006) An Update on Therapy of Primary Central Nervous System Lymphoma. *Hematology* 2006:311–316.
- DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ (2002) Combination Chemotherapy and Radiotherapy for Primary Central Nervous System Lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *JCO* 20:4643–4648.
- DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT, Kher U (1992) Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 10:635–643.
- DeFilipp Z, Li S, El-Jawahri A, Armand P, Nayak L, Wang N, Batchelor TT, Chen YB (2017) High-dose chemotherapy with thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation for patients with primary central nervous system lymphoma in first complete remission. *Cancer* 123:3073–3079.
- Enblad G, Martinsson G, Baecklund E, Hesselager G, Sundström C, Amini RM, Hagberg H (2017) Population-based experience on primary central nervous system lymphoma 2000–2012: the incidence is increasing. *Acta Oncologica* 56:599–607.
- Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM, Abrey LE (2004) Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. *Neurology* 63:901–903.
- Ferreri AJ, Dell'oro S, Reni M, Foppoli M, Anzalone N, Govi S, Picozzi P, Truci G, Ponzoni M (2003a) Questions and answers in the management of primary central nervous system and ocular lymphomas. *J Haematol* 88:1063–1068.
- Ferreri AJM, Blay JY, Reni M, Pasini F, Gubkin A, Tirelli U, Calderoni A, Zucca E, Cortelazzo S, Chassagne C, Tinguely M, Borisch B, Berger F, Ponzoni M, Cavalli F (2002a) Relevance of intraocular involvement in the management of primary central nervous system lymphomas. *Ann Oncol* 13:531–538.

Ferreri AJM, Blay J-Y, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, Calderoni A, Rossi A, Vavassori V, Conconi A, Devizzi L, Berger F, Ponzoni M, Borisch B, Tinguely M, Cerati M, Milani M, Orvieto E, Sanchez J, Chevreau C, Dell'Oro S, Zucca E, Cavalli F (2003b) Prognostic Scoring System for Primary CNS Lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *JCO* 21:266–272.

Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, La Rosée P, Binder M, Fabbri A, Torri V, Minacapelli E, Falautano M, Ilariucci F, Ambrosetti A, Roth A, Hemmaway C, Johnson P, Linton KM, Pukrop T, Gørkløv JS, Balzarotti M, Hess G, Keller U, Stilgenbauer S, Panse J, Tucci A, Orsucci L, Pisani F, Levis A, Krause SW, Schmoll HJ, Hertenstein B, Rummel M, Smith J, Pfreundschuh M, Cabras G, Angrilli F, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, Finke J, Reni M, Cavalli F, Zucca E, Illerhaus G (2017) Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol* 4:e510–e523.

Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, Torri V, Fox CP, La Rosée P, Schorb E, Ambrosetti A, Roth A, Hemmaway C, Ferrari A, Linton KM, Rudà R, Binder M, Pukrop T, Balzarotti M, Fabbri A, Johnson P, Gørkløv JS, Hess G, Panse J, Pisani F, Tucci A, Stilgenbauer S, Hertenstein B, Keller U, Krause SW, Levis A, Schmoll HJ, Cavalli F, Finke J, Reni M, Zucca E, Illerhaus G (2016) Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol* 3:e217–e227.

Ferreri AJM, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, Cabras MG, Fabbri A, Corazzelli G, Ilariucci F, Rossi G, Soffietti R, Stelitano C, Vallisa D, Zaja F, Zoppegno L, Aondio GM, Avvisati G, Balzarotti M, Brandes AA, Fajardo J, Gomez H, Guarini A, Pinotti G, Rigacci L, Uhlmann C, Picozzi P, Vezzulli P, Ponzoni M, Zucca E, Caligaris-Cappio F, Cavalli F (2009) High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate vs. high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 374:1512–1520.

Ferreri AJM, Reni M, Pasini F, Calderoni A, Tirelli U, Pivnik A, Aondio GM, Ferrarese F, Gomez H, Ponzoni M, Borisch B, Berger F, Chassagne C, Iuzzolino P, Carbone A, Weis J, Pedrinis E, Motta T, Jouvett A, Barbui T, Cavalli F, Blay J-Y (2002b) A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 58:1513–1520.

Fine HA, Mayer RJ (1993) Primary Central Nervous System Lymphoma. *Annals of Internal Medicine* 119:1093–1104.

Fritsch K, Kasenda B, Hader C, Nikkhah G, Prinz M, Haug V, Haug S, Ihorst G, Finke J, Illerhaus G (2011) Immunochemotherapy with rituximab, methotrexate, procarbazine, and lomustine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly. *Ann Oncol* 22:2080–2085.

Furuse M, Nonoguchi N, Omura N, Shirahata M, Iwasaki K, Inui T, Kuroiwa T, Kuwabara H, Miyatake S-I (2017) Immunotherapy of Nivolumab with Dendritic Cell Vaccination Is Effective against Intractable Recurrent Primary Central Nervous System Lymphoma: A Case Report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 57:191–197.

Gabbai AA, Hochberg FH, Linggood RM, Bashir R, Hotleman K (1989) High-dose methotrexate for non-AIDS primary central nervous system lymphoma. Report of 13 cases. *J Neurosurg* 70:190–194.

Gates AE, Kaplan LD (2002) AIDS malignancies in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncology* 16:657–665; discussion 665, 668–670.

- Geppert M, Ostertag CB, Seitz G, Kiessling M (1990) Glucocorticoid therapy obscures the diagnosis of cerebral lymphoma. *Acta Neuropathol* 80:629–634.
- Gerstner ER, Carson KA, Grossman SA, Batchelor TT (2008) Long-term outcome in PCNSL patients treated with high-dose methotrexate and deferred radiation. *Neurology* 70:401–402.
- Gliemroth J, Kehler U, Gaebel C, Arnold H, Missler U (2003) Neuroradiological findings in primary cerebral lymphomas of non-AIDS patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 105:78–86.
- Gonzales JA, Chan C-C (2007) Biopsy techniques and yields in diagnosing primary intraocular lymphoma. *Int Ophthalmol* 27:241–250.
- Grimm SA, McCannel CA, Omuro AMP, Ferreri AJM, Blay J-Y, Neuwelt EA, Siegal T, Batchelor T, Jahnke K, Shenkier TN, Hall AJ, Graus F, Herrlinger U, Schiff D, Raizer J, Rubenstein J, Laperriere N, Thiel E, Doolittle N, Iwamoto FM, Abrey LE (2008) Primary CNS lymphoma with intraocular involvement. *Neurology* 71:1355–1360.
- Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, Schiff D, Hall AJ, Shenkier TN, Siegal T, Doolittle ND, Batchelor T, Herrlinger U, Neuwelt EA, Laperriere N, Chamberlain MC, Blay JY, Ferreri AJM, Omuro AMP, Thiel E, Abrey LE (2007) Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol* 18:1851–1855.
- Grommes C, DeAngelis LM (2017) Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol* 35:2410–2418.
- Grommes C, Rubenstein JL, DeAngelis LM, Ferreri AJM, Batchelor TT (2018) Comprehensive approach to diagnosis and treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 3:296–305.
- Guha-Thakurta N, Damek D, Pollack C, Hochberg FH (1999) Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma: response to therapy and quality of life of patients. *J Neurooncol* 43:259–268.
- Guzzetta M, Drexler S, Buonocore B, Donovan V (2015) Primary CNS T-Cell Lymphoma of the Spinal Cord: Case Report and Literature Review. *Lab Med* 46:159–163.
- Haldorsen IS, Aarseth JH, Hollender A, Larsen JL, Espeland A, Mella O (2004) Incidence, clinical features, treatment and outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway A ten-year national survey. *Acta Oncologica* 43:520–529.
- Haldorsen IS, Espeland A, Larsen JL, Mella O (2005) Diagnostic delay in primary central nervous system lymphoma. *Acta Oncologica* 44:728–734.
- Haldorsen IS, Kråkenes J, Krossnes BK, Mella O, Espeland A (2009) CT and MR Imaging Features of Primary Central Nervous System Lymphoma in Norway, 1989–2003. *American Journal of Neuroradiology* 30:744–751.
- Han CH, Batchelor TT (2017) Diagnosis and Management of Primary Central Nervous System Lymphoma. *Cancer* 123:4314–4324.
- Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, Müller-Hermelink HK, Campo E, Braziel RM, Jaffe ES, Pan Z, Farinha P, Smith LM, Falini B, Banham AH, Rosenwald A, Staudt LM, Connors JM, Armitage JO, Chan WC (2004) Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 103:275–282.
- Herrlinger U, Küker W, Uhl M, Blaicher HP, Karnath HO, Kanz L, Bamberg M, Weller M (2005) NOA-03 trial of high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma: Final report. *Ann Neurol* 57:843–847.

Herrlinger U, Plasswilm L, Deckert M, Küker W, Thiel E (2003) Primäre ZNS-Lymphome. *Der Onkologe* 9:739–745.

Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, Hottinger AF, Preusser M, Rudà R, Schlegel U, Siegal T, Soussain C, Abacioglu U, Cassoux N, Deckert M, Dirven CMF, Ferreri AJM, Graus F, Henriksson R, Herrlinger U, Taphoorn M, Soffietti R, Weller M (2015) Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol* 16:e322–e332.

Holdhoff M, Ambady P, Abdelaziz A, Sarai G, Bonekamp D, Blakeley J, Grossman SA, Ye X (2014) High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neurology* 83:235–239.

Hottinger AF, DeAngelis LM, Yahalom J, Abrey LE (2007) Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. *Neurology* 69:1178–1182.

Illerhaus G, Fritsch K, Egerer G, Lamprecht M, Bubnoff N, Wolf H-H, Dölken G, Stilgenbauer S, Panse J, Balabanov S, Hau P, Frickhofen N, Bentz M, Roeth A, Möhle R, Birnbaum T, Pfreundschuh M, Hader C, Ihorst G, Deckert M, Prinz M, Schorb E, Fricker H, Kasenda B, Finke J (2012) Sequential High Dose Immuno-Chemotherapy Followed by Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Patients with Untreated Primary Central Nervous System Lymphoma - a Multicentre Study by the Collaborative PCNSL Study Group Freiburg. *Blood* 120:302–302.

Illerhaus G, Kasenda B, Ihorst G, Egerer G, Lamprecht M, Keller U, Wolf, H-H, Hirt C, Stilgenbauer S, Binder M, Hau P, Edinger M, Frickhofen N, Bentz M, Möhle R, Röth A, Pfreundschuh M, Baumgarten L, Deckert M, Hader C, Fricker H, Valk E, Schorb E, Fritsch K, Finke J (2016) High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 3:e388–e397.

Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, Gутtenberger R, Ostertag C, Derigs G, Frickhofen N, Feuerhake F, Volk B, Finke J (2006) High-Dose Chemotherapy With Autologous Stem-Cell Transplantation and Hyperfractionated Radiotherapy As First-Line Treatment of Primary CNS Lymphoma. *JCO* 24:3865–3870.

Illerhaus G, Marks R, Müller F, Ihorst G, Feuerhake F, Deckert M, Ostertag C, Finke J (2009) High-dose methotrexate combined with procarbazine and CCNU for primary CNS lymphoma in the elderly: results of a prospective pilot and phase II study. *Ann Oncol* 20:319–325.

Illerhaus G, Müller F, Feuerhake F, Schäfer A-O, Ostertag C, Finke J (2008) High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica* 93:147–148.

Jahnke K, Korfel A, Martus P, Weller M, Herrlinger U, Schmittl A, Ficscher L, Thiel E (2005) High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Annals of Oncology* 16:445–449.

Jahnke K, Thiel E, Martus P, Herrlinger U, Weller M, Fischer L, Korfel A (2006) Relapse of primary central nervous system lymphoma: clinical features, outcome and prognostic factors. *J Neurooncol* 80:159–165.

Jahr G, Da Broi M, Holte H, Beiske K, Meling TR (2018) The role of surgery in intracranial PCNSL. *Neurosurg Rev* 41:1037–1044.

Jelacic J, Balint MT, Raicevic S, Illic R, Stanisavljevic D, Bila J, Antic D, Balint B, Andjelic B, Djurasinovic V, Sretenovic A, Vokovic V, Mihaljevic B (2016) The possible benefit from total tumour resection in primary diffuse large B-cell lymphoma of central nervous system – a one-decade single-centre experience. *Br J Neurosurg* 30:80–85.

- Jellinger K, Radaskiewicz TH, Slowik F (1975) Primary malignant lymphomas of the central nervous system in man. *Acta Neuropathol Suppl* 6:95–102.
- Jellinger KA, Paulus W (1995) Primary central nervous system lymphomas - new pathological developments. *Journal of Neuro-Oncology* 24:33–36.
- Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, Ward JW, Jaffe HW (1999) Effect of antiretroviral therapy on recent trends in selected cancers among HIV-infected persons. Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 21:11–17.
- Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *JASA* 53:457.
- Kasenda B, Ihorst G, Schroers R, Korfel A, Schmidt-Wolf I, Egerer G, Baumgarten L, Röth A, Bloehdorn J, Möhle R, Binder M, Keller U, Lamprecht M, Pfreundschuh M, Valk E, Fricker H, Schorb E, Fritsch K, Finke J, Illerhaus G (2017) High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support for relapsed or refractory primary CNS lymphoma: a prospective multicentre trial by the German Cooperative PCNSL study group. *Leukemia* 31:2623–2629.
- Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, Finke J, Illerhaus G (2012) Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma—a long-term follow-up study. *Ann Oncol* 23:2670–2675.
- Kassam S, Chernucha E, O'Neill A, Hemmaway C, Cummins T, Montoto S, Lennard A, Adams G, Linton K, McKay P, Davies D, Rowntree C, Easdale S, Eyre TA, Marcus R, Cwynarski K, Fox CP (2017) High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary central nervous system lymphoma: a multi-centre retrospective analysis from the United Kingdom. *Bone Marrow Transplantation* 52:1268–1272.
- Khan RB, Shi W, Thaler HT, DeAngelis LM, Abrey LE (2002) Is Intrathecal Methotrexate Necessary in the Treatment of Primary CNS Lymphoma? *J Neurooncol* 58:175–178.
- Kim JE, Yoon DH, Kim S, Lee DH, Kim JH, Yoon YH, Chi HS, Lee SW, Park C-S, Huh J, Suh C (2012) Relapse pattern and prognostic factors for patients with primary central nervous system lymphoma. *Korean J Hematol* 47:60–66.
- Kimura K, Usui Y, Goto H (2012) Clinical features and diagnostic significance of the intraocular fluid of 217 patients with intraocular lymphoma. *Jpn J Ophthalmol* 56:383–389.
- Kompetenznetz Maligne Lymphome (2019) Studien der KML-Studiengruppe. Verfügbar unter: <http://kml.clinicalsite.org/de/cat/523>. Abgerufen am 27.02.2019.
- Korfel A, Schlegel U (2013) Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Nature Reviews Neurology* 9:317–327.
- Korfel A, Thiel E, Martus P, Möhle R, Griesinger F, Rauch M, Roth A, Hertenstein B, Fischer T, Hundsberger T, Mergenthaler HG, Junghanss C, Birnbaum T, Fischer L, Jahnke K, Herrlinger U, Roth P, Bamberg M, Pietsch T, Weller M (2015) Randomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma. *Neurology* 84:1242–1248.
- Korfel A, Weller M, Martus P, Roth P, Klasen HA, Roeth A, Rauch M, Hertenstein B, Fischer T, Hundsberger T, Leithäuser M, Birnbaum T, Kirchen H, Mergenthaler H-G, Schubert J, Berdel W, Birkmann J, Hummer M, Thiel E, Fischer L (2012) Prognostic impact of meningeal dissemination in primary CNS lymphoma (PCNSL): experience from the G-PCNSL-SG1 trial. *Ann Oncol* 23:2374–2380.

- Kuitunen H, Tokola S, Siniluoto T, Isokangas M, Sonkajärvi E, Alahuhta S, Turpeenniemi-Hujanen T, Jantunen E, Nousianinen T, Vasala K, Kuittinen O (2017) Promising treatment results with blood brain barrier disruption (BBBD) based immunochemotherapy combined with autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *J Neurooncol* 131:293–300.
- Küker W, Herrlinger U, Grönewäller E, Rohrbach JM, Weller M (2002) Ocular manifestation of primary nervous system lymphoma: what can be expected from imaging? *J Neurol* 249:1713–1716.
- Küker W, Nägele T, Korfel A, Heckl S, Thiel E, Bamberg M, Weller M, Herrlinger U (2005) Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *Journal of Neuro-Oncology* 72:169–177.
- Langner-Lemercier S, Houillier C, Soussain C, Ghesquière H, Chinot O, Taillandier L, Soubeyran P, Lamy T, Morschhauser F, Benouaich-Amiel A, Ahle G, Moles-Moreau M-P, Moluçon-Chabrot C, Bourquard P, Damaj G, Jardin F, Larrieu D, Gyan E, Gressin R, Jaccard A, Choquet S, Brion A, Casanovas O, Colin P, Reman O, Tempescul A, Marolleau J-P, Fabbro M, Naudet F, Hoang-Xuan K, Houot R (2016) Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics, management, and outcome of 256 patients from the French LOC network. *Neuro Oncol* 18:1297–1303.
- Larocca LM, Capello D, Rinelli A, Nori S, Antinori A, Gloghini A, Cingolani A, Migliazza A, Saglio G, Camilleri-Broet S, Raphael M, Carbone A, Gaidano G (1998) The Molecular and Phenotypic Profile of Primary Central Nervous System Lymphoma Identifies Distinct Categories of the Disease and Is Consistent With Histogenetic Derivation From Germinal Center-Related B Cells. *Blood* 92:1011–1019.
- Latta S, Myint ZW, Jallad B, Hamdi T, Alhosaini MN, Kumar DV, Kheir F (2010) Primary central nervous system T-cell lymphoma in aids patients: case report and literature review. *Curr Oncol* 17:63–66.
- Lippens RJ, Winograd B (1988) Methotrexate concentration levels in the cerebrospinal fluid during high-dose methotrexate infusions: an unreliable prediction. *Pediatr Hematol Oncol* 5:115–124.
- Liu C-J, Lin C-H, Hong Y-C, Yang C-F, Yang H-C, Fay L-Y, Yeh C-M, Gau J-P, Yu Y-B, Chiou T-J, Liu J-H, Liu Y-C, Teng C-J (2017) A New Prognostic Scoring System to Predict Disease Progression and Mortality in Patients with Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma. *Blood* 130:2858–2858.
- Lossos C, Bayraktar S, Weinzierl E, Younes SF, Hosein PJ, Tibshirani RJ, Posthumus JS, DeAngelis LM, Raizer J, Schiff D, Abrey L, Natkunam Y, Lossos IS (2014) LMO2 and BCL6 are Associated with Improved Survival in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Br J Haematol* 165:640–648.
- Löw S, Han CH, Batchelor TT (2018) Primary central nervous system lymphoma. *Ther Adv Neurol Disord* 11:1–16.
- Mathew BS, Carson KA, Grossman SA (2006) Initial response to glucocorticoids. *Cancer* 106:383–387.
- Mendez JS, Ostrom QT, Gittleman H, Kruchko C, DeAngelis LM, Barnholtz-Sloan JS, Grommes C (2018) The elderly left behind—changes in survival trends of primary central nervous system lymphoma over the past 4 decades. *Neuro Oncol* 20:687–694.

Montemurro M, Kiefer T, Schüler F, Al-Ali HK, Wolf H-H, Herbst R, Haas A, Helke K, Theilig A, Lotze C, Hirt C, Niederwieser D, Schwenke M, Krüger WH, Dölken G (2007) Primary central nervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate, high-dose busulfan/thiotepa, autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hämato-Onkologie OSHO-53 phase II study. *Ann Oncol* 18:665–671.

Montesinos-Rongen M, Brunn A, Bentink S, Basso K, Lim WK, Klapper W, Schaller C, Reifenberger G, Rubenstein J, Wiestler OD, Spang R, Dalla-Favera R, Siebert R, Deckert M (2008) Gene expression profiling suggests primary central nervous system lymphomas to be derived from a late germinal center B cell. *Leukemia* 22:400–405.

Nagai H, Odawara T, Ajisawa A, Hagiwara S, Watanabe T, Uehira T, Uchimu H, Yotsumoto M, Miyakawa T, Watanabe A, Kambe T, Konishi M, Saito S, Takahama S, Tateyama M, Okada S (2010) Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. *European Journal of Haematology* 84:499–505.

Nayak L, Hedvat C, Rosenblum MK, Abrey LE, DeAngelis LM (2011) Late relapse in primary central nervous system lymphoma: clonal persistence. *Neuro-Oncology* 13:525–529.

Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, Mukundan S, Roemer MGM, Chapuy B, Armand P, Rodig SJ, Shipp MA (2017) PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood* 129:3071–3073.

Nelson DF, Martz KL, Bonner H, Nelson JS, Newall J, Kerman HD, Thomson JW, Murray KJ (1992) Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: Can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *IJROBP* 23:9–17.

Ng S, Rosenthal MA, Ashley D, Cher L (2000) High-dose methotrexate for primary CNS lymphoma in the elderly. *Neuro Oncol* 2:40–44.

Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, Hochberg FH, Batchelor TT, Loeffler JS (2005) Results of Whole-Brain Radiation As Salvage of Methotrexate Failure for Immunocompetent Patients With Primary CNS Lymphoma. *JCO* 23:1507–1513.

O'Brien P, Roos D, Pratt G, Liew K, Barton M, Poulsen M, Olver I, Trotter G (2000) Phase II Multicenter Study of Brief Single-Agent Methotrexate Followed by Irradiation in Primary CNS Lymphoma. *JCO* 18:519–519.

Olson JE, Janney CA, Rao RD, Cerhan JR, Kurtin PJ, Schiff D, Kaplan R, O'Neill BP (2002) The Continuing Increase in the Incidence of Primary Central Nervous System Non-Hodgkin Lymphoma. *Cancer* 95:1504–1510.

Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, Moskowitz CH, Matasar MJ, Kaley TJ, Gavrilovic IT, Nolan C, Pentsova E, Grommes CC, Panageas KS, Baser RE, Faivre G, Abrey LE, Sauter CS (2015) R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood* 125:1403–1410.

Omuro AMP, Ben-Porat LS, Panageas KS, Kim AK, Correa DD, Yahalom J, DeAngelis LM, Abrey LE (2005) Delayed Neurotoxicity in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Arch Neurol* 62:1595–1600.

Ono K, Arimoto H, Wada K, Takahara T, Shirotani T, Shimizu A, Sakai Y, Matsukuma S, Hatanaka K, Inohara T (2004) Multicentric Involvement of Non-Hodgkin's Lymphoma in the Central Nervous System and Testis. *Neurol Med Chir* 44:493–496.

Pels H, Juergens A, Glasmacher A, Schulz H, Engert A, Linnebank M, Schackert G, Reichmann H, Kroschinsky F, Vogt-Schaden M, Egerer G, Bode U, Schaller C, Lamprecht M, Hau P, Deckert M, Flimmers R, Bangard C, Schmidt-Wolf IGH, Schlegel U (2009) Early relapses in primary CNS lymphoma after response to polychemotherapy without intraventricular treatment: results of a phase II study. *J Neurooncol* 91:299–305.

Pels H, Montesinos-Rongen M, Schaller C, Schlegel U, Schmidt-Wolf IGH, Wiestler OD, Deckert M (2005) VH gene analysis of primary CNS lymphomas. *Journal of the Neurological Sciences* 228:143–147.

Pels H, Schlegel U (2006) Primary central nervous system lymphoma. *Curr Treat Options Neurol* 8:346–357.

Pels H, Schmidt-Wolf IGH, Glasmacher A, Schulz H, Engert A, Diehl V, Zellner A, Schackert G, Reichmann H, Kroschinsky F, Vogt-Schaden M, Egerer G, Bode U, Schaller C, Deckert M, Fimmers R, Helmstaedter C, Atasoy A, Klockgether T, Schlegel U (2003) Primary Central Nervous System Lymphoma: Results of a Pilot and Phase II Study of Systemic and Intraventricular Chemotherapy With Deferred Radiotherapy. *JCO* 21:4489–4495.

Pirotte B, Levivier M, Goldman S, Brucher J-M, Brotchi J, Hildebrand J (1997) Glucocorticoid-induced long-term remission in primary cerebral lymphoma: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 32:63–69.

Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, Grossmann SA, Lesser GJ, Nabors LB, Chon B, Batchelor TT (2004) Treatment of Relapsed Central Nervous System Lymphoma with High-Dose Methotrexate. *Clin Cancer Res* 10:5643–5646.

Ponzoni M, Berger F, Chassagne-Clement C, Tinguely M, Jouvet A, Ferreri AJM, Dell'Oro S, Terreni MR, Doglioni C, Weis J, Cerati M, Milani M, Iuzzolino P, Motta T, Carbone A, Pedrinis E, Sanchez J, Blay J-Y, Reni M, Conconi A, Bertoni F, Zucca E, Cavalli F, Borisch B (2007) Reactive perivascular T-cell infiltrate predicts survival in primary central nervous system B-cell lymphomas. *British Journal of Haematology* 138:316–323.

Provencher S, Ferlay C, Alaoui-Slimani K, Devidas A, Lepretre S, Prijck B, Sebban C, Fouchardiere A, Chassagne-Clement C, Ketterer N, Thyss A, Delannoy A, Tilly H, Biron P, Blay J-Y, Ghesquière H (2011) Clinical characteristics and outcome of isolated extracerebral relapses of primary central nervous system lymphoma: a case series. *Hematological Oncology* 29:10–16.

Reni M, Ferreri AJ, Garancini MP, Villa E (1997) Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: results of a critical review of the literature. *Ann Oncol* 8:227–234.

Reni M, Ferreri AJM, Villa E (1999) Second-line treatment for primary central nervous system lymphoma. *Br J Cancer* 79:530–534.

Reni M, Zaja F, Mason W, Perry J, Mazza E, Spina M, Bordonaro R, Ilariucci F, Faedi M, Corazzelli G, Manno P, Franceschi E, Pace A, Candela M, Abbadessa A, Stelitano C, Latte G, Ferreri AJM (2007) Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. *Br J Cancer* 96:864–867.

Rio MS del, Rousseau A, Soussain C, Ricard D, Hoang-Xuan K (2009) Primary CNS Lymphoma in Immunocompetent Patients. *The Oncologist* 14:526–539.

Roth P, Martus P, Kiewe P, Möhle R, Klasen H, Rauch M, Röth A, Kaun S, Thiel E, Korfel A, Weller M (2012) Outcome of elderly patients with primary CNS lymphoma in the G-PCNSL-SG-1 trial. *Neurology* 79:890–896.

Rubenstein J, Ferreri AJM, Pittaluga S (2008) Primary lymphoma of the central nervous system: epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment. *Leuk Lymphoma* 49:43–51.

Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, Shen A, Karch J, Wang E, Issa S, Damon L, Prados M, McDermott M, O'Brien J, Haqq C, Shuman M (2007) Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 25:1350–1356.

Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung S-H, Nakashima MO, Grant B, Cheson BD, Kaplan LD (2013) Intensive Chemotherapy and Immunotherapy in Patients With Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *JCO* 31:3061–3068.

Schabet M (1999) Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 43:199–201.

Schemper M, Smith TL (1996) A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Controlled Clinical Trials* 17:343–346.

Schlegel U, Schmidt-Wolf IGH, Deckert M (2000) Primary CNS lymphoma: clinical presentation, pathological classification, molecular pathogenesis and treatment. *J Neurol Sci* 181:1–12.

Schorb S, Fox C, Fritsch K, Isbell L, Neubauer N, Tzalavras A, Witherall R, Choquet C, Kuittinen K, De-Silva D, Cwynarski C, Houillier C, Hoang-Xuan K, Tuitou V, Cassoux C, Marolleau J-P, Tamburini J, Houot R, Delwail V, Illerhaus G, Soussain C, Kasenda B (2017) High-dose thiotepa-based chemotherapy with autologous stem cell support in elderly patients with primary central nervous system lymphoma: a European retrospective study. *Bone Marrow Transplantation* 52:1113–1119.

Schroers R, Baraniskin A, Heute C, Vorgerd M, Brunn A, Kuhnhen J, Kowoll A, Alekseyev A, Schmiegel W, Schlegel U, Deckert M, Pels H (2010) Diagnosis of leptomeningeal disease in diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system by flow cytometry and cytopathology. *Eur J Haematology* 85:520–528.

Schultz C, Scott C, Sherman W, Donahue B, Fields J, Murray K, Fisher B, Abrams R, Meis-Kindblom J (1996) Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. *JCO* 14:556–564.

Sharma MC, Gupta RK, Kaushal S, Suri V, Sarkar C, Singh M, Kale SS, Sahoo RK, Kumar L, Raina V (2016) A clinicopathological study of primary central nervous system lymphomas & their association with Epstein-Barr virus. *Indian J Med Res* 143:605–615.

Shenkier TN, Blay J-Y, O'Neill BP, Poortmans P, Thiel E, Jahnke K, Abrey LE, Neuwelt E, Tsang R, Batchelor T, Harris N, Ferreri AJM, Ponzoni M, O'Brien P, Rubenstein J, Connors JM (2005) Primary CNS Lymphoma of T-Cell Origin: A Descriptive Analysis From the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group. *JCO* 23:2233–2239.

Shibamoto Y (2013) Radiation Therapy for Primary Central Nervous System Lymphoma. *Oncol Rev* 7:27–33.

Shibamoto Y, Ogino H, Hasegawa M, Suzuki K, Nishio M, Fujii T, Kato E, Ishihara S-I, Sougawa M, Kenjo M, Kawamura T, Hayabuchi N (2005) Results of radiation monotherapy for primary central nervous system lymphoma in the 1990s. *IJROBP* 62:809–813.

Shiels MS, Pfeiffer RM, Besson C, Clarke CA, Morton LM, Nogueira L, Pawlish K, Yanik EL, Suneja G, Engels EA (2016) Trends in Primary Central Nervous System Lymphoma Incidence and Survival in the U.S. *Br J Haematol* 174:417–424.

Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Fourme E, Choquet S, Witz F, Casasnovas O, Dupriez B, Souleau B, Taksin A-L, Gisselbrecht C, Jaccard A, Omuro A, Sanson M, Janvier M, Kolb B, Zini J-

M, Leblond V (2008) Intensive Chemotherapy Followed by Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Refractory and Recurrent Primary CNS and Intraocular Lymphoma: Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire. *JCO* 26:2512–2518.

Swinnen LJ, O'Neill A, Imus PH, Gujar S, Schiff D, Kleinberg LR, Advani RH, Dunbar EM, Moore D, Grossmann SA (2017) Phase II study of rituximab given in conjunction with standard chemotherapy in primary central nervous system lymphoma (PCNSL): a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E1F05). *Oncotarget* 9:766–773.

Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, Röth A, Hertenstein B, Toll T, Hundsberger T, Mergenthaler H-G, Leithäuser M, Birnbaum T, Fischer L, Jahnke K, Herrlinger U, Plasswilm L, Nägele T, Pietsch T, Bamberg M, Weller M (2010) High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 11:1036–1047.

Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ (2011) Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *British Journal of Cancer* 105:1414–1418.

Wang S, Zhang W, Lian W, Wu Y, Zou N, Zhu T, Zhou D, Xu Y, Shen T, Zhao Y (2006) Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma with a Combination of Intraventricular Administration of Rituximab and Systemic Chemotherapy. *Blood* 108:4695–4695.

Weller M (2014) The vanishing role of whole brain radiotherapy for primary central nervous system lymphoma. *Neuro Oncol* 16:1035–1036.

Weller M, Martus P, Roth P, Thiel E, Korfel A (2012) Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol* 14:1481–1484.

Wieduwilt MJ, Valles F, Issa S, Behler CM, Hwang J, McDermott M, Treseler P, O'Brien J, Shuman MA, Cha S, Damon LE, Rubenstein JL (2012) Immunochemotherapy with Intensive Consolidation for Primary CNS Lymphoma: A Pilot Study and Prognostic Assessment by Diffusion-Weighted MRI. *Clin Cancer Res* 18:1146–1155.

Xie H, Dahiya S, Murphy ES, Chao ST, Suh JH, Stevens GHJ, Peereboom DM, Ahluwalia MS (2013) Primary Central Nervous System Lymphoma in the Elderly: The Cleveland Clinic Experience. *Anticancer Res* 33:3251–3258.

Zhang D, Hu L-B, Henning TD, Ravarani EM, Zou L-G, Feng X-Y, Wang W-X, Wen L (2010) MRI Findings of Primary CNS Lymphoma in 26 Immunocompetent Patients. *Korean J Radiol* 11:269–277.

8 Thesen

1. Es handelte sich um eine monozentrische Analyse von 73 Patienten mit einem PZNSL, die zwischen 1999 und 2018 im Universitätsklinikum Halle (Saale) behandelt und retrospektiv in Bezug auf Diagnosekriterien, prognostische Faktoren, Therapie, Outcome und Nebenwirkungen analysiert wurden.
2. 37 der Patienten waren männlich und 36 weiblich, mit einem medianen Alter von 63 Jahren.
3. Im gesamten Verlauf erhielten 67 Patienten eine MTX-basierte Chemotherapie, 46 Patienten eine Rituximab-haltige Therapie, 43 Patienten eine Ganzhirnbestrahlung und 16 Patienten eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation.
4. Das mediane Gesamtüberleben der 73 Patienten lag bei 18,9 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben in der ersten Therapielinie bei 7,5 Monaten.
5. Ein Karnofsky-Index unter 70 % wirkte sich negativ auf das progressionsfreie Überleben in Therapielinie 1 sowie das Gesamtüberleben aus.
6. Eine Rituximab-haltige Therapie hatte einen positiven Einfluss auf das progressionsfreie Überleben und die Ansprechrate in der ersten Therapielinie sowie auf das Gesamtüberleben.
7. Eine Konsolidierung mit Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation hatte einen positiven Effekt auf das progressionsfreie Überleben und die Ansprechrate in der ersten Therapielinie sowie auf das Gesamtüberleben. 7 der Patienten lebten über 5 Jahre rezidivfrei.
8. Die Therapielinien 2 und 3 zeigten unabhängig ihres Regimes eine Effektivität bezüglich des Ansprechens und des Gesamtüberlebens.

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Ort, Datum

Unterschrift

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Dissertation unternommen zu haben. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Persönlich Daten

Name: Anna Martha Helene Schütte
Geburtsdatum und -ort: 25.10.1991 in Halle (Saale)
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Berufsausbildung

seit 2019 Assistenzärztin in der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere
Medizin I des Universitätsklinikums Halle (Saale)

Studium

2018–2019 Promotionsstudium an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2017–2018 Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Halle (Saale) und 3. Abschnitt
der Ärztlichen Prüfung an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
2014–2017 Klinisches Studium und 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2011–2014 Vorklinisches Studium und 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Freiwilliges Soziales Jahr

2010–2011 Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara Halle

Schulische Ausbildung

2002–2010 Elisabeth-Gymnasium Halle
2007–2008 Aurora Highschool, Missouri, USA
1998–2002 Grundschule Albrecht Dürer, Halle

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Karin Jordan für die Vergabe des Promotionsthemas, für die angenehme Betreuung trotz der großen Entfernung und für die inspirierenden Diskussionen.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Andreas Wienke bedanken, der mir mit seiner statistischen Beratung außerordentlich geholfen hat.

Bei Herrn PD Lutz Müller und Herrn Dr. Thomas Weber bedanke ich mich ebenfalls für die Unterstützung hier vor Ort.

Bei den Sekretärinnen Susanne Zielke, Sabine Leysring, Kirstin Lauer und Kerstin Bernerth möchte ich mich dafür bedanken, dass sie mir bei der Beschaffung von Akten jederzeit behilflich waren.

Bei Frau Prof. Mascha Binder bedanke ich mich für die Möglichkeit, in ihrer Klinik zu promovieren.

Mein Dank gilt ebenfalls meiner Familie, die mich immer unterstützt hat.