

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

Outcome von Patienten mit primärem ZNS-Lymphom (PCNSL) unter primärer
Chemotherapie mit Methotrexat + Ifosfamid (MTX/IFO) versus MTX/IFO + Rituximab
(R-MTX/IFO) unter Verzicht auf eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elisabeth Anne Stadler
aus Zwiesel
2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Straube
Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Susanne Sehlen
Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Tobias Birnbaum
Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung: 28.11.2013

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis	Seite
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	5
Verzeichnis der verwendeten Tabellen	6
Verzeichnis der verwendeten Abbildungen	6
 1. Einleitung	
1.1 Definition	7
1.2 Biologie und Pathogenese	7
1.3 Epidemiologie	9
1.4 Lokalisation und Klinik	9
1.5 Diagnostik	10
1.6 Prognostische Faktoren	11
1.7 Therapie	12
1.8 Rituximab als neue Therapieoption	15
 2. Zielsetzung	17
 3. Patienten und Methoden	
3.1 Patientenkollektiv	18
3.2 Therapie	20
3.3 Studienablauf	21
3.4 Definition des Therapieansprechens	23
3.5 Toxizität	24
3.6 Definition der Verlaufskriterien	25
3.7 Nachverfolgung	26
3.8 Datengewinnung	26
3.9 Statistik	27
 4. Ergebnisse	
4.1 Patientencharakteristika und Prognosefaktoren	28
4.2 Therapieverlauf	30
4.3 Therapieansprechen	32
4.4 Toxizität	36
 5. Diskussion	38
 6. Zusammenfassung	44
 7. Literaturverzeichnis	46

Liste der verwendeten Abkürzungen

ABC	Activated B-cell-like
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
Ara-C	Cytosinarabinosid
BCNU	Bis-Chlorethyl-NitrosoUrea = Carmustin
CHOP	Cyclophospamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon
CR	Komplette Remission
CT	Computertomographie
DLBCL	Extrazerebrale B-Zell-Lymphome vom diffus-großzelligen Typ
EBV	Ebstein-Barr-Virus
EFS	Event free survival/Ereignisfreies Überleben
FDG-PET	Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
GCB	Germinal Center B-cell-like
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
G-PCNSL-SG	Deutsche Studiengruppe Primäre ZNS-Lymphome
Gy	Gray
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HD	Hochdosis
HIV	Humanes Immunodefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
IELSG	International Extranodal Lymphoma Study Group
IFO	Ifosfamid
IgH	schwere Immunglobulinketten
IPCG	International Group for Primary CNS Lymphoma
i.v.	intravenös
JÜR	Jahres-Überlebensrate
KOF	Körperoberfläche
KPS	Karnofsky Performance Status
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Memorial-Sloane-Kettering-Cancer-Center
MTX	Methotrexat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NOA	Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft
OS	Gesamtüberleben
p	p-Wert
PCNSL	Primäres ZNS-Lymphom
PCR	Polymerase-Chain-Reaction
PD	Progressive Disease/Progrediente Tumorerkrankung
PFS-6	Progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten
PR	Partielle Remission
R	Rituximab
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon
SD	Stable Disease/Stabiler Verlauf
TTF	Time to Treatment Failure/Zeit bis zum Therapieversagen
uCR	Komplette Remission "unconfirmed"
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Liste der verwendeten Tabellen

- Tabelle 1:** Patientencharakteristika der Kontroll-Gruppe
Tabelle 2: Patientencharakteristika der Rituximab-Gruppe
Tabelle 3: Therapieschema
Tabelle 4: Staging-Befunde der Kontroll-Gruppe
Tabelle 5: Staging-Befunde der Rituximab-Gruppe
Tabelle 6: Auszug aus der WHO-Empfehlung für die Graduierung akuter und subakuter Toxizität
Tabelle 7: Vergleich der Patientencharakteristika und Prognosefaktoren beider Gruppen
Tabelle 8: Therapieverlauf der Kontroll-Gruppe
Tabelle 9: Therapieverlauf der Rituximab-Gruppe
Tabelle 10: Vergleich des Therapieansprechens beider Gruppen
Tabelle 11: Vergleich der Toxizität beider Gruppen

Liste der verwendeten Abbildungen

- Abbildung 1:** Studienablauf
Abbildung 2: Diagramm zur MSKCC Prognose-Score Verteilung in der Kontroll-Gruppe
Abbildung 3: Diagramm zur MSKCC Prognose-Score Verteilung in der Rituximab-Gruppe
Abbildung 4: Diagramm zum Vergleich der CR/uCR als bestes Therapieansprechen und der PFS-6
Abbildung 5: Graphische Darstellung der Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) beider Gruppen
Abbildung 6: Graphische Darstellung des progressionsfreien Überlebens (PFS) beider Gruppen
Abbildung 7: Graphische Darstellung des Gesamtüberlebens (OS) beider Gruppen
Abbildung 8: Diagramm zum Vergleich der Hämatotoxizität

1. Einleitung

1.1 Definition

Beim primären Lymphom des zentralen Nervensystems (PCNSL) handelt es sich um ein extranodales Non-Hodgkin-Lymphom, welches sich primär und ausschließlich im Gehirn, im Rückenmark, an den Hirnhäuten und/oder in den Augen manifestiert. Eine Lokalisation außerhalb des ZNS stellt ein Ausschlusskriterium für ein PCNSL dar [1, 2].

1.2 Biologie und Pathogenese

Bei den primären ZNS-Lymphomen handelt es sich zu ca. 95% um diffus großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL) [3]. T-Zell-Lymphome hingegen liegen lediglich in 2-5% der Fälle vor [4]. Hinsichtlich der klinischen Symptomatik und der Prognose scheinen sich beide Erscheinungsformen ähnlich zu sein [5]. Typisch für das PCNSL ist ein angiozentrisches Wachstumsmuster mit Gruppierung von Tumorzellen entlang zerebraler Gefäße [6]. Eine Nekrose kann vorkommen [2].

Die genaue Entstehung des PCNSL ist unbekannt. Normalerweise ist das zentrale Nervensystem frei von lymphatischem Gewebe. Es ist unklar, ob neoplastisch transformierte Zellen ins ZNS einwandern oder ob die maligne Transformation im ZNS stattfindet [7]. Bei immunsupprimierten Patienten gelingt fast immer der Nachweis einer Infektion der Tumorzellen mit Epstein-Barr-Virus (EBV). Latent EBV-infizierte Lymphomvorläuferzellen scheinen durch Immunsuppression und die dadurch hervorgerufene verminderte Anzahl der kontrollierenden T-Suppressorzellen proliferieren und sich zu einem Neoplasma entwickeln zu können [8]. Dieser Pathomechanismus konnte bei immunkompetenten Patienten jedoch nicht gezeigt werden und ein Zusammenhang mit einer EBV-Infektion in diesem Patientenkollektiv scheint nicht zu existieren.

Morphologisch besteht kein Unterschied zwischen dem PCNSL und einem systemischen DLBCL [7]. PCNSL-Lymphozyten tragen die B-Zell-Antigene CD19, CD20 und CD79a und haben hohe mitotische Aktivität [2]. Die in immunhistochemischen Analysen nachgewiesene Expression von BCL-6 lässt darauf schließen, dass es sich beim PCNSL hauptsächlich um B-Lymphozyten des Keimzentrums handelt [9]. Dafür spricht auch die extreme Häufung von somatischen Mutationen in klonal rearrangierten Immunglobulin-Genen und mehreren Onkogenen

[10]. Die Expression von MUM-1 weist auf aktivierte B-Zellen hin [11]. Das PCNSL zeigt folglich molekulare Merkmale, die sowohl für das Germinal Center B-cell (GCB)-like, als auch für das activated B-cell (ABC)-like DLBCL charakteristisch sind [12].

Einige molekulare Ereignisse, die für die Entstehung eines PCNSL verantwortlich sein könnten, sind bekannt. So konnte eine hohe Rate somatischer Mutationen in mehreren Proto-Onkogenen, wie dem Pim-1, RhoH/TTF und c-MYC [10, 13, 14], und in Tumor-Suppressor-Genen aufgedeckt werden. Bei über zwei Dritteln der von Nakamura et al. untersuchten PCNSL-Proben konnte eine Deletion auf Chromosom 6q22-23 nachgewiesen werden. Es wird vermutet, dass diese Region das PTPRK-Gen, ein Tumor-Suppressor-Gen, enthält. Diesem Gen wird eine entscheidende Rolle bei der Tumorgenese zugeschrieben, da es an der Regulation von Zellkontakt- und Adhäsion beteiligt ist. Bei Dreiviertel der untersuchten PCNSL-Patienten konnte ein Verlust des vom PTPRK-Gens kodierten Proteins, welches zur Enzymfamilie der Tyrosin-Phosphatasen gehört, festgestellt werden [15].

Eine okkulte subklinische systemische Manifestation eines PCNSL bei Diagnosestellung - trotz negativem Befund des Routine-Stagings zum Ausschluss einer extrazerebralen Beteiligung - wurde von Jahnke et al. mit Hilfe eines IgH Polymerase-Chain-Reaction-(PCR)-basierten Detektionssystems entdeckt. Untersucht wurden Blut, Knochenmark und Tumorgewebe auf klonale Rearrangements der schweren Immunglobulinketten (IgH). Bei zwei von 24 getesteten Patienten-Proben zeigten sich in allen drei Geweben identische PCR-Amplifikate, wodurch das Vorliegen derselben Tumorzellpopulation im ZNS und extrazerebral eindeutig belegt wurde [16].

Im Vergleich zum extrazerebralen DLBCL manifestiert sich das PCNSL ausschließlich im ZNS und weist eine nur geringe Rate an extrazerebralen Rezidiven auf. Für das ZNS-Homing der PCNSL-Zellen werden Chemokin-Rezeptoren (CXCR4, CXCR5 und CCR7) verantwortlich gemacht. Dabei ist die rein intrazelluläre Expression dieser Rezeptoren bei gleichzeitiger Abwesenheit an der Zellmembran für das geringere Metastasierungspotential entscheidend. Systemische B-Zell-Lymphome besitzen diese Chemokin-Rezeptoren intrazellulär und an der Zellmembran [17].

Ob die schlechtere Prognose des PCNSL im Vergleich zum extrazerebralen DLBCL an der immunprivilegierten Lokalisation des ZNS oder einem aggressiveren biologischen Verhalten liegt, ist weiterhin unklar [7].

Veränderungen am Proto-Onkogen BCL-6 scheinen mit einer besseren Prognose assoziiert zu sein. Bei BCL-6-Expression ist sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben länger [18].

Beim DLBCL wurden zwei prognostisch unterschiedliche Subtypen definiert: Das GCB-like und das ABC bzw. non-GCB-like DLCBL. Ersteres hat eine bessere Prognose [19]. Eine Übertragung dieser Subtypen auf das PCNSL wurde bisher nicht etabliert und scheint schwierig zu sein, da das PCNSL Genexpressionsanalysen zufolge Merkmale beider Subtypen aufweist [20, 21].

1.3 Epidemiologie

Die Inzidenz des PCNSL lag in den Jahren 1990 bis 1994 bei ungefähr 0,43/100000 [22], wobei die Neuerkrankungsrate, besonders bei immunkompetenten Patienten, in den letzten zwei Jahrzehnten stetig zugenommen hat [23]. Dieses Phänomen ist laut Olson et al. allerdings nicht nur auf die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten zurückzuführen. Bei immunsupprimierten Patienten scheint auch die gestiegene Anzahl der Organtransplantationen keinen Einfluss auf die Zunahme der Neuerkrankungsrate zu haben [24]. Der Anteil des PCNSL an allen primären Hirntumoren beträgt 3-5%, an Non-Hodgkin-Lymphomen bis zu einem Prozent [7]. Mit einem Verhältnis von 1,5:1 sind Männer häufiger betroffen als Frauen und der Erkrankungsgipfel bei immunkompetenten Patienten liegt im Alter zwischen 60 und 70 Jahren, wobei prinzipiell alle Altersklassen erkranken können [25]. Ein Einfluss des ethnischen Hintergrundes auf die Inzidenz ist nicht bekannt. Risikofaktoren für ein PCNSL, abgesehen von Immunschwäche, sind nicht ausreichend erforscht. Besonders AIDS/HIV-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für ein PCNSL. Mit Einführung der hochaktiven antiretroviralnen Therapie (HAART) konnte die Erkrankungswahrscheinlichkeit jedoch deutlich gesenkt werden [26].

1.4 Lokalisation und Klinik

PCNSL manifestieren sich meist als parenchymatöse Raumforderung, deren Lokalisation sich in über 60% der Fälle supratentoriell befindet [27] und dort gewöhnlich im periventrikulären Bereich, im Corpus Callosum oder in den Basalganglien [6]. PCNSL treten uni- oder multilokulär auf und verursachen eine Vielzahl klinischer Symptome.

Anfangs ist die Symptomatik unspezifisch mit Zeichen von fokalen motorischen und sensorischen Defiziten bei über 50% der Erkrankten. Oft sind Hirndruckzeichen vorhanden, wie Kopfschmerzen in 56%, Übelkeit in 35%, Erbrechen in 11% und ein Papillenödem in 32% [28]. Bei Befall des Frontallappens, können Verhaltens- und Persönlichkeitsveränderungen sowie Verwirrtheit auftreten [6]. Dies ist besonders bei älteren Patienten zu beobachten [7]. Weniger häufig im Vergleich zu anderen Hirntumoren werden die Erkrankten durch epileptische Anfälle symptomatisch [6]. Ein Augenbefall (Glaskörper, Chorioretina, Sehnerv) wird in 5–20% diagnostiziert [6], wobei davon zu 80% beide Augen betroffen sind [29]; selten kann auch der Glaskörper isoliert befallen sein. Die Patienten klagen hauptsächlich über Verschwommensehen und Gesichtsfeldeinschränkungen, bedingt durch eine Uveitis, welche auf eine übliche ophthalmologische Therapie nicht anspricht [6]. Ein Befall der Leptomeningen kann in 20% liquordiagnostisch festgestellt werden [30].

1.5 Diagnostik

Das sensitivste radiologische Verfahren bei Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen eines PCNSL ist die Magnetresonanztomographie des Gehirns. Im T1-gewichteten Bild zeigen sich uni- oder multifokale signalhypo- oder isointense Läsionen mit starker Kontrastmittelanreicherung nach Gadolinium-Gabe. Signalhyperintense Raumforderungen mit perifokalem Ödem findet man in der T2-gewichteten Aufnahme. In mindestens der Hälfte der Fälle haben die Tumoren Kontakt zu den Hirnhäuten und in 10-20% zeigen die Hirnhäute Kontrastmittel-Enhancement [27]. Recht typisch ist auch eine leichte Signalanhebung in den Diffusionssequenzen als Hinweis eines zellreichen Tumors. Ist die MRT nicht möglich oder kontraindiziert, so stellt die Computertomographie mit Kontrastmittelgabe die bildgebende Alternative dar. Bei immunkompetenten Patienten findet man sowohl im MRT als auch im CT ein homogenes Kontrastmittel-Enhancement [31], während bei immunsupprimierten Patienten regelmäßig eine ringförmige Kontrastmittelaufnahme aufgrund einer zentralen Nekrose zu sehen ist [27].

Liegen PCNSL-verdächtige Läsionen in den radiologischen Aufnahmen vor, wird die Diagnose nach stereotaktischer Probeentnahme histologisch gesichert. Bei vorheriger Glukokortikoid-Therapie besteht die Gefahr eines falsch negativen Biopsieergebnisses, da Steroide zu einem Verschwinden der Tumorläsionen binnnen

weniger Tage führen und somit den Tumor der Diagnosestellung unzugänglich machen können [32, 33].

Im Anschluss an die Diagnosestellung erfolgt bei nicht erhöhtem Hirndruck eine Liquorpunktion, um die Zellzahl, die Protein- und Glucosekonzentration und die Zytomorphologie zu bestimmen. In 18% der Fälle können maligne Zellen im Liquor nachgewiesen werden [30]. In spezialisierten Laboren können die Zellen der Spinalflüssigkeit mittels PCR auf das Vorliegen eines Rearrangements des Schwerkettenimmunglobulins untersucht werden und es kann auf diese Weise eine vorliegende monoklonale Entartung der B-Zellen festgestellt werden [34]. Dieses Verfahren ist jedoch, den Ergebnissen einer prospektiven Studie mit 282 PCNSL-Patienten zufolge, weniger sensitiv als die zytomorphologische Untersuchung [35] und kommt daher als Routine-Diagnostik eher nicht in Betracht [33].

Weiterhin sollte eine ophthalmologische Untersuchung mittels Spaltlampe, ein HIV-Test und die Bestimmung des LDH-Spiegel im Blut erfolgen [1].

Um abzusichern, dass sich die Erkrankung auf das ZNS beschränkt, sollte eine körperliche Untersuchung mit Abtasten aller Lymphknotenstationen, ein CT des Thorax, des Abdomens und des Beckens, eine Knochenmarkspunktion und bei Männern ein Ultraschall der Hoden erfolgen. Durch das Tumor-Staging kann bei bis zu 8% der Patienten, bei denen ursprünglich ein PCNSL vermutet wird, auch eine extrazerebrale Lymphommanifestation diagnostiziert werden [36]. Dennoch werden trotz des beschriebenen Stagings nicht alle systemischen Lymphommanifestationen entdeckt. In einer monozentrischen, retrospektiven Studie ergab eine Ganzkörper-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) bei 7% der Patienten, obwohl deren Ganzkörper-CT und Knochenmarkspunktion unauffällig waren, ein systemisches NHL [37]. Das FDG-PET ist zwar noch nicht als diagnostisches Verfahren etabliert, zeigt aber, dass wahrscheinlich deutlich mehr Fälle von okkulten systemischen Lymphomen vorliegen als ursprünglich vermutet.

1.6 Prognostische Faktoren

Mithilfe von klinisch relevanten prognostischen Faktoren können PCNSL-Patienten in unterschiedliche Risiko-Gruppen eingeteilt und dementsprechend bestmöglich therapiert werden. Es existieren verschiedene Prognose-Scores, die sich in den prognostischen Faktoren und deren Anzahl unterscheiden. Ein von Ferreri et al. entwickelter Score umfasst fünf unabhängige Faktoren: Alter, klinischer Zustand,

Serum-Laktat-Dehydrogenase-Spiegel, Proteinkonzentration im Liquor und die Beteiligung tief gelegener Hirnregionen [38]. In den Nottingham/Barcelona Score fließen das Alter, der klinische Zustand und das Größenausmaß des Hirntumors zur Ermittlung des Risikos ein [39]. Der Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center (MSKCC) Prognose-Score basiert lediglich auf dem Alter der Patienten und dem Karnofsky Performance Status (KPS) und teilt die Patienten in drei Risiko-Gruppen ein. In die erste Gruppe werden alle Patienten, die jünger als 50 Jahre sind, eingruppiert, in die zweite über 50-Jährige mit einem KPS über/gleich 70 und in die dritte über 50-Jährige mit einem KPS unter 70. Basierend auf der Einteilung des MSKCC Prognose-Scores konnten signifikante Unterschiede im Gesamt- und ereignisfreien Überleben beobachtet werden [40].

Insgesamt scheint das Alter den größten Einfluss auf die Prognose zu haben. Bei älteren Patienten mit PCNSL sind die Langzeitergebnisse aller bisher untersuchten Protokolle deutlich schlechter als bei jüngeren Patienten. Ferner sind die Therapiemöglichkeiten limitiert, da die Anwendung aggressiver Chemotherapieprotokolle begrenzt ist.

1.7 Therapie

Beim PCNSL handelt es sich um einen hochmalignen Tumor mit schlechter Prognose. Die mediane Überlebenszeit bei rein symptomatischer Therapie liegt bei zwei bis drei Monaten nach Diagnosestellung [41]. Die Verabreichung von Kortikosteroiden kann zu einer Tumorreduktion oder einem Verschwinden der Tumormasse innerhalb weniger Tage bis Wochen führen [42]. Dieser Zustand ist jedoch nur von vorübergehender Dauer [43] und es kommt regelhaft zu Rezidiven. Es gibt eine Vielzahl verschiedener Therapieansätze, wobei die optimale Therapie noch nicht gefunden wurde. In aktuellen Studien wird versucht, diese zu etablieren. Die operative Therapie spielt, abgesehen von der stereotaktischen Biopsie zur Diagnosesicherung, vermutlich keine Rolle bei der Behandlung des PCNSL [7].

Bis Ende der achtziger Jahre war die Strahlentherapie der Standard zur Behandlung des PCNSL. Obwohl die Ganzhirnbestrahlung eine hohe Ansprechraten zeigt, enttäuschen die Langzeitergebnisse. In einer Studie von Bessell et al. lag das mediane Gesamtüberleben bei 10 – 18 Monaten und die 5-Jahres-Überlebensrate bei <5% [44]. Shibamoto et al. berichteten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 18% [45]. Eine Phase-II-Studie, bei der eine Gesamtdosis von 40 Gy und ein zusätzlicher

Boost von 20 Gy auf die Kontrastmittelaufnehmenden Herde verabreicht wurde, erbrachte ein Gesamtüberleben von 11,6 Monaten [46]. Da es häufig und rasch zu einem Auftreten von lokalen Rezidiven kommt, ist diese Therapieform eher nicht als kurativ anzusehen [47]. Die ernüchternden Studienergebnisse zur Strahlentherapie führten zur Kombination von Ganzhirnbestrahlung und Chemotherapie. Allerdings können nur solche Zytostatika erfolgreich eingesetzt werden, die in der Lage sind, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, wobei diese im Bereich des Tumors als gestört angesehen wird.

PCNSL reagieren sensibel auf Chemotherapie, wobei Methotrexat am wirksamsten ist [48]. Es wird eine Dosierung von 3 bis 8 g/m² über 2 bis 6 Stunden empfohlen [49]. Voraussetzung für eine Hochdosis-MTX-Chemotherapie ist eine adäquate Nierenfunktion (Kreatininclearance > 50 ml/min). Eine primäre Chemotherapie mit HD-MTX und nachfolgender Strahlentherapie erbrachte eine Ansprechraten von 80-90%, eine 2-Jahres-Überlebensrate von 60–70% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 25–30% [50-52]. Die Dosis der Bestrahlung nach Chemotherapie liegt je nach Protokoll zwischen 20–50 Gy mit oder ohne Boost des Tumorbettes, wobei meistens eine Gesamtdosis von 40-45 Gy ohne Tumorbett-Boost vorgesehen ist [7]. Klinische und experimentelle Daten bestätigen, dass, um die Neurotoxizität möglichst gering zu halten, Chemotherapie vor Radiotherapie erfolgen soll [53]. Die hohe Rate an Spätneurotoxizität, in Form von Leukenzephalopathie mit fortschreitender Demenz, Ataxie und Blasenentleerungsstörung nach vier bis 30 Monaten, stellt den Einsatz der kombinierten Radiochemotherapie jedoch in Frage. 30-60% der längerfristig überlebenden Patienten entwickeln nach Chemotherapie mit anschließender Ganzhirnbestrahlung schwere Komplikationen, die bis zur Pflegebedürftigkeit führen und die Lebensqualität einschränken können [54-59]. Das Risiko steigt hierbei mit dem Lebensalter, der Höhe der Einzelfraktionen und der Höhe der Gesamtdosis an. Angesichts der schwerwiegenden Therapiespätfolgen erfolgten Studien zur Beurteilung der Notwendigkeit einer Ganzhirnbestrahlung nach HD-MTX. In einer Studie erbrachte eine Radiatio bei Patienten mit kompletter Remission (CR) nach HD-MTX zwar ein längeres progressionsfreies Überleben, aber keine Vorteile im Gesamtüberleben. Zudem bestätigte sich das gehäufte Auftreten von Neurotoxizität bei den bestrahlten Patienten [60]. Auch in Anbetracht der Ergebnisse der bisher größten randomisierten PCNSL-Studie, der G-PCNSL-SG1-Studie, ist die Kombination aus HD-MTX mit Ganzhirnbestrahlung nicht mehr zu empfehlen. Das

Gesamtüberleben war im Arm mit HD-MTX und obligater Ganzhirnbestrahlung als Teil der Primärtherapie nicht länger als im Arm mit HD-MTX ohne zusätzliche primäre Ganzhirnbestrahlung [61]. Ein Aufschieben der potentiell neurotoxischen Strahlentherapie bis zum Rezidiv und eine primäre Therapie bestehend aus alleiniger HD-Chemotherapie ohne nachfolgende Ganzhirnbestrahlung scheinen somit gerechtfertigt.

Publizierte prospektive Studien sprechen bei einer alleinigen HD-MTX-Chemotherapie von Ansprechraten von 52-100% und einer 2-Jahres-Überlebensrate von 61-63% [52, 62-64], während diese Raten bei einer HD-MTX-basierten Polychemotherapie bei 65-100% und 65-78% liegen [65]. In einer weiteren Studie, der NOA-3 Studie, wird ein deutlich kürzeres mittleres progressionsfreies Überleben bei alleiniger HD-MTX-Therapie beschrieben als bei Polychemotherapie [66]. Diese Tatsache unterstützt die Strategie, MTX mit anderen Zytostatika zu kombinieren. Insbesondere für Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, ist eine Intensivierung der HD-MTX-basierten Chemotherapie eine Erfolg versprechende Therapieoption. Verschiedene Kombinationen waren und sind in Erprobung. Eine deutsche prospektive multizentrische Studie therapierte nach dem Bonn-Bochumer Protokoll. Dieses umfasste die intravenöse Gabe von HD-MTX, HD-Cytarabin, Ifosfamid, Cyclophosphamid, Vincristin, Vindesin und Dexamethason und zusätzlich die intraventrikuläre Verabreichung von HD-MTX, HD-Cytarabin und Steroiden. Mit dieser Therapie wurde bei ca. der Hälfte der Patienten unter 60 Jahren ein rezidivfreies Langzeitüberleben und damit eine potentielle Heilung erzielt [67, 68]. Ein Verzicht auf die intraventrikuläre Chemotherapie im Rahmen dieses Protokolls ist nicht zu empfehlen, da in einer weiteren Patientenkohorte, die mit dem Bonn-Bochumer Protokoll ohne intraventrikuläre Therapie behandelt wurde, die progressionsfreie Zeit im Vergleich zur Kohorte mit intraventrikulärer Therapie deutlich verkürzt war [67, 69]. Über ähnlich hohe Überlebenszeiten berichtet das Freiburger Protokoll mit Hochdosistherapie und Stammzellrescue [70]. Nach einer Induktionstherapie mit intravenösem HD-MTX, Rituximab, HD-Ara-C und Thiotepa und einer Stammzellmobilisierung mit G-CSF erfolgen eine Hochdosischemotherapie mit BCNU und Thiotepa und anschließend die autologe Stammzelltransplantation. Diese aggressiven Protokolle sind jedoch nur für Patienten unter 65 Jahren vorgesehen. Die im Vergleich zur alleinigen MTX-Therapie deutlich erhöhte Rate an akuter Hämatotoxität bei Polychemotherapien [61, 67, 71] macht deren Anwendung

gerade bei älteren Patienten problematisch und kann dieser Patientengruppe in der Regel nicht angeboten werden.

1.8 Rituximab als neue Therapieoption

Eine neue therapeutische Option stellt die kombinierte Immunchemotherapie mit Rituximab dar. Rituximab ist ein chimärer, monoklonaler Antikörper, der sich gegen das B-Zell-Oberflächenantigen CD20 richtet. Beim systemischen B-Zell Non-Hodgkin- Lymphom (NHL) wurde der Antikörper bereits erfolgreich in Kombination mit Chemotherapie eingesetzt. Mehrere Studien zeigten bessere Resultate im progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben bei kombinierter Immunchemotherapie als bei alleiniger CHOP-Therapie (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon, Doxorubicin), der Standardchemotherapie des systemischen DLBCL [72-77]. Die Langzeitergebnisse der LNH-98.5 Studie, der ersten randomisierten Studie zum Vergleich der R-CHOP-Therapie mit der Standard CHOP-Chemotherapie bei Patienten mit DLBCL, sprechen für den Einsatz von Rituximab. Das 10-Jahre-progressionsfreie Überleben betrug 36,5% bei Behandlung mit R-CHOP und 20% bei alleiniger CHOP-Therapie, das 10-Jahres-Gesamtüberleben 43,5% bzw. 27,6% [78]. Mittlerweile ist Rituximab fester Therapiebestandteil der systemischen Non-Hodgkin-Lymphome und offiziell zu deren Behandlung zugelassen. Doch der Einsatz des Antikörpers hat auch unerwünschte Nebenwirkungen. So steigt das Risiko für schwere Leukopenien und Granulozytopenien [79] und für Infektionen [80]. Zudem gibt es Berichte über die Reaktivierung von latenten Virusinfektionen, z.B. bei Hepatitis B [81], Cytomegalie [82] und Varizellen [83]. Des Weiteren wird ein Zusammenhang mit der Entstehung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) diskutiert [84].

Da das PCNSL in den allermeisten Fällen der Histologie eines DLBCL entspricht und ebenfalls CD20 positiv ist, könnte der Einsatz von Rituximab auch hier Erfolg versprechend sein. Jedoch ist bei intravenöser Applikation die ZNS-Gängigkeit bei intakter Blut-Hirnschranke aufgrund des hohen Molekulargewichts des Antikörpers eingeschränkt. Pharmakokinetische Untersuchungen erbrachten eine Liquorkonzentration von etwa 0,1% der erreichten Blutserumkonzentration nach intravenöser Gabe [85]. Dennoch wurde intravenöses Rituximab bereits mehrfach bei PCNSL-Patienten erprobt, z.B. in Kombination mit Temozolomid als Salvage-Therapie beim rezidivierenden PCNSL. Hier ergab sich eine hohe Ansprechraten und

die Therapie wurde gut vertragen [86]. Des Weiteren wurde Rituximab als Teil eines multimodalen Therapieschemas bei neu diagnostiziertem PCNSL systemisch verabreicht. Neben MTX, Vincristin und Procarbazin wurde der monoklonale Antikörper vor anschließender Ganzhirnbestrahlung und Ara-C-Gabe im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen Studie eingesetzt. Auch diese Therapie war gut verträglich und das 2-Jahre-progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben betrugen 57% und 67% [87].

Höhere Antikörperkonzentrationen im Liquor werden durch direkte intrathekale Gabe erzielt. Nach Applikation des Antikörpers in das Liquorsystem wurde in einer Studie eine 3-fach höhere Rituximab-Konzentration als nach i.v. Gabe erreicht [88]. Allerdings scheint die intraventrikuläre Verabreichungsform lediglich gegen eine Meningeosis lymphomatosa, nicht aber bei parenchymatösen Raumforderungen wirksam zu sein [89]. Dennoch gibt es Einzelfallberichte, die ein Ansprechen auch von parenchymatösen Läsionen auf intrathekal gegebenes Rituximab beschreiben [90].

Inzwischen wurde Rituximab in die meisten PCNSL-Therapieprotokolle integriert, obwohl der Stellenwert des Antikörpers beim PCNSL weiter unklar ist. Eine derzeit von der International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) geleitete Studie (IELSG-32 Studie) soll prospektive, randomisierte Daten liefern. Ergebnisse dieser Studie sind jedoch erst in einigen Jahren zu erwarten.

2. Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit versucht, die Bedeutung von Rituximab in der Primärtherapie des PCNSL weiter zu klären und den Einsatz des Antikörpers bis zur Verfügbarkeit randomisierter, prospektiver Daten zu unterstützen. Hierzu wurden in einer retrospektiven Studie Patienten, die mit intravenöser Immunchemotherapie bestehend aus MTX, Ifosfamid und Rituximab behandelt wurden, mit einem Patientenkollektiv verglichen, welches lediglich MTX und Ifosfamid erhalten hatte.

Die Auswertung der retrospektiv erhobenen Daten soll beantworten, ob Rituximab

- die Rate kompletter Remissionen nach primärer Chemotherapie mit MTX und Ifosfamid verbessert (primärer Endpunkt der Studie)
- das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten (PFS-6) verbessert (sekundärer Endpunkt der Studie)
- das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) und/oder das mediane Gesamtüberleben verbessert (OS) (sekundärer Endpunkt der Studie)
- die mediane Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) verlängert (sekundärer Endpunkt der Studie)
- die Rate der Patienten, die eine Ganzhirnbestrahlung benötigen, senkt (sekundärer Endpunkt der Studie)
- die Rezidivrate nach Komplettremission senkt (sekundärer Endpunkt der Studie)
- die Toxizität der Chemotherapie erhöht (sekundärer Endpunkt der Studie)

3. Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In der Studie wurden Patienten retrospektiv untersucht, bei denen im Zeitraum von März 2007 bis Dezember 2010 ein primäres ZNS-Lymphom (PCNSL) diagnostiziert wurde und die anschließend in der neurologischen Abteilung des Klinikums Großhadern mit primärer, Methotrexat (MTX)-basierter Chemotherapie unter Verzicht auf adjuvante Radiatio im Falle einer Komplettremission (CR) behandelt wurden. Bei Diagnosestellung bis Mai 2009 (Kontroll-Gruppe) erhielten die Patienten eine primäre konventionelle Chemotherapie bestehend aus MTX und Ifosfamid (IFO). Ab Juni 2009 wurde dieses Schema standardmäßig um den anti-CD-20-Antikörper Rituximab (R) ergänzt (Rituximab-Gruppe). Es entstanden also zwei verschiedene Behandlungsgruppen. Die Kontroll-Gruppe umfasste 19 Patienten, die Rituximab-Gruppe 17 Patienten.

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem histologisch gesicherten und bislang unbehandelten PCNSL. Ausschlusskriterien waren ein T-Zell-Lymphom, ein rein intraokulärer Befall, der Nachweis einer systemischen Manifestation oder eine HIV-Infektion.

Von allen Patienten wurden Alter, Geschlecht, der initiale Karnofsky Performance Status (KPS), relevante Begleiterkrankungen (v.a. Vorliegen einer Niereninsuffizienz), der neurologische Befund und der Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center (MSKCC) Prognose-Score vor Beginn der Behandlung dokumentiert. Dies ermöglichte es, rückblickend beide Gruppen bezüglich der relevanten Prognosefaktoren miteinander zu vergleichen.

Tabelle 1 und 2: Patientencharakteristika der Kontroll-Gruppe und der Rituximab-Gruppe

Tabelle 1 (Kontroll-Gruppe)

Pat.	Diagnose	Geschl.	Alter	KPS	MSKCC	neurologische Symptomatik
1	Nov 08	m	71	70	2	Gangunsicherheit, Fallneigung nach rechts, Aphasie
2	Mai 07	m	60	30	3	Antriebsstörung, Harn- und Stuhlinkontinenz
3	Aug 08	m	63	90	2	Okulomotorikstörung
4	Jan 09	m	62	10	3	Sehstrg., Kopfschmerzen, Wesensänderung, Hemiparese li
5	Mai 07	w	66	90	2	symptomatische fokale Epilepsie
6	Sep 08	w	73	20	3	progrediente Ataxie, dementielles Syndrom
7	Jul 07	m	64	70	2	Dysarthrie, Ataxie, Feinmotorikstörung links
8	Jul 08	m	71	70	2	Schwindel, Fallneigung nach links
9	Feb 08	w	78	20	3	Schwindel
10	Aug 07	m	72	40	3	Kopfschmerzen, Gedächtnisstörung, Gangstörung
11	Apr 09	w	65	50	3	progrediente Schwäche Körperhälfte links
12	Okt 08	m	36	80	1	Hypästhesie und Jackson-Anfälle Arm li, Kopfschmerzen
13	Apr 09	w	66	40	3	progr. Hemiparese li, Doppelbilder, faziale Parese
14	Jan 09	w	70	10	3	Verwirrtheit, Konzentrationsstrg., Gangstrg., St.epilepticus
15	Aug 07	m	43	20	1	Sehverschlechterung re, progr. Hirnnervenausfälle + Paresen
16	Mrz 07	w	69	60	3	Fazialisparese links
17	Feb 09	m	66	70	2	aphasisches Syndrom
18	Apr 08	w	57	40	3	Hemisymptomatik links, Gangstörung, Dysarthrie
19	Dez 07	m	39	100	1	Müdigkeit, Gedächtnisstörung

Tabelle 2 (Rituximab-Gruppe)

Pat.	Diagnose	Geschl.	Alter	KPS	MSKCC	neurologische Symptomatik
1	Jun 09	m	50	80	1	Schwankschwindel
2	Okt 09	w	76	80	2	Doppelbilder, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen
3	Aug 09	m	66	40	3	progr. Vergesslichkeit, Antriebsminderung, Gleichgewichtsstörung
4	Nov 09	w	69	40	3	Gangstörung, Orientierungsstörung, fokale Epilepsie
5	Okt 09	m	79	50	3	dementielles Syndrom, progr. Verwirrtheit, Gangunsicherheit
6	Dez 09	m	71	50	3	Hemisymptomatik links, fokale Epilepsie
7	Okt 09	w	51	20	3	Verwirrtheit, Vigilanzminderung bei Verschlusshydrozephalus
8	Apr 10	w	39	70	1	generalisierter Schwindel, Kopfschmerzen, Schwäche Arm links
9	Mai 10	w	58	30	3	dementielles Syndrom, Antriebslosigkeit, Wesensänderung
10	Jul 10	w	73	90	2	Doppelbilder
11	Jun 10	m	73	90	2	Z.n. zweimaligem generalisierten tonisch-klonischen Anfall
12	Mai 10	m	77	40	3	Stürze, Kribbelparästhesien, Verwirrtheit
13	Dez 09	m	56	90	2	Feinmotorikstörung Hand links, Nachziehen Bein links
14	Sep 09	m	61	70	2	Schwindel, Allgeinzustands-Verschlechterung
15	Okt 10	m	62	50	3	zunehmende Doppelbilder, Schmerzen retroorbital li, Ptosis li
16	Okt 10	m	62	30	3	Aphasie, Verwirrtheit, symptomatische Epilepsie
17	Dez 10	m	69	20	3	zunehmende Vigilanzminderung, Hemiparese links

3.2 Therapie

Das Therapieschema umfasste bei allen Patienten (März 2007 bis Dezember 2010) jeweils sechs geplante Chemotherapiezyklen mit Methotrexat und Ifosfamid, die alle 14 Tage wiederholt wurden. Ab Juni 2009 wurde dieses Schema um Rituximab erweitert, wobei Rituximab ausschließlich in den Zyklen eins bis drei gegeben wurde. Patienten mit Diagnosestellung zwischen März 2007 und Mai 2009 bildeten also die Kontrollgruppe. Patienten mit Diagnosestellung zwischen Juni 2009 und Dezember 2010 bildeten die Rituximab-Gruppe.

Rituximab (nur Rituximab-Gruppe, Zyklen 1-3) wurde am Tag 0 in einer Dosis von 375 mg/m^2 Körperoberfläche verabreicht. Am Tag 1 folgte die Gabe von MTX in einer Dosis von 4 g/m^2 KOF über 4 Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion wurde die MTX-Dosis angepasst (z.B. 70% der errechneten MTX-Dosis bei einer Kreatininclearance von 70 ml/min, 80% der Dosis bei 80 ml/min usw.). An den Tagen 3, 4 und 5 wurden dann je $1,5 \text{ g/m}^2$ KOF Ifosfamid verabreicht. Nur der erste Zyklus beinhaltete eine zusätzliche Dexamethason-Gabe von $3 \times 8 \text{ mg}$ über 10 Tage, beginnend 3 Tage vor MTX (in beiden Gruppen).

Etwaige Abweichungen vom Schema in Form von Dosisreduktionen, Verschiebungen im Zeitplan oder Therapieabbrüchen sowie die Gründe hierfür wurden für jeden Patienten dokumentiert.

Tabelle 3: Therapieschema

	Grundschema	zusätzlich	zusätzlich
	Zyklus 1-6, beide Gruppen	Zyklus 1-3, Rituximab-Gruppe	Zyklus 1, beide Gruppen
Tag -2			Dexamethason 3x8 mg
Tag -1			Dexamethason 3x8 mg
Tag 0		Rituximab 375 mg/m ² KOF	Dexamethason 3x8 mg
Tag 1	MTX 4 g/m ² KOF		Dexamethason 3x8 mg
Tag 2			Dexamethason 3x8 mg
Tag 3	IFO 1,5 g/m ² KOF		Dexamethason 3x8 mg
Tag 4	IFO 1,5 g/m ² KOF		Dexamethason 3x8 mg
Tag 5	IFO 1,5 g/m ² KOF		Dexamethason 3x8 mg
Tag 6			Dexamethason 3x8 mg
Tag 7			Dexamethason 3x8 mg
Tag 8-14			

3.3 Studienablauf

Mit Ausnahme eines Patienten wurde bei allen Patienten die Diagnose des PCNSL mittels stereotaktischer Hirnbiopsie gesichert. Bei einem Patienten erfolgte die Diagnosestellung nach primärer operativer Resektion des Tumors.

Nach Sicherung der Diagnose waren die im Folgenden genannten Untersuchungen obligat. Das ophthalmologische Konsil inklusive Spaltlampenuntersuchung diente zur Klärung einer Augenbeteiligung. Die Liquorpunktion wurde zur Aufdeckung einer möglichen Meningeosis, Pleozytose oder Eiweißerhöhung durchgeführt. Zum Ausschluss einer systemischen Beteiligung wurden neben einer ausführlichen körperlichen Untersuchung ein Ganzkörper-CT und eine Labordiagnostik auf LDH durchgeführt. Fakultativ wurde auch eine Knochenmarkspunktion ergänzt. Ferner wurde auf HIV getestet.

Nach Abschluss des Stagings, ausführlicher Aufklärung des Patienten und vorliegender Einverständniserklärung wurde unverzüglich die Chemotherapie eingeleitet. Zur Therapiekontrolle wurde planmäßig nach Verabreichung des dritten und sechsten Zyklus ein MRT des Schädelns ohne und mit Kontrastmittel durchgeführt. War im Einzelfall ein MRT des Schädelns nicht möglich, wurde stattdessen ein CT des Schädelns mit Kontrastmittel veranlasst.

Ergab die Bildgebung nach dem dritten Zyklus keinen Hinweis auf ein Therapieansprechen (s.u.), wurde auf individueller Basis eine Änderung des Therapieschemas durchgeführt (alternative Chemotherapie oder Radiatio). Erreichten die Patienten nach dem letzten Zyklus eine Komplettremission, wurde planmäßig keine Radiatio angeschlossen, sondern der Verlauf kontrolliert. Hierzu waren in den ersten beiden Jahren alle drei Monate, in den darauf folgenden drei Jahren halbjährlich und danach jährlich ein MRT des Schädelns und eine neurologische Untersuchung vorgesehen. Bei initialer Meningeosis sollten zusätzlich eine lumbale Liquorpunktion, bei okulärer Beteiligung eine augenärztliche Untersuchung und bei Verdacht auf eine systemische Metastasierung ein Ganzkörper-CT und nach Bedarf weitere Untersuchungen erfolgen.

Tabelle 4 und 5: Staging-Befunde der Kontroll-Gruppe und der Rituximab-Gruppe

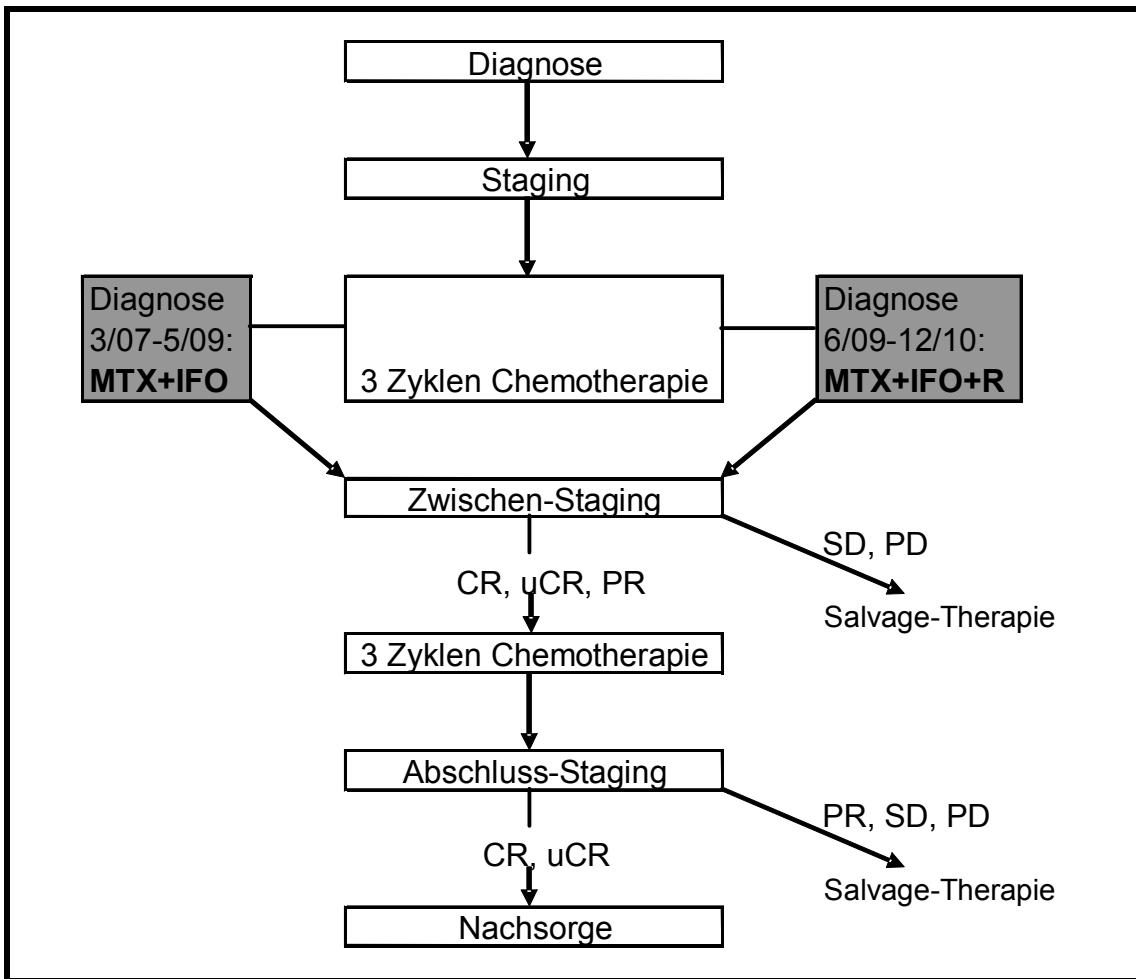
Tabelle 4 (Kontroll-Gruppe)

Pat.	Augenbefall	Meningeosis	Pleozytose	Eiweißverhöhung i. L.	Biopsie vs. OP
1	nein	nein	ja	ja	Biopsie
2	nein	nein	ja	ja	Biopsie
3	nein	ja	ja	ja	Biopsie
4	nein	nein	nein	nein	Biopsie
5	nein	nein	nein	nein	Biopsie
6	nein	nein	ja	nein	Biopsie
7	nein	nein	nein	nein	Biopsie
8	nein	n.d.	n.d.	n.d.	Biopsie
9	nein	nein	ja	ja	Biopsie
10	nein	nein	ja	ja	Biopsie
11	nein	nein	ja	ja	Biopsie
12	nein	nein	nein	ja	Biopsie
13	nein	nein	nein	ja	Biopsie
14	n.d.	nein	ja	ja	Biopsie
15	ja	nein	nein	ja	Biopsie
16	nein	nein	nein	nein	OP
17	nein	nein	ja	nein	Biopsie
18	nein	nein	nein	nein	Biopsie
19	nein	ja	ja	ja	Biopsie

Tabelle 5 (Rituximab-Gruppe)

Pat.	Augenbefall	Meningeosis	Pleozytose	Eiweißverhöhung i. L.	Biopsie vs. OP
1	nein	ja	ja	ja	Biopsie
2	nein	ja	ja	ja	Biopsie
3	nein	nein	ja	ja	Biopsie
4	nein	nein	ja	nein	Biopsie
5	nein	nein	ja	ja	Biopsie
6	nein	nein	nein	nein	Biopsie
7	nein	n.d.	n.d.	n.d.	Biopsie
8	nein	nein	ja	nein	Biopsie
9	nein	nein	nein	ja	Biopsie
10	nein	nein	ja	ja	Biopsie
11	ja	nein	nein	ja	Biopsie
12	nein	nein	ja	ja	Biopsie
13	nein	nein	nein	ja	Biopsie
14	n.d.	nein	ja	ja	Biopsie
15	nein	ja	ja	ja	Biopsie
16	nein	nein	ja	ja	Biopsie
17	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Biopsie

Abbildung 1: Studienablauf



3.4 Definition des Therapieansprechens

Zur Kontrolle des Therapieerfolges diente die Magnetresonanztomographie und (bei initial auffälligem Befund) zusätzlich der Liquor-, bzw. Augenbefund. Das Ansprechen auf Therapie wurde hierbei nach den Kriterien der International Group for Primary CNS Lymphoma (IPCG) in folgende Kategorien eingeteilt [36]:

Komplette Remission (CR):

Komplettes Verschwinden sämtlicher Kontrastmittelaufnehmender Läsionen im MRT, keine Einnahme von Glucocorticoiden, unauffälliger Liquor- und Augenbefund (bei initialem Befall).

Komplette Remission, „unconfirmed“ (uCR):

Minimale Kontrastmittelaufnehmende Residuen in Bereichen diagnostischer Interventionen (z.B. stereotaktischer Biopsie), bzw. minimale Auffälligkeit im ophthalmologischen Befund oder Erfüllung der Kriterien einer CR bei aktueller Behandlung mit Glucocorticoiden.

Partielle Remission (PR):

Rückgang des Volumens sämtlicher Kontrastmittelaufnehmender Areale um mehr als 50% im Vergleich zum MRT vor Therapiebeginn, bzw. Abnahme des Augenbefalls oder des Liquorbefalls.

Progrediente Tumorerkrankung (PD):

Zunahme des Volumens Kontrastmittelaufnehmender Areale um mehr als 25% im Vergleich zur MRT vor Therapiebeginn sowie das Auftreten jeglicher neuer Tumorherde.

Stabiler Verlauf (SD):

Alle anderen Situationen.

3.5 Toxizität

Die Rate an Nebenwirkungen und Komplikationen der Chemotherapie bzw. Immunchemotherapie wurde als sekundärer Endpunkt bei allen Behandelten für jeden einzelnen Zyklus erfasst. Hierbei wurde die WHO-Empfehlung für die Graduierung akuter und subakuter Toxizität herangezogen.

Man untersuchte Leukozyten-, Thrombozyten- und Erythrozytenzahlen, bzw. den Hämoglobinwert, außerdem Leber- und Nierenwerte. Eine Toxizität gleich oder größer WHO Grad 3 wurde als relevant gewertet und dokumentiert.

Folgende weitere Nebenwirkungen, bzw. Komplikationen wurden notiert: Infektionen, Sepsis, Lungenembolie, Aufenthalt auf Intensivstation, Verzögerung des nachfolgenden Chemotherapiezyklus um mehr als zwei Wochen und Tod.

Tabelle 6: Auszug aus der WHO-Empfehlung für die Graduierung akuter und subakuter Toxizität

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hämatologie					
Hämoglobin g/L	>110	95 -109	80 - 94	65 - 79	<65
Leukozyten 1000/ μ l	>4,0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	<1.0
Thrombozyten 1000/ μ l	>100	75 - 99	50 - 74	25 - 49	<25
Leber					
Transaminasen	>1.25xN	1.26-2.5xN	2.6-5xN	5.1-10xN	>10xN
Niere					
Harnstoff, Kreatinin	>1.25xN	1.26-2.5xN	2.6-5xN	5.1-10xN	>10xN

N = oberer Normwert

3.6 Definition der Verlaufskriterien

Das Ansprechen auf die primäre Therapie (CR, uCR, PR, SD, PD) wurde planmäßig jeweils nach dem dritten und dem sechsten Zyklus bewertet. Bei Patienten, bei denen die Therapie bereits vor dem dritten bzw. sechsten Zyklus abgebrochen oder umgestellt wurde, wurde das Ansprechen in der jeweils letzten Therapiekontrolle dokumentiert. Für die Auswertung maßgeblich war das jeweilige beste Ansprechen. Primärer Endpunkt der Studie war die Komplettremissionsrate nach Chemotherapie. War eine komplette Remission erreicht, erfolgten ohne weitere Therapie regelmäßige Nachbeobachtungen (s.o.). Bei stabilem Krankheitsverlauf oder lediglich partieller Remission wurde auf individueller Basis weiterbehandelt (weitere Chemotherapiezyklen, alternative Chemotherapie oder Radiotherapie). Bei progredienter Erkrankung unter Therapie wurde das Therapieschema auf individueller Basis geändert (alternative Chemotherapie oder Radiatio). Unabhängig vom Ansprechen auf die Primärtherapie wurden alle Patienten nachverfolgt. Bei Patienten, die nach der Primärtherapie oder ggf. einer weiteren Behandlung (sofern nach Primärtherapie keine CR/uCR vorlag) eine CR oder uCR erreichten, wurde im Verlauf regelmäßig das Auftreten eines Tumorrezzidivs geprüft. Dieses war definiert durch das Auftreten neuer Kontrastmittelaufnehmender Herde im MRT und/oder einer Meningeosis lymphomatosa und/oder eines okulären Befalls und/oder einer systemischen Manifestation.

Die im Folgenden definierten sekundären Endpunkte wurden für sämtliche Patienten untersucht:

Die Zeit bis zum Therapieversagen (time to treatment failure, TTF) wurde definiert als Intervall zwischen Therapiebeginn und Progress, Rezidiv, Therapieabbruch aufgrund Toxizität oder auf Wunsch des Patienten oder Tod des Patienten.

Das Gesamt-Überleben (overall survival, OS) wurde als Zeitraum zwischen dem Datum der histologischen Erstdiagnosestellung und dem Sterbedatum des Patienten oder dem Datum der letzten gesicherten Kenntnis vom Überleben des Patienten berechnet. Im zweiten Fall, also in dem des „last-follow-up“, handelt es sich um sogenannte zensierte Werte.

Das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS) wurde ebenfalls als Zeitraum zwischen dem Datum der histologischen Erstdiagnosestellung und dem Sterbedatum des Patienten oder dem Datum der letzten gesicherten Kenntnis vom Überleben des Patienten berechnet.

Ferner wurde die Rate von Patienten mit progressionsfreiem Überleben nach 6, bzw. 24 Monaten (PFS-6, PFS-24) sowie die Rate von Patienten mit einem Gesamtüberleben von zwei Jahren (2-JÜR) bestimmt.

3.7 Nachverfolgung

Um Informationen zu den Behandelten nach Entlassung aus dem Klinikum Großhadern zu erhalten, wurden an die Patienten, bzw. deren Angehörige Fragebögen zum „follow-up“ verschickt und/oder telefonische Interviews geführt. Abgefragt wurden ggf. weitere, extern durchgeführte Therapien und deren Nebenwirkungen. Hierfür interessierten der derzeitige Gesundheitszustand, Probleme in der Alltagsbewältigung, Gedächtnisprobleme und körperliche Beschwerden bzw. Behinderungen. Ggf. wurde der Todeszeitpunkt des Patienten erfragt.

Von allen Patienten lag ein „informed consent“ für die in der Nachverfolgung erhobenen Daten vor.

Anzumerken ist, dass aus der Kontroll-Gruppe vier Patienten und aus der Rituximab-Gruppe drei Patienten aufgrund von fehlenden Kontaktdaten nach individuell unterschiedlichen Zeitspannen nicht mehr nachverfolgt werden konnten (siehe Tabelle 8 und 9).

3.8 Datengewinnung

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie. Die Analyse der Daten erfolgte primär aus den Krankenakten, welche Aufschluss über Diagnose und Therapie lieferten. Bei Bedarf erfolgte ergänzend ein Zugriff auf die elektronisch gespeicherten Originalbefunde über das Intranet des Klinikums Großhadern (z.B. Ergebnisse der Klinischen Chemie und Befunde der Pathologie, Radiologie sowie Mikrobiologie). Zudem konnten die elektronisch erfassten Arztbriefe zur Datengewinnung herangezogen werden.

Für jeden Patienten wurde eine Excel-Datei angelegt, welche Tabellen zu Ein- und Ausschlusskriterien, Aufnahmedaten, Therapieschema, Therapienebenwirkungen, Therapieansprechen und Verlauf mit Nachbeobachtung enthielten.

3.9 Statistik

Die gesammelten Daten wurden mit Hilfe des Programms „Prism 4 for Windows“ der Firma „GraphPad Software, Inc., CA, USA“ bearbeitet und statistisch ausgewertet. Es wurden der "Fisher's exact test", der "Wilcoxon signed rank test", der "t-test für unverbundene Stichproben" und die „Kaplan-Meier-Methode“ („Kaplan-Meier log-rank test“) verwendet. Die Signifikanz wurde bei einem p-Wert < 0.05 angenommen.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika und Prognosefaktoren

Die Kontroll-Gruppe umfasste 19 Patienten. Davon waren elf männlich und das mediane Alter lag bei 66 Jahren mit einer Spannweite von 36 bis 78 Jahren. 10 Patienten waren über 65 Jahre alt. Der mediane KPS lag bei 50 (Spannweite 10 bis 100). Nach den Kriterien des MSKCC Prognose-Score wurden drei Patienten in Kategorie I, sechs in Kategorie II und 10 in Kategorie III eingruppiert. Ein Patient zeigte einen okulären Befall, zwei eine Meningeosis, 10 eine Liquorpleozytose und 11 eine Eiweißerhöhung im Liquor. Bei einem Patienten lag kein Befund zur Augenbeteiligung vor, bei einem weiteren Patienten keine Liquordiagnostik.

In die Rituximab-Gruppe wurden 17 Patienten eingeschlossen. Darunter befanden sich elf Männer. Die Patienten waren zwischen 39 und 79 Jahre alt, das mediane Alter betrug 66 Jahre und neun Personen waren älter als 65 Jahre. Bei einer Spannweite von 20 bis 90 hatte der mediane KPS einen Wert von 50. Laut den MSKCC Prognose-Score-Kriterien fielen zwei Patienten unter Kategorie I, fünf unter Kategorie II und 10 unter Kategorie III. Ein Patient hatte eine Augenbeteiligung, drei eine Meningeosis, elf eine Liquorpleozytose und zwölf einen erhöhten Eiweißgehalt im Liquor. Bei einem Patienten fehlte der Befund zur Augenbeteiligung, bei einem anderen die Liquordiagnostik und bei einem dritten beide Untersuchungen.

Zusammenfassend ergab sich beim Vergleich beider Gruppen bezüglich prognostisch wichtiger Faktoren kein signifikanter Unterschied.

Besonders hervorzuheben ist, dass der MSKCC Prognose-Score, in welchen der Karnofsky Performance Status und das Alter einfließen, in beiden Gruppen gleich war (3 vs. 3, $p=0,84$). Das mediane Alter lag in beiden Gruppen bei 66 Jahren ($p=0,65$), in beiden Gruppen war die Rate der Patienten, die älter als 65 Jahre waren, mit 52,6% vs. 52,9% ($p=1,0$) nahezu identisch und sowohl in der Kontroll-Gruppe, als auch in der Rituximab-Gruppe betrug der mediane KPS 50% ($p=0,61$).

Tabelle 7: Vergleich der Patientencharakteristika und Prognosefaktoren beider Gruppen

	Kontroll-Gruppe	Rituximab-Gruppe	p-Wert
männlich, n (%)	11/19 (57.9%)	11/17 (64.7%)	0.74
medianes Alter in Jahren (Spannweite)	66 (36-78)	66 (39-79)	0.65
Alter > 65 Jahre, n (%)	10/19 (52.6%)	9/17 (52.9%)	1.00
medianer KPS (Spannweite)	50 (10-100)	50 (20-90)	0.61
MSKCC Score 1, n (%)	3 (15.8%)	2 (11.8%)	1.00
MSKCC Score 2, n (%)	6 (31.6%)	5 (29.4%)	1.00
MSKCC Score 3, n (%)	10 (52.6%)	10 (58.8%)	0.75
Augenbeteiligung, n (%)	1/18 (5.6%)	1/15 (6.7%)	1.00
Meningeosis, n (%)	2/18 (11.1%)	3/15 (20.0%)	0.64
Liquorpleozytose, n (%)	10/18 (55.6%)	11/15 (73.3%)	0.47
Eiweißerhöhung im Liquor, n (%)	11/18 (61.1%)	12/15 (80.0%)	0.28

Abbildung 2: Diagramm zur MSKCC Prognose-Score Verteilung in der Kontroll-Gruppe

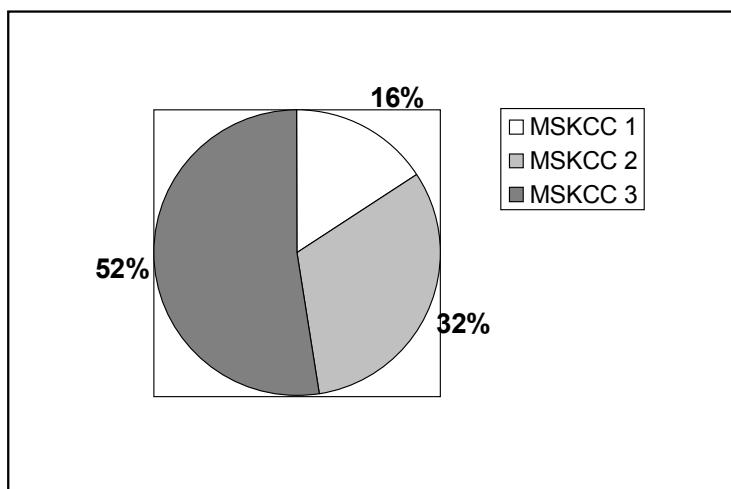
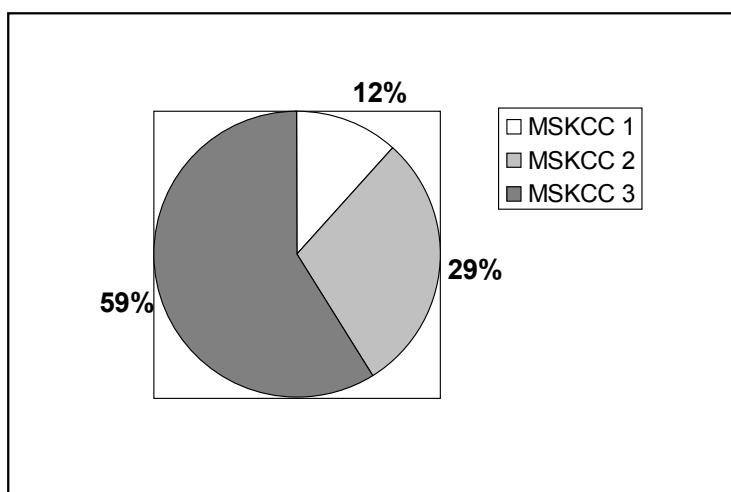


Abbildung 3: Diagramm zur MSKCC Prognose-Score Verteilung in der Rituximab-Gruppe



4.2 Therapieverlauf

In der Kontroll-Gruppe haben 14 von 19 Patienten (73,7%) die geplanten sechs Zyklen MTX + IFO erhalten. Davon haben neun Patienten eine Komplettremission (CR), ein Patient eine unsichere Komplettremission (uCR) und drei Patienten eine Teilremission (PR) erreicht. Bei einem Patienten wurde nach dem sechsten Zyklus keine MRT durchgeführt. Nach dem dritten Zyklus lag bei diesem eine Teilremission vor. Bei dem Patienten mit unsicherer Komplettremission lieferte die Kontroll-MRT keinen Hinweis auf eine Tumorprogression oder ein Rezidiv. Fünf der 19 Patienten (26,3%) haben die Behandlung vorzeitig abgebrochen: Ein Patient mit einem initialen KPS von lediglich 10% wurde nach zwei Zyklen auf die Palliativstation verlegt, wo er im Verlauf verstarb. Ein Patient mit CR lehnte nach dem zweiten Zyklus die Fortführung der Chemotherapie ab. Bei einem Patienten mit uCR erfolgte nach dem zweiten Zyklus aufgrund von Lebertoxizität eine Therapieumstellung. Bei einem Patienten wurde wegen Tumorprogression nach dem zweiten Zyklus eine andere Therapie eingeleitet. Ein Patient mit CR verzichtete nach dem vierten Zyklus auf die weitere Therapie.

Tabelle 8: Therapieverlauf der Kontroll-Gruppe

Pat.	Primärtherapie	Salvage-Therapie	Nachbeobachtung (m)	PFS (m)	OS (m)
1	6x MTX+IFO ? uCR		35 (kein Rezidiv, am Leben)	35	35
2	6x MTX+IFO ? PR	MTX+IFO ? PD ? WBI ? PR ? TMZ ? PD ? Tod	16 (Tod)	5	16
3	4x MTX+IFO ? CR		35 (kein Rezidiv, am Leben)	35	35
4	6x MTX+IFO ? CR		9 (Rezidiv ? keine Therapie ? Tod)	8	9
5	6x MTX+IFO ? CR		16 (Rezidiv ? MTX+IFO+AraC ? PD ? WBI ? PR ? Tod)	7	16
6	6x MTX+IFO ? CR		5 (Rezidiv ? keine Therapie ? Tod)	4	5
7	6x MTX+IFO ? PR	MTX+IFO ? PD ? AraC ? PD ? WBI ? CR	52 (kein Rezidiv, am Leben)	6	52
8	6x MTX+IFO ? CR		32 (Rezidiv ? R+MTX+IFO ? WBI ? lost)	29	32
9	6x MTX+IFO ? CR		41 (kein Rezidiv, am Leben)	41	41
10	2x MTX+IFO ? CR		44 (kein Rezidiv, am Leben)	44	44
11	6x MTX+IFO ? CR		31 (kein Rezidiv, am Leben)	31	31
12	2x MTX+IFO ? uCR	AraC+TT ? PD ? BCNU+TT, PBSCT, WBI ? CR	19 (lost)	3	19
13	6x MTX+IFO ? PR	WBI ? CR	29 (lost)	29	29
14	2x MTX+IFO ? n.d. Abbruch wegen schlechter klin. Verfassung	Palliativstation ? Tod	2 (Tod)	2	2
15	6x MTX+IFO ? CR		30 (Rezidiv ? R+AraC+TT ? PR ? Tod)	26	30
16	6x MTX+IFO ? n.d. CR nach 3. Zyklus		9 (Rezidiv / PD ? MTX+IFO ? PR ? WBI ? Tod)	4	9
17	2x MTX+IFO ? PD	AraC ? PD ? WBI ? lost	3 (lost)	1	3
18	6x MTX+IFO ? CR		43 (Rezidiv ? R+AraC+TT+BCNU, PBSCT ? CR ? am Leben)	9	43
19	6x MTX+IFO ? CR		43 (kein Rezidiv, am Leben)	43	43

In der Rituximab-Gruppe haben zwölf von 17 Patienten (70,6%) die vorgesehenen sechs Zyklen Immunchemotherapie erhalten. Von diesen haben acht eine Komplettremission (CR) und vier eine unsichere Komplettremission (uCR) erreicht. Bei den Patienten mit uCR ergab die Kontroll-MRT keinen Hinweis auf einen Tumorprogress oder ein Rezidiv. Bei fünf der 17 Patienten (29,4%) konnte die geplante Therapie nicht vollständig durchgeführt werden: Eine Therapieumstellung auf AraC erfolgte aufgrund von Nierentoxizität bei einem Patienten mit uCR nach dem dritten Zyklus und bei einem Patienten mit CR nach dem vierten Zyklus. Bei einem Patienten mit CR brach man die Therapie aufgrund eines andauernden schlechten klinischen Zustands nach dem dritten Zyklus ab. Eine Patientin mit uCR lehnte nach dem vierten Zyklus die Fortführung der Chemotherapie ab und wurde stattdessen mit Ganzhirnbestrahlung therapiert. Bei einem Patienten mit uCR wurde nach dem fünften Zyklus aufgrund von Nierentoxizität die Therapie abgebrochen. Eine Verzögerung eines nachfolgenden Zyklus um mehr als 14 Tage war in der Kontroll-Gruppe fünfmal und in der Rituximab-Gruppe zweimal zu verzeichnen.

Tabelle 9: Therapieverlauf der Rituximab-Gruppe

Pat.	Primärtherapie	Salvage-Therapie	Nachbeobachtung (m)	PFS (m)	OS (m)
1	6x R+MTX+IFO → uCR		24 (kein Rezidiv, am Leben)	24	24
2	4x R+MTX+IFO → uCR → Abbruch auf Patientenwunsch	WBI → CR	18 (kein Rezidiv, am Leben)	18	16
3	6x R+MTX+IFO → uCR		21 (kein Rezidiv, am Leben)	21	21
4	6x R+MTX+IFO → CR		20 (kein Rezidiv, am Leben)	20	20
5	3x R+MTX+IFO → CR Abbruch wegen schlechter klin. Verfassung		3 (Tod)	3	3
6	6x R+MTX+IFO → CR		16 (kein Rezidiv, am Leben)	16	16
7	6x R+MTX+IFO → uCR		17 (Rezidiv → R+AraC+TT+BCNU, PBSCT → PR → WBI → lost)	10	17
8	6x R+MTX+IFO → uCR		13 (kein Rezidiv, am Leben)	13	13
9	6x R+MTX+IFO → CR		12 (Rezidiv → R+AraC+TT+BCNU, PBSCT → Tod nach PBSCT)	7	12
10	6x R+MTX+IFO → CR		8 (Rezidiv → lost)	7	8
11	6x R+MTX+IFO → CR		18 (kein Rezidiv, am Leben)	18	18
12	6x R+MTX+IFO → CR		15 (kein Rezidiv, am Leben)	15	15
13	3x R+MTX+IFO → uCR Abbruch wegen Toxizität	AraC → CR	13 (Rezidiv → WBI → lost)	11	13
14	4x R+MTX+IFO → CR Abbruch wegen Toxizität	AraC → CR	25 (Rezidiv → R+AraC+TT+BCNU, PBSCT → CR → am Leben)	14	25
15	5x R+MTX+IFO → uCR Abbruch wegen Toxizität		13 (Rezidiv → WBI → CR → am Leben)	8	13
16	6x R+MTX+IFO → CR		14 (kein Rezidiv, am Leben)	14	14
17	6x R+MTX+IFO → CR		11 (kein Rezidiv, Tod nicht Lymphom-assoziiert)	11	11

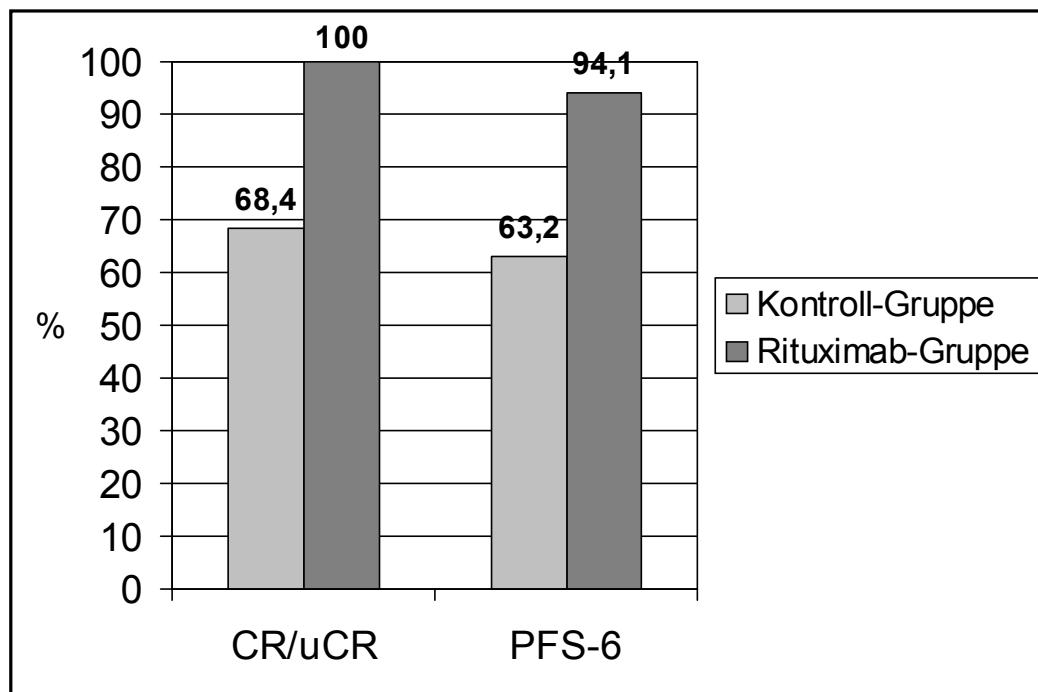
4.3 Therapieansprechen

In der Kontroll-Gruppe erreichten 13 von 19 Patienten (68,4%) eine CR oder uCR, vier von 19 Patienten (21,1%) eine Teilremission, ein Patient (5,3%) erlitt eine Tumorprogression und bei einem Patienten war das Ansprechen nicht eruierbar. Im Gegensatz dazu lag in der Rituximab-Gruppe bei allen 17 Patienten, also bei 100%, eine CR oder uCR als bestes Therapieansprechen vor. Der Unterschied der CR/uCR-Rate zwischen den beiden Gruppen war mit 68,4% versus 100% bei einem p-Wert von 0,02 statistisch signifikant. Die CR/uCR-Raten während den ersten drei Zyklen betrugen 52,6% in der Kontroll-Gruppe und 76,5% in der Rituximab-Gruppe. Bei einem p-Wert von 0,18 war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant. Diese Werte zeigen aber, dass in beiden Gruppen der Großteil der Komplettremissionen während den ersten Zyklen erreicht wurde. Zusätzlich zur besseren Komplettremissionsrate ergab sich in der Rituximab-Gruppe bei einem p-Wert von 0,04 ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben nach sechs Monaten (PFS-6). Während in der Kontroll-Gruppe 12 von 19 Patienten (63,2%) nach sechs Monaten keine Progression zeigten, waren dies in der Rituximab-Gruppe 16 von 17 Patienten (94,1%). Des Weiteren konnte in der Rituximab-Gruppe bei einem größeren Anteil der Patienten sowohl im Rahmen der Primärtherapie, als auch im gesamten Therapieverlauf auf eine Ganzhirnbestrahlung verzichtet werden. In der Kontroll-Gruppe wurde bei fünf von 19 Patienten (26,3%) während der Primärtherapie und bei acht von 19 Patienten (42,1%) während des gesamten Therapieverlaufs eine Ganzhirnbestrahlung durchgeführt. Dies war in der Rituximab-Gruppe bei einem von 17 Patienten während der Primärtherapie (5,9%) bzw. bei vier von 17 Patienten (23,5%) im Verlauf der gesamten Therapie der Fall. Bei p-Werten von 0,18 bzw. 0,30 erreichten diese Unterschiede jedoch keine statistische Signifikanz.

Tabelle 10: Vergleich des Therapieansprechens beider Gruppen

	Kontroll-Gruppe	Rituximab-Gruppe	p-Wert
CR/uCR als bestes Therapienansprechen, n (%)	13/19 (68.4%)	17/17 (100%)	0.02
CR/uCR nach dem 3. Zyklus, n (%)	10/19 (52.6%)	13/17 (76.5%)	0.18
Ganzhirnbestrahlung als Teil der Primärtherapie, n (%)	5/19 (26.3%)	1/17 (5.9%)	0.18
Ganzhirnbestrahlung im gesamten Therapieverlauf, n (%)	8/19 (42.1%)	4/17 (23.5%)	0.30
PFS-6, n (%)	12/19 (63.2%)	16/17 (94.1%)	0.04

Abbildung 4: Diagramm zum Vergleich der CR/uCR als bestes Therapieansprechen und der PFS-6



Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten (Spannweite zwei bis 52 Monate) in der Kontroll-Gruppe und von 15 Monaten (Spannweite drei bis 25 Monate) in der Rituximab-Gruppe konnte in Letzterer ein statistisch jeweils nicht signifikanter Trend zu einer längeren Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) (6 Monate vs. 11 Monate, HR 1,41, 95% Konfidenzintervall 0,61-3,67, p=0,38), einem längeren progressionsfreien Überleben (PFS) (9 Monate vs. nicht erreicht, HR 1,40, 95% Konfidenzintervall 0,57-3,79, p=0,42) und einem längeren Gesamtüberleben (OS) (in beiden Gruppen nicht erreicht, HR 1,66, 95% Konfidenzintervall 0,45-6,43, p=0,43) festgestellt werden. Bezuglich der Rezidivrate nach Erreichen einer Komplettremission durch die primäre Chemotherapie gab es mit Werten von 38,5% vs. 37,5% keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Abbildung 5: Graphische Darstellung der Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) beider Gruppen

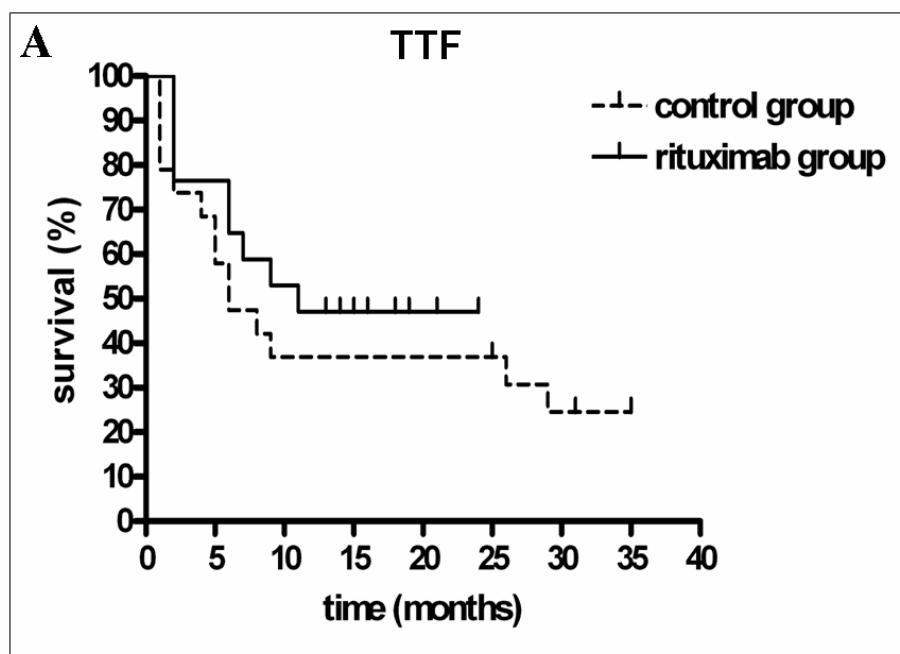


Abbildung 6: Graphische Darstellung des progressionsfreien Überlebens (PFS) beider Gruppen

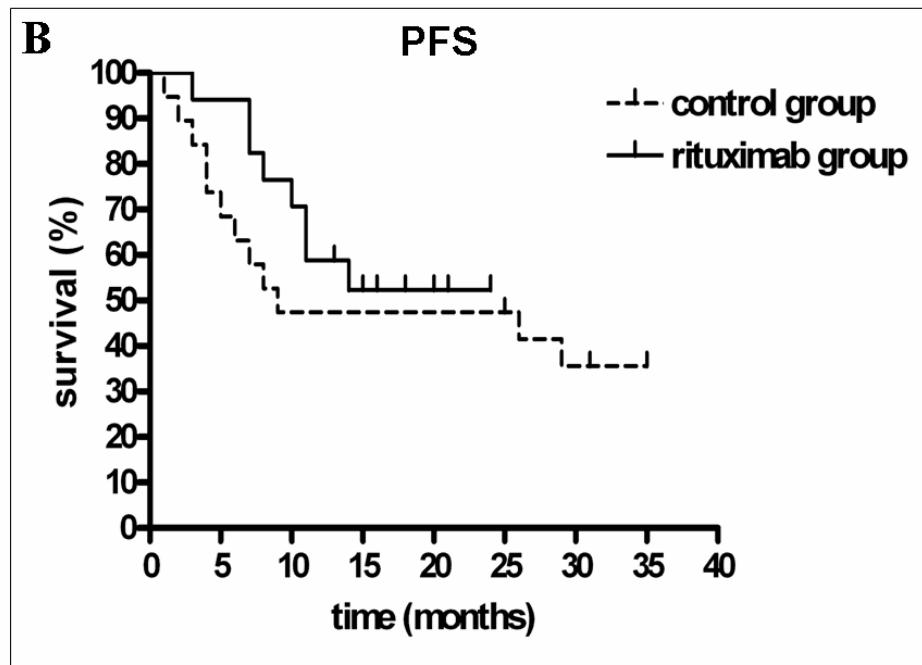
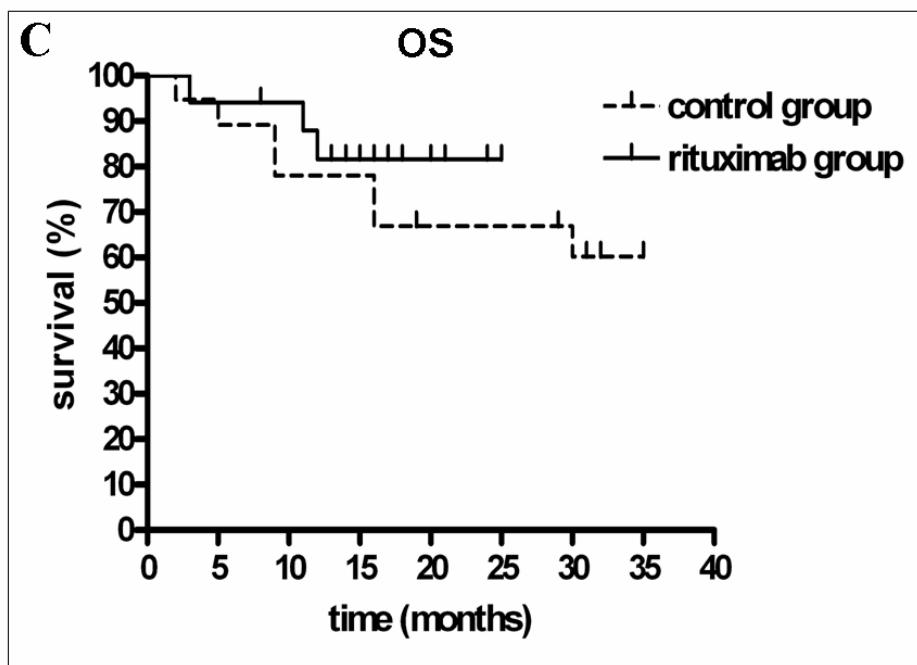


Abbildung 7: Graphische Darstellung des Gesamtüberlebens (OS) beider Gruppen



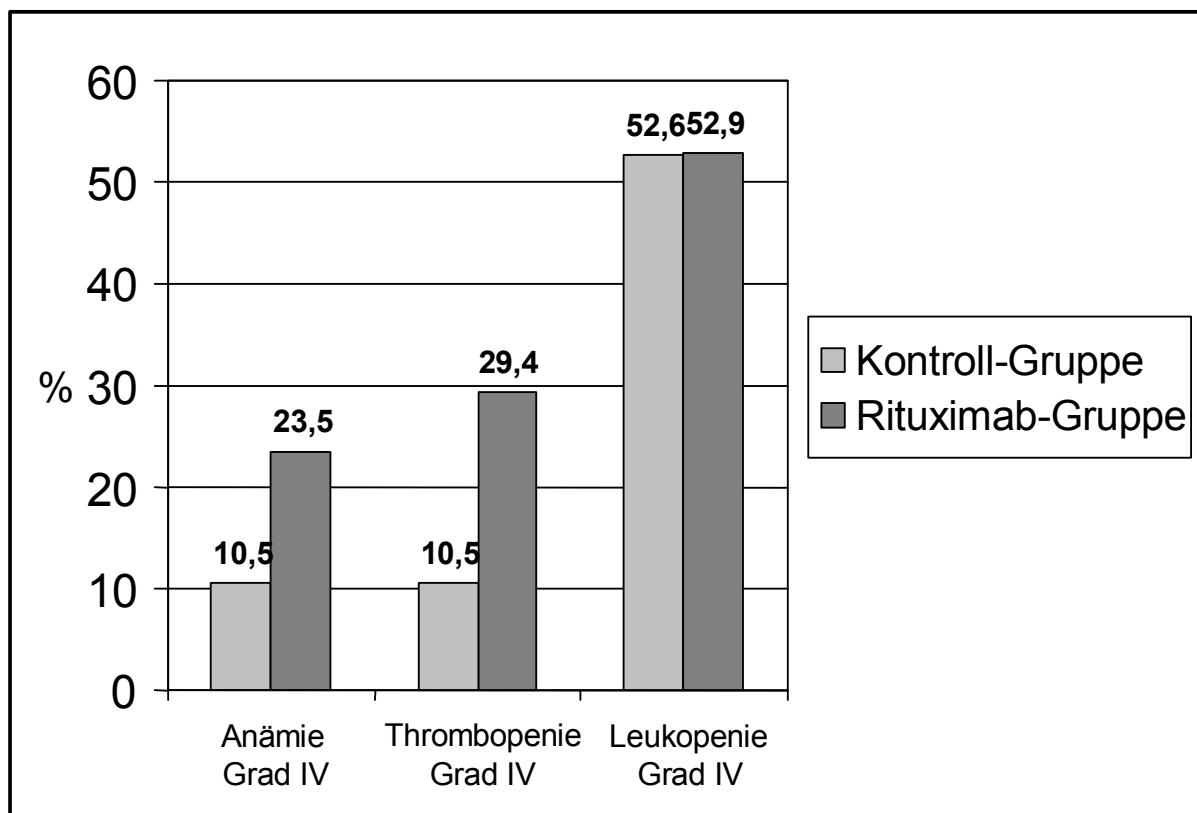
4.4 Toxizität

Bezüglich Nebenwirkungen und Toxizität gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Im Allgemeinen bringt eine Chemotherapie mit MTX und IFO hohe Raten an Toxizität bezüglich des Blutbildenden Systems mit sich. Dennoch konnte gesehen werden, dass der Zusatz von Rituximab die Knochenmarkstoxizität verstärkt. So trat in der Rituximab-Gruppe öfters eine Anämie nach WHO-Grad IV auf (23,5%) als in der Kontroll-Gruppe (10,5%). Genauso verhielt es sich mit der Thrombozytopenie nach WHO-Grad IV (29,4% vs. 10,5%). Bei einem p-Wert von 0,39 bzw. 0,22 waren diese Unterschiede statistisch jedoch nicht signifikant. Kein Unterschied zeigte sich im Auftreten von Leukopenie nach WHO-Grad IV (52,6% Kontroll-Gruppe vs. 52,9% Rituximab-Gruppe, p-Wert=1,00). Während die Rate an Nierentoxizität nach WHO-Grad III+IV in beiden Gruppen bei 0% lag, überwog die Häufigkeit an Lebertoxizität nach WHO-Grad III+IV in der Rituximab-Gruppe (35,3% vs. 31,6%, p=1,00). Jeweils zwei Patienten jeder Gruppe entwickelten eine Sepsis, sodass sich aufgrund der unterschiedlichen Patientenzahlen pro Gruppe folgende Raten ergaben: 10,5% Kontroll-Gruppe vs. 11,8% Rituximab-Gruppe, p=1,00. Eine statistisch nicht signifikant größere Anzahl an toxizitätsbedingten Therapieabbrüchen war in der Rituximab-Gruppe zu verzeichnen. Hier wurde die Therapie bei drei von 17 Patienten vorzeitig beendet, während dies in der Kontroll-Gruppe bei nur einem von 19 Patienten gemacht wurde (17,6% vs. 5,3%, p=0,33). In keiner der Gruppen gab es einen therapieassoziierten Tod. Das Auftreten von Infektionen, einer Lungenembolie oder der Aufenthalt auf Intensivstation unterschied sich nicht signifikant in beiden Gruppen (p-Werte=0,70 bzw. 0,47 bzw. 0,65). In der Kontroll-Gruppe hatten 14 der 19 Patienten (73,7%) und in der Rituximab-Gruppe 14 der 17 Patienten (82,4%) eine Infektion nach WHO-Grad III+IV. Kein Patient der Kontroll-Gruppe, aber einer der 17 Patienten (5,9%) der Rituximab-Gruppe hatte im Rahmen der Primärtherapie eine Lungenembolie. Zwei der 19 Patienten (10,5%) der Kontroll-Gruppe und drei der 17 Patienten (17,6%) der Rituximab-Gruppe mussten im Verlauf der primären Chemotherapie auf der Intensivstation behandelt werden.

Tabelle 11: Vergleich der Toxizität beider Gruppen

	Kontroll-Gruppe	Rituximab-Gruppe	p-Wert
Anämie Grad IV, n (%)	2/19 (10.5%)	4/17 (23.5%)	0.39
Thrombopenie Grad IV, n (%)	2/19 (10.5%)	5/17 (29.4%)	0.22
Leukopenie Grad IV, n (%)	10/19 (52.6%)	9/17 (52.9%)	1.00
Infektionen Grad III+IV, n (%)	14/19 (73.7%)	14/17 (82.4%)	0.70
Sepsis, n (%)	2/19 (10.5%)	2/17 (11.8%)	1.00
Lebertoxizität Grad III+IV, n (%)	6/19 (31.6%)	6/17 (35.3%)	1.00
Nierentoxizität Grad III+IV, n (%)	0/19 (0%)	0/17 (0%)	n.a.
Lungenembolie, n (%)	0/19 (0%)	1/17 (5.9%)	0.47
Intensivstation, n (%)	2/19 (10.5%)	3/17 (17.6%)	0.65
Therapieabbruch Toxizitätsbedingt, n (%)	1/19 (5.3%)	3/17 (17.6%)	0.33
Therapie-assoziierte Tod, n (%)	0/19 (0%)	0/17 (0%)	n.a.

Abbildung 8: Diagramm zum Vergleich der Hämatotoxizität



5. Diskussion

Das Hauptergebnis der vorliegenden Studie ist, dass die zusätzliche Gabe des monoklonalen Antikörpers Rituximab zur Chemotherapie mit Hochdosis-MTX und IFO bei Patienten mit neudiagnostiziertem PCNSL die Komplettremissionsrate signifikant erhöht. Die Komplettremissionsrate von 68,4% bei alleiniger Chemotherapie mit Hochdosis-MTX und IFO konnte durch die zusätzliche Verabreichung von Rituximab auf 100% gesteigert werden.

Trotz der eindeutigen Signifikanz des Ergebnisses, muss dieses dennoch aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie mit Vorsicht interpretiert werden. Es handelt sich nicht um eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie, sondern um eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie, die zwei Patientengruppen, die zeitversetzt behandelt wurden, vergleicht. Die Behandlungsgruppen sind mit 17 bzw. 19 Patienten klein. Bei Bewertung der Langzeitergebnisse muss die relativ kürzere mediane Nachbeobachtungszeit der Rituximab-Gruppe von 15 Monaten (zwei bis 52 Monate) beachtet werden.

Andererseits ist eine gute Vergleichbarkeit der beiden Gruppen gegeben, da sie sich bezüglich aller Patientencharakteristika nicht signifikant unterscheiden. Insbesondere ist hervorzuheben, dass der prognostisch wichtige MSKCC Prognose-Score in beiden Gruppen gleich ist (3 vs. 3). Das mediane Alter war mit 66 Jahren in beiden Gruppen identisch, genauso der Anteil der Patienten über 65 Jahre (52,6% vs. 52,9%) und der mediane KPS mit jeweils 50%. Weiterhin gibt es, abgesehen von der zusätzlichen Rituximab-Gabe in den Zyklen 1-3 für die Rituximab-Gruppe, keinen Unterschied im Behandlungsprotokoll. Alle Patienten wurden in derselben Klinik und in den meisten Fällen sogar von demselben Ärzteteam behandelt. Aus diesen Gründen ist von einer guten Vergleichbarkeit der beiden Gruppen und der sonstigen Behandlung auszugehen.

Beim systemischen diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) haben randomisierte kontrollierte Studien gezeigt, dass Rituximab in Kombination mit der CHOP-Chemotherapie (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon, Doxorubicin) die Komplettremissionsrate verbessert. So berichten Coiffier et al. von einer Steigerung der Komplettremissionsrate von 63% auf 75% bei zusätzlicher Gabe von Rituximab

[73]. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es noch keine Ergebnisse von randomisierten Studien über die Therapie mit Rituximab bei Patienten mit PCNSL. Es liegen lediglich einige kleine einarmige Studien vor, die verschiedene Immunchemotherapien mit Rituximab untersuchen. In der vorliegenden Studie verbesserte sich die Komplettremissionsrate durch die zusätzliche Verabreichung von Rituximab zur Chemotherapie mit Hochdosis-MTX und IFO signifikant von 68,4% auf 100%. Shah et al. ermittelten in einer Pilotstudie, die 30 Patienten umfasste, welche 5 bis 7 Zyklen Rituximab, MTX, Vincristin und Procarbazin erhalten hatten, eine Komplettremissionsrate von 78% [87]. Dieses Ergebnis übertrifft die, die in einer Vorgängerstudie berichtet wurden, deren Therapieprotokoll sich abgesehen von dem Fehlen von Rituximab nicht wesentlich unterschied. Die Komplettremissionsrate lag hier bei lediglich 56% [91]. In einer deutschen Pilotstudie erreichte eine Therapie mit Rituximab, MTX, Procarbazin und Lomustine bei 28 PCNSL-Patienten über 65 Jahren eine Komplettremissionsrate von 64% [92]. Es existiert auch hierzu eine Vergleichstudie mit einem identischen Behandlungsschema, jedoch ohne Rituximab. Nur 44% der 30 derart therapierten Patienten zeigten eine komplett Remission [93]. Chamberlain et al. berichten in einer Phase-II-Studie, die 40 PCNSL-Patienten einschloss, welche mit 4 bis 6 Zyklen Rituximab und MTX behandelt wurden, von einer Komplettremissionsrate von 60% [94]. Studien über MTX-Monotherapien ohne Rituximab lieferten Komplettremissionsraten zwischen 30% und 58% [64, 66, 95]. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sowohl die Ergebnisse der vorliegenden Studie, als auch die Datenlage aus der Literatur auf eine signifikante Verbesserung der Rate von kompletten Remissionen durch Rituximab nicht nur beim systemischen DLBCL, sondern auch beim PCNSL hindeuten.

Rituximab scheint folglich, trotz der primären Unfähigkeit die intakte Bluthirnschranke passieren zu können, einen therapeutischen Effekt zu haben. Rubenstein et al. zeigten, dass im menschlichen Körper die Liquorkonzentration von Rituximab nach intravenöser Injektion nur annähernd 0,1% der Serumkonzentration beträgt [85]. In einer anderen Studie variiert die Konzentration von Rituximab bei intravenöser Verabreichung zwischen 0,1% und 4,4% der Serumkonzentration [87]. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass im Rahmen der PCNSL-Läsionen des Hirnparenchyms die Bluthirnschranke in diesen Regionen gestört ist. Die Schrankenfunktionsstörung wird auch durch die homogene und ausgeprägte Kontrastmittelanreicherung in der

Schädel-Magnetresonanztomographie deutlich. Aufgrund der Bluthirnschrankenstörung kann die Konzentration von Rituximab in Bereichen dieser Läsionen sehr viel höher sein als im Liquor. Die Kontrastmittelanreicherung im MRT geht in der Regel rasch nach Therapiebeginn zurück, was durch die Wiedererlangung der Schrankenfunktion erklärt werden könnte. Aufgrund dieser Tatsache scheint Rituximab den größten Effekt vor Chemotherapie bzw. Steroidgabe oder während der ersten Therapiezyklen zu haben. In der vorgestellten Studie wurde Rituximab auch nur in den ersten drei von insgesamt sechs Zyklen verabreicht.

Ob die zusätzliche Verabreichung von Rituximab zur Chemotherapie nicht nur mit einer besseren Komplettremissionsrate, sondern auch mit einem besseren Langzeitansprechen bei PCNSL-Patienten einhergeht, ist unklar. Die vorliegende Studie ergab ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten (PFS-6) in der Rituximab-Gruppe (94.1% vs. 63.2%). Weiterhin kann man nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten (2 bis 52 Monate) in der Kontroll-Gruppe und 15 Monaten (3 bis 25 Monate) in der Rituximab-Gruppe in Letzterer einen Trend zu einer längeren medianen Zeit bis zum Therapieversagen (TTF), einem längeren medianen progressionsfreien Überleben (PFS) und einem längeren medianen Gesamtüberleben (OS) erkennen. Mit Werten von 6 Monaten versus 11 Monaten bei der medianen Zeit zum Therapieversagen, 9 Monaten versus „Zielwert nicht erreicht“ beim medianen progressionsfreien Überleben und in beiden Gruppen „Zielwert nicht erreicht“ beim medianen Gesamtüberleben erreichten diese Unterschiede jedoch keine statistische Signifikanz. Da der beschriebene Trend, der einen Vorteil im Langzeitansprechen durch Rituximab andeutet, auch auf die kleine Patientenzahl der Behandlungsgruppen und der bis dato kurzen Nachbeobachtungszeit der Rituximab-Gruppe zurückzuführen sein könnte, muss darauf hingewiesen werden, dass besonders die Ergebnisse zum Langzeitansprechen mit Vorsicht zu interpretieren sind. Andererseits deuten Studien darauf hin, dass beim systemischen Non-Hodgkin-Lymphom höhere Komplettremissionsraten mit einem besseren Langzeitansprechen einhergehen [96]. Zudem konnte beim DLBCL durch eine randomisierte Studie, der LNH-98.5 Studie, belegt werden, dass der Zusatz von Rituximab zur Standardchemotherapie mit CHOP einen Vorteil im Langzeitansprechen hat. Das 10-Jahre-progressionsfreie

Überleben betrug 36,5% bei Behandlung mit R-CHOP und 20% bei alleiniger CHOP-Therapie, das 10-Jahres-Gesamtüberleben 43,5% bzw. 27,6% [78].

Ein bedeutender weiterer Vorteil der höheren Komplettremissionsrate nach primärer Chemotherapie ist insbesondere für PCNSL-Patienten die deutlich seltener Notwendigkeit einer adjuvanten Ganzhirnbestrahlung mit ihrer Gefahr der schweren Neurotoxizität. Vor diesem Hintergrund sollte nochmals deutlich gemacht werden, dass in der vorliegenden Studie in beiden Patientengruppen kein nennenswerter Unterschied in der Rezidivrate vorlag (38,5% vs. 37,5% nach Erreichen einer Komplettremission), obwohl in der Rituximab-Gruppe bei weniger Patienten (26,3% vs. 5,9%) eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung durchgeführt wurde.

In beiden Gruppen ging die Therapie mit MTX und IFO mit einer schweren Toxizität des Blutbildenden Systems einher, wobei es keinen wesentlichen Unterschied machte, ob mit oder ohne Rituximab therapiert wurde. Eine Leukopenie nach WHO-Grad IV trat in den zwei Therapiegruppen nahezu gleich häufig auf (52,6% vs. 52,9%). Es zeigte sich lediglich bei zusätzlicher Gabe von Rituximab eine statistisch nicht signifikant höhere Rate an Anämie und Thrombozytopenie. So beobachtete man eine Anämie nach WHO-Grad IV bei 23,5 % und eine Thrombozytopenie nach WHO-Grad IV bei 29,4% der mit Rituximab behandelten Patienten, während diese Werte in der Kontroll-Gruppe bei jeweils 10,5% lagen. Es existieren kaum Studien, die den hier vorliegenden Trend für das Auftreten einer Anämie oder Thrombozytopenie beim Einsatz von Rituximab bestätigen. Ganz im Gegenteil lag in einer Studie über die Therapie von DLBCL-Patienten mit CHOP versus CHOP plus Rituximab eine Anämie nach WHO-Grad III und IV häufiger in der ohne Rituximab behandelten Patienten-Gruppe vor [73]. Es gibt jedoch einige wenige Fallberichte über das Auftreten einer akuten Thrombozytopenie nach Verabreichung von Rituximab. Beispielsweise berichten Otrock et al. von einem Patienten mit Haarzelleukämie und einem Patienten mit Mantelzelllymphom, deren Thrombozytenzahl nach Rituximab-Gabe in einer Dosis von 375 mg/m² bei 7000/µl bzw. 10000/µl lagen, sodass Thrombozyten-Transfusionen nötig waren. In beiden Fällen war die Thrombozytopenie ohne weitere Therapie innerhalb weniger Tage reversibel [97].

Im Ganzen war die Therapie mit Rituximab mit einem nur leicht erhöhten und daher statistisch nicht signifikanten Nebenwirkungs- und Komplikationsrisiko behaftet. In

der Rituximab-Gruppe konnte eine Lebertoxizität nach WHO-Grad III und IV bei 35,3%, in der Kontroll-Gruppe bei 31,6% der Behandelten beobachtet werden. Die Rate an Infektionen nach WHO Grad III und IV und die Sepsisrate der Rituximab-Gruppe lag nur unwesentlich über den Werten der Kontroll-Gruppe (82,4% vs. 73,3% bzw. 11,8% vs. 10,5%). Lediglich um einen Patienten unterschied sich die Anzahl derer aus beiden Gruppen, die intensivmedizinisch behandelt werden mussten. In der Rituximab-Gruppe wurden drei von 17 Patienten, in der Kontroll-Gruppe zwei von 19 Patienten intensivpflichtig (17,6% vs. 10,5%). Es gab nur einen Fall von Lungenembolie, der in der Rituximab-Gruppe zu verzeichnen war. Insgesamt musste Toxizitätsbedingt die Therapie in der Rituximab-Gruppe in 17,6%, in der Kontroll-Gruppe in 5,3% der Fälle vorzeitig beendet werden.

Wie bereits erwähnt, sind alle soeben aufgeführten Toxizitätsunterschiede statistisch nicht signifikant. Es sind jedoch größere, prospektive Studien nötig, um diesen fehlenden Toxizitätsunterschied abzusichern.

Zum Vergleich erbrachten randomisierte kontrollierte Studien, die die Therapietoxizität von Rituximab beim systemischen NHL untersuchten, beim Einsatz von Rituximab eine etwas höhere Rate an Neutropenie und eine höhere Reaktivierungsrate von Herpes zoster als ohne den monoklonalen Antikörper [73]. Ein Zusammenhang zwischen Rituximab und dem Vorliegen einer Neutropenie wird von einer weiteren Studie belegt, die das zeitlich verzögerte Auftreten einer schweren Neutropenie bei Patienten mit NHL nach Therapie mit Rituximab im Rahmen einer Chemotherapie oder als Monotherapie untersucht hat. Bei sieben von insgesamt 53 derart therapierten Patienten kam es ein bis fünf Monate nach Verabreichung von Rituximab zu einer Neutropenie nach WHO-Grad IV [98]. In der vorliegenden Studie gab es keinen Fall der Reaktivierung einer latenten Virusinfektion. Eine plausible Erklärung scheint die kleine Patientenzahl von insgesamt 36 Patienten zu sein, wenn man bedenkt, dass in einer Studie, die 399 mit Rituximab behandelte Patienten umfasste, neun Herpes zoster Reaktivierungen auftraten [73].

Insgesamt scheint die zusätzliche Toxizität, die sich aus der Gabe von Rituximab ergibt, tolerierbar zu sein. In der vorliegenden Studie kam es bei 80,5% der mit Immunchemotherapie behandelten Patienten zu einer Neutropenie nach WHO-Grad III und IV. Vergleichsweise lag diese Komplikation in der G-PCNSL-SG-1-Studie, in deren Therapieprotokoll MTX und IFO ohne Rituximab vorgesehen war, bei 64,2% der 125 behandelten Patienten [61]. Anzumerken ist, dass die G-PCNSL-SG-1-

Studie eine Komplettremissionsrate von lediglich 41,6% erreichte, welche deutlich unter dem Wert (68,4%) der Kontrollgruppe der vorliegenden Studie liegt. Eine Erklärung für die geringere Effektivität und geringere Knochenmarkstoxizität der G-PCNSL-SG-1-Studie könnte sein, dass in der hier vorgestellten Studie die Dosis der Chemotherapie bei Knochenmarkstoxizität möglichst nicht reduziert wurde. Die Dosisreduktion wurde versucht zu vermeiden, um die Rezidivrate nicht zu erhöhen. Ein weiterer Grund für die stärker ausgeprägte Toxizität im Vergleich zur G-PCNSL-SG-1-Studie könnte das höhere Alter (63 Jahre vs. 66 Jahre) und der niedrigere KPS (80% vs. 50%) sein.

Es zeigten sich zusammenfassend in der hier diskutierten Studie durch den Zusatz von Rituximab in den ersten drei Zyklen der Chemotherapie mit HD-MTX und IFO bei Patienten mit neudiagnostiziertem PCNSL signifikant mehr Komplettremissionen. Dieses Ergebnis überzeugt im Vergleich zu den Komplettremissionsraten nach MTX-basierten Polychemotherapien ohne Ganzhirnbestrahlung [67, 87, 92, 94, 99, 100]. Weiterhin konnte ein signifikant höheres progressionsfreies Überleben nach sechs Monaten (PFS-6) beobachtet werden. Die Toxizität erhöhte sich durch Rituximab nicht signifikant. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Rituximab nicht nur beim systemischen NHL, sondern auch beim PCNSL einen therapeutischen Effekt hat, ohne dabei die Therapietoxizität wesentlich zu erhöhen. Dennoch werden kontrollierte randomisierte Studien benötigt, die den Einfluss von Rituximab bei der Therapie des PCNSL prospektiv untersuchen. Es wurden bereits zwei randomisierte multizentrische Studien initiiert, die unter anderem die Rolle von Rituximab in der PCNSL-Therapie evaluieren. Eine dieser zwei Studien wird von der holländischen HOVON-Gruppe geleitet (HOVON 105 PCNSL / ALLG NHL24 trial) und untersucht eine Induktionschemotherapie bestehend aus MTX, Teniposid, BCNU und Prednisolon mit oder ohne Rituximab. Die andere Studie wird von der „international extranodal lymphoma study group“ durchgeführt (IELSG-32 Studie, nct01011920) und bewertet eine Induktionschemotherapie bestehend aus MTX und AraC mit oder ohne Rituximab und mit oder ohne Thiotepa. Bis diese Daten verfügbar sind, unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Studie den Einsatz von Rituximab in neuen Studienprotokollen. Die Kombination aus HD-MTX und IFO mit Rituximab scheint eine hervorragende Wirkung beim PCNSL zu haben und sollte als Induktionstherapie in prospektiven Studien weiter untersucht werden.

6. Zusammenfassung

Primäre ZNS-Lymphome sind überwiegend hochmaligne B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome vom diffus-großzelligen Subtyp. Manifestationsort ist primär das Hirnparenchym, seltener auch die Leptomeningen und/oder der hintere Augenabschnitt. Sowohl die Pathogenese primärer ZNS-Lymphome, als auch der Grund für den Befall des ZNS, das physiologischerweise frei von lymphatischem Gewebe ist, ist bislang ungeklärt. Die Inzidenz liegt bei etwa 0,4:100 000, wobei die Neuerkrankungsrate bei immunsupprimierten und auch immunkompetenten Patienten in den letzten 20 Jahren zugenommen hat. Mit einer medianen Überlebenszeit von drei Monaten bei alleiniger supportiver Therapie hat das PCNSL eine schlechte Prognose. Es existieren verschiedenen Therapieansätze, dennoch gibt es derzeit keinen allgemein akzeptierten Therapiestandard. Die Primärtherapie besteht jedoch meistens aus einer Hochdosis-MTX-basierten Chemotherapie mit oder ohne Ganzhirnbestrahlung. Da eine Ganzhirnbestrahlung hohe Raten an schwerer Leukenzephalopathie mit kognitiven Defiziten hervorruft, wird verstärkt versucht, die Effektivität der Chemotherapie zu verbessern, um die Ganzhirnbestrahlung bis zum Auftreten einer Progression oder eines Rezidivs aufschieben zu können.

Der monoklonale CD-20 Antikörper Rituximab hat in der Therapie verschiedener systemischer B-Zell-NHL exzellente Ergebnisse erzielt und ist bereits eine Standardkomponente bei der Behandlung dieser Patienten. Die Rolle von Rituximab in der Therapie des PCNSL ist bisher noch unklar. Einerseits sind etwa 95% der PCNSL B-Zell-Lymphome und exprimieren CD-20 Antigene, andererseits kann Rituximab aufgrund seines großen Molekulargewichts die Bluthirnschranke nicht passieren und könnte deshalb beim PCNSL nicht wirken. Obwohl es noch keine randomisierten Studien zum Einsatz von Rituximab beim PCNSL gibt, ist der Antikörper bereits Bestandteil in den meisten PCNSL-Therapieprotokollen. Ziel der vorliegenden Studie ist es, zu zeigen, ob der Zusatz von Rituximab zur Chemotherapie mit Hochdosis-Methotrexat und Ifosfamid die Komplettremissionsrate beim neudiagnostizierten PCNSL steigert.

In die retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie wurden 36 immunkompetente Patienten mit neudiagnostiziertem, histologisch gesichertem, CD-20 positivem PCNSL eingeschlossen. Von März 2007 bis Mai 2009 wurden 19

Patienten mit einer primären Chemotherapie bestehend aus sechs Zyklen HD-MTX und IFO, die alle 14 Tage wiederholt wurden unter Verzicht einer Ganzhirnbestrahlung behandelt. Dieses Kollektiv stellte die Kontroll-Gruppe dar. Von Juni 2009 bis Dezember 2010 haben 17 Patienten dieselbe Chemotherapie plus Rituximab in den ersten drei Zyklen erhalten (=Rituximab-Gruppe).

Die Studie erbrachte eine hervorragende und somit signifikant höhere Komplettremissionsrate für die Immunchemotherapie mit HD-MTX, IFO und Rituximab beim neudiagnostizierten PCNSL. Weiterhin konnte durch Rituximab ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben nach sechs Monaten (PFS-6) gezeigt werden. Die Toxizität bei zusätzlicher Verabreichung von Rituximab war nur unwesentlich ausgeprägter als die alleinige Chemotherapie mit HD-MTX und IFO und der Toxizitätsunterschied erreichte folglich keine statistische Signifikanz. Die Immunchemotherapie mit HD-MTX, IFO und Rituximab stellt somit eine viel versprechende Induktionstherapie bei PCNSL-Patienten dar, die in weiteren prospektiven Studien untersucht werden soll. Es sind bereits zwei randomisierte multizentrische Studien angelaufen. Eine der beiden Studien wird von der holländischen HOVON-Gruppe geleitet und untersucht eine Induktionschemotherapie bestehend aus MTX, Teniposid, BCNU und Prednisolon mit oder ohne Rituximab. Die andere Studie, initiiert von der IELSG, bewertet eine Induktionschemotherapie bestehend aus MTX und AraC mit oder ohne Rituximab und mit oder ohne Thiotepa. Bis zur Verfügbarkeit der prospektiven Daten, unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Studie den Einsatz von Rituximab. Besonders die Kombination aus HD-MTX und IFO mit Rituximab scheint eine verbesserte Wirkung beim PCNSL zu haben und sollte durch prospektive Studien weiter untersucht werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; **24**: 1281-8.
2. Pels H, Schlegel U. Primary central nervous system lymphoma. *Current treatment options in neurology* 2006; **8**: 346-57.
3. Camilleri-Broet S, Martin A, Moreau A et al. Primary central nervous system lymphomas in 72 immunocompetent patients: pathologic findings and clinical correlations. Groupe Ouest Est d'etude des Leucenies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *American journal of clinical pathology* 1998; **110**: 607-12.
4. Shenkier TN, Blay JY, O'Neill BP et al. Primary CNS lymphoma of T-cell origin: a descriptive analysis from the international primary CNS lymphoma collaborative group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; **23**: 2233-9.
5. Shenkier TN. Unusual variants of primary central nervous system lymphoma. *Hematology/oncology clinics of North America* 2005; **19**: 651-64, vi.
6. Ferreri AJ, Reni M. Primary central nervous system lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology* 2007; **63**: 257-68.
7. Sierra del Rio M, Rousseau A, Soussain C et al. Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *The oncologist* 2009; **14**: 526-39.
8. Nakamura M, Shimada K, Ishida E, Konishi N. Histopathology, pathogenesis and molecular genetics in primary central nervous system lymphomas. *Histology and histopathology* 2004; **19**: 211-9.
9. Camilleri-Broet S, Criniere E, Broet P et al. A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood* 2006; **107**: 190-6.
10. Montesinos-Rongen M, Van Roost D, Schaller C et al. Primary diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system are targeted by aberrant somatic hypermutation. *Blood* 2004; **103**: 1869-75.
11. Lin CH, Kuo KT, Chuang SS et al. Comparison of the expression and prognostic significance of differentiation markers between diffuse large B-cell lymphoma of central nervous system origin and peripheral nodal origin. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2006; **12**: 1152-6.
12. Courts C, Montesinos-Rongen M, Martin-Subero JI et al. Transcriptional profiling of the nuclear factor-kappaB pathway identifies a subgroup of primary lymphoma of the central nervous system with low BCL10 expression. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2007; **66**: 230-7.
13. Thompsett AR, Ellison DW, Stevenson FK, Zhu D. V(H) gene sequences from primary central nervous system lymphomas indicate derivation from highly mutated germinal center B cells with ongoing mutational activity. *Blood* 1999; **94**: 1738-46.
14. Montesinos-Rongen M, Kuppers R, Schluter D et al. Primary central nervous system lymphomas are derived from germinal-center B cells and show a preferential usage of the V4-34 gene segment. *The American journal of pathology* 1999; **155**: 2077-86.
15. Nakamura M, Kishi M, Sakaki T et al. Novel tumor suppressor loci on 6q22-23 in primary central nervous system lymphomas. *Cancer research* 2003; **63**: 737-41.
16. Jahnke K, Hummel M, Korfel A et al. Detection of subclinical systemic disease in primary CNS lymphoma by polymerase chain reaction of the rearranged immunoglobulin heavy-chain genes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; **24**: 4754-7.

17. Jahnke K, Coupland SE, Na IK et al. Expression of the chemokine receptors CXCR4, CXCR5, and CCR7 in primary central nervous system lymphoma. *Blood* 2005; **106**: 384-5.
18. Braaten KM, Betensky RA, de Leval L et al. BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2003; **9**: 1063-9.
19. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; **403**: 503-11.
20. Montesinos-Rongen M, Brunn A, Bentink S et al. Gene expression profiling suggests primary central nervous system lymphomas to be derived from a late germinal center B cell. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK* 2008; **22**: 400-5.
21. Rubenstein JL, Fridlyand J, Shen A et al. Gene expression and angiotropism in primary CNS lymphoma. *Blood* 2006; **107**: 3716-23.
22. Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V et al. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. *Neuro-oncology* 1999; **1**: 14-25.
23. Lee CH, Jung KW, Yoo H et al. Epidemiology of primary brain and central nervous system tumors in Korea. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 2010; **48**: 145-52.
24. Olson JE, Janney CA, Rao RD et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer* 2002; **95**: 1504-10.
25. Ferreri AJ, Reni M, Villa E. Primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Cancer treatment reviews* 1995; **21**: 415-46.
26. Newell ME, Hoy JF, Cooper SG et al. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients. *Cancer* 2004; **100**: 2627-36.
27. Kuker W, Nagele T, Korffel A et al. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *Journal of neuro-oncology* 2005; **72**: 169-77.
28. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Annals of internal medicine* 1993; **119**: 1093-104.
29. Chan CC, Buggage RR, Nussenblatt RB. Intraocular lymphoma. *Current opinion in ophthalmology* 2002; **13**: 411-8.
30. Fischer L, Jahnke K, Martus P et al. The diagnostic value of cerebrospinal fluid pleocytosis and protein in the detection of lymphomatous meningitis in primary central nervous system lymphomas. *Haematologica* 2006; **91**: 429-30.
31. Buhring U, Herrlinger U, Krings T et al. MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology* 2001; **57**: 393-6.
32. Mathew BS, Carson KA, Grossman SA. Initial response to glucocorticoids. *Cancer* 2006; **106**: 383-7.
33. Schlegel U. Primary CNS lymphoma. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2009; **2**: 93-104.
34. Gleissner B, Siehl J, Korffel A et al. CSF evaluation in primary CNS lymphoma patients by PCR of the CDR III IgH genes. *Neurology* 2002; **58**: 390-6.
35. Fischer L, Martus P, Weller M et al. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: prospective evaluation of 282 patients. *Neurology* 2008; **71**: 1102-8.
36. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma.

- Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; **23**: 5034-43.
37. Mohile NA, Deangelis LM, Abrey LE. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. *Neuro-oncology* 2008; **10**: 223-8.
 38. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; **21**: 266-72.
 39. Bessell EM, Graus F, Lopez-Guillermo A et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the CNS treated with CHOD/BVAM or BVAM chemotherapy before radiotherapy: long-term survival and prognostic factors. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004; **59**: 501-8.
 40. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; **24**: 5711-5.
 41. Ferreri AJ, Abrey LE, Blay JY et al. Summary statement on primary central nervous system lymphomas from the Eighth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 12 to 15, 2002. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; **21**: 2407-14.
 42. Bromberg JE, Siemers MD, Taphoorn MJ. Is a "vanishing tumor" always a lymphoma? *Neurology* 2002; **59**: 762-4.
 43. Weller M. Glucocorticoid treatment of primary CNS lymphoma. *Journal of neuro-oncology* 1999; **43**: 237-9.
 44. Bessell EM, Hoang-Xuan K, Ferreri AJ, Reni M. Primary central nervous system lymphoma: biological aspects and controversies in management. *Eur J Cancer* 2007; **43**: 1141-52.
 45. Shibamoto Y, Ogino H, Hasegawa M et al. Results of radiation monotherapy for primary central nervous system lymphoma in the 1990s. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005; **62**: 809-13.
 46. Nelson DF, Martz KL, Bonner H et al. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1992; **23**: 9-17.
 47. Schlegel U, Schmidt-Wolf IG, Deckert M. Primary CNS lymphoma: clinical presentation, pathological classification, molecular pathogenesis and treatment. *Journal of the neurological sciences* 2000; **181**: 1-12.
 48. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002; **58**: 1513-20.
 49. Ferreri AJ, Guerra E, Regazzi M et al. Area under the curve of methotrexate and creatinine clearance are outcome-determining factors in primary CNS lymphomas. *British journal of cancer* 2004; **90**: 353-8.
 50. Glass J, Gruber ML, Cher L, Hochberg FH. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *Journal of neurosurgery* 1994; **81**: 188-95.
 51. O'Brien PC, Roos DE, Liew KH et al. Preliminary results of combined chemotherapy and radiotherapy for non-AIDS primary central nervous system lymphoma. Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG). *The Medical journal of Australia* 1996; **165**: 424-7.

52. Cher L, Glass J, Harsh GR, Hochberg FH. Therapy of primary CNS lymphoma with methotrexate-based chemotherapy and deferred radiotherapy: preliminary results. *Neurology* 1996; **46**: 1757-9.
53. Blay JY, Conroy T, Chevreau C et al. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998; **16**: 864-71.
54. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998; **16**: 859-63.
55. Herrlinger U, Schabet M, Brugger W et al. Primary central nervous system lymphoma 1991-1997: outcome and late adverse effects after combined modality treatment. *Cancer* 2001; **91**: 130-5.
56. Bessell EM, Graus F, Lopez-Guillermo A et al. CHOD/BVAM regimen plus radiotherapy in patients with primary CNS non-Hodgkin's lymphoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2001; **50**: 457-64.
57. Harder H, Holtel H, Bromberg JE et al. Cognitive status and quality of life after treatment for primary CNS lymphoma. *Neurology* 2004; **62**: 544-7.
58. Correa DD, DeAngelis LM, Shi W et al. Cognitive functions in survivors of primary central nervous system lymphoma. *Neurology* 2004; **62**: 548-55.
59. Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J et al. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; **24**: 4570-4.
60. Ekenel M, Iwamoto FM, Ben-Porat LS et al. Primary central nervous system lymphoma: the role of consolidation treatment after a complete response to high-dose methotrexate-based chemotherapy. *Cancer* 2008; **113**: 1025-31.
61. Thiel E, Korfel A, Martus P et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *The lancet oncology* 2010; **11**: 1036-47.
62. Guha-Thakurta N, Damek D, Pollack C, Hochberg FH. Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma: response to therapy and quality of life of patients. *Journal of neuro-oncology* 1999; **43**: 259-68.
63. Herrlinger U, Schabet M, Brugger W et al. German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Annals of neurology* 2002; **51**: 247-52.
64. Batchelor T, Carson K, O'Neill A et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; **21**: 1044-9.
65. Schlegel U, Pels H, Glasmacher A et al. Combined systemic and intraventricular chemotherapy in primary CNS lymphoma: a pilot study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2001; **71**: 118-22.
66. Herrlinger U, Kuker W, Uhl M et al. NOA-03 trial of high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma: final report. *Annals of neurology* 2005; **57**: 843-7.
67. Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A et al. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; **21**: 4489-95.

68. Juergens A, Pels H, Rogowski S et al. Long-term survival with favorable cognitive outcome after chemotherapy in primary central nervous system lymphoma. *Annals of neurology* 2010; **67**: 182-9.
69. Pels H, Juergens A, Glasmacher A et al. Early relapses in primary CNS lymphoma after response to polychemotherapy without intraventricular treatment: results of a phase II study. *Journal of neuro-oncology* 2009; **91**: 299-305.
70. Illerhaus G, Marks R, Ihorst G et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; **24**: 3865-70.
71. Sandor V, Stark-Vancs V, Pearson D et al. Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS and intraocular lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998; **16**: 3000-6.
72. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; **23**: 5027-33.
73. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *The New England journal of medicine* 2002; **346**: 235-42.
74. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; **24**: 3121-7.
75. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *The lancet oncology* 2006; **7**: 379-91.
76. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *The lancet oncology* 2008; **9**: 105-16.
77. Sonneveld E, Riteco JA, Jansen HJ et al. Comparison of in vitro and in vivo screening models for androgenic and estrogenic activities. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2006; **89**: 173-87.
78. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; **116**: 2040-5.
79. Lanini S, Molloy AC, Fine PE et al. Risk of infection in patients with lymphoma receiving rituximab: systematic review and meta-analysis. *BMC medicine* 2011; **9**: 36.
80. Rafailidis PI, Kakisi OK, Vardakas K, Falagas ME. Infectious complications of monoclonal antibodies used in cancer therapy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer* 2007; **109**: 2182-9.
81. Targhetta C, Cabras MG, Mamusa AM et al. Hepatitis B virus-related liver disease in isolated anti-hepatitis B-core positive lymphoma patients receiving chemo- or chemo-immune therapy. *Haematologica* 2008; **93**: 951-2.
82. Vallet S, Tempescul A, Tran A et al. Cytomegalovirus-associated meningoradiculoneuritis after treatment of mantle cell lymphoma with a combination of chemotherapy and rituximab. *Annals of hematology* 2005; **84**: 545-7.

83. Precupanu CM, Girodet J, Mariani P et al. Pseudo-bowel obstruction due to varicella zoster virus infection after autologous stem cell transplantation. *American journal of hematology* 2009; **84**: 127-8.
84. Keene DL, Legare C, Taylor E et al. Monoclonal antibodies and progressive multifocal leukoencephalopathy. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 2011; **38**: 565-71.
85. Rubenstein JL, Combs D, Rosenberg J et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment. *Blood* 2003; **101**: 466-8.
86. Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM, Abrey LE. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. *Neurology* 2004; **63**: 901-3.
87. Shah GD, Yahalom J, Correa DD et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; **25**: 4730-5.
88. Pels H, Schulz H, Manzke O et al. Intraventricular and intravenous treatment of a patient with refractory primary CNS lymphoma using rituximab. *Journal of neuro-oncology* 2002; **59**: 213-6.
89. Schulz H, Pels H, Schmidt-Wolf I et al. Intraventricular treatment of relapsed central nervous system lymphoma with the anti-CD20 antibody rituximab. *Haematologica* 2004; **89**: 753-4.
90. Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L et al. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; **25**: 1350-6.
91. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000; **18**: 3144-50.
92. Fritsch K, Kasenda B, Hader C et al. Immunochemotherapy with rituximab, methotrexate, procarbazine, and lomustine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2011; **22**: 2080-5.
93. Illerhaus G, Marks R, Muller F et al. High-dose methotrexate combined with procarbazine and CCNU for primary CNS lymphoma in the elderly: results of a prospective pilot and phase II study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2009; **20**: 319-25.
94. Chamberlain MC, Johnston SK. High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma. *Neuro-oncology* 2010; **12**: 736-44.
95. Cobert J, Hochberg E, Woldenberg N, Hochberg F. Monotherapy with methotrexate for primary central nervous lymphoma has single agent activity in the absence of radiotherapy: a single institution cohort. *Journal of neuro-oncology* 2010; **98**: 385-93.
96. Davidge-Pitts M, Dansey R, Bezwoda WR. Prolonged survival in follicular non Hodgkins lymphoma is predicted by achievement of complete remission with initial treatment: results of a long-term study with multivariate analysis of prognostic factors. *Leukemia & lymphoma* 1996; **24**: 131-40.
97. Otrock ZK, Mahfouz RA, Oghlakian GO et al. Rituximab-induced acute thrombocytopenia: a report of two cases. *Haematologica* 2005; **90 Suppl**: ECR23.
98. Chaiwatanatorn K, Lee N, Grigg A et al. Delayed-onset neutropenia associated with rituximab therapy. *British journal of haematology* 2003; **121**: 913-8.

99. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009; **374**: 1512-20.
100. Wieduwilt MJ, Valles F, Issa S et al. Immunotherapy with Intensive Consolidation for Primary CNS Lymphoma: A Pilot Study and Prognostic Assessment by Diffusion-Weighted MRI. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2012.

Eidesstattliche Versicherung

Stadler, Elisabeth Anne

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema
Outcome von Patienten mit primärem ZNS-Lymphom (PCNSL) unter primärer
Chemotherapie mit Methotrexat + Ifosfamid (MTX/IFO) versus MTX/IFO + Rituximab
(R-MTX/IFO) unter Verzicht auf eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzelnen nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

München, 25.06.2013

Ort, Datum

E. Stadler

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Andreas Straube für die freundliche Überlassung des Themas und für die fachliche Betreuung.

Herrn Dr. med. Tobias Birnbaum für all die Hilfe und für seine Unterstützung zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Meiner Familie und meinen Freunden.