

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

Monozentrische retrospektive Analyse des Therapieansprechens bei primären
ZNS-Lymphomen bei Verwendung von drei unterschiedlichen Chemothera-
pieprotokollen

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

vorgelegt von Lea Julia Lieve Dhondt
aus München-Pasing
2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Andreas Straube
Mitberichterstatter:	PD Dr. Tobias Herold
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. med. Louisa von Baumgarten, Dr. med. Marion Huber
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	06.02.2020

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung: Das primäre ZNS-Lymphom im Überblick.....	5
2. Ziel der Arbeit.....	9
3. Material und Methoden.....	11
3.1 Patientenkollektiv	11
3.2. Therapieprotokolle.....	15
3.2.1 Ifosfamid-Gruppe: HD-Methotrexat (+Rituximab) + Ifosfamid.....	15
3.2.2 Cytarabin-Gruppe: HD-Methotrexat + Rituximab + Cytarabin.....	15
3.2.3 PRIMAIN-Gruppe: HD-Methotrexat + Rituximab + Procarbazin	16
3.3 Studienablauf	16
3.4 Definition des Therapieansprechens	20
3.5 Toxizität	20
3.6 Datengewinnung	21
3.7 Statistik.....	21
4. Ergebnisse	22
4.1 Patientencharakteristika	22
4.2 Therapieverläufe	24
4.2.1 Ifosfamid-Gruppe: HD- Methotrexat (+Rituximab) + Ifosfamid	24
4.2.2 Cytarabin-Gruppe: HD-Methotrexat + Rituximab + Cytarabin.....	26
4.2.3 PRIMAIN-Gruppe : Methotrexat + Rituximab + Procarbazin	28
4.3 Therapieergebnisse	29
4.4. Toxizität	34
5. Diskussion.....	36
6. Zusammenfassung.....	44
7. Tabellenverzeichnis.....	46
8. Abbildungsverzeichnis.....	47
9. Abkürzungsverzeichnis.....	48
10. Quellen	49
11. Danksagung	52
12. Eidestattliche Versicherung.....	53

1. Einleitung: Das primäre ZNS-Lymphom im Überblick

Beim primären ZNS-Lymphom (PZNSL) handelt es sich um eine seltene Variante der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), die ca. 2-3% aller primären intrakraniellen Tumoren ausmacht. Hierbei können das Gehirnparenchym, das Rückenmark, die Hirnnerven, die Meningen und/oder die Augen befallen sein. Aufgrund der Aggressivität der Erkrankung liegt die aktuelle mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung ohne Behandlung bei 1-2 Monaten, bei alleiniger Gabe von Kortikosteroiden bei ca. 2-3 Monaten (1,2). Laut einer Studie in den USA liegt die Inzidenz bei ca. 4/1.000.000 pro Jahr mit steigender Tendenz (3-5). Das Erkrankungsrisiko für NHL bei AIDS-Patienten ist trotz einer deutlichen Risikoreduktion durch die HAART-Ära etwa elf Mal höher als bei immunkompetenten Patienten (6). Unter immunkompetenten Patienten sind bislang keine spezifischen Risikofaktoren bekannt.

Die Pathogenese der Erkrankung unterscheidet sich bei Immunkompetenten bzw. immun-supprimierten Patienten. Bei immunkompromittierten Patienten sind häufig EBV-assoziierte Lymphome zu beobachten (7-9). Histologisch findet man beim PZNSL in >95% der Fälle ein CD20-positives, hochmalignes, diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, die restlichen 5% setzen sich aus T-Zell-Lymphomen (2%), Burkitt-Lymphomen sowie lymphoblastischen und Marginalzonen-Lymphomen zusammen (10).

Klinisch präsentieren sich Patienten mit einem PZNSL ohne eindeutig für die Erkrankung typische Ausfallserscheinungen. In vielen Fällen repräsentieren die klinischen Symptome die neuroanatomische Lokalisation des Lymphoms, gelten aber keineswegs als pathognomisch. Insgesamt haben ca. 60% der Patienten kognitive, motorische oder konstitutionelle Symptome, 30% leiden unter visuellen Symptomen und 20% zeigen anfallsartige Symptome (z.B. epileptische Anfälle) (11,12). Eine begleitende leptomeningeale Beteiligung ist in den meisten Fällen asymptomatisch und in 15-20% der Patienten anzunehmen (13).

Die derzeitige Standard-Bildgebung beim Verdacht auf ein primäres ZNS-Lymphom stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) dar. Die typische PZNSL-Läsion präsentiert sich in Form eines iso- bis hypointensen Signals in der T1- gewichteten Sequenz sowie eines iso- bis hyperintensen Signals in der T2-Wichtung. In den diffusions-gewichteten Sequenzen findet

man eine Anhebung des Signals als Zeichen des Zellreichtums des Tumors (14–16). Typischerweise kommt es zu einer homogenen Kontrastmittelaufnahme mit einem teils unscharfen Randsaum, anatomische Manifestationsorte sind bei den häufig auch multifokal vorkommenden Läsionen die Hirnhemisphären, das Corpus callosum sowie der Bereich um die Ventrikel (17). Eine weitere bildgebende Möglichkeit beim PZNSL stellt die Fluor-18-Desoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) dar, mit der es gelingt, die erhöhte Stoffwechselaktivität nachzuweisen (18).

Die stereotaktische Biopsie ist bislang die einzige Methode, mit der eine definitive Diagnosesicherung möglich ist (19,20). Einschränkungen bei der stereotaktischen Biopsie bestehen vor allem bei vorheriger Glukokortikoidgabe, da diese aufgrund ihrer immunsuppressiven Wirkung die histopathologische Diagnose erschweren. Des Weiteren können Läsionen an strategisch ungünstigen Stellen, wie zum Beispiel dem Sprachzentrum, eine Biopsie behindern (20–22).

Die Liquordiagnostik stellt den Goldstandard für die Feststellung einer malignen leptomeingealen Beteiligung dar. Hierfür wird der Liquor auf Anzahl der Zellen, Anteil maligner Tumorzellen, den Protein-Gehalt sowie den Glukosegehalt untersucht.

Die European Association for Neuro-Oncology hat 2015 Richtlinien zum Staging von PZNSL-Patienten vor Therapiebeginn herausgegeben. Diese umfassen eine klinische Untersuchung, eine Knochenmarksbiopsie, eine Hodensonographie sowie eine CT Thorax/Abdomen/Becken. In Überlegung ist derzeit, ob ein FDG-PET der Ganzkörpercomputertomographie sowie der Hodensonographie vorgezogen werden sollte. Zusätzlich sollte beim Verdacht auf ein PZNSL eine Lumbalpunktion, ein HIV-Test sowie eine augenärztliche Untersuchung zum Ausschluss einer vitreoretinalen Beteiligung in Form einer Funduskopie und einer Spaltlampenuntersuchung durchgeführt werden (20).

Zur Einschätzung der individuellen Prognose jedes Patienten vor Therapiebeginn kommen verschiedene Scores zum Einsatz. Hierzu gehört der Score der „International Extranodal Lymphoma Study Group“ (IELSG-Score), der mit Hilfe des Alters, des „Eastern Cooperative Oncology Group-Performance-Status“ (ECOG-Performance-Status), der Serum-LDH, des Liquorproteingehaltes sowie der Beteiligung tiefer Hirnstrukturen die Patienten vor Therapiebeginn in unterschiedliche Risikogruppen unterteilt (23). Eine weitere

Prognoseeinschätzung kann mittels des „Memorial Sloan-Kettering Cancer Center-Sore“ (MSKCC-Score) erfolgen, der eine Prognoseabschätzung auf Basis von Alter und dem Karnofsky-Performance-Status vorsieht (24).

Aufgrund der relativ geringen Patientenzahl besteht in der Forschung die Schwierigkeit, aussagekräftige Studien zu etablieren, sodass aktuell noch keine Standardtherapie für diese Erkrankung existiert. Es bestehen die Möglichkeiten der Strahlentherapie, der operativen Therapie und der Chemotherapie. Die Strahlentherapie kann eine schnelle Besserung der Symptomatik erzielen, kommt jedoch durch mehrere Faktoren rasch an ihre Grenzen. So kommt es häufig innerhalb von zwölf Monaten zu Rezidiven sowie zu einer langfristig starken Neurotoxizität, die sich meist als Inkontinenz, Gangunsicherheit und Gedächtnisstörung äußert und zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität führt (19,25–29). Da es sich beim primären ZNS-Lymphom um eine Ganzhirnerkrankung handelt, bei der die Lymphomzellen nicht nur in den makroskopisch sichtbaren Läsionen zu finden sind, kommt eine operative Entfernung des Tumors in der Regel nicht infrage; in einigen ausgewählten Fällen kann diese jedoch erwogen werden (20,30). Die Chemotherapie spielt eine zentrale Rolle in der Therapie des primären ZNS-Lymphoms. Derzeit gibt es eine Vielzahl verschiedener Kombinationsmöglichkeiten von Chemotherapeutika aus verschiedenen Stoffgruppen. Zum Einsatz kommen vor allem Polychemotherapien mit hoch dosiertem Methotrexat in Kombination mit Rituximab und einem Alkylanz oder einem Nukleosidanalogon, wie im Bonner Protokoll, im PRIMAIN- oder im Freiburger Schema. Eine klare Überlegenheit eines Schemas konnte noch nicht festgestellt werden (31–35). Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die aktuell angewendeten Substanzen (36).

Tabelle 1: Übersicht über beim PZNSL angewendeten Chemotherapeutika (36)

ALL = akute lymphatische Leukämie, AML = akute myeloische Leukämie, CA = Karzinom, DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma, GI = Gastrointestinal, HN = Hirnnerven, KM = Knochenmark, MOV = Multiorganversagen, NHL = Non-Hodgkin-Lymphom, PZNSL = primäres ZNS-Lymphom, SCLC = kleinzelliges Bronchialkarzinom

Chemotherapeutikum	Wirkmechanismus	Anwendungsgebiet (Auszug)	Nebenwirkungsprofil (Auszug)
Methotrexat	Folsäure-Antagonist	NHL, ALL, Mamma-CA, Osteosarkom, Karzinome im Kopf-Hals-Bereich	Lebertoxizität, Lungentoxizität, Nierentoxizität, KM-Suppression, GI-Beschwerden, Exantheme
Rituximab	Anti-CD20-Antikörper	DLBCL, CLL, folliculäres Lymphom	Dyspnoe, Fieber, Schüttelfrost, Exanthe, Reaktivierung einer vorbestehenden Hepatitis B, MOV, GI-Beschwerden, KM-Suppression
Ifosfamid	Oxazaphosphorin	NHL, M. Hodgkin, Sarkome, Hoden-CA, Zervix-CA, Mamma-CA, Bronchial-CA	ZNS-Toxizität, KM-Suppression, Alopezie, GI-Beschwerden, Arrhythmien, hämorrhagische Zystitis
Cytarabin	Pyrimidin-Analogon	AML, NHL	KM-Depression, GI-Beschwerden, Arrhythmien, Fieber, Schwindel, Pruritus
Procarbazine	Alkylanz	M. Hodgkin, anaplastische oligodendrogliale Tumoren	KM-Suppression, GI-Beschwerden, Azoospermie, Exanthe, Parästhesien, Anorexie, Schläfrigkeit
Temozolomid	Alkylanz	Glioblastom, anaplastisches Astrozytom	KM-Suppression, Anorexie, GI-Beschwerden, Müdigkeit, Alopezie, Verhaltensstörungen
Lomustin	Alkylanz	Palliative Therapie von Hirntumoren und Hirnmetastasen anderer Tumoren, fortgeschr. M. Hodgkin, SCLC, maligne Melanome	KM-Suppression, Anorexie, Alopezie, GI-Beschwerden, gelegentlich: erhöhtes Leukämierisiko, Fibrose, Nierenschädigung, Leberschäd.
Vincristin	Vinca-Alkaloid	NHL, ALL, M. Hodgkin, Ewing-Sarkom, multiples Myelom, SCLC, Mamma-CA	Sek. Tumorerkrankungen, KM-Suppression, Exantheme, Parästhesien, Myalgien, Dyspnoe, GI-Beschwerden, Haarausfall

2. Ziel der Arbeit

Bei primären ZNS-Lymphomen wurden in den letzten Jahren verschiedene Therapieregime zur Behandlung etabliert. Die niedrige Inzidenz der Erkrankung stellt jedoch eine Hürde für die Durchführung großer randomisierter prospektiver Therapiestudien dar.

In der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums der Ludwig-Maximilians-Universität in Großhadern wurden in den letzten Jahren Patienten mit einem ZNS-Lymphom in Abhängigkeit ihres Alters sowie des Gesundheitszustandes in Anlehnung an bestehende Chemotherapieprotokolle behandelt. Dabei kamen im Wesentlichen drei unterschiedliche Regime zum Einsatz: neben den Kombinationstherapien mit Methotrexat/ Rituximab/Ifosfamid oder Methotrexat/Rituximab/Cytarabin für jüngere Patienten wird für ältere bzw. komorbide Patienten das PRIMAIN-Protokoll, bestehend aus Methotrexat/ Rituximab/Procarbazine, angewendet.

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgt eine strukturierte Auswertung der Patientenkollektive hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit, der jeweiligen Tumorcharakteristika und der angewandten Therapieprotokolle sowie anschließend eine Analyse des Therapieansprechens. Als Zielparameter dieser Studie wurden die Unterschiede im Therapieoutcome sowie im progressionsfreien Überleben zwischen den drei Gruppen festgelegt.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Studie. Das Patientenkollektiv zur Auswertung der unterschiedlichen Therapieformen umfasst 38 Patienten, die zwischen 02/2012 und 12/2017 in der neurologischen Abteilung des Klinikums Großhadern aufgrund eines primären ZNS-Lymphoms in Behandlung waren und eine der folgenden drei Therapieformen erhielten:

1. Hochdosis-Methotrexat, Rituximab und Ifosfamid (n=12)
2. Hochdosis-Methotrexat, Rituximab und Cytarabin (n=11)
3. PRIMAIN-Protokoll (Hochdosis-Methotrexat, Rituximab und Procarbazine) (n=15)

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit der histologisch oder liquordiagnostisch gesicherten Diagnose eines primären hochmalignen ZNS-Lymphoms vom B-Zell-Typ. Falls die Patienten im o.g. Zeitraum bereits aufgrund eines Rezidivs in Behandlung waren, wurde mit Hilfe des Dokumentensystems des Klinikums Großhadern die Therapie bei Erstdiagnose ermittelt, sodass auch teilweise Daten von Behandlungen vor 2012 gesammelt wurden. Es wurde lediglich die Ersttherapie bei Erstdiagnose ausgewertet. Ausschlusskriterien waren andere ZNS-Lymphom-Formen, Alter <18 Jahre sowie Patienten mit einem ausschließlich okulären Befall. Patienten, die zusätzlich zur Augenbeteiligung eine Meningeosis carcinomatosa aufwiesen, wurden eingeschlossen.

Folgende Daten wurden für die Auswertung gesammelt: Alter, Geschlecht, Datum der Erstdiagnose, MSKCC-Score sowie IELSG-Score, HIV-Status, neurologischer Befund bei Erstdiagnose, Therapie bei Erstdiagnose, bildgebendes Therapieansprechen, Datum der Komplettremission, letzter uns bekannter Stand der Erkrankung sowie die Zeit bis zu einem eventuellen Rezidiv. Der primäre Endpunkt Therapieansprechen wurde nach den Kriterien der International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group beurteilt. Eingeteilt wurde in Komplettremission (CR = complete remission), unbestätigte Komplettremission (uCR = unconfirmed complete remission), Partialremission (PR = partial remission), progressive Erkrankung (PD

= progressive disease) sowie stabile Erkrankung (SD = stable disease), s. Tabelle 11 (37). Sekundäre Endpunkte sind die progressionsfreie Überlebenszeit, das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben innerhalb des ersten Jahres nach Therapie sowie die Therapienebenwirkungen. Die Tabellen 2-4 stellen die Patientencharakteristika der verschiedenen Behandlungsgruppen dar.

Tabelle 2: Patientencharakteristika Gruppe 1: Ifosfamid + Methotrexat (+ Rituximab)

AZ = Allgemeinzustand, IELSG-Score = Score der International extranodal lymphoma study group (Je 1 Punkt für Alter >60, ECOG >1, LDH erhöht, CSF-Protein erhöht, Beteiligung tiefer Hirnstrukturen), MSKCC-Score= Score des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (1:< 50 Jahre; 2: > 50 Jahre, KPS>70; 3: > 50 Jahre, KPS <70), M=männlich, W=weiblich

Pat.	Diagnose	Datum	Geschl.	Alter	MSKCC	IELSG	HIV	Neurologische Symptomatik
1	Hochmalignes PZNSL	08/2008	M	63,5j	2	4	-	Doppelbilder beim Blick nach unten rechts und links
2	Hochmalignes PZNSL	12/2011	W	50,6j	3	3	-	Schwindel, Kopfschmerz, Ohrensausen, Sehverschlechterung, Sprachstörung
3	Hochmalignes PZNSL mit Meningeosis carcinomatosa	10/2010	M	62,7j	2	4	-	Sehverschlechterung des linken Auges, Doppelbilder, Gangunsicherheit, faziale Mundastschwäche links
4	Hochmalignes PZNSL	01/2012	W	60,3j	2	2	-	Wesensänderung, Abgeschlagenheit, Dysarthrie, Gangunsicherheit
5	Hochmalignes PZNSL	05/2012	M	77,4j	2	3	-	Sehstörungen, Verwirrtheitsperioden, Sturzneigung
6	Hochmalignes PZNSL	12/2011	M	46,2j	1	2	-	Allgemeine Leistungsminderung, Kopfschmerz, Gesichtsfeldstörungen, vermehrtes Schlafbedürfnis
7	Vmtl. EBV-assoziiertes hochmalignes PZNSL	01/2009	M	31,3j	1	2	+	Verlangsamung, Antriebsminderung, Hemiparese links
8	Hochmalignes PZNSL	01/2008	W	78,1j	2	4	-	AZ-Minderung, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitminderung
9	Hochmalignes PZNSL	12/2009	M	56,6j	2	2	-	Hemiparese links, Feinmotorikstörung der linken Hand
10	Binokuläres B-Zell-Lymphom mit Meningeosis carcinomatosa	11/2011	W	58j	2	1	-	Rasch progrediente Visusminderung links
11	Hochmalignes PZNSL	11/2011	M	74,1j	2	4	-	Hemihypästhesie links, Krampfanfall
12	Zerebrales EBV-assoziiertes plasmoblastisches Lymphom	07/2010	M	66,5j	2	3	-	Gefühlsstörungen V3, latente Facialisparesen, intermittierend linksseitige Kopfschmerzen

Tabelle 3: Patientencharakteristika Gruppe 2: Cytarabin + Methotrexat + Rituximab

IELSG-Score = Score der International extranodal lymphoma study group (Je 1 Punkt für Alter >60, ECOG >1, LDH erhöht, CSF-Protein erhöht, Beteiligung tiefer Hirnstrukturen), MSKCC-Score= Score des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (1:< 50 Jahre; 2: > 50 Jahre, KPS>70; 3: > 50 Jahre, KPS <70), M=männlich, W=weiblich

Pat.	Diagnose	Datum	Geschl.	Al- ter	MSKCC	IELSG	HIV	Neurologische Symptomatik
1	Hochmalignes PZNSL	09/2014	W	27,0	1	2	-	Epilepsie mit fokalen und konvulsiven Anfällen, Sensibilitätsstörungen der Haut an den Beinen
2	Hochmalignes PZNSL	03/2014	W	61,1	2	3	-	Doppelbilder, Gedächtnisstörungen
3	Hochmalignes PZNSL mit Meningeosis carcinomatosa	02/2014	W	73,9	3	3	-	Beinbetonte Parese
4	Hochmalignes PZNSL mit Meningeosis carcinomatosa	09/2015	W	64,7	2	3	-	Wesensänderung, Antriebsmangel, Rückzug, Orientierung- und Gedächtnisstörungen
5	Hochmalignes PZNSL	09/2014	W	62,5	3	5	-	Schwäche der rechten Körperhälfte, Dysarthrie
6	Hochmalignes PZNSL	04/2015	W	61,9	3	5	+	Vigilanzminderung, Verschwommensehen, Gewichtsverlust
7	Hochmalignes PZNSL mit Meningeosis carcinomatosa	08/2014	M	50,5	3	3	-	Wesensänderung, Verwirrtheits syndrom, Tagesmüdigkeit
8	Hochmalignes PZNSL mit binokulärem Befall	03/2015	M	67,1	2	3	-	Sehverschlechterung beider Augen
9	Hochmalignes PZNSL mit binokulärem Befall	04/2013	M	69,0	3	3	-	Hemiparese rechts, Fazialisparese links, Dysarthrie, Dysphagie
10	Hochmalignes PZNSL	04/2015	M	75,2	2	2	-	Steifigkeitsgefühl im linken Arm, Schwäche des linken Armes und linken Beines, Feinmotorikstörung der linken Hand
11	Hochmalignes PZNSL	07/2017	W	72,3	2	-	-	Verwirrtheit, Orientierungsstörungen

Tabelle 4: Patientencharakteristika Gruppe 3: PRIMAIN-Schema = Methotrexat + Rituximab + Procarbazine

AZ = Allgemeinzustand, IELSG-Score = Score der International extranodal lymphoma study group (Je 1 Punkt für Alter >60, ECOG >1, LDH erhöht, CSF-Protein erhöht, Beteiligung tiefer Hirnstrukturen), MSKCC-Score= Score des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (1:< 50 Jahre; 2: > 50 Jahre, KPS>70; 3: > 50 Jahre, KPS<70), M=männlich, W=weiblich

Pat.	Diagnose	Datum	Ge-schl.	Al-ter	MSKCC	IELSG	HIV	Neurologische Symptomatik
1	Hochmalignes PZNSL	09/2015	M	83,5	2	3	-	Fazialisparese rechts
2	Hochmalignes PZNSL mit Meningeosis carcinomatosa	10/2014	M	84,3	2	3	-	Doppelbilder, zunehmende Ptosis des linken Auges
3	Hochmalignes PZNSL	04/2014	W	70,2	3	5	-	Hörminderung, psychomotorische Verlangsamung, Störung der Okulomotorik
4	Primäres spinales ZNSL mit Meningeosis carcinomatosa	05/2014	W	89,2	3	2	-	progrediente Parese beider Beine, progredientes Taubheitsgefühl
5	Hochmalignes PZNSL mit Meningeosis carcinomatosa	02/2015	M	80,7	3	5	-	Progredientes Frontalhirnsyndrom mit Wesensänderung, psychomotorischer Verlangsamung, Antriebsminderung, kognitive Defizite, flüssige Aphasie
6	Hochmalignes PZNSL	06/2014	W	69,5	3	5	-	Störung der Okulomotorik, Stand- und Gangunsicherheit, Pallhypästhesie bds., Dysphorie, Drehschwindel
7	Hochmalignes PZNSL	06/2014	M	77,8	2	3	-	Taubheit re. Gesichtshälfte mit Aussparung der Stirn. Undeutliche, verwischte Sprache, Schwankschwindel mit Gangunsicherheit
8	Hochmalignes PZNSL	01/2013	W	77,8	2	2	-	Wesensveränderung, Sprachstörung, kognitive Störung
9	Hochmalignes PZNSL mit Meningeosis carcinomatosa	01/2014	M	83,5	2	3	-	Räumliche Orientierungsstörung, Gedächtnisstörungen
10	Hochmalignes PZNSL	01/2014	M	83,0	3	4	-	Rapid progrediente kognitive Defizite, Schwächegefühl
11	Hochmalignes PZNSL mit Meningeosis carcinomatosa	11/2014	W	74,7	3	5	-	langsam progrediente Gang- und Standunsicherheit, AZ-Minderung
12	Hochmalignes PZNSL mit Meningeosis carcinomatosa	04/2015	W	73,6	3	4	-	Verwirrtheit, Desorientiertheit
13	Hochmalignes PZNSL	12/2014	M	73,8	3	3	-	Hemiparese linkes Bein
14	Hochmalignes PZNSL mit Meningeosis carcinomatosa	03/2016	W	77,7	2	-	-	Wesensänderung, kognitive Defizite, Antriebsminderung, Hemianopsie links
15	Hochmalignes PZNSL	12/2016	M	80,0	2	-	-	Schwindel, Störung der Okulomotorik, wiederholte Stürze

3.2. Therapieprotokolle

3.2.1 Ifosfamid-Gruppe: HD-Methotrexat (+Rituximab) + Ifosfamid

Das Therapieschema umfasst sechs Zyklen mit jeweils $375\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche Rituximab an Tag 0, $4\text{g}/\text{m}^2$ Körperoberfläche Hochdosis-Methotrexat am Tag 1, sowie $1,5\text{g}/\text{m}^2$ Körperoberfläche Ifosfamid an Tag 3-5. Die Zyklen wurden alle 14 Tage verabreicht – sofern keine Kontraindikationen bestanden. Da die Rituximab-Gabe erst seit einigen Jahren zur Standardtherapie gehört, war diese nicht bei allen Patienten vorgesehen, s. Tabelle 5.

Tabelle 5: Therapieschema Gruppe 1: Ifosfamid + Methotrexat (+ Rituximab); KOF = Körperoberfläche, MTX = Methotrexat

Tag	Therapie 6 Zyklen alle 14 Tage
Tag 0	(Rituximab $375\text{mg}/\text{m}^2$ KOF)
Tag 1	MTX $4\text{g}/\text{m}^2$ KOF
Tag 2	Pause
Tag 3-5	Ifosfamid $1,5\text{g}/\text{m}^2$ KOF
Tag 6 bis 14	Pause

3.2.2 Cytarabin-Gruppe: HD-Methotrexat + Rituximab + Cytarabin

Das Therapieregime mit Cytarabin in Kombination mit Methotrexat und Rituximab sieht eine Methotrexat-Gabe von $3,5\text{g}/\text{m}^2$ Körperoberfläche an Tag 1 sowie jeweils zwei Cytarabin-Gaben von $2\text{g}/\text{m}^2$ Körperoberfläche an Tag 2-3 vor. Zusätzlich wird Rituximab in das Schema integriert, welches in einer Dosierung von $375\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche an Tag 0 und zusätzlich bei Erstgabe an Tag -5 gegeben wird, s. Tabelle 6.

Tabelle 6: Therapieschema Gruppe 2: Cytarabin + Methotrexat + Rituximab; KOF = Körperoberfläche, MTX = Methotrexat

Tag	Therapie 6 Zyklen, alle 21 Tage
Tag -5	Rituximab $375\text{mg}/\text{m}^2$ KOF (einmalig vor 1. Zyklus)
Tag -4 bis -1	Pause
Tag 0	Rituximab $375\text{mg}/\text{m}^2$ KOF
Tag 1	MTX $3,5\text{g}/\text{m}^2$ KOF
Tag 2-3	AraC $2\text{g}/\text{m}^2 \times 2/\text{d}$ KOF
Tag 4 bis 21	Pause

3.2.3 PRIMAIN-Gruppe: HD-Methotrexat + Rituximab + Procarbazin

Das PRIMAIN-Protokoll besteht aus der Gabe von drei Zyklen mit jeweils drei Teilzyklen mit Rituximab, Methotrexat und Procarbazin. Rituximab 375mg/m² Körperoberfläche wird an Tag 1, 15 und 29 sowie bei Erstgabe an Tag -6 verabreicht. Methotrexat 3g/m² Körperoberfläche ist an Tag 2, 16 sowie 30 vorgesehen. Eine Procarbazin-Gabe von 60mg/m² Körperoberfläche erhält der Patient jeweils an Tag 3 bis 11. Abschließend wird eine Erhaltungstherapie mit Procarbazin 100mg täglich oral über sechs Monate verabreicht, s. Tabelle 7.

Tabelle 7: Therapieschema Gruppe 3: PRIMAIN-Protokoll = Methotrexat + Rituximab + Procarbazin; KOF = Körperoberfläche, MTX = Methotrexat

Tag	Therapie 3 Zyklen alle 35 Tage	Erhaltungstherapie 6 Zyklen alle 29 Tage (im Anschluss an Zyklus 3)
Tag -6	Rituximab 375mg/m ² KOF	
Tag -5 bis 0	Pause	
Tag 1	Rituximab 375mg/m ² KOF	
Tag 2	MTX 3g/ m ² KOF + Procarbazin 60 mg/m ² KOF	
Tag 3 bis 11	Procarbazin 60 mg/m ² KOF	
Tag 12 bis 14	Pause	
Tag 15	Rituximab 375mg/m ² KOF	
Tag 16	MTX 3g/ m ² KOF	
Tag 17 bis 28	Pause	
Tag 29	Rituximab 375mg/m ² KOF	
Tag 30	MTX 3g/ m ² KOF	
Tag 31 bis 35	Pause	
Tag 0 bis 5		Procarbazin 100mg KOF

3.3 Studienablauf

Bei 36 der 38 Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, erfolgte die Diagnosesicherung bei Verdacht auf ein primäres ZNS-Lymphom in der zerebralen Bildgebung mittels stereotaktischer Hirnbiopsie, bei zwei Patienten wurde die Diagnose mittels MRT und Nachweis von Lymphomzellen im Liquorbefund gestellt. Zur Feststellung der Tumorausbreitung wurden eine augenärztliche Untersuchung zum Ausschluss einer okulären Beteiligung und eine Liquorpunktion zum Ausschluss einer Liquorproteinerhöhung >45mg/dl, einer Zellzahler-

höhung >5 Zellen/ μ L sowie einer meningealen Beteiligung durchgeführt. Systemische Manifestationen einer Lymphomerkrankung wurden mittels eines Staging-CT von Hals, Thorax und Abdomen sowie einer Hodenuntersuchung bei Männern ausgeschlossen. Außerdem wurde mittels Knochenmarksbiopsie eine Infiltration des Knochenmarks durch ein Lymphom ausgeschlossen. Mittels zerebraler MRT wurde die Lokalisation des Tumors durch den Radiologen genauer eingeteilt (Anschluss an das Ventrikelsystem, Beteiligung tiefer Hirnstrukturen, Anzahl der Läsionen, Art der Kontrastmittelaufnahme).

In Tabelle 8, 9 und 10 sind die Patientendaten der drei zu untersuchenden Gruppen zusammengefasst. Aufgelistet wurden das Vorkommen einer Pleozytose, einer Liquor-Proteinerhöhung sowie einer meningealen oder okulären Beteiligung. Die Bildgebung wurde beurteilt nach Kontrastmittelaufnahme, Lokalisation und Anzahl der Läsionen.

Im Anschluss an das Staging wurde die Chemotherapie begonnen. Bei den Patienten, die eine Kombination mit Ifosfamid oder Cytarabin erhielten, wurde nach drei Zyklen ein Zwischenstaging mittels cMRT durchgeführt. Bei Nicht-Ansprechen wurde auf eine alternative Therapieform gewechselt, bei gutem Ansprechen wurde die Therapie komplettiert und nach sechs Zyklen ein Abschlussstaging durchgeführt. Bei Erreichen einer Komplettremission waren regelmäßige cMRT-Kontrollen geplant, in der Regel wie im Konsensus-Manuskript der International Cooperative PCNSL Group (IPCG) empfohlen: In den ersten zwei Jahren nach Abschluss der Therapie alle drei Monate, dann über drei Jahre alle sechs Monate und schließlich jährlich für mindestens fünf Jahre (37). Bei Vorliegen einer Partialremission wurde in einigen Fällen eine Erhaltungstherapie mit Procarbazine über sechs Monate durchgeführt. Bei Vorliegen eines progressiven Befundes nach sechs Zyklen wurde eine Folgetherapie durchgeführt. Bei Patienten, die nach dem PRIMAIN-Protokoll therapiert wurden, wurde planmäßig nach jedem Zyklus eine zerebrale MRT durchgeführt. Bei Nicht-Ansprechen wurde die Therapie abgebrochen und in der Regel eine Ganzhirnbestrahlung durchgeführt. Abbildung 1 fasst den Studienablauf zusammen.

Tabelle 8: Staging Ifosfamid-Gruppe: HD-Methotrexat (+ Rituximab) + Ifosfamid; CSF = cerebrospinal fluid, KM = Kontrastmittel

Pat.	Pleozytose	CSF-Protein erhöht	Meningeale Beteiligung	Okuläre Beteiligung	homogene KM-Aufnahme	Anschluss an Vetrikelsystem	Bet. tiefer Hirnstrukturen	Anzahl d. Läsionen
1	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	>1
2	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	1
3	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	1
4	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	>1
5	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	>1
6	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	>1
7	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	>1
8	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	>1
9	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	>1
10	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	>1
11	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	>1
12	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	1

Tabelle 9: Staging Cytarabin-Gruppe: HD-Methotrexat + Rituximab + Cytarabin; CSF = cerebrospinal fluid, KM = Kontrastmittel

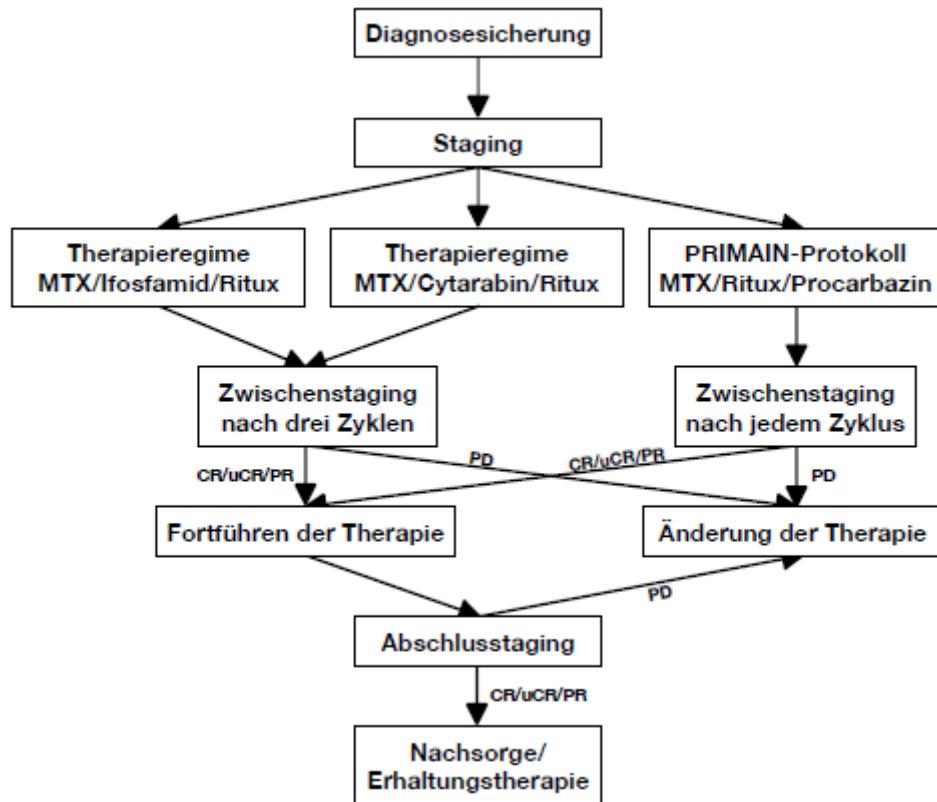
Pat.	Pleozytose	CSF-Protein erhöht	Meningeale Beteiligung	Okuläre Beteiligung	homogene KM-Aufnahme	Anschluss an Vetrikelsystem	Bet. tiefer Hirnstrukturen	Anzahl d. Läsionen
1	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	>1
2	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	>1
3	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	1
4	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	>1
5	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	>1
6	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	>1
7	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	>1
8	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	1
9	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	1
10	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	ja	>1
11	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	1

Tabelle 10: Staging PRIMAIN-Gruppe = HD-Methotrexat + Rituximab + Procarbazine; CSF = cerebrosp. fluid, KM = Kontrastmittel

Pat.	Pleozytose	CSF-Protein	Meningeale Beteiligung	Okuläre Beteiligung	homogene KM-Aufnahme	Anschluss an Verteikelsystem	Bet. tiefer Hirnstrukturen	Anzahl d. Läsionen
1	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	1
2	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	>1
3	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	>1
4	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	>1
5	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	>1
6	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	>1
7	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	>1
8	Nein	ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	>1
9	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	>1
10	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	>1
11	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	>1
12	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	1
13	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	>1
14	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	>1
15	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	1

Abbildung 1: Therapieablauf

MTX = Methotrexat, Ritux = Rituximab, CR = Komplettremission, uCR = unbestätigte Komplettremission, PR = Partialremission, PD = progressive Erkrankung (progressive disease)



3.4 Definition des Therapieansprechens

Das Therapieansprechen wurde nach den Kriterien der International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group beurteilt. Eingeteilt wurde in Komplettremission (CR = complete remission), unbestätigte Komplettremission (uCR = unconfirmed complete remission), Partialremission (PR = partial remission), progressive Erkrankung (PD = progressive disease) sowie stabile Erkrankung (SD = stable disease), s. Tabelle 11 (37).

Tabelle 11: Definition des Therapieansprechens nach den Kriterien der International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group.

CR = complete remission (Komplettremission), uCR = unconfirmed complete remission („unbestätigte Komplettremission), PR = partial remission (Partialremission), PD = progressive disease (Progressive Erkrankung), SD = stable disease (Stabiler Verlauf), (37)

Therapie-an-sprechen	Bildgebung	Kortison-Gabe	Augenuntersuchung/ Liquoruntersuchung
CR	Keine Kontrastmittelaufnahme	Keine	Normal
uCR	Keine Kontrastmittelaufnahme oder minimale Auffälligkeiten	Möglich	Normal bis leichte Auffälligkeiten des retinalen Pigmentepithels
PR	Keine Kontrastmittelaufnahme bis >50% Rückgang der kontrastmittelaufnehmenden Läsionen	Irrelevant	Normal oder Rückgang eines initial auffälligen Befundes
PD	>25% Zunahme der Läsionen oder neue Läsionen	Irrelevant	Wiederkehrende oder neue Beteiligung
SD	Alles Weitere		

3.5 Toxizität

Die Toxizität wurde anhand verschiedener Laborwerte beurteilt und galt als sekundärer Endpunkt der Studie. Hierfür wurden Harnstoff, Kreatinin, GOT, GPT, Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten über den gesamten Zeitraum der Chemotherapie erfasst. Die Beurteilung des Grades der Toxizität erfolgte anhand nachfolgender WHO-Empfehlungen für die Klassifizierung und Graduierung der Toxizität von Chemotherapien von 1997, s. Tabelle 12 (38). Zusätzlich wurde ein toxitätsbedingter Therapieabbruch oder Tod erfasst, das Auftreten einer Sepsis sowie ein Aufenthalt auf der Intensivstation. Normabweichungen ab Grad 3 wurden als relevant beurteilt und erfasst.

Tabelle 12: Auszug aus der WHO-Graduierung für die Toxizität(38); N = Normwert

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Knochenmark					
Hämoglobin (g/dl)	>11,0	9,5 – 10,9	8,0 – 9,4	6,5 – 7,9	<6,5
Leukozyten ($10^3/\mu\text{g}$)	>4,0	3,0 – 3,9	2,0 – 2,9	1,0 – 1,9	<1,0
Thrombozyten ($10^3/\mu\text{g}$)	>100	75 – 99	50 – 74	25 – 49	<25
Niere					
Harnstoff-N ($\mu\text{mol/l}$)	<1,25 x N	1,25 – 2,5 x N	2,6 – 5 x N	5,1 – 10 x N	>10 x N
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	<1,25 x N	1,25 – 2,5 x N	2,6 – 5 x N	5,1 – 10 x N	>10 x N
Leber					
GOT/GPT (U/l)	<1,25 x N	1,25 – 2,5 x N	2,6 – 5 x N	5,1 – 10 x N	>10 x N

3.6 Datengewinnung

Bei vorliegender Dissertation handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Beobachtungsstudie. Die Rekrutierung aller Patienten erfolgte mittels Suche über das Klinik-Portal des Klinikums Großhadern. Folgender Weg wurde standardmäßig gewählt:

med-Portal → Klinischer Arbeitsplatz → Station Ärzte → Auswahl folgender Stationen: HNGI8, NRGG8, NRGG8STR, NRGH8, NRGG21 und NRG12 über den Zeitraum von 02/2012 bis 12/2017, Stichwortsuche „Lymphom“.

Hier wurden sowohl Arztbriefe als auch Befunde der klinischen Chemie, Pathologie und bildgebende Befunde der Radiologie verwendet.

3.7 Statistik

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mittels „SPSS 25“. Zur Überprüfung der Vergleichbarkeit der drei Gruppen wurden der Kruskal-Wallis-Test, der Mann-Whitney-U-Test (jeweils bei unabhängigen Stichproben), der χ^2 -Test sowie der exakte Fisher-Test angewendet. Um die Therapieunterschiede zu untersuchen, wurde ebenfalls der Kruskal-Wallis-Test, der χ^2 -Test sowie zusätzlich die Kaplan-Meyer-Methode mit dem Log-Rank-Test verwendet. Der p-Wert wurde auf 0,05 festgesetzt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Zwölf Patienten erhielten HD-Methotrexat (+ Rituximab) + Ifosfamid (m=8, w=4), elf Patienten erhielten eine Therapie mit HD-Methotrexat + Rituximab + Cytarabin (=Ara-C) (m=4, w=7) und 15 Patienten wurden nach dem PRIMAIN-Protokoll behandelt (HD-Methotrexat + Rituximab + Procarbarzin, m=8, w=7).

Um eine Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich der Altersverteilung und der Geschlechterverteilung zu überprüfen, wurden mittels SPSS25 statistische Auswertungen vorgenommen. Das mediane Alter der Ifosfamid-Gruppe beträgt 61,5 Jahre, bei der Cytarabin-Gruppe sind es 63,6 Jahre. Das mediane Alter der Patienten, die das PRIMAIN-Protokoll erhielten, liegt bei 77,8 Jahren. Der für die Altersverteilung angewendete Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben ergab, dass die Nullhypothese, die Verteilung von Alter sei über die Kategorien von „Therapie bei ED“ identisch, mit einem Signifikanzniveau von <0,001 abgelehnt werden muss. Das heißt, die drei Gruppen sind hinsichtlich ihres Alters nicht vergleichbar. Da die Ifosfamid- und die Cytarabin-Gruppe jedoch eine sehr ähnliche Altersverteilung aufwiesen, wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, der zeigte, dass die gleiche Nullhypothese bei den ersten beiden Gruppen beibehalten werden kann (p= 0,235). Bezuglich der Geschlechterverteilung liegen keine signifikanten Unterschiede vor.

In der Ifosfamid- und der Cytarabin-Gruppe wurde jeweils ein Patient HIV-positiv getestet, keiner in der PRIMAIN-Gruppe. Bezuglich der Beteiligung tiefer Hirnstrukturen, Anzahl der Läsionen, Höhe des Proteingehaltes im Liquor sowie Verteilung des IELSG- und des MSKCC-Scores wurde zwischen den drei Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt, s. Tabelle 13.

In Tabelle 13 sind sämtliche Patientencharakteristika zusammengefasst.

Tabelle 13: Patientencharakteristika der drei zu vergleichenden Gruppen

* Kleinhirn, Basalganglien, Hirnstamm, periventrikulär

ED = Erstdiagnose, NS = nicht signifikant, IELSG-Score = Score der International extranodal lymphoma study group (je 1 Punkt für Alter >60, ECOG >1, LDH erhöht, CSF-Protein erhöht, Beteiligung tiefer Hirnstrukturen), MSKCC-Score = Score des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (1: <50 Jahre, 2: >50 Jahre, KPS >70, 3: >50 Jahre, KPS <70), HD-MTX= Hochdosis-Methotrexat, Ritux = Rituximab

	HD-MTX (+ Ritux) + Ifosfamid (n=12)		HD-MTX + Ritux + Cytarabin (n=11)		PRIMAIN (HD-MTX + Ritux + Procarbazin) (n=15)		p-Wert
	No.	%	No.	%	No.	%	
Alter							
Median, Jahre	61,5		63,6		77,8		
Range, Jahre	31,3 – 78,1		27,0 – 75,2		69,5-89,2		p<0,001
Geschlecht							
Männlich	8	66,7	4	36,4	8	53,3	
Weiblich	4	33,3	7	63,6	7	46,7	p=0,363, NS
HIV							
Positiv	1	8,3	1	9,1	0	0	
Negativ	11	92,7	10	90,9	15	100	p=0,509, NS
IELSG-Score bei ED							
1	1	8,3	0	0	0	0	
2	3	25,0	3	27,3	2	13,3	
3	4	33,3	6	54,5	6	40,0	
4	4	33,3	0	0	2	13,3	
5	0	0	2	18,2	4	26,7	
Unbekannt					1	6,7	p=0,068, NS
MSKCC-Score bei ED							
1	2	16,7	1	9,1	0	0	
2	8	66,7	6	54,5	7	46,7	
3	2	16,7	4	36,4	8	53,3	p=0,058, NS
Beteiligung tiefer Hirnstrukturen*							
Ja	8	66,7	7	63,6	11	73,4	
Nein	4	33,3	4	36,4	4	26,6	
CSF-Protein							
<45 mg/dl	1	8,3	4	36,4	2	13,3	
>45 mg/dl	11	92,7	7	63,6	13	86,7	p=0,281, NS
Anzahl der Läsionen							
1	3	25,0	4	36,4	3	20,0	
>1	9	75,0	7	63,6	12	80,0	p=0,661, NS

4.2 Therapieverläufe

4.2.1 Ifosfamid-Gruppe: HD- Methotrexat (+Rituximab) + Ifosfamid

Drei von zwölf Patienten erhielten wie vorgesehen sechs Zyklen mit $4\text{g}/\text{m}^2$ Körperoberfläche (KOF) HD-Methotrexat, $375\text{mg}/\text{m}^2$ KOF Rituximab sowie $1,5\text{g}/\text{m}^2$ KOF Ifosfamid (Tabelle 5). Ein Patient brach die Therapie nach vier Zyklen ab, nachdem er sich bereits in einer Vollremission befand, ein Patient erhielt aufgrund einer Nierenschädigung bei bereits bestehender Vollremission nur fünf Zyklen, bei einer Patientin kam es nach drei Zyklen zu einer Progression, woraufhin der Tod eintrat. Zwei der Patienten erhielten Rituximab lediglich in den ersten drei Therapiezyklen, da dies vor einigen Jahren als Standardtherapie galt. Bei einem Patienten musste die Therapie aufgrund eines Nichtansprechens auf die Kombination mit Cytarabin umgestellt werden. Bis vor etwa 10 Jahren kam Rituximab noch nicht standardmäßig zum Einsatz, sodass bei einigen Patienten dieser Gruppe nur MTX und Ifosfamid infundiert wurden. In unserem Patientenkollektiv wurde dieses Schema bei drei Patienten angewandt; einer von ihnen bekam neun Zyklen, nachdem nach sechs Zyklen lediglich eine Teilremission erreicht werden konnte und bei einem Patienten blieb nach vier Zyklen Ifosfamid und Methotrexat ein Therapieansprechen aus, sodass die Therapie ebenfalls auf eine Kombination mit Cytarabin umgestellt wurde. Abbildung 2 zeigt den Therapieverlauf dieser Gruppe, in Tabelle 14 sind die Therapieverläufe der einzelnen Patienten separat aufgeführt.

Abbildung 2: Therapieverläufe Ifosfamid-Gruppe; Ritux = Rituximab

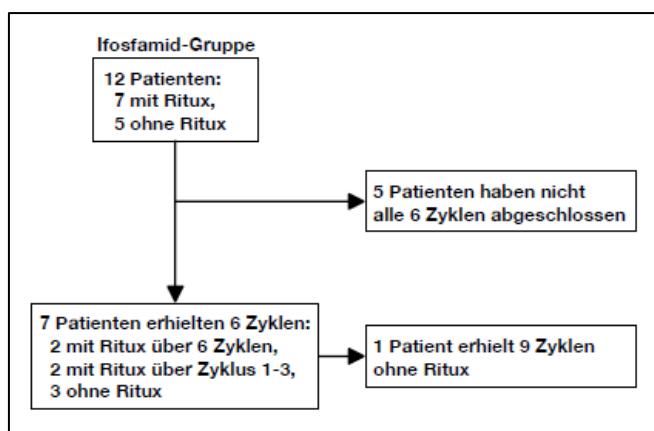


Tabelle 14. Therapieverlauf der einzelnen Patienten der Ifosfamid-Gruppe

Ara-C = Cytarabin, CR = Komplettremission, HD-BCNU = HD-Cyclophosphamid + Carmustin, Ifo = Ifosfamid, m = Monate, MTX = Methotrexat, OS = Gesamtüberleben, PBSCT = allogene periphere Blutstammzelltransplantation, PD = progressive Erkrankung, PFS = progressionsfreies Überleben, PR = Partialremission, R-CHOP = Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin + Oncovin + Prednisolon, R/Ritux = Rituximab, TT = Thiotepa, uCR= unbestätigte Komplettremission

Pat.	Primärtherapie	Salvage-Therapie	Follow-up (m)	PFS (m)	OS (m)
1	4 Zyklen MTX + Ifo, uCR Abbruch auf Patientenwunsch		96 (Rezidiv -> 6 Zyklen MTX + Ifo + Ritux, PR -> RT, CR, am Leben)	46	96
2	3 Zyklen MTX + Ifo + Ritux, PD	HD-Chemotherapie: 1x R+Ara-C+TT, Progredienz → HD BCNU+TT+R mit PBSCT, PR → Adjuvante RT, CR	13 (Rezidiv -> Temozolomid + Dexamethason, Tod)	2	13
3	5 Zyklen MTX + Ifo+ Ritux, uCR Abbruch aufgrund von Nierenschädigung		71 (Rezidiv -> RT, CR 14m, Rezidiv intraokulär -> MTX intravitreal, PR, am Leben)	11	71
4	6 Zyklen MTX + Ifo + Ritux, uCR		55 (kein Rezidiv, am Leben)	55	55
5	6 Zyklen MTX + Ifo + Ritux, CR		27 (Rezidiv -> 6 Zyklen MTX, Ara-C, Ritux (Ritux nicht in Zyklus 5 und 6), lost)	20	27
6	3 Zyklen MTX + Ifo + Ritux, 3 Zyklen MTX + Ifo, uCR		55 (Rezidiv -> 6 Zyklen MTX, Ara-C, Ritux + Erhaltungstherapie mit Procarbazine, CR, am Leben)	35	55
7	9 Zyklen MTX + Ifo, CR		69 (kein Rezidiv, lost)	69	69
8	6 Zyklen MTX + Ifo, CR		73 (Systemisches Rezidiv, R-CHOP, Tod)	71	73
9	3 Zyklen MTX + Ifo + Ritux, PR	3 Zyklen MTX + Ara-C + Ritux, CR	54 (Rezidiv -> FS, Therapiever sagen -> RT, CR, 2. Rezidiv -> Ritux + Temozolomid, CR 3. Rezidiv -> Temozolomid, lost)	11	54
10	3 Zyklen MTX + Ifo + Ritux, 3 Zyklen MTX + Ifo, CR		12 (Rezidiv, lost)	8	12
11	6 Zyklen MTX + Ifo, CR		33 (Rezidiv -> MTX + Ara-C + Ritux, PR -> RT, CR, lost)	23	33
12	4 Zyklen MTX + Ifo, PR	3 Zyklen MTX + Ara-C + Ritux, CR	68 (kein Rezidiv, am Leben)	68	68

4.2.2 Cytarabin-Gruppe: HD-Methotrexat + Rituximab + Cytarabin

Sieben von elf Patienten erhielten das Therapieprotokoll wie vorgesehen (s. Tabelle 6). Zwei Patientinnen erhielten acht Zyklen, nachdem es nach sechs Zyklen lediglich zu einer Partialremission kam, bei einer Patientin kam es nach fünf Zyklen zu einer klinischen Progredienz mit Vigilanzminderung bei Hirnstammbeteiligung, sodass eine Verlegung auf eine Palliativstation erfolgte. Ein Patient verstarb nach zwei Zyklen an einer plötzlichen Asystolie. Abbildung 3 zeigt den Therapieverlauf dieser Gruppe, in Tabelle 15 sind die Therapieverläufe der einzelnen Patienten dargestellt.

Abbildung 3: Therapieverläufe Cytarabin

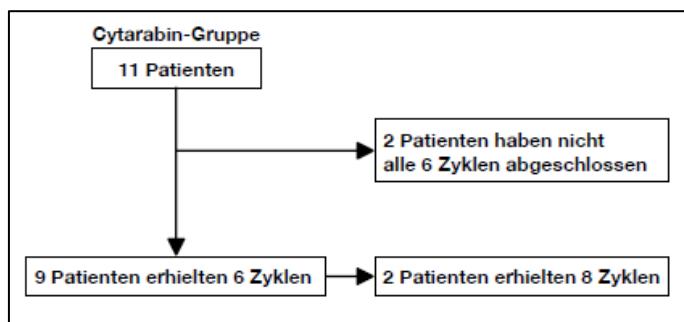


Tabelle 15: Therapieverlauf der einzelnen Patienten der Cytarabin-Gruppe

Ara-C = Cytarabin, CR = Komplettremission, HD-MTX = Hochdosis-Methotrexat, Ifo = Ifosfamid, m = Monate, OS = Gesamtüberleben, PD = progressive Erkrankung, PFS = progressionsfreies Überleben, PR = Partialremission, Ritux = Rituximab, RT= Radiotherapie, uCR = unbestätigte Komplettremission

Pat.	Primärtherapie	Salvage-Therapie	Follow-up (m)	PFS (m)	OS (m)
1	8 Zyklen HD-MTX + Ara-C + Ritux, PR		22 (kein Rezidiv, am Leben)	22	22
2	6 Zyklen HD-MTX + Ara-C + Ritux, uCR		27 (Rezidiv -> 6 Zyklen HD-MTX + Ara-C + Ritux, CR, am Leben)	11	27
3	6 Zyklen HD-MTX + Ara-C + Ritux, CR		28 (1. Rezidiv -> 6 Zyklen MTX + Ifo + Ritux + Procarbazine, Progress -> RT, CR, 2. Rezidiv: intrakulär, MTX intravitreal, am Leben)	12	28
4	8 Zyklen HD-MTX + Ara-C + Ritux, PR	6 Zyklen Procarbazine, CR	11 (kein Rezidiv, am Leben)	11	11
5	6 Zyklen HD-MTX + Ara-C + Ritux, PR	6 Zyklen Procarbazine, CR	21 (Rezidiv -> 3 Zyklen Ritux + Temozolomid, Progress -> RT, PR, am Leben)	15	21
6	5 Zyklen HD-MTX + Ara-C + Ritux, PD		3 (kein Rezidiv, lost)	0	3
7	6 Zyklen HD-MTX + Ara-C + Ritux, CR		22 (kein Rezidiv, am Leben)	22	22
8	6 Zyklen HD-MTX + Ara-C + Ritux, CR		34 (Rezidiv -> Freiburger Protokoll, am Leben)	25	34
9	2 Zyklen HD-MTX + Ara-C + Ritux, PD		2 (kein Rezidiv, Tod)	0	2
10	6 Zyklen HD-MTX + Ara-C + Ritux, CR		35 (Rezidiv -> 6 Zyklen MTX + Ifo + Ritux, CR, am Leben)	22	35
11	6 Zyklen HD-MTX + Ara-C + Ritux, CR		10 (kein Rezidiv, am Leben)	10	10

4.2.3 PRIMAIN-Gruppe : Methotrexat + Rituximab + Procarbazin

Sieben von 15 Patienten erhielten das PRIMAIN-Protokoll nach Schema (s. Tabelle 7). Bei einem Patienten kam es nach drei Zyklen lediglich zu einer Teilremission, sodass an Stelle einer Erhaltungstherapie eine Bestrahlungstherapie eingeleitet wurde, zwei Patienten erlitten Nebenwirkungen in Form eines Transaminasenanstieges, sodass die Therapie abgebrochen bzw. umgestellt wurde. Bei drei Patienten kam es zu einem Progress der Erkrankung während der Therapie, sodass sie in einem Fall auf Temsirolimus umgestellt und in den beiden anderen Fällen abgebrochen wurde. Einer der beiden Patienten erhielt daraufhin eine Bestrahlungstherapie und der andere wurde rein palliativ behandelt. Ein anderer Patient verstarb nach dem 2. Teilzyklus des 1. Zyklus aufgrund eines Progresses und zu einer Patientin ist der Kontakt bei Weiterbehandlung in einem anderen Haus nach dem 1. Teilzyklus des 2. Zyklus abgebrochen. Abbildung 4 zeigt den Therapieverlauf dieser Gruppe, in Tabelle 16 sind die Therapieverläufe der einzelnen Patienten separat aufgeführt.

Abbildung 4: Therapieverläufe MAIN-Gruppe

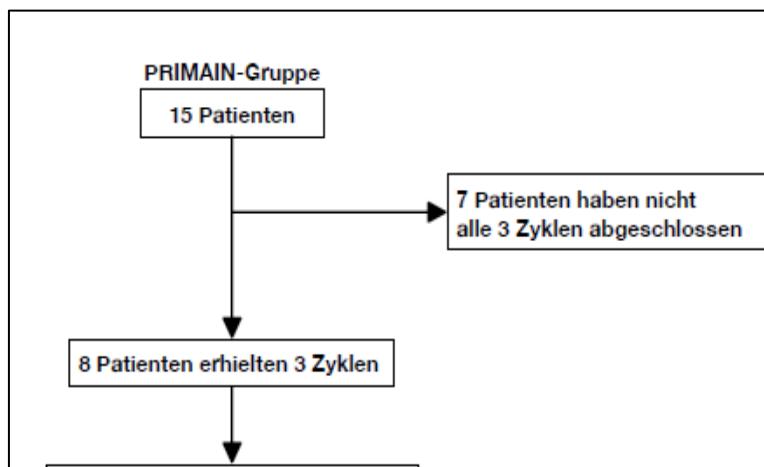


Tabelle 16: Therapieverlauf der einzelnen Patienten der PRIMAIN-Gruppe

CR = Komplettremission, m = Monate, OS = Gesamtüberleben, PD = progressive Erkrankung, PFS = progressionsfreies Überleben, PR = Partialremission, Ritux = Rituximab, RT = Radiotherapie, uCR = unbestätigte Komplettremission

Pat.	Primärtherapie	Salvage-Therapie	Follow-up (m)	PFS (m)	OS (m)
1	3 Zyklen PRIMAIN-Schema + 6x Proc., CR		15 (kein Rezidiv, am Leben)	10	15
2	Abbruch nach 2. Gabe des 1. Zyklus respiratorischer Insuffizienz und Niereninsuffizienz, PD		2 (kein Rezidiv, Tod)	0	2
3	1 Zyklus PRIMAIN-Schema, PD	4 Zyklen Temsirrolimus, PR	4 (kein Rezidiv, lost)	4	4
4	1 Zyklus PRIMAIN-Schema, Abbruch wegen Toxizität, PD		3 (kein Rezidiv, lost)	3	3
5	3 Zyklen PRIMAIN-Schema, PR	RT, CR	11 (Rezidiv -> 2 Zyklen Ritux+ Temozolomid, lost)	10	11
6	1 Zyklus PRIMAIN-Schema		2 (kein Rezidiv, lost)	2	2
7	3 Zyklen PRIMAIN-Schema + 6x Proc., CR		27 (kein Rezidiv, am Leben)	27	27
8	3 Zyklen PRIMAIN-Schema + 6x Proc., CR		12 (kein Rezidiv, lost)	12	12
9	1 Zyklus PRIMAIN, PD Abbruch wegen Toxizität	RT, CR	5 (kein Rezidiv, lost)	5	5
10	2 Zyklen PRIMAIN, CR, Unterbrechung bei schlechtem Allgemeinzustand		3 (kein Rezidiv, lost)	3	3
11	3 Zyklen PRIMAIN-Schema + 6x Proc., uCR		21 (kein Rezidiv, am Leben)	21	21
12	2 Zyklen PRIMAIN-Schema, nach 1 Zyklus PR, nach 2 Zyklen PD	RT, CR	8 (kein Rezidiv, lost)	6	8
13	3 Zyklen PRIMAIN-Schema + 6x Proc., CR		19 (kein Rezidiv, am Leben)	19	19
14	3 Zyklen PRIMAIN-Schema + 6x Proc., CR		8 (kein Rezidiv, am Leben)	8	8
15	3 Zyklen PRIMAIN-Schema + 6x Proc., CR		17 (kein Rezidiv, am Leben)	17	17

4.3 Therapieergebnisse

In der Ifosfamid-Gruppe kam es bei neun von zwölf Patienten (=75%) nach Therapieende zu einer Komplettremission oder einer unbestätigten Komplettremission (uCR). Bei zwei Patienten wurde eine Partialremission beobachtet (16,7%), bei einem Patienten kam es zu einem Progress der Erkrankung (8,3%).

Sechs von elf Patienten der Cytarabin-Gruppe erreichten eine Komplett- oder eine unbestätigte Komplettremission (54,6%). Bei drei Patienten (27,3%) konnte lediglich eine

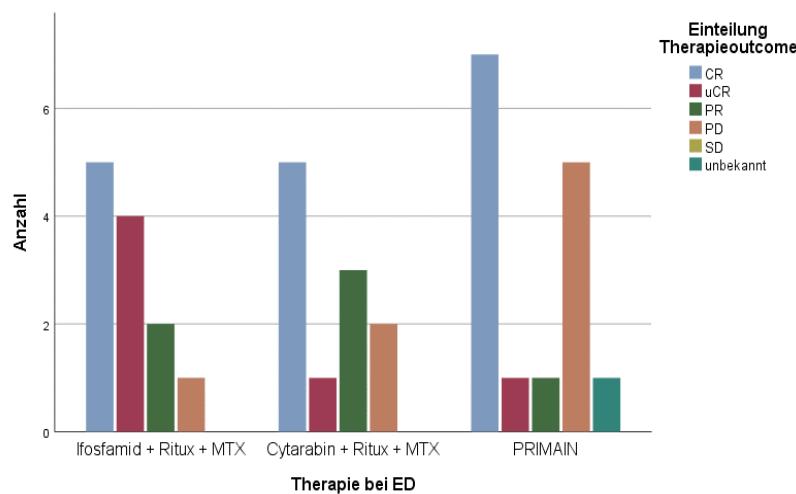
Partialremission erreicht werden und zwei Patienten (18,1%) erlitten einen Krankheitsprogress unter Therapie.

Beim PRIMAIN-Protokoll wurde mit fünf von 15 Patienten (33,3%) die höchste Rate an sogenannten Therapieversagern beobachtet. Bei acht Patienten (53,4%) wurde eine Komplettremission erreicht und bei einem Patienten (6,7%) kam es zu einer Partialremission. Bei einer Patientin wurde die Therapie extern fortgeführt und beendet, sodass der weitere Verlauf leider nicht bekannt ist. Nach der ersten Gabe des zweiten Zyklus bestand bei dieser Patientin eine Partialremission.

Abbildung 5 gibt die Ergebnisse graphisch wider.

Abbildung 5: Einteilung Therapieoutcome

CR = Komplettremission, ED = Erstdiagnose, MTX = Methotrexat, PD = Krankheitsprogress, PR = Partialremission, Ritux = Rituximab, SD = stabiler Verlauf, uCR = unbestätigte Komplettremission



Aufgrund der niedrigen Fallzahlen ist an dieser Stelle eine genaue Analyse der Unterschiede zwischen den einzelnen Therapieergebnissen der drei Gruppen nicht sinnvoll. Daher erfolgt lediglich der statistische Vergleich von Patienten mit uCR/CR mit den Patienten, die keine Komplettremission erreichten. Mit einem p-Wert von 0,709 zeigt sich unter Verwendung des χ^2 -Tests kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen, s. Tabelle 17.

Tabelle 17: Kreutabelle: CR/uCR vs. PR/PD/SD.

CR = Komplettremission, NS = nicht signifikant, PD = Krankheitsprogress, PR = Partialremission, SD = stabiler Verlauf, uCR = unbestätigte Komplettremission

	Ifosfamid	Cytarabin	PRIMAIN	Gesamt	p-Wert
CR/uCR	9	6	8	23	
PR/PD/SD	3	5	6	14	
Unbekannt	0	0	1	1	
Summe	12	11	15	38	0,709, NS

Des Weiteren wurde eine Analyse des progressionsfreien Überlebens über ein Jahr, des medianen progressionsfreien und des Gesamtüberlebens sowie der Todesfälle erstellt. Hier ist ebenfalls lediglich eine deskriptive Aufarbeitung der Ergebnisse möglich, da aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume keine sinnvollen statistischen Auswertungen erfolgen können. Bei der Ifosfamid-Gruppe konnte bei 66,6% der Patienten eine Progressionsfreiheit über ein Jahr festgestellt werden, in der Cytarabin-Gruppe waren es 54,5%. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass in dieser Gruppe zwei Patienten kürzer als ein Jahr beobachtet wurden, ohne dass in dieser Zeit ein Rezidiv aufgetreten ist, sodass darüber keine sichere Aussage getroffen werden kann. Bei der PRIMAIN-Gruppe hatten lediglich 33,3% der Patienten ein progressionsfreies Überleben über mindestens ein Jahr, jedoch wurden in dieser Gruppe sieben Patienten ohne Progress kürzer als ein Jahr beobachtet.

Im Hinblick auf das mediane progressionsfreie sowie das mediane Gesamtüberleben ist beim Vergleich der drei Gruppen ein deutlicher Unterschied zu erkennen. Beim progressionsfreien Überleben erreichen die Patienten der Ifosfamid-Gruppe im Median 29 Monate (2-71), die Patienten der Cytarabin-Gruppe 12 Monate (0-25) und die Patienten der PRIMAIN-Gruppe 8 Monate (0-27). Beim medianen Gesamtüberleben sind es 55 Monate (12-96) in der Ifosfamid-Gruppe vs. 22 Monate (2-35) in der Cytarabin-Gruppe vs. 8 Monate (2-27) in der PRIMAIN-Gruppe. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Beobachtungszeiträume ist es auch hier nicht sinnvoll, die statistische Signifikanz mittels Mediantest zu überprüfen.

Die Anzahl der Todesfälle unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den drei Gruppen (16,7% vs. 9,1% vs. 6,7%, p=0,697). Tabelle 18 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 18: Therapieergebnisse der drei Therapiegruppen.

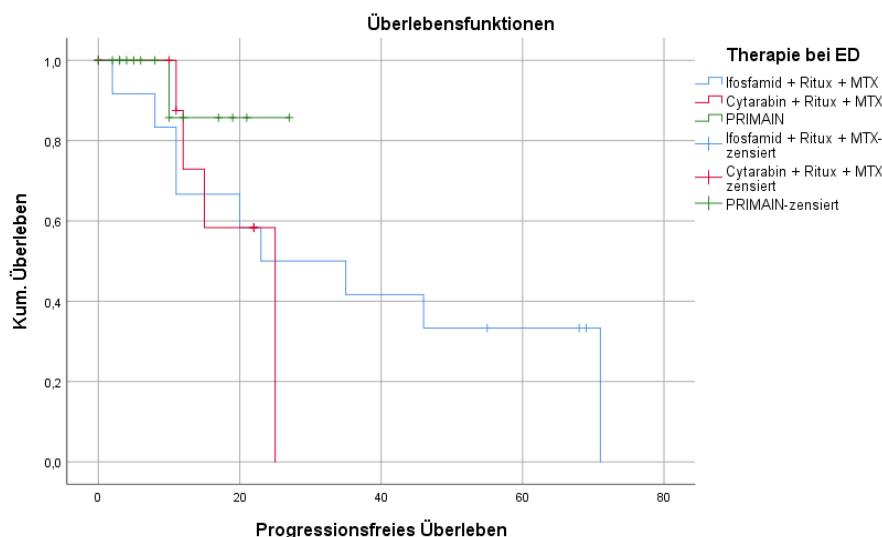
CR = Komplettremission, m = Monate, No. = Anzahl, PD = Krankheitsprogress PR = Partialremission, SD = stabiler Verlauf; uCR = unbestätigte Komplettremission

	Ifosfamid			Cytarabin			PRIMAIN		
	No.	m	%	No.	m	%	No.	m	%
CR	5/12		41,6	5/11		45,5	7/15		46,7
uCR	4/12		33,3	1/11		9,1	1/15		6,7
PR	2/12		16,7	3/11		27,3	1/15		6,7
PD	1/12		8,3	2/11		18,1	5/15		33,3
SD	0/12		0,0	0/11		0,0	0/15		0,0
Unbekannt	0/12		0,0	0/11		0,0	1/15		6,7
1-Jahres-progressionsfreies Überleben	8/12		66,6	6/11		54,5	5/15		33,3
Median progressionsfreies Überleben			29 (2-71)			12 (0-25)			8 (0-27)
Median Gesamtüberleben			55 (12-96)			22 (2-35)			8 (2-27)
Anzahl der Todesfälle	2/12		16,7	1/11		9,1	1/15		6,7

Zur weiteren Analyse wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven hinsichtlich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens ausgewertet. Jeder Strich bezeichnet die Zensur eines Patienten, das heißt einen Ausfall in weiterer Beurteilung der Überlebenszeit aufgrund eines zu kurzen Beobachtungszeitraumes.

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Progressionsfreies Überleben

ED = Erstdiagnose, MTX = Methotrexat, Ritux = Rituximab

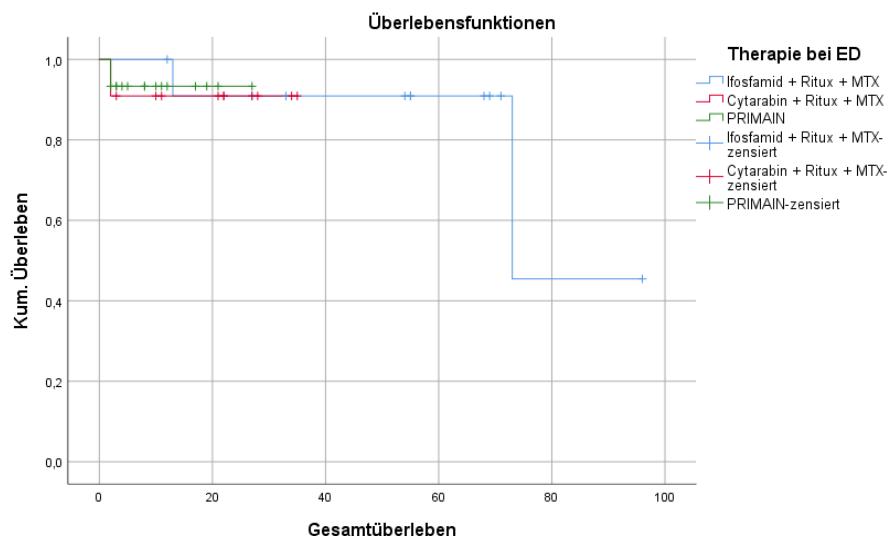


In Abbildung 6 werden die Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen sichtbar. Relevant sind hierbei jedoch die Differenzen in den Beobachtungszeiträumen. In der Ifosfamid-Gruppe wurden die Patienten teilweise bis zu 71 Monaten beobachtet, während in den anderen beiden Gruppen die letzten Patienten nach 25 und 27 Monaten zensiert wurde, da hier der Beobachtungszeitraum endete.

Gleiches gilt für die Kaplan-Meier-Kurve hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Auch hier unterscheiden sich die Beobachtungszeiträume deutlich (96 vs. 35 vs. 27 Monate, s. Abb. 7).

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Gesamtüberleben.

ED = Erstdiagnose, MTX = Methotrexat, Ritux = Rituximab



Für einen möglichst genauen Vergleich der beiden Gruppen wurde jeweils zu progressionsfreien und zu Gesamtüberleben ein Log-Rank-Test durchgeführt. Hierbei zeigt sich mit p-Werten von 0,417 und 0,986 in beiden Fällen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen.

4.4. Toxizität

Hinsichtlich der Toxizität wurden in Anlehnung an die Graduierung der WHO folgende Kriterien berücksichtigt (38): Knochenmarkstoxizität im Hinblick auf Anämie, Leukozytopenie und Thrombopenie, Nephrotoxizität im Hinblick auf Harnstoff- und Kreatinin-Erhöhung sowie Lebertoxizität im Hinblick auf GOT- und GPT-Erhöhung. Des Weiteren wurden die Raten an Sepsis-Fällen, Intensivstationsaufenthalten, toxizitätsbedingtem Therapieabbruch sowie toxizitätsbedingtem Tod verglichen. Statistisch signifikante Unterschiede konnten lediglich im Rahmen der Knochenmarkstoxizität beim Auftreten von Leukozytopenie und Thrombozytopenie festgestellt werden. Hierbei kam es zu einem signifikant häufigeren Vorkommen in der Cytarabin-Gruppe (Leukozytopenie $p=0,003$, Thrombozytopenie $p<0,001$). Tabelle 19 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 19: Toxizitätsanalyse der drei Therapiegruppen

p = p-Wert, NS = nicht signifikant

	Ifosfamid-Gruppe (n=12)	Cytarabin-Gruppe (n=11)		PRIMA-Gruppe (n=15)		p-Wert	
	Anzahl	Anzahl		Anzahl			
	%	%		%			
Knochenmark							
Anämie Grad 3-4	4/12	6/11		4/15	26,7	p=0,398, NS	
Leukozytopenie Grad 3-4	33,3	54,5		4/15	26,7	p=0,003	
Thrombozytopenie Grad 3-4	8/12 66,6	10/11 90,9	90,9	0/15	0,0	p<0,001	
	4/12 33,3	10/11 90,9					
Niere							
Harnstoff-Erhöhung Grad 3-4	0/12	0,0	0/11	0,0	0/15	0,0	
Kreatinin-Erhöhung Grad 3-4	0/12	0,0	0/11	0,0	0/15	0,0	
Leber							
GOT-Erhöhung Grad 3-4	2/12	5/11		4/15	26,7	p=0,317, NS	
GPT-Erhöhung Grad 3-4	16,6	45,5		5/15	33,3	p=0,053, NS	
GOT und/oder GPT-Erhöhung	3/12 25,0	8/11 72,7		6/15	40,0	p=0,079, NS	
	3/12 25,0	8/11 72,7					
Sepsis	3/12 25,0	4/11 36,3		3/15	20,0	p=0,661, NS	
Intensivstation	1/12	8,3	2/11 18,2	3/15	20,0	p=0,742, NS	
Toxizitätsbedingter Therapieabbruch	4/12 33,3		1/11	9,1	4/15	26,7	
Toxizitätsbedingter Tod	0/12	0,0	1/11	9,1	1/15	6,7	
						p=0,744, NS	

5. Diskussion

Das Ziel der Arbeit war es, mögliche Unterschiede zwischen drei verschiedenen HD-MTX-basierten Therapieregimen herauszuarbeiten, die bei der Behandlung des primären ZNS-Lymphoms zum Einsatz kommen und diese mit der aktuellen Literatur zu vergleichen. Hierbei handelt es sich um folgende Therapieprotokolle: Methotrexat, Rituximab und Ifosfamid; Methotrexat, Rituximab und Cytarabin sowie das PRIMAIN-Protokoll bestehend aus Methotrexat, Rituximab und Procarbazine.

Das Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Behandlungsgruppen im Hinblick auf das progressionsfreie sowie das Gesamtüberleben besteht. Unter Vorbehalt kann jedoch bei der deskriptiven Auswertung der Daten ein Unterschied in der medianen Progressionsfreiheit sowie dem medianen Gesamtüberleben zu Gunsten der Ifosfamid-Gruppe (MTX/Ritux/Ifosfamid) und der Cytarabin-Gruppe (MTX/ Ritux/Cytarabin) beschrieben werden. Im progressionsfreien Überleben wurden im Median 29 Monate (Ifosfamid-Gruppe) vs. 12 Monate (Cytarabin-Gruppe) vs. acht Monate (PRIMAIN-Gruppe) erreicht, im medianen Gesamtüberleben waren es 55 Monate vs. 22 Monate vs. acht Monate. Diese Ergebnisse sind jedoch mit Vorbehalt zu interpretieren.

Zum einen ist die Vergleichbarkeit der drei Patientenkollektive durch den signifikanten Unterschied im medianen Alter eingeschränkt. Das mediane Alter der PRIMAIN-Gruppe liegt mit 77,8 Jahren mehr als 15 Jahre über dem Median der anderen beiden Gruppen (Ifosfamid-Gruppe: 61,5 Jahre, Cytarabin-Gruppe: 63,6 Jahre). Dies ist damit zu begründen, dass dieses Protokoll aufgrund der geringeren zu erwartenden Toxizität bevorzugt bei älteren Patienten angewendet wird (32). Das bedingt jedoch, dass die PRIMAIN-Gruppe nicht direkt mit den beiden anderen Therapiegruppen verglichen werden kann. Zwischen der Ifosfamid- und der Cytarabin-Gruppe liegt kein signifikanter Unterschied im medianen Alter vor, sodass diese beiden Gruppen eine gute Vergleichbarkeit aufweisen.

Zum anderen besteht ein signifikanter Unterschied in der Länge der Beobachtungszeiträume. Dieser beträgt bei der Ifosfamid-Gruppe bei einem Patienten bis zu 96 Monaten, bei der Cytarabin-Gruppe jedoch nur bis zu 35 Monaten und bis zu 27 Monaten bei PRIMAIN-36

Gruppe. Das ist unter anderem damit zu begründen, dass es sich hierbei um eine retrospektive Studie handelt, bei der Patienten über einen Zeitraum von insgesamt neun Jahren eingeschlossen wurden.

Eine weitere Schwäche dieser Studie liegt in der Größe der Patientenkollektive, welche mit zwölf, elf und 15 Patienten relativ klein sind. Dies resultiert aus der sehr niedrigen Inzidenz des primären ZNS-Lymphoms und daraus, dass es sich hierbei um eine monozentrische Studie handelt.

Andererseits besteht hinsichtlich der Durchführung der einzelnen Therapieprotokolle eine gute Vergleichbarkeit der drei Gruppen, da alle Patienten in derselben Klinik und zum Teil auf derselben Station therapiert wurden. Des Weiteren bestehen zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung des IELSG- sowie des MSKCC-Scores, zwei wichtigen Prognosescores.

Ein Vergleich dieser drei Therapieformen wurde bislang in der Literatur noch nicht vorgenommen und stellt somit eine Erweiterung der Erkenntnisse in der Behandlung des primären ZNS-Lymphoms dar. Für die Gegenüberstellung der Ergebnisse mit der aktuellen Literatur werden die Therapiegruppen einzeln untersucht.

In der Ifosfamid-Gruppe kam es bei insgesamt 91,7% der zwölf Patienten zu einem Therapieansprechen in Form einer (unbestätigten) Komplettremission oder einer Partialremission. Die mediane Progressionsfreiheit lag bei 29 Monaten, das mediane Gesamtüberleben bei 55 Monaten. Vergleichsweise wurden in einer deutschen Studie von 2008 20 Patienten mit Methotrexat 4 g/m^2 über 4 Stunden an Tag 1 und Ifosfamid 1,5 oder 2 g/m^2 an den Tagen 3 bis 5 behandelt. Hierunter kam es zu einer Ansprechraten von 90 %, bei zwei Patienten kam es zu einem stabilen Krankheitsverlauf für 1,9 und 5,1 Monate. Die mediane Progressionsfreiheit betrug in der Studie 8,9 Monate. Bezuglich der Toxizität sind die Ergebnisse der Studie mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Eine Grad 3 und 4 Leukopenie wurde bei 65% der Patienten, einer Grad 3 oder 4 Thrombopenie bei 30% der Patienten sowie einer Grad 3 oder 4 Anämie bei 30% der Patienten festgestellt (34). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur vergleichbar sind. Eine reine Kombination aus Methotrexat, Rituximab und

Ifosfamid ist aktuell jedoch nicht Thema größerer Studien, sodass nicht viele Arbeiten zum Vergleich vorliegen.

In der Cytarabin-Gruppe mit elf Patienten konnte eine Ansprechraten von insgesamt 81,9% erreicht werden. Das erreichte mediane progressionsfreie Überleben liegt bei zwölf Monaten, das mediane Gesamtüberleben bei 22 Monaten bei maximalen Beobachtungszeitraum von 35 Monaten. Eine hämatologische Toxizität war häufig (Anämie: 54,5%, Thrombozytopenie: 90,9%, Neutropenie: 90,9%).

Ferreri et al. untersuchten in einer internationalen randomisierten Phase II Studie, ob bei Patienten mit einem PZNSL durch Zugabe von Hochdosis-Cytarabin zu einem Therapieregime mit HD-MTX intravenös mit anschließender Radiotherapie eine signifikante Verbesserung des Therapieansprechens erreicht werden kann. Das Ergebnis der Studie zeigt, dass ein signifikant höheres Gesamtansprechen von 69% in der Cytarabin-Gruppe vs. 40% in der Methotrexat-Gruppe erreicht werden konnte ($p=0,009$). Die mediane Zeit bis zum Therapiever sagen betrug in der Methotrexat-Gruppe fünf Monate, das mediane Gesamtüberleben lag bei zehn Monaten. In der Cytarabin-Gruppe wurden signifikant bessere Ergebnisse mit neun und 31 Monaten erreicht (31,39). Zusätzlich wurde aber ein signifikant häufigeres Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen beobachtet (Neutropenie 15% vs. 90%, Thrombozytopenie 8% vs. 92%, Anämie 10% vs. 46%) (31).

Eine weitere Studie untersuchte an 40 Patienten die Kombination von HD-MTX mit HD-Cytarabin und Temozolomid in der Therapie des primären ZNS-Lymphoms. Hierbei wurde ein Gesamtansprechen von 100 % erreicht. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 37 Monate, das Gesamtüberleben 63,9 Monate bei einer maximalen Beobachtungsdauer von 75 Monaten. Eine Grad 3 oder 4 Knochenmarkstoxizität wurde bei acht von 40 Patienten beobachtet (33).

Bereits 1992 erschien eine Studie der „American Society of Clinical Oncology“ mit 31 Patienten, die zunächst Methotrexat intravenös und intrathekal erhielten, anschließend bestrahlt wurden und abschließend zwei Zyklen HD-Cytarabin bekamen (Gruppe A). Vergleichend wurden in einer zweiten Gruppe 16 Patienten lediglich bestrahlt (Gruppe R). In Gruppe A kam es nach der Methotrexat-Gabe bereits bei 22 von 31 Patienten zu einer

Komplettremission, nach Abschluss der vollständigen Therapie bei 27 von 31 Patienten. Da das Therapieansprechen bereits nach der Radiotherapie sehr hoch war, konnte ein zusätzlicher Nutzen der Cytarabin-Gabe nicht belegt werden. Bei den Patienten der Gruppe R lag die Komplettremissionsrate bei 100%. Das progressionsfreie Überleben zeigte signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (41 Monate (Gruppe A) vs. 10 Monate (Gruppe R), $p= 0,003$), im Gesamtüberleben kam es bei den Patienten der Gruppe A im Median zu 42,5 Monaten, bei Gruppe R zu 21,7 Monaten, aufgrund der niedrigen Fallzahlen konnte hierbei jedoch keine statistische Signifikanz erreicht werden. Während der Cytarabin-Gaben entwickelten alle Patienten eine Knochenmarkssuppression, die jedoch gut toleriert wurde. (40). Letztendliche kann aber diese Studie nicht mit dem oben beschriebenen Therapierégime verglichen werden. Eine zweite Arbeit analysierte fünf Jahre später das Langzeitansprechen der Patienten der Gruppe A. Nach diesem Zeitraum waren noch 22,3% der Patienten am Leben. Etwa die Hälfte der Patienten mit einer ursprünglichen Komplettremission entwickelten ein Rezidiv, welches multimodal therapiert wurde, doch nur mittels Cytarabin-Gabe konnte eine messbare Verbesserung und ein verlängertes Gesamtüberleben erreicht werden. Eine späte Neurotoxizität konnte bei 10 Patienten festgestellt werden; im Vergleich dazu zeigten in der ursprünglichen Arbeit nur drei der 31 Patienten Zeichen einer Neurotoxizität (40). Das Alter stellt hierbei einen wichtigen Risikofaktor dar (25).

Eine retrospektive Studie an 226 Patienten untersuchte insgesamt 20 verschiedene Therapierégime des primären ZNS-Lymphoms. Hierbei stellte sich heraus, dass Patienten, die mit HD-MTX und/oder Cytarabin therapiert wurden ein signifikant besseres Outcome hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Vergleich zu den anderen untersuchten Therapieformen zeigten. Wurden jedoch mögliche Einflussfaktoren wie zum Beispiel Unterschiede im Alter und im Performance Status mittels multivariater Analyse herausgerechnet, war lediglich eine Therapiekombination mit HD-MTX den anderen Therapieformen überlegen (41).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das Gesamtansprechen der Cytarabin-Gruppe mit dem der angeführten Studien annähernd vergleichbar ist (81,9% vs. 69% (31) vs. 100% (33) vs. 87,1% (40)). Dies muss jedoch unter der Berücksichtigung dessen erfolgen, dass aufgrund der Unterschiede zwischen den jeweiligen Therapieprotokollen keine optimale Vergleichbarkeit gegeben ist. Bezuglich des progressionsfreien Überlebens und des

Gesamtüberlebens lässt sich keine zuverlässige Aussage treffen, da die jeweiligen Beobachtungszeiträume zu sehr divergieren (22 Monate vs. 30 Monate (31) vs. 65 Monate (33) vs. 48 Monate (25,40)). Die Häufigkeit einer hämatologischen Toxizität in der vorliegenden Arbeit ist vergleichbar mit der der aktuellen Literatur und auf die Cytarabin-Gabe zurückzuführen. In der Regel ist diese aber gut beherrschbar.

In der PRIMAIN-Gruppe kam es bei 60,1% der 15 Patienten zu einem Therapieansprechen. Sieben Patienten erreichten eine Komplettremission, einer eine unbestätigte Komplettremission und bei einem Patienten kam es zu einer Partialremission. Das mediane progressionsfreie Überleben sowie das mediane Gesamtüberleben lagen jeweils bei acht Monaten.

Die 2017 veröffentlichte PRIMAIN-Studie untersuchte eine Therapiekombination aus Rituximab und HD-Methotrexat mit einer Erhaltungstherapie aus Procarbazin und Lomustin an 107 Patienten ≥ 65 Jahren. Bereits 2010 wurde dieses Therapierégime an einem kleineren Patientenkollektiv von 28 Patienten untersucht und zeigte vielversprechende Ergebnisse. So wurde eine Komplettremissionsrate von 64% dokumentiert und es kam zu einem drei-Jahres-Überleben von 31% (42). In der neueren größer angelegten Studie konnten diese Ergebnisse jedoch nicht reproduziert werden. Insgesamt kam es lediglich bei 35,5% der Patienten zu einer Komplettremission. Noch während der Studie wurde das Therapierégime aufgrund eines erhöhten Auftretens von Infektionen geändert – alle zukünftig rekrutierten Patienten sollten das Protokoll ohne die Zugabe von Lomustin erhalten. So entstanden letztendlich zwei Patientenkollektive (69 Patienten erhielten R-MPL (Rituximab, Methotrexat, Procarbazin und Lomustin) und 38 Patienten erhielten R-MP (Rituximab, Methotrexat und Procarbazin)). Die R-MP-Gruppe zeigte eine etwas niedrigere Komplettremissionsrate (31,6% vs. 37,7%); kein Unterschied wurde hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (9,6 Mo vs. 11,2 Mo (R-MP)) und des Gesamtüberlebens (15,4 Mo vs. 22,6 Mo (R-MP)) festgestellt. Eine Grad 3 oder 4 Toxizität wurde jedoch in der R-MP-Gruppe signifikant seltener festgestellt. Hier kam es bei 38,7% (vs. 66,2% in der R-MPL-Gruppe) der Patienten zu einer relevanten Leukopenie, bei 16,7% (vs. 42,6%) zu einer Anämie und bei 5,6% (vs. 42,6%) zu einer Thrombozytopenie (32).

Im Vergleich zu der größer angelegten PRIMAIN-Studie schneidet die PRIMAIN-Gruppe unserer Analyse etwas besser ab mit einer Komplettremissionsrate von 46,7% versus 31,6% in der R-MP-Gruppe (32). Die progressionsfreie Überlebenszeit sowie das Gesamtüberleben lagen bei den Patienten der R-MP-Gruppe etwas höher als die der PRIMAIN-Gruppe dieser Arbeit. Dieser Unterschied ist allerdings aufgrund der längeren medianen Beobachtungszeit der Vergleichsstudie mit 33,7 Monaten nicht aussagekräftig.

Für den Vergleich mit anderen Therapieprotokollen für ältere Patienten kann man eine multizentrische Phase II Studie der *American Society of Clinical Oncology* hinzuziehen. Hier wurden 50 Patienten >60 Jahre untersucht, die eine Kombination aus HD-Methotrexat, Lomustin, Procarbazin, Methylprednisolon sowie intrathekalem Methotrexat und Cytarabin erhielten. Hier lag das Therapieansprechen bei 48% (42% Komplettremission, 6% Partialremission). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,8 Monate, das mediane Gesamtüberleben 14,3 Monate. Eine Knochenmarkstoxizität in Form einer Grad 3 oder 4 Neutropenie wurde bei 19% der Patienten festgestellt (43).

Eine Studie der Nordic Lymphoma Group untersuchte 66 Patienten, die in zwei Altersgruppen eingeteilt wurden: 39 Patienten von 18 bis 64 Jahre und 27 Patienten von 65 bis 75 Jahre. Ziel war es, unterschiedliche Therapieregime für unterschiedliche Altersgruppen zu vergleichen und insbesondere die Bedeutung einer Induktions- sowie Erhaltungstherapie bei älteren Patienten zu evaluieren. Die jüngere Patientengruppe erhielt sechs Zyklen bestehend aus Rituximab, Methotrexat, Ifosfamid, Vincristin, Cyclophosphamid sowie Vindesin i.v., Dexamethason per os sowie Cytarabin intraspinal. Patienten über 64 Jahren erhielten eine teilweise dosisreduzierte Kombination aus Rituximab, Methotrexat, Ifosfamid, Temozolomid, Cytarabin sowie Vindesin i.v., Dexamethason per os sowie Cytarabin intraspinal ebenfalls über insgesamt sechs Zyklen. Die Studie zeigte eine Gesamtansprechraten von 73,8%; bei den jüngeren Patienten waren es 69,2% und bei den älteren Patienten 80,0%. Das progressionsfreie Überleben nach zwei Jahren betrug 37,8% für die gesamte Kohorte, 33,1% in der Gruppe <65 Jahren und 44,4% in der Gruppe ≥65 Jahren. Hinsichtlich der Toxizität gab es die häufigsten myelotoxischen Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen nach Cytarabin-Gabe mit einer Anämie in insgesamt 16,1%, einer Neutropenie in 89,3% sowie einer Thrombozytopenie in 80,9% der Fälle (44).

Eine französische randomisierte Phase II Studie untersuchte zwei verschiedene Therapieprotokolle an 95 Patienten ≥ 60 Jahren. Eine Gruppe mit 48 Patienten erhielt HD-Methotrexat sowie Temozolomid, die andere Gruppe mit 47 Patienten erhielt HD-Methotrexat, Procarbazine, Vincristin sowie Cytarabin. Das Gesamtansprechen lag in der HD-MTX + Temozolomid-Gruppe bei 71%, in der Vergleichsgruppe bei 82%. Das 1-Jahres progressions- freie Überleben lag in beiden Behandlungsgruppen bei 36%, im Median lag das progressionsfreie Überleben in der HD-MTX + Temozolomid-Gruppe bei 6,1 Monaten versus 9,5 Monaten in der Vergleichsgruppe. Beim Median des Gesamtüberlebens wurden 31 Monate in der HD-MTX + Procarbazine + Vincristin + Cytarabin-Gruppe verzeichnet, in der HD-MTX + Temozolomid-Gruppe waren es 14 Monate. Bezuglich der Toxizität wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Die häufigste Grad 3 oder 4 Nebenwirkung war die Leberfunktionseinschränkung (40% und 38%), eine relevante Lymphopenie wurde in 29% bzw. 30% der Fälle nachgewiesen (45).

Im Vergleich mit anderen Therapieprotokollen für Patienten ≥ 60 Jahren schneidet die PRIMAIN-Gruppe dieser Arbeit also sehr ähnlich ab. Das Gesamtansprechen liegt mit 60,1% im Mittelfeld (vs. 55,3% (32) vs. 48% (43) vs. 80% (44) vs. 71% bzw. 82% (45)). Hinsichtlich der Toxizität wurden die meisten Studienprotokolle für ältere Patienten gut vertragen. Lediglich bei Zugabe von Lomustin oder Cytarabin kam es gehäuft zu relevanten hämatologischen Nebenwirkungen (32,43–45).

Grundsätzlich gestaltet es sich aufgrund der vielen verschiedenen angewendeten Studiendesigns, der verschiedenen Therapieformen, der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume sowie der verschiedenen Patientencharakteristika schwierig, das Outcome hinsichtlich des progressionsfreien sowie des Gesamtüberlebens unterschiedlicher Studien zu vergleichen. Dass die Studienergebnisse häufig dennoch ähnlich sind oder Therapieunterschiede aufgrund zu kleiner Patientenkollektive statistisch nicht signifikant werden, verdeutlicht einmal mehr die Problematik der Untersuchung seltener Krankheitsbilder wie des primären ZNS-Lymphoms.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse der einzelnen Therapiegruppen dieser Arbeit hinsichtlich der Gesamtansprechraten, des medianen progressionsfreien

Überlebens sowie des medianen Gesamtüberlebens vergleichbar sind mit ähnlichen Therapie regimmen, die in der aktuellen Literatur untersucht wurden. Ein Vergleich der hier verglichenen Therapieformen wurde bisher nicht vorgenommen. Aufgrund der kleinen Patientenkollektive, der Altersunterschiede sowie der Unterschiede in den Beobachtungszeiträumen kann kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Für eine bessere Vergleichbarkeit der verschiedenen Therapieprotokolle sind vor allem große, multizentrische, prospektive Studien von Bedeutung. Trotzdem kann mit den oben genannten Einschränkungen festgehalten werden, dass sich in unserem Vergleich ein möglicher Vorteil einer Kombination von Methotrexat, Rituximab und Ifosfamid bezüglich des Erreichens einer Vollremission und Toxizität zeigt, wobei dieses in einem größeren Kollektiv weiteruntersucht werden sollte.

6. Zusammenfassung

Beim primären ZNS-Lymphom (PZNSL) handelt es sich um eine seltene Variante der Non-Hodgkin-Lymphome, die mit einer Inzidenz von 4/1.000.000/Jahr ca. 2-3% aller primären intrakraniellen Tumoren ausmacht (3–5). Hierbei können das Gehirnparenchym, das Rückenmark, die Hirnnerven, die Meningen und/oder die Augen befallen sein. Die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung liegt aktuell ohne Behandlung bei 1-2 Monaten, bei alleiniger Gabe von Kortikosteroiden bei ca. 2-3 Monaten (1,2). Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl entstehen in der Forschung nur mühsam Fortschritte bezüglich der Therapieempfehlungen, aktuell kommen vor allem HD-Methotrexat-basierte Therapieregime zum Einsatz (30–34). Aufgrund der langfristig ausgeprägten Neurotoxizität wird trotz der guten Ansprechraten immer mehr von einer anschließenden Radiotherapie abgesehen (18,24–28).

In diese retrospektive monozentrische Studie wurden 38 Patienten mit einem neu diagnostizierten hochmalignen primären B-Zell-ZNS-Lymphom eingeschlossen. Untersucht wurden Unterschiede im Outcome zwischen den drei angewandten Therapieregimen hinsichtlich der Ansprechraten, des medianen progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens. Bei den Chemotherapieprotokollen handelt es sich um eine Kombination aus HD-MTX, Rituximab und Ifosfamid (zwölf Patienten), eine Kombination aus HD-MTX, Rituximab und Cytarabin (elf Patienten) sowie das so genannte PRIMAIN-Protokoll bestehend aus HD-MTX, Rituximab und Procarbazine (15 Patienten).

Ergebnis dieser Studie ist, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Behandlungsgruppen im Hinblick auf das progressionsfreie sowie das Gesamtüberleben besteht. Unter Vorbehalt kann jedoch bei der deskriptiven Auswertung der Daten ein Unterschied in der medianen Progressionsfreiheit sowie dem medianen Gesamtüberleben zugunsten der Ifosfamid-Gruppe und der Cytarabin-Gruppe beschrieben werden. Dieses Ergebnis muss jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da sich die drei Gruppen hinsichtlich der Verteilung des Alters signifikant unterscheiden. Die Patienten der PRIMAIN-Gruppe sind im Median mehr als 15 Jahre älter als die der anderen beiden Gruppen, was damit zu begründen ist,

dass dieses Protokoll aufgrund der geringeren zu erwartenden Toxizität bevorzugt bei älteren Patienten angewendet wird (32).

Beim Vergleich der einzelnen Gruppenergebnisse mit der aktuellen Literatur zeigen sich trotz der teilweise unterschiedlichen Therapieprotokolle der einzelnen Studien vergleichbare Ergebnisse.

Zusammenfassend lassen sich anhand dieser Arbeit keine neuen Therapieempfehlungen für das primäre ZNS-Lymphom aussprechen. Insgesamt werden die angewandten Therapieprotokolle jedoch aufgrund der durchwegs guten Ergebnisse unterstützt. Für eine bessere Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Chemotherapieregime sind große prospektive randomisierte multizentrische Studien zukünftig von Bedeutung.

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über beim PZNSL angewendeten Chemotherapeutika (36)	8
Tabelle 2: Patientencharakteristika Gruppe 1: Ifosfamid + Methotrexat (+ Rituximab)	12
Tabelle 3: Patientencharakteristika Gruppe 2: Cytarabin + Methotrexat + Rituximab	13
Tabelle 4: Patientencharakteristika Gruppe 3: PRIMAIN-Schema = Methotrexat + Rituximab + Procarbazin	14
Tabelle 5: Therapieschema Gruppe 1: Ifosfamid + Methotrexat (+ Rituximab); KOF = Körperoberfläche, MTX = Methotrexat	15
Tabelle 6: Therapieschema Gruppe 2: Cytarabin + Methotrexat + Rituximab; KOF = Körperoberfläche, MTX = Methotrexat	15
Tabelle 7: Therapieschema Gruppe 3: PRIMAIN-Protokoll = Methotrexat + Rituximab + Procarbazin	16
Tabelle 8: Staging Ifosfamid-Gruppe: HD-Methotrexat (+ Rituximab) + Ifosfamid	18
Tabelle 9: Staging Cytarabin-Gruppe: HD-Methotrexat + Rituximab + Cytarabin	18
Tabelle 10: Staging PRIMAIN-Gruppe = HD-Methotrexat + Rituximab + Procarbazin	19
Tabelle 11: Definition des Therapieansprechens nach den Kriterien der International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group.....	20
Tabelle 12: Auszug aus der WHO-Graduierung für die Toxizität(38).....	21
Tabelle 13: Patientencharakteristika der drei zu vergleichenden Gruppen	23
Tabelle 14. Therapieverlauf der einzelnen Patienten der Ifosfamid-Gruppe.....	25
Tabelle 15: Therapieverlauf der einzelnen Patienten der Cytarabin-Gruppe	27
Tabelle 16: Therapieverlauf der einzelnen Patienten der PRIMAIN-Gruppe	29
Tabelle 17: Kreutabelle: CR/uCR vs. PR/PD/SD.....	31
Tabelle 18: Therapieergebnisse der drei Therapiegruppen.	32
Tabelle 19: Toxizitätsanalyse der drei Therapiegruppen	35

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapieablauf	19
Abbildung 2: Therapieverläufe Ifosfamid-Gruppe	24
Abbildung 3: Therapieverläufe Cytarabin	26
Abbildung 4: Therapieverläufe PRIMA-Gruppe	28
Abbildung 5: Einteilung Therapieoutcome.....	30
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Progressionsfreies Überleben.....	32
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve: Gesamtüberleben.	33

9. Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
Ara-C	Cytarabin
AZ	Allgemeinzustand
BHS	Blut-Hirn-Schranke
cMRT	Kranielle Magnetresonanztomographie
CR	Komplettremission
CT	Computertomographie
CSF	Cerebrospinal fluid
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
DNA	Desoxyribonucleic acid
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
FDG-PET	Fluor-18-Desoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie
GI	Gastrointestinal
GOT	Glutamat-Oxylycetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyrovat-Transaminase
G-PZNSL-SG	Deutsche Studiengruppe primäre ZNS-Lymphome
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HD	Hochdosis
HIV	Human imuno deficiency virus
HLA	Human leukocyte antigen
HN	Hirnnerven
IELSG	Score der International extranodal lymphoma study group
Ifo	Ifosfamid
IPCG	International Cooperative PCNSL Group
KM	Knochenmark, Kontrastmittel
KOF	Körperoberfläche
KPS	Karnofsky-Performance-Status
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MOV	Multiorganversagen
MRT	Magnetresonanztomographie
MSKCC	Score des Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MTX	Methotrexat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NS	Nicht signifikant
OS	Overall survival = Gesamtüberleben
p	p-Wert
PBSCT	Allogene periphere Blutstammzelltransplantation
PBT	Primary brain tumor
PD	Progressive disease = Krankheitsprogress
PFS	Progression-free-survival = rezidivfreies Überleben
PR	Partialremission
RT	Radiotherapie
PZNSL	Primäres ZNS-Lymphom
Ritux	Rituximab
ROC	Receiver operating characteristic
SCLC	Small cell lung carcinoma = kleinzelliges Bronchialkarzinom
SD	Stable disease = stabiler Krankheitsverlauf
uCR	unbestätigte Komplettremission
WHO	World Health Organization = Weltgesundheitsorganisation
X ² -Test	Chi-Quadrat-Test
ZNS	Zentrales Nervensystem

10. Quellen

1. Prof. Dr. Illerhaus G. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Primäre ZNS-Lymphome.
2. Deckert M, Engert A, Brück W, Ferreri AJM, Finke J, Illerhaus G, u. a. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia*. 2011;25(12):1797–1807.
3. Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985–1999. *Neuro-Oncol*. 2006;8(1):27–37.
4. Mendez JS, Ostrom QT, Gittleman H, Kruchko C, DeAngelis LM, Barnholtz-Sloan JS, u. a. The elderly left behind—changes in survival trends of primary central nervous system lymphoma over the past 4 decades. *Neuro-Oncol*. 9. April 2018;20(5):687–94.
5. Shiels MS, Pfeiffer RM, Besson C, Clarke CA, Morton LM, Nogueira L, u. a. Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S. *Br J Haematol*. August 2016;174(3):417–24.
6. Seaberg EC, Wiley D, Martínez-Maza O, Chmiel JS, Kingsley L, Tang Y, u. a. Cancer incidence in the multicenter aids cohort study before and during the HAART era: 1984 to 2007. *Cancer*. 1. Dezember 2010;116(23):5507–16.
7. Nakhleh RE, Manivel JC, Copenhaver CM, Sung JH, Strickler JG. In situ hybridization for the detection of Epstein–Barr virus in central nervous system lymphomas. *Cancer*. 15. Januar 1991;67(2):444–8.
8. List AF, Greer JP, Cousar JP, Johnson DH, Greco FA, Volsky DJ, u. a. Primary brain lymphoma in the immunocompetent host: relation to Epstein-Barr virus. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. September 1990;3(5):609–12.
9. Citterio G, Reni M, Gatta G, Ferreri AJM. Primary central nervous system lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1. Mai 2017;113(Supplement C):97–110.
10. Lim T, Kim SJ, Kim K, Lee J-I, Lim DH, Lee DJ, u. a. Primary CNS lymphoma other than DLBCL: a descriptive analysis of clinical features and treatment outcomes. *Ann Hematol*. Dezember 2011;90(12):1391–8.
11. Josephson SA, Papanastassiou AM, Berger MS, Barbaro NM, McDermott MW, Hilton JF, u. a. The diagnostic utility of brain biopsy procedures in patients with rapidly deteriorating neurological conditions or dementia. *J Neurosurg*. 2007;106(1):72–75.
12. Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, u. a. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg*. 2000;92(2):261–266.
13. Fischer L, Martus P, Weller M, Klasen HA, Rohden B, Röth A, u. a. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma Prospective evaluation of 282 patients. *Neurology*. 2008;71(14):1102–1108.
14. Johnson BA, Fram EK, Johnson PC, Jacobowitz R. The variable MR appearance of primary lymphoma of the central nervous system: comparison with histopathologic features. *Am J Neuroradiol*. 1997;18(3):563–572.
15. Küker W, Nägele T, Korfel A, Heckl S, Thiel E, Bamberg M, u. a. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol*. April 2005;72(2):169–77.
16. Bühring U, Herrlinger U, Krings T, Thiex R, Weller M, Küker W. CME MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. :5.
17. Zhang S, Li H, Zhu R, Zhang M. Application Value of Magnetic Resonance Imaging in Diagnosing Central Nervous System Lymphoma. *Pak J Med Sci [Internet]*. 31. Dezember 1969 [zitiert 5. Mai 2017];32(2). Verfügbar unter: <http://pjms.com.pk/index.php/pjms/article/view/9013>
18. Kawai N, Miyake K, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Tamiya T. ¹⁸ F-FDG PET in the Diagnosis and Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma. *BioMed Res Int*. 2013;2013:1–8.

19. Rubenstein JL, Gupta NK, Mannis GN, LaMarre AK, Treseler P. How I treat CNS lymphomas. *Blood*. 2013;122(14):2318–2330.
20. Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, Hottinger AF, Preusser M, Rudà R, u. a. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol*. 1. Juli 2015;16(7):e322–32.
21. Han CH, Batchelor TT. Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. *Cancer*. 15. November 2017;123(22):4314–24.
22. Porter AB, Giannini C, Kaufmann T, Lucchinetti CF, Wu W, Decker PA, u. a. Primary central nervous system lymphoma can be histologically diagnosed after previous corticosteroid use: A pilot study to determine whether corticosteroids prevent the diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol*. 1. Mai 2008;63(5):662–7.
23. Ferreri AJM, Blay J-Y, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, u. a. Prognostic Scoring System for Primary CNS Lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol*. 15. Januar 2003;21(2):266–72.
24. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, Yahalom J, Berkey B, Curran W, u. a. Primary Central Nervous System Lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Prognostic Model. *J Clin Oncol*. 20. Dezember 2006;24(36):5711–5.
25. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(3):859–863.
26. Doolittle ND, Korfel A, Lubow MA, Schorb E, Schlegel U, Rogowski S, u. a. Long-term cognitive function, neuroimaging, and quality of life in primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2. Juli 2013;81(1):84–92.
27. Kasenda B, Loeffler J, Illerhaus G, Ferreri AJM, Rubenstein J, Batchelor TT. The role of whole brain radiation in primary CNS lymphoma. *Blood*. 7. Juli 2016;128(1):32–6.
28. Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, u. a. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. November 2010;11(11):1036–47.
29. Herrlinger U, Schäfer N, Fimmers R, Griesinger F, Rauch M, Kirchen H, u. a. Early whole brain radiotherapy in primary CNS lymphoma: negative impact on quality of life in the randomized G-PCNSL-SG1 trial. *J Cancer Res Clin Oncol*. September 2017;143(9):1815–21.
30. Bellinzona M, Roser F, Ostertag H, Gaab RM, Saini M. Surgical removal of primary central nervous system lymphomas (PCNSL) presenting as space occupying lesions: a series of 33 cases. *Eur J Surg Oncol EJSO*. Februar 2005;31(1):100–5.
31. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, u. a. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *The Lancet*. 31. Oktober 2009;374(9700):1512–20.
32. Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, Hau P, Bloehdorn J, Möhle R, u. a. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). *Leukemia*. April 2017;31(4):846–52.
33. Salamoon M, Hussein T, Kenj M, Bachour M. High-dose methotrexate, high-dose cytarabine and temozolomide for the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Med Oncol [Internet]*. Dezember 2013 [zitiert 21. August 2018];30(4). Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s12032-013-0690-9>
34. Fischer L, Korfel A, Kiewe P, Neumann M, Jahnke K, Thiel E. Systemic high-dose methotrexate plus ifosfamide is highly effective for central nervous system (CNS) involvement of lymphoma. *Ann Hematol*. Februar 2009;88(2):133–9.

35. Umino K, Fujiwara S, Sato K, Minakata D, Nakano H, Yamasaki R, u. a. High-Dose Methotrexate and Cytarabine-Based Multi-Agent Chemotherapy (Modified Bonn Protocol) for Systemic Lymphoma with CNS Involvement. *Acta Haematol.* 2017;137(2):93–9.
36. Rote Liste [Internet]. [zitiert 11. März 2019]. Verfügbar unter: <https://online.rote-liste.de/>
37. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJM, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, u. a. Report of an International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol.* August 2005;23(22):5034–43.
38. Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K. Empfehlungen zur Klassifizierung und Graduierung der Toxizität. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, Herausgeber. Kompendium Internistische Onkologie: Teil 2: Therapie von Leukämien, Lymphomen, soliden Tumoren Spezielle Therapiemodalitäten · Regionale Chemotherapie · Notfälle [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1997. S. 1997–2000. Verfügbar unter: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-12175-7_118
39. von Baumgarten L, Illerhaus G, Korfel A, Schlegel U, Deckert M, Dreyling M. The diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma—an interdisciplinary challenge. *Dtsch Aerzteblatt Online* [Internet]. 22. Juni 2018 [zitiert 7. Dezember 2018]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/ärztebl.2018.0419>
40. DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT, Kher U. Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* April 1992;10(4):635–43.
41. Blay JY, Conroy T, Chevreau C, Thyss A, Quesnel N, Eghbali H, u. a. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol.* März 1998;16(3):864–71.
42. Fritsch K, Kasenda B, Hader C, Nikkhah G, Prinz M, Haug V, u. a. Immunochemotherapy with rituximab, methotrexate, procarbazine, and lomustine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly. *Ann Oncol.* 1. September 2011;22(9):2080–5.
43. Hoang-Xuan K, Taillandier L, Chinot O, Soubeyran P, Bogdhan U, Hildebrand J, u. a. Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: a multicenter phase II study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15. Juli 2003;21(14):2726–31.
44. Pulczynski EJ, Kuittinen O, Erlanson M, Hagberg H, Fossa A, Eriksson M, u. a. Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating induction and introducing temozolamide maintenance: results from a phase II study by The Nordic Lymphoma Group. *Haematologica.* 1. April 2015;100(4):534–40.
45. Omuro A, Chinot O, Taillandier L, Ghesquieres H, Soussain C, Delwail V, u. a. Methotrexate and temozolamide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol.* Juni 2015;2(6):e251–259.

11. Danksagung

Danken möchte ich an dieser Stelle allen Personen, die an der Fertigstellung dieser Arbeit beteiligt waren.

Besonderer Dank geht an Prof. Andreas Straube, PD Dr. Louisa von Baumgarten sowie Dr. Marion Huber für die Bereitstellung des Themas und die regelmäßige Unterstützung bei sämtlichen Fragen.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinem Freund danken für die immerwährende Unterstützung während des gesamten Medizinstudiums.



12. Eidesstattliche Versicherung

Dhondt, Lea Julia Lieve

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Monozentrische retrospektive Analyse des Therapieansprechens bei primären ZNS-Lymphomen bei Verwendung von drei unterschiedlichen Chemotherapieprotokollen“

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 einzeln 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, 21.02.2020

Lea Julia Lieve Dhondt

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand