

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Tumorimmunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin

DISSERTATION

Klinische Charakterisierung von Patienten mit primären Lymphomen des zentralen
Nervensystems und systemischen Rezidiven

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alessandra Hommel
aus Berlin

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	5
Abstract.....	7
1. Einleitung.....	8
1.1. Definition und Epidemiologie der primären ZNS-Lymphome.....	8
1.2. Histologie und Pathogenese	10
1.3. Symptomatik	12
1.4. Diagnostik	12
1.5. Therapie und Prognose.....	14
2. Ziel- und Fragestellung	18
3. Methodenteil.....	20
3.1. Ein- und Ausschlusskriterien des zu analysierenden Kollektives	20
3.2. Definition des SR	20
3.3. Identifizierung von Patienten	21
3.3.1. Patienten aus der G-PCNSL-SG-1-Studie (Kollektiv 1).....	21
3.3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien in der G-PCNSL-SG-1-Studie	21
3.3.1.2. Design der G-PCNSL-SG-1-Studie	22
3.3.1.3. Therapie in der G-PCNSL-SG-1-Studie	24
3.3.1.4. Evaluation des Ansprechens auf die Therapie in der G-PCNSL-SG-1-Studie	24
3.3.2. Patienten mit PZNSL am CBF der Charité außerhalb der G-PCNSL-SG-1-Studie (Kollektiv 2).....	25
3.4. Datenerhebung und Analyse.....	27
3.5. Evaluation prätherapeutischer klinischer Variablen.....	27
3.6. Prätherapeutische paraklinische Variablen	28
3.6.1. Laktatdehydrogenase.....	28
3.6.2. Liquoreiweiß	28

Inhaltsverzeichnis

3.6.3.	Lymphomzellen im Liquor (Meningeosis lymphomatosa).....	29
3.7.	Evaluation therapeutischer Daten	29
3.8.	Statistische Auswertung.....	30
4.	Ergebnisse	31
4.1.	Prätherapeutische klinische Charakteristika der SR-Patienten	32
4.2.	Prätherapeutische paraklinische Charakteristika der SR-Patienten	32
4.3.	Therapie der SR-Patienten.....	33
4.3.1.	1st-line Therapie	33
4.3.2.	Ansprechen auf die 1st-line Therapie.....	33
4.3.3.	Verlauf nach Abschluss der 1st-line Chemotherapie.....	34
4.4.	Charakteristika der SR	34
4.4.1.	Zeitlicher Verlauf	34
4.4.2.	Lokalisation der SR	36
4.4.3.	Histologie der SR	38
4.4.4.	Serum LDH zum Zeitpunkt des SR	38
4.4.5.	Therapie der SR.....	39
4.4.6.	Ansprechen der SR auf Chemotherapie.....	41
4.4.7.	Progressions- und Gesamtüberleben der SR-Patienten	42
4.4.7.1.	Progressionsfreies Überleben	42
4.4.7.2.	Gesamtüberleben.....	43
4.4.8.	Todesursache der SR-Patienten	45
4.5.	Vergleich Patienten mit SR versus ohne SR innerhalb des Kollektivs 1.	46
4.5.1.	Prätherapeutische Charakteristika	46
4.5.2.	Therapie und Ansprechen	48
4.5.3.	Progressions- und Gesamtüberleben.....	48

Inhaltsverzeichnis

5.	Diskussion.....	52
5.1.	Definition des SR bei PZNSL	52
5.2.	Epidemiologie der SR bei PZNSL	53
5.3.	Prätherapeutische Charakteristika der SR und die initiale Therapie des PZNSL.....	55
5.4.	Zeit bis zum Auftreten des SR.....	55
5.5.	Diagnostik des SR.....	56
5.6.	Lokalisation des SR.....	57
5.7.	Therapie des SR und Outcome.....	57
6.	Limitation der Arbeit	59
A.	Literaturverzeichnis	60
B.	Abbildungsverzeichnis	68
C.	Tabellenverzeichnis	70
D.	Abkürzungsverzeichnis	71
E.	Lebenslauf.....	73
F.	Danksagungen	74
G.	Eidesstattliche Versicherung	75

Zusammenfassung

Einleitung: Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL) sind eine seltene Form der extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome, die isoliert im ZNS ohne systemische Beteiligung bei der Erstdiagnose auftreten. Ein systemisches Rezidiv (SR) im Verlauf der Erkrankung ist sehr selten; Daten zu SR beim PZNSL liegen kaum vor.

Methodik: Die vorliegende retrospektive Analyse soll SR bei PZNSL-Patienten genauer charakterisieren und eventuelle Unterschiede gegenüber Patienten, die kein SR entwickelt haben (non-SR-Patienten) aufzeigen. Wir untersuchten retrospektiv 462 immunkompetente, erwachsene Patienten mit einem PZNSL, die entweder in der bundesweiten Therapiestudie (G-PCNSL-SG-1; Kollektiv 1, n=411) oder zwischen Januar 1994 und Februar 2007 außerhalb dieser Studie am Klinikum Benjamin Franklin der Charité Berlin (UKBF) wegen eines neudiagnostizierten PZNSL behandelt wurden (Kollektiv 2, n=51). Es konnten insgesamt 30 Patienten mit einem SR identifiziert werden. Wir charakterisierten diese in Bezug auf initiale Charakteristika bei Diagnosestellung des PZNSL, Therapie, Lokalisation der SR sowie deren Therapie und Ansprechen. Zusätzlich verglichen wir die SR-Patienten mit denen ohne SR innerhalb der G-PCNSL-SG-1-Studie.

Ergebnisse: Im Kollektiv 1 fanden sich 24 SR (5,8%), im Kollektiv 2 waren es 6 SR (11,7 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten SR betrug 25,3 Monate (Range 2-97). Ein SR fand sich bei 26 von 30 Patienten bereits im ersten Rezidiv des PZNSL; bei 6 Patienten lag ein SR im zweiten Rezidiv ihres PZNSL vor und bei 4 Patienten im dritten Rezidiv. Insgesamt waren 30 aller 36 SR (83%) extranodal lokalisiert. Das mediane Überleben ab dem Auftreten des ersten SR betrug 9,9 Monate (95%CI 3,0-16,9). Der Vergleich zwischen den SR-Patienten und den non-SR-Patienten im Kollektiv 1 ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich prätherapeutischer Charakteristika. Das mediane Gesamtüberleben der SR-Patienten von der Erstdiagnose des PZNSL war 30,6 Monate (95% CI 0- 64) verglichen mit 34,4 Monaten (95% 28,5-40,3) bei den non-SR-Patienten ($p=0,960$), das mediane progressionsfreie Überleben ab

Erstdiagnose des PZNSL bis zum ersten Rezidiv 14,5 Monate (95% CI 0-31,6) vs. 12 Monate (95% CI 8,9-15,1) ($p=0,355$).

Schlussfolgerung: Bei einer Verlaufskontrolle, die keine systemische Diagnostik umfasst (wie aktuell empfohlen), sind SR bei PZNSL selten. Die Patienten, die im Verlauf ein SR entwickeln, weisen initial keine besonderen Charakteristika auf, die sie von den Patienten, die kein SR entwickeln, unterscheidet. Die überwiegend extranodale Lokalisation der SR unterstreicht einen besonderen Tropismus der PZNSL. Die Prognose der SR-Patienten ist vergleichbar mit der der non-SR-Patienten.

Abstract

Introduction: Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a rare disease, which is confined to the CNS at the time of diagnosis. In rare cases systemic relapse (SR) may occur during the course of disease. Data on SR in PCNSL is scarce.

Methods: We retrospectively analysed two prospective collectives of immunocompetent adult PCNSL patients: patients from a German multicenter therapy study (G-PCNSL-SG-1; collective 1, n=411) and patients treated for newly diagnosed PCNSL outside this study at the Benjamin Franklin Hospital, Charite Berlin (UKBF) from January 1994 to February 2007 (collective 2, n=51). A total of 30 SR patients were found who were analysed for characteristics at time of PCNSL diagnosis, therapy, SR localisation, SR therapy and outcome. Within the collective 1, the 24 patients who developed a SR were compared to 387 patients without SR.

Results: SR was found in 24 of 411 patients in collective 1 (5.8%) and in 6 of 51 patients (11.7%) in collective 2. The median time to the first SR was 25.3 months (range 2-97); there was no a specific period of time for SR occurrence. SR was found at first relapse in 26 of 30 patients; in 6 patients SR occurred at the second and in 4 patients at the third relapse for a total of 36 SR. Thirty SR (83%) were localised extranodally. Median survival from first SR was 9.9 months (95%CI 3.0-16.9). No significant differences in initial characteristics were found between SR- and non-SR-patients within collective 1. Median overall survival of SR-patients from diagnosis of PCNSL was 30.6 months (95% CI 0-64) as compared to 34.4 months (95% 28.5-40.3) for patients without SR (p=0.960). Median progression free survival from diagnosis of PCNSL to first relapse was 14.5 months (95% CI 0-31.6) as compared to 12 months (95% CI 8.9-15.1), respectively (p=0.355).

Conclusions: When restaging not including a search for systemic disease is used (as recommended), SR are rarely diagnosed in PCNSL. Patients who develop a SR during the course of their PCNSL do not show differences at the time of PCNSL diagnosis as compared to those who do not develop it. The usually extranodal SR localisation underlines the particular tropism of PCNSL. The prognosis of SR patients is similar to that of non-SR-patients.

1. Einleitung

1.1. Definition und Epidemiologie der primären ZNS-Lymphome

Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL) sind eine seltene Form der extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), die isoliert im ZNS (Gehirn, Rückenmark, Meningen) ohne systemische Beteiligung bei der Erstdiagnose auftreten (1, 2). In seltenen Fällen (ca. 15%) kann auch das Auge befallen sein (vitroretinales Lymphom). Insgesamt machen die PZNSL ca. 4% aller intrakraniellen Neoplasien aus (2).

PZNSL werden gehäuft im Zusammenhang mit einem angeborenen oder erworbenen Immundefekt beobachtet, der bisher auch der einzige bekannte Risikofaktor ist (2).

Die Inzidenz der PZNSL zeigte bis Mitte der 90er Jahre eine steigende Tendenz. Zwischen 1973 und 1984 wurden 0,16 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner in den USA verzeichnet. Diese Zahl stieg zwischen 1985 und 1997 auf 0,48 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner an (3). Die höchste Inzidenz mit 10,2 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner wurde 1995 erreicht. Seit 1998 zeigte sich ein Rückgang in der Erkrankungshäufigkeit (5,1 / 1000000 Einwohner) (Abb.1) (4). Dies wird auf die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) und den konsekutiven drastischen Rückgang der Häufigkeit bei HIV-positiven Patienten zurückgeführt. In der älteren Population wird dagegen über eine bis zuletzt zunehmende Inzidenz berichtet (Abb. 2) (4, 5). Aktuell liegt der Häufigkeitsgipfel für die Inzidenz des PZNSL zwischen dem 5. und 7. Lebensjahrzehnt (6). Immunsupprimierte erkranken häufig schon früher (medianes Alter 40 Jahre) (7).

Anfang der 90er Jahre zeigte sich eine Prädisposition für das männliche Geschlecht (Abb. 1) die Ende der 90er Jahre wieder zurückging und aktuell nur noch geringfügig ausgeprägt ist.

1. Einleitung

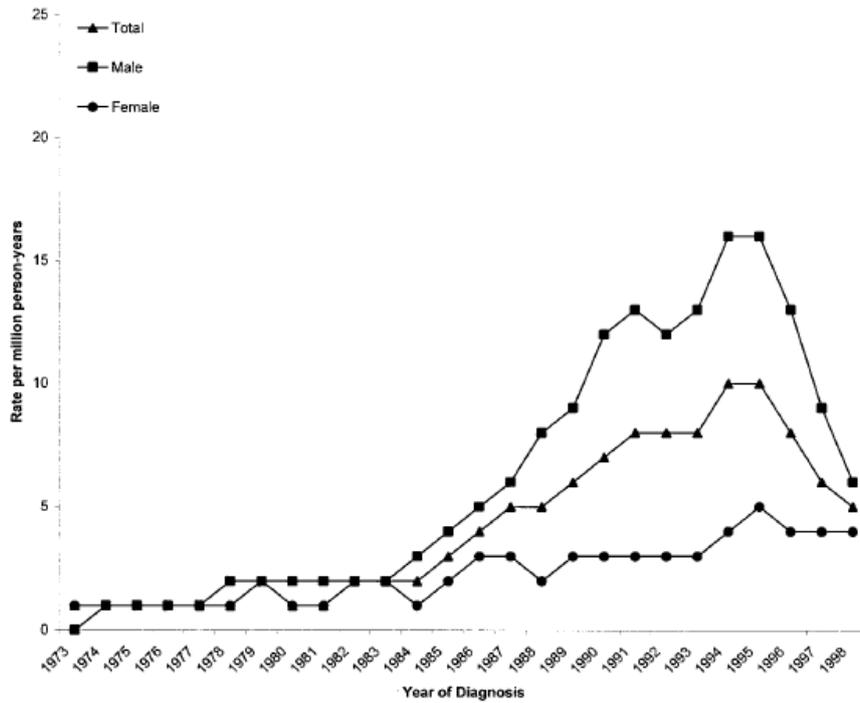


Abbildung 1: Inzidenz des primären ZNS-Lymphoms in Abhängigkeit vom Geschlecht
(Quelle: Kadan-Lottick NS, 2002 (4))

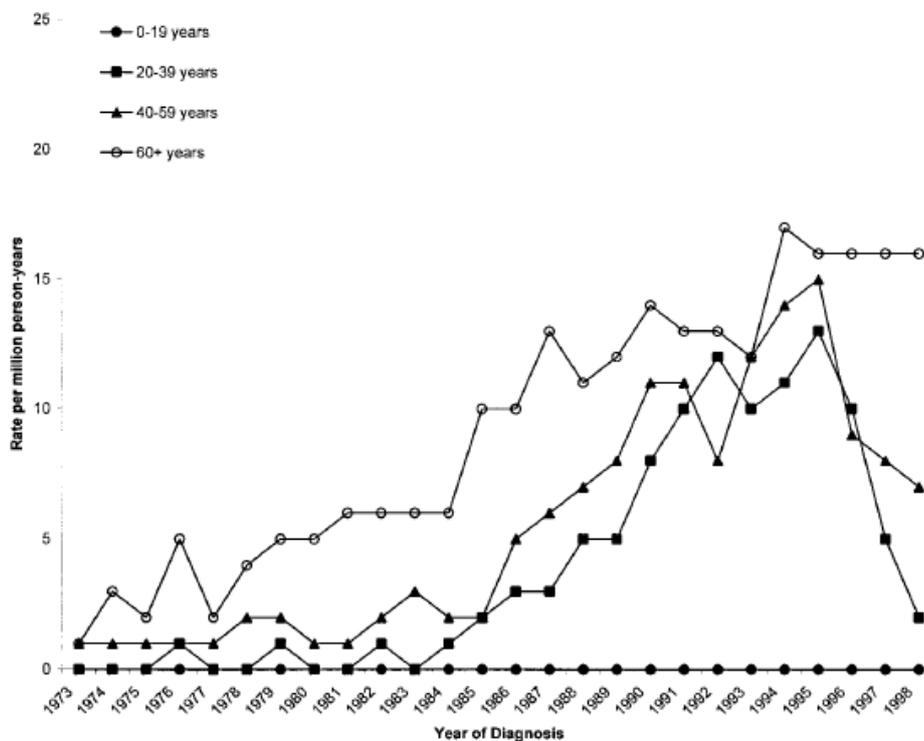


Abbildung 2: Inzidenz des primären ZNS-Lymphoms in Abhängigkeit vom Alter
(Quelle: Kadan-Lottick NS, 2002 (4))

1.2. Histologie und Pathogenese

Bei >90% der PZNSL handelt es sich um hochmaligne B-Zell-Lymphome vom diffusen großzelligen Typ (diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL), histologisch nicht zu unterscheiden vom systemisch lokalisierten DLBCL. PZNSL vom T-Zell-Typ sowie indolente PZNSL sind sehr selten (8, 9).

Die Pathogenese des PZNSL ist nicht vollständig geklärt und bleibt Gegenstand der Forschung (8). Insbesondere ist es unklar, ob die Erkrankung direkt im ZNS ihren Ursprung hat oder durch eingewanderte maligne Zellen aus der Peripherie ausgelöst wird (7, 8). Es erscheint wahrscheinlich, dass das ZNS, das kein eigenes Immunsystem besitzt, wie ein immunologisches „Sanktuarium“ für maligne Zellen wirkt (6, 8).

Die Wichtigkeit des Immunsystems beim PZNSL wird durch die Häufung dieser Erkrankung bei Immunsupprimierten (z.B. Organtransplantierten und HIV-Patienten (ohne HAART)) deutlich. Beim PZNSL der Immunsupprimierten liegt regelhaft eine EBV-Assoziation vor, die bei Immunkompetenten nur sehr selten nachweisbar ist (7, 10).

Verglichen mit systemischen NHL weisen die PZNSL zytogenetische Gemeinsamkeiten, jedoch auch einige Unterschiede auf. Cady et al. untersuchte 75 PZNSL-Patienten hinsichtlich zytogenetischer Auffälligkeiten mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung. Dabei konnten bei 17% der Patienten eine BCL6 Translokation identifiziert werden. Die annähernd gleiche Prävalenz für diese Art der Translokation findet man auch bei dem systemischen DLBCL mit 19% bis 36%. Die IGH-BCL6-Fusionen konnten bei 8 PZNSL-Patienten (13%) nachgewiesen werden und treten damit weniger häufig als beim systemischen NHL (45% bis 50 %) auf. Bei 45% der Patienten fand sich eine del(6)(q22) (Abb.3). Diese genetische Veränderung kommt bei dem systemischen DLBCL mit 25% seltener vor. Die MYC Translokation konnte bei 3% der PZNSL-Patienten nachgewiesen werden und zeigte damit in dieser Studie die gleiche Häufigkeit wie bei den systemischen DLBCL (11).

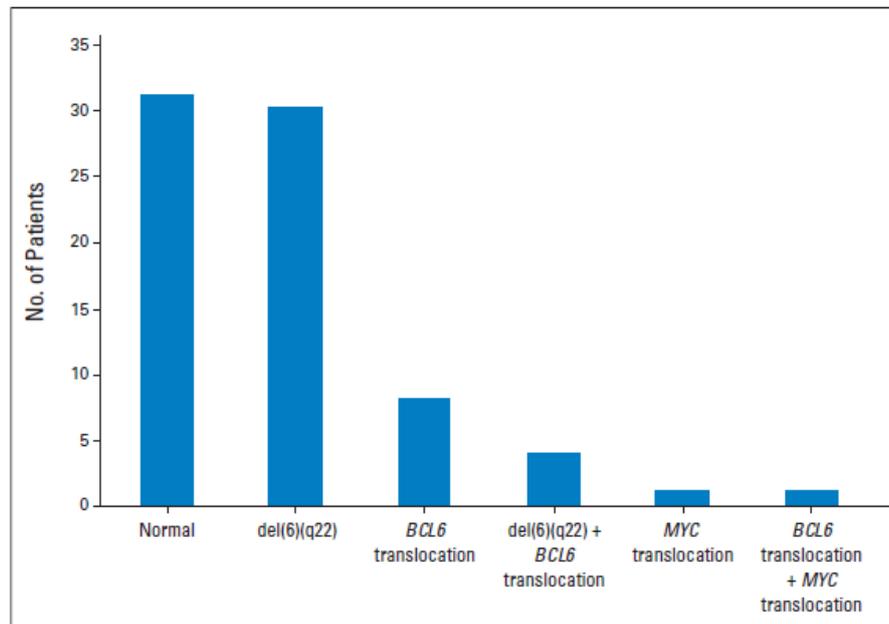


Abbildung 3: Zytogenetische Merkmale (del(6)(q22), *BCL6* Translokation und *MYC* Translokation) beim primären ZNS Lymphom (Quelle: Cady et al. 2008 (11))

Eine ganze Reihe weiterer Faktoren steht im Verdacht die Entstehung oder das Wachstum des PZNSL zu begünstigen. So wurde eine Hypermethylierung der Tumorsuppressorgene und eine Überexpression des Interleukin 4 in verschiedenen Studien festgestellt. Inwiefern diese Veränderungen einen Einfluss auf die Entwicklung des PZNSL haben, wird in weiteren Studien geklärt werden müssen (9).

Des Weiteren lässt sich bei den DLBCL des ZNS in mehr als der Hälfte der Fälle ein Verlust der HLA (Human leukocyte antigen) Moleküle der Klasse II nachweisen. Im Gegensatz dazu zeigten nur 5% der nodalen DLBCL diese Auffälligkeit (12). Neben den Veränderungen der HLA-Moleküle Klasse II konnte beim PZNSL eine hohe Infiltrationsdichte von 44% tumorinfiltrierender zytotoxischer T-Zellen (CTL) nachgewiesen werden. DLBCL der Lymphknoten, der Haut oder des Magens zeigten hingegen im Durchschnitt nur eine Infiltration von 22% bis 27%.

Es erscheint möglich, dass sich die PZNSL dem „immunologischen Druck“ durch eine HLA-Downregulation entziehen (13). Ein weiterer immunologischer Schutzmechanismus bei HLA I positiven Lymphomen könnte durch genetische Veränderungen in der Apoptose bedingt sein (14).

1.3. Symptomatik

Zwischen dem Auftreten von Symptomen und der Diagnose vergehen meist nur Wochen bis wenige Monate (15). Das PZNSL führt bei mehr als 50% der Patienten zu Wesensveränderungen. Zudem kann es zu Desorientierung, kognitiven Einbußen sowie zur psychomotorischen Verlangsamung kommen. Ca. 1/3 der Betroffenen zeigen akute Hirndruckzeichen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie fokale Defizite (2, 6, 16). Bei einer okulären Mitbeteiligung kann es zu verschwommenem Sehen, dem „mouches volantes“ Phänomen und Visusverlust kommen (17). Dabei kann das intraokuläre Lymphom isoliert oder in Verbindung mit zerebralen Läsionen auftreten (2, 15).

1.4. Diagnostik

Die sensitivste Methode in der Diagnostik von PZNSL stellt die zerebrale Magnetresonanztomographie (MRT) dar (2, 18). PZNSL sind zu etwa 2/3 solitäre Hirnläsionen und zu 60% supratentoriell gelegen, wobei die ventrikelnah Lage ein typisches Merkmal ist. Seltener sind Infiltrationen der Leptomeningen, des Ependyms, der Nervenwurzel oder des Plexus choroideus. Typisch ist ein intensives und homogenes Kontrastmittel-Enhancement (Abb.4).

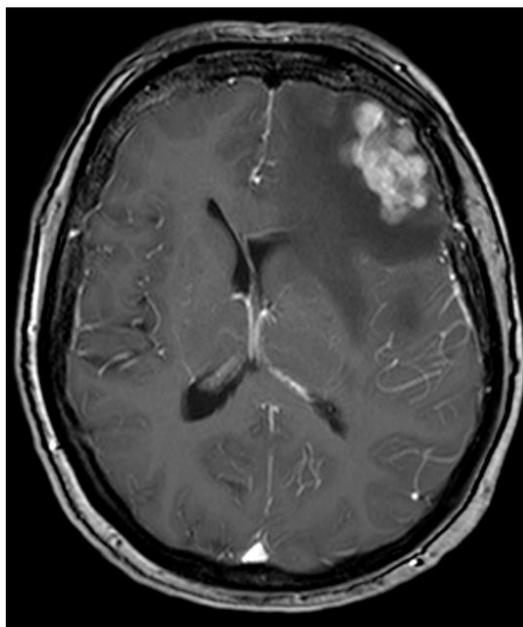


Abbildung 4: Darstellung eines PZNSL im kontrastmittelgestütztem MRT

Im Gegensatz zu Hirnmetastasen oder Gliomen weist das PZNSL in T2- oder FLAIR – Wichtung (Fluid Attenuated Inversion Recovery) ein nur geringfügiges Begleitödem auf (Abb.5).

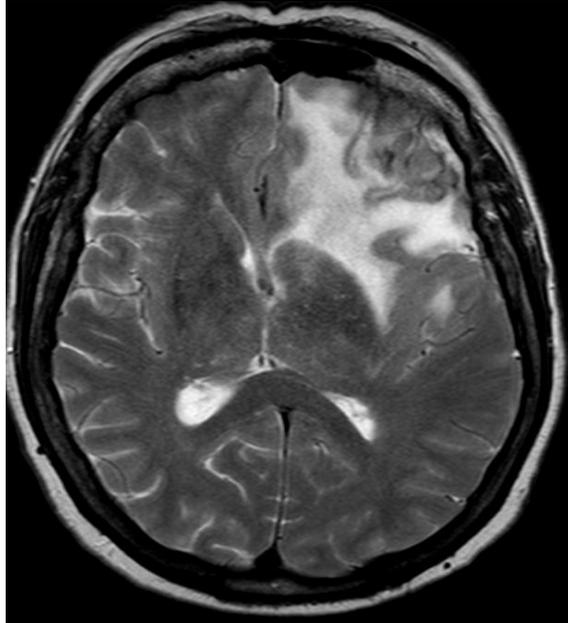


Abbildung 5: Darstellung eines PZNSL im MRT mit T2-Wichtung

Eine Sicherung der Diagnose erfolgt in der Regel durch eine stereotaktische Biopsie, die heutzutage mit einer Komplikationsrate von weniger als 1% durchgeführt werden kann. Kortikosteroide sollten vor diesem Eingriff vermieden oder pausiert werden, da sie aufgrund ihres lymphozytotoxischen Effektes die histopathologische Untersuchung erschweren (19). Die Liquoruntersuchung führt nur in der Minderheit der Fälle (<20%) zur Diagnosestellung (20, 21).

Nach den aktuellen Leitlinien sollte bei der Erstdiagnose ein komplettes systemisches Staging erfolgen (22). Dies beinhaltet neben den bildgebenden Verfahren (CT Thorax/Abdomen) eine Liquor- und Knochenmarkspunktion, HIV-Serologie, Bestimmung der Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum, ophthalmologische Untersuchung inklusive Spaltlampenuntersuchung sowie körperliche Untersuchung mit Abtasten aller Lymphknotenstationen.

1.5. Therapie und Prognose

Aufgrund der geringen Inzidenz der PZNSL sind Daten bzgl. der Therapie begrenzt. Überwiegend existieren Erfahrungen aus retrospektiven Analysen sowie einarmigen Phase II-Studien. Bisher sind nur 2 randomisierte Studien publiziert (23, 24). Ein Therapiestandard ist daher nicht definiert.

Am Anfang einer Behandlung steht häufig die Verabreichung von Steroiden (i.d.R. Dexamethason), deren Gabe oft bereits nach Diagnosestellung einer zerebralen Raumforderung mit Hilfe der Bildgebung erfolgt und häufig zu einer raschen Besserung der Symptome führt.

Die chirurgische Entfernung des im MRT sichtbaren Tumors wurde bisher als obsolet angesehen. Eine neuere Publikation, in der ein Überlebensvorteil für resezierte Patienten mit Einzelläsionen gezeigt wurde, stellt diese Sichtweise in Frage (25).

Lymphome, so auch das PZNSL, sind strahlensensibel. Allerdings, trotz der hohen Ansprechrate ist die Ansprechdauer auf die alleinige Ganzhirnbestrahlung (WBRT) meist nur kurz und das Gesamtüberleben liegt bei median nur ca. 12 Monaten (26). Ein weiterer Nachteil sind die neurotoxischen Nebenwirkungen, vor allem bei älteren Patienten. Die alleinige WBRT wird heutzutage nur Patienten, die keine Chemotherapie erhalten können oder mit rezidivierender / refraktärer Erkrankung angeboten (2).

Den Grundpfeiler der Behandlung der PZNSL stellt aktuell die systemische Chemotherapie dar. Das zentrale Problem in der Behandlung des PZNSL mit Chemotherapeutika stellt die Blut-Hirn-Schranke (BHS) dar. Sie verhindert eine Penetration der meisten Zytostatika in das ZNS (1). Bei PZNSL kommen deshalb nur ZNS-gängige Zytostatika zum Einsatz (2). Methotrexat (MTX) ist hierbei der Standard. Da MTX nur eine schwache Penetration durch die BHS zeigt, muss es in hohen Dosierungen (Hochdosismethotrexat, HDMTX) angewendet werden, um die zytotoxischen Effekte zu erzielen (27).

Die Rate an Komplettremissionen (CR) unter HDMTX als Monotherapie liegt bei 35% (7). In verschiedenen Studien wurde daher, um eine Verbesserung der Remissionsrate zu erreichen, HDMTX in Kombination mit anderen Zytostatika wie Cytarabin, Ifosfamid, BCNU (Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea), Procarbacin oder Temozolomid gegeben. Damit wurden in überwiegend kleinen Studien Ansprechraten von ca. 70%, medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von ca. 12-16 Monaten und medianes

Gesamtüberleben (OS) von mindestens 3 Jahren, berichtet, allerdings in den meisten Studie mit zusätzlicher WBRT (28-32).

Der Wert einer zusätzlichen intrathekalen Therapie sowohl bei Patienten mit als auch ohne leptomeningealem Befall ist unklar. Eine Applikationsmöglichkeit bietet das Ommaya-Reservoir. Dabei wird dem Patienten ein Kathetersystem in das Ventrikelsystem des Gehirns implantiert. Als alleinige Behandlung ist diese Form der Therapie bei intrazerebralen Tumoren nicht geeignet, da nur eine minimale Penetration der Zytostatika aus dem Liquor ins Hirngewebe gegeben ist (33). Mit einer HDMTX-basierten Polychemotherapie und einer zusätzlichen intensiven intraventrikulären Chemotherapie über das Ommaya-Reservoir ohne zusätzliche Bestrahlung (Bonner-Protokoll) wurden allerdings sehr gute Ergebnisse erreicht (34).

Ob eine Intensivierung der HDMTX-basierten Chemotherapie durch eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HD-ASCT) bereits in der Primärtherapie des PZNSL sinnvoll ist, wird in laufenden randomisierten Studien überprüft.

Hochmaligne B-Zell-Lymphome exprimieren in über 90% der Fälle das Oberflächenantigen CD20, gegen welches sich die Therapie mit dem anti-CD20-Antikörper Rituximab richtet. Rituximab hat einen etablierten Stellenwert in der Therapie systemischer B-Zell-Lymphome. Allerdings ist Rituximab ein großes Eiweißmolekül, das die intakte BHS nicht in therapeutisch relevanten Mengen passieren kann. In einer Studie, in der die Kombination von Rituximab mit anderen Chemotherapeutika (HDMTX, Procarbazin und Vincristin) verwendet wurde, variierte die Konzentration von Rituximab im Liquor zwischen 0,1-4,4% der Plasmakonzentration (35). In aktuell laufenden Studien wird die Wertigkeit von Rituximab in der Therapie des PZNSL randomisiert untersucht.

Die Frage nach der Rolle der konsolidierenden WBRT nach einer HDMTX-Chemotherapie war Gegenstand der bisher einzigen publizierten Phase III-Studie bei PZNSL, der G-PCNSL-SG-1-Studie. In diese Studie wurden 526 evaluierbare Patienten eingeschlossen, die alle zunächst mit einer HDMTX-basierten Chemotherapie behandelt wurden und dann, bei Randomisierung in die Strahlentherapie – unabhängig vom Remissionsstatus – entweder eine WBRT (30-mal 1,5 Gy) oder, bei Randomisierung in die Gruppe ohne Strahlentherapie, bei CR keine weitere Therapie und bei fehlender CR hochdosiertes Cytarabin (HD AraC) erhielten. Das mediane Gesamtüberleben (primärer Endpunkt der Studie) war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich

(in der ITT-Population (ITT: „intent to treat“) 32,1 Monate mit WBRT und 34,4 Monate ohne WBRT; $p = 0,94$). Die ZNS-Toxizitätsrate war mit der WBRT signifikant höher (23). Die Therapie älterer Patienten gestaltet sich als besonders schwierig. Insbesondere nach einer Kombinationsbehandlung aus Chemo- und Radiotherapie zeigen viele ältere Patienten schwere neurotoxische Nebenwirkungen, die sie im Extremfall dement oder völlig pflegebedürftig machen (36). Zudem ist die Therapieeffektivität bei Älteren deutlich schlechter als bei den Jüngeren (37).

Für die Rezidivtherapie gibt es keine einheitlichen Empfehlungen. Sicher ist jedoch, dass die meisten Patienten von einer Behandlung im Rezidiv profitieren. Dabei muss auf den Zustand des Patienten und die durchgeführte Primärtherapie geachtet werden. Bei lang anhaltender Remission nach der HDMTX-basierten Primärtherapie ist in vielen Fällen eine erneute HDMTX-basierte Therapie vorteilhaft (38). Jüngere Patienten können von einer HD-ASCT profitieren (39). Weitere Optionen sind die Gabe z.B. von Topotecan (40) oder Temozolomid (41).

Die Lebenserwartung der PZNSL-Patienten wird von mehreren Faktoren beeinflusst. Das Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) untersuchte diesbezüglich 138 Patienten zwischen 1983 und 2003. Dabei wurden das Alter und der Karnofsky Performance Score (KPS) als die wichtigsten Prognosefaktoren identifiziert. Die beste Prognose hatten Patienten im Alter ≤ 50 Jahre, eine intermediäre Prognose Patienten im Alter > 50 Jahre und mit einem $KPS \geq 70$ und die schlechteste Prognose Patienten > 50 Jahre und mit einem $KPS \leq 70$ (42) (Abb.6).

1. Einleitung

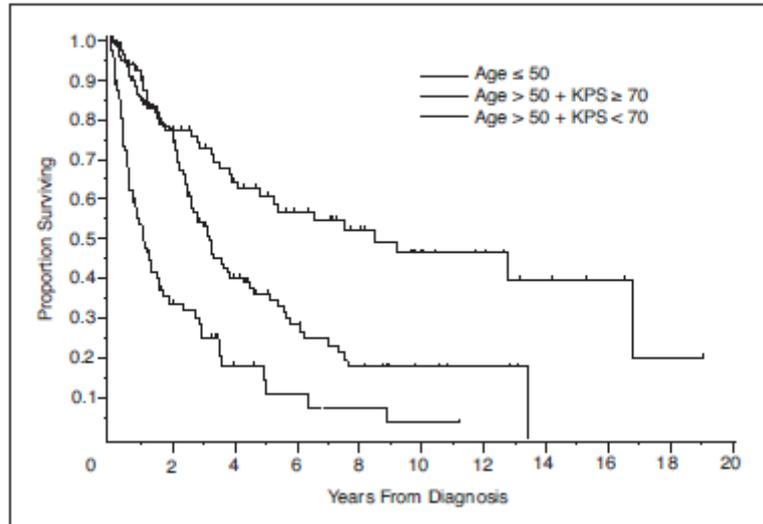


Abbildung 6: Überleben der PZNSL-Patienten in Abhängigkeit vom MSKCC-Prognosescore (Quelle: Abrey et al. 2006 (42))

Die International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) fand, ebenfalls in einer retrospektiven Studie mit 378 Patienten, einen signifikanten Einfluss von drei weiteren Faktoren: der tiefen Lokalisation der Hirnläsionen, der Proteinkonzentration im Liquor und der LDH-Erhöhung im Serum (43). Es wurde, in Abhängigkeit von der Anzahl der Risikofaktoren, ein Risikoscore entwickelt, der eine Aufteilung in drei Patientengruppen mit signifikant unterschiedlicher Lebenserwartung ermöglichte (Abb.7).

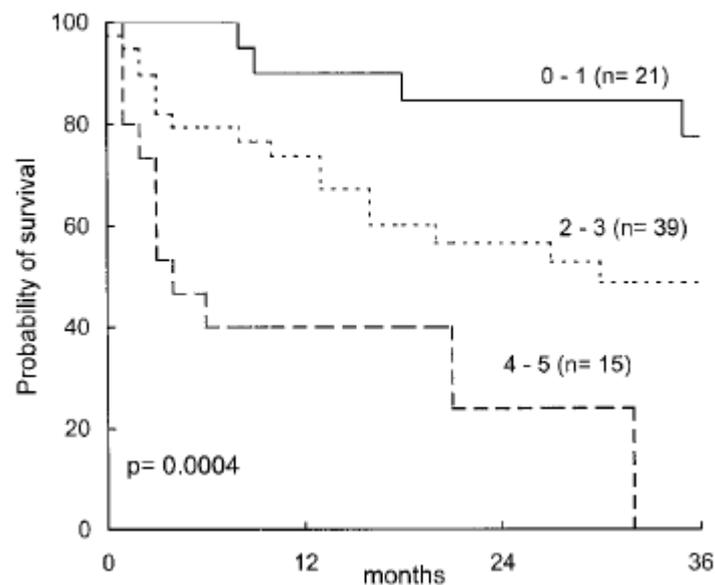


Abbildung 7: Überleben der PZNSL-Patienten in Abhängigkeit vom prognostischen Score der IELSG (Quelle: Ferreri et. al. 2003 (43))

2. Ziel- und Fragestellung

Das PZNSL hat, im Gegensatz zu anderen DLBCL, die nodal oder extranodal lokalisiert sind, eine starke Neigung, im Organ seiner Primärmanifestation, d.h. im ZNS zu verbleiben. Nahezu alle Rezidive treten im Bereich des ZNS auf. Die für ein so aggressives Lymphom ungewöhnliche Neigung, in einem Organ zu verbleiben, ist vollkommen unverstanden. Die Klärung dieses Rätsels könnte erlauben, wichtige Erkenntnisse bezüglich der Pathogenese des PZNSL zu gewinnen und andererseits Implikationen auf die Diagnostik, Therapie und Nachsorge der PZNSL-Patienten haben. Da ein SR nur sehr selten bei PZNSL-Patienten auftritt, wird das routinemäßige Monitoring zur Detektion einer potentiellen systemischen Disseminierung nicht empfohlen (44). Über die Faktoren, die mit einem SR assoziiert sind sowie Inzidenz, Charakteristika und den prognostischen Einfluss von SR ist kaum etwas bekannt. Auch gibt es keine standardisierte Prozeduren für die Diagnostik und die Therapie solcher Rezidive.

Die vorliegende Arbeit soll zum ersten Mal das Phänomen des SR bei erwachsenen immunkompetenten Patienten mit PZNSL analysieren. Die Analyse basiert auf zwei Kollektiven:

1. Patienten aus der bisher weltweit größten und der einzigen publizierten Phase III-Studie, der G-PCNSL-SG-1-Studie (23), die nach einem definierten Protokoll behandelt und nach einem vorgeschriebenen Nachsorgeplan nachbeobachtet wurden.
2. Patienten, die von Januar 1994 bis Februar 2007 an der Charité, Campus Benjamin Franklin (CBF) außerhalb von klinischen Studien, jedoch ebenfalls nach einem vordefinierten Protokoll behandelt und nach einem vorgeschriebenen Nachsorgeplan nachbeobachtet wurden (21).

Auf folgende Aspekte soll dabei näher eingegangen werden:

1. Wie sind die klinischen (Geschlecht, Alter, KPS) und paraklinischen (LDH im Serum, Eiweißgehalt im Liquor, meningealer Befall) Charakteristika der PZNSL-Patienten, die ein SR entwickeln? Gibt es Merkmale, die mit der Entstehung der SR assoziiert sind?
2. Wann treten SR auf und wie sind ihre klinischen Merkmale?
3. Welche Therapieformen werden bei diesen Patienten angewandt und wie ist ihre Wirksamkeit?
4. Wie unterscheiden sich PZNSL-Patienten, die ein SR entwickeln von denen, die kein SR entwickeln bzw. deren Rezidive im ZNS lokalisiert sind?
5. Hat ein SR eine prognostische Bedeutung verglichen mit dem viel häufigeren intrazerebralen Rezidiv beim PZNSL?

Hierzu ziehen wir innerhalb des Kollektivs 1 einen Vergleich zwischen den PZNSL-Patienten mit einem SR und PZNSL-Patienten, die in der gesamten Beobachtungszeit kein SR entwickelt haben.

3. Methodenteil

3.1. Ein- und Ausschlusskriterien des zu analysierenden Kollektives

Einschlusskriterien:

- erwachsener, immunkompetenter Patient mit histologisch/zytologisch (im Liquor) nachgewiesenem PZNSL
- Auftreten eines SR im Verlauf des PZNSL (≥ 4 Wo nach Erstdiagnose)
- Verlauf der PZNSL-Erkrankung - bekannt von dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des PZNSL bis mindestens zum Auftreten des SR

Ausschlusskriterien:

- systemische Lymphommanifestationen bereits bei Erstdiagnose (=kein PZNSL)
- Immunsuppression
- Tod ohne eine Evaluation des Ansprechens, sodass ein evtl. Auftreten eines SR nicht beurteilt werden konnte
- keine Information bezüglich der Lokalisation des Rezidivs

3.2. Definition des SR

Als SR wurde eine systemische Lymphommanifestation (=lokalisiert außerhalb des ZNS) definiert, die im zeitlichen Abstand von mindestens 4 Wochen nach der Erstdiagnose eines PZNSL auftrat. Ein okuläres (vitroretinales), meningeales oder spinales Rezidiv wurde nicht als systemisch gewertet (diese Lokalisationen wurden alle dem ZNS zugeordnet).

Alle Patienten wurden alle 2-3 Chemotherapiezyklen (bei V.a. Progress unter Therapie auch früher), ca. 4 Wochen nach Abschluss der Primärtherapie und danach ca. alle 3 Monate (bei V.a. Rezidiv auch früher) von einem erfahrenen Hämato- / Onkologen gesehen und klinisch untersucht. Zusätzlich erfolgte dabei eine Kontrolle der ZNS-Erkrankung (Schädel-MRT oder, wenn nicht möglich Schädel-CT, ggf. Liquoruntersuchung, ggf. spinales MRT) spätestens alle 3 Zyklen, ca. 4 Wochen nach Abschluss der Primärtherapie und in der Nachsorge alle 3 Monate im 1.Jahr, im 2.Jahr alle 4 Monate und ab dem 3.Jahr in halbjährlichen Abständen. Die Suche nach einem SR

erfolgte nur bei klinischem Verdacht und wurde entsprechend diesem Verdacht durchgeführt (z.B. CT Hals/Thorax/Abdomen, Gastroskopie, Coloskopie, Knochenmarkpunktion, usw.). Wenn immer möglich wurde versucht, das SR durch eine Biopsie zu sichern.

3.3. Identifizierung von Patienten

Die im Hinblick auf ein SR evaluierten PZNSL-Patienten entstammen zwei Kollektiven: der multizentrischen G-PCNSL-SG-1-Studie (23) und dem monozentrischen Kollektiv aller PZNSL-Patienten entsprechend den Ein-/Ausschlusskriterien (siehe oben), die zwischen Januar 1994 und Februar 2007 außerhalb der G-PCNSL-SG-1-Studie am CBF der Charité behandelt wurden. Die Dokumentationsbögen der G-PCNSL-SG-1-Studie bzw. Krankenakten aller Patienten wurden im Hinblick auf das Auftreten eines SR evaluiert und die SR-Patienten herausgesucht.

3.3.1. Patienten aus der G-PCNSL-SG-1-Studie (Kollektiv 1)

3.3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien in der G-PCNSL-SG-1-Studie

Die Patienten mussten folgende Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden:

- histologisch oder zytologisch/immunzytologisch gesichertes PZNSL
- Alter > 18 Jahre
- Lebenserwartung von mindestens 2 Monaten
- adäquate Knochenmarkreserve mit einer peripheren Granulozytenzahl > 1500/ μ l und Thrombozytenzahl > 100 000/ μ l, Bilirubin im Normbereich, GOT < dreifache obere Normgrenze und adäquate Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min und Serumkreatinin im Normbereich
- bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, keine Stillzeit, effektive Kontrazeption

Die nachstehenden Kriterien führten zum Ausschluss von Patienten:

- Manifestation des NHL außerhalb des ZNS
- schwere Erkrankungen anderer Organe, die die Durchführung einer intensiven Chemotherapie unmöglich machen
- KPS aufgrund anderer Vorerkrankungen als des PZNSL $\leq 50\%$, KPS ≤ 30 aufgrund des PZNSL
- aktive Infektion
- positive HIV-Serologie
- frühere Behandlung des PZNSL außer mit Kortikosteroiden, Antiepileptika oder Diuretika
- frühere Strahlentherapie des Gehirns
- gleichzeitige oder vorausgegangene andere maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren mit Ausnahme eines adäquat behandelten Basalzellkarzinoms oder eines Zervixkarzinoms in situ
- vorbestehende Immunsuppression, gleichzeitige immunsuppressive Behandlung, Organtransplantation
- laufende Chemotherapie aufgrund einer anderen Erkrankung
- Behandlung mit Salizylaten, nicht-steroidalen Antirheumatika, Sulfonamiden oder Penicillin innerhalb einer Woche vor Beginn der MTX-Therapie
- bekannte Allergien auf MTX oder AraC

3.3.1.2. Design der G-PCNSL-SG-1-Studie

Die G-PCNSL-SG-1-Studie war eine prospektive, multizentrische Phase III-Studie. Das Ziel der Studie war es, den Stellenwert der WBRT nach primär systemischer Chemotherapie mit HDMTX bei Patienten mit neudiagnostiziertem PZNSL zu evaluieren. Vor Beginn der Behandlung waren folgende Untersuchungen durchzuführen: kontrastmittelgestütztes MRT vom Gehirn (CT nur wenn MRT nicht möglich), Lumbalpunktion, Spaltlampenuntersuchung der Augen, systemisches Staging mittels CT Thorax/Abdomen/Becken, Knochenmarksbiopsie, Blutbilduntersuchung, Bestimmung der Leberwerte, Bestimmung der Kreatinin-Clearance und ein HIV-Test.

Entsprechend dem Design der Studie erfolgte eine Randomisierung in zwei verschiedene Behandlungskollektive (Abb.8). In der einen Gruppe war die WBRT ein fester Bestandteil

des Therapiekonzepts (Arm A1, Arm B1). Dagegen wurde der andere Teil des Kollektivs ohne WBRT behandelt (Arm A2, Arm B2).

Im Rahmen der Behandlung erhielt die gesamte Studienpopulation eine HDMTX-basierte Chemotherapie. Alle Patienten, die in die Strahlengruppe randomisiert wurden, erhielten im Anschluss an die Chemotherapie, unabhängig vom Ansprechen auf die 1st-line Therapie, eine Bestrahlung (Arm A1, Arm B1).

Die Kohorte A2 (CR nach HDMTX) erhielt keine weitere Therapie, die Kohorte B2 (keine CR nach HDMTX) erhielt eine Zweitlinienchemotherapie mit HD AraC.

Kam es unter der vorgeschriebenen Therapie zu einem weiteren Progress, konnten andere Chemotherapie-Schemata, z.B. das PCV-Schema (Procarbazin, CCNU, Vincristin) oder Topotecan, zur Anwendung gebracht werden, ohne dass ein besonderes Protokoll vorgeschrieben war.

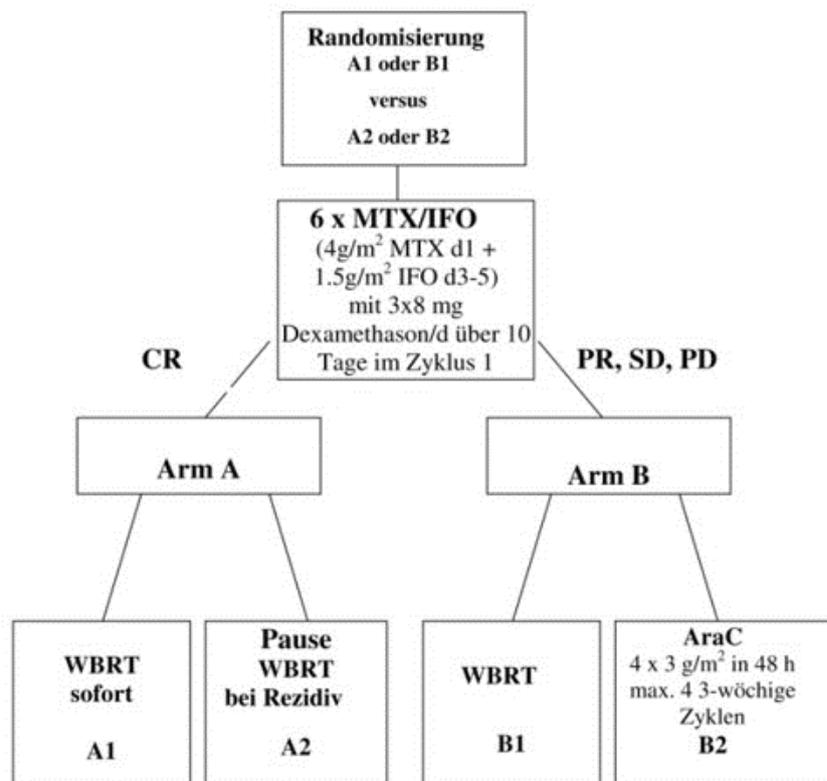


Abbildung 8: Studiendesign der G-PCNSL-SG-1-Studie (Quelle: Thiel et al, 2010 (23))

3.3.1.3. Therapie in der G-PCNSL-SG-1-Studie

Im Rahmen der Studie wurden die Patienten geplant mit 6 Zyklen HDMTX (4g/m² i.v. über 4h Tag 1, Wiederholung Tag 14) behandelt. Zusätzlich wurde im 1. Zyklus Dexamethason (3x8mg/ Tag oral) 3 Tage vor Zyklusbeginn bis 10 Tage nach Ende des Zyklus gegeben. Die HDMTX-Dosis wurde entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst. Im Mai 2006 erfolgte ein Amendement des Chemotherapie-Protokolls. Aufgrund von niedrigen CR-Raten unter der HDMTX-Monotherapie im Vergleich zu denen in der Zwischenzeit publizierten Kombinationschemotherapieprotokollen erfolgte eine Erweiterung der Primärtherapie der Studie. Als Kombinationspartner wurde Ifosfamid gewählt. Im Rahmen dieser Änderung erhielten die Patienten mit jedem Zyklus HDMTX zusätzlich im Zeitraum des 3. bis 5. Tages des Zyklus 1,5g/m² Ifosfamid/Tag.

Nach der abgeschlossenen primären Chemotherapie erfolgte die Weiterbehandlung der Patienten nach dem in der Randomisierungsphase zugeteilten Therapieschema. Die Patienten, die in den Strahlentherapie-Arm zugeteilt worden waren, erhielten eine Bestrahlung von 45 Gy in 30 Fraktionen je 1,5 Gy (Arm A1, Arm B1).

In Arm A2/B2 der Studienpopulation erhielten Patienten beim Erreichen einer CR (Arm A2) keine weitere Behandlung bis zum Auftreten eines Rezidivs. Die non-CR-Patienten (Arm B2) wurden mit einer weiteren Chemotherapie mit HD-AraC (2x3g/m²/Tag an 2 Tagen alle 3 Wochen über maximal 4 Zyklen) behandelt.

3.3.1.4. Evaluation des Ansprechens auf die Therapie in der G-PCNSL-SG-1-Studie

Die Patienten unterzogen sich einem regelmäßigen Restaging bestehend aus klinischer Untersuchung, cMRT (CT nur wenn MRT nicht möglich) sowie Liquoruntersuchung und spinalem MRT bei initialem Befall der entsprechenden Kompartimente. Ein systemisches Restaging wurde nicht regelmäßig, sondern nur bei entsprechendem Verdacht durchgeführt. Die erste Evaluation erfolgte 10-14 Tage nach dem 3. Zyklus und 14-21 Tage nach dem 6. Zyklus der HDMTX-basierten Chemotherapie. Anschließend wurde bei Patienten im Strahlenarm (A1) 4 Wochen nach Ende der WBRT eine weitere Evaluation durchgeführt, um das Ansprechen und eventuelle neurotoxische Reaktionen (z.B. Leukenzephalopathie) zu dokumentieren. Patienten, die in den Arm ohne Strahlentherapie randomisiert wurden, erhielten eine Evaluation des Ansprechens

21 Tage nach dem 2. HD-AraC Zyklus und 4 Wochen nach dem 3. - 4. Zyklus. Die Ergebnisse wurden anhand der Cheson-Kriterien (45) wie folgt evaluiert:

Eine komplette Rückbildung aller tumorverdächtigen Regionen wurde als CR gewertet, eine Verkleinerung der Läsion um mehr als 50% als partielle Remission (PR) gedeutet. Eine Rückbildung des Lymphoms um weniger als 50% bzw. eine Volumenzunahme um weniger als 25% im Vergleich zum Ausgangsbefund vor Therapiebeginn wurde als stabile Erkrankung („stable disease“ (SD)) bezeichnet. Von einem Progress („progressive disease“ (PD)) wurde gesprochen, wenn es zu einer weiteren Vergrößerung der kontrastmittelaufnehmenden Läsionen im MRT oder CT um mehr als 25% zum Ausgangsvolumen oder zum Auftreten von neuen Läsionen kam. Zusätzlich wurde bei initial festgestelltem Liquorbefall definiert, dass eine Zunahme der Anzahl maligner Zellen als PD, der Nachweis einer konstanten oder abnehmenden Anzahl maligner Zellen als SD und der fehlende Nachweis maligner Zellen in 2 konsekutiven Liquoruntersuchungen als CR zu werten ist. Eine PR war hinsichtlich einer Liquoraussaat somit nicht definiert.

Im Weiteren Follow-Up erfolgten regelmäßige Restaginguntersuchungen:

Nach Therapieende im 1.Jahr alle 3 Monate, im 2.Jahr alle 4 Monate und ab dem 3.Jahr in halbjährlichen Abständen.

Das Auftreten neuer tumorverdächtiger Areale nach Erreichen einer CR im ZNS (einschließlich eines meningealen und/oder eines okulären Befalls) oder systemisch, wurde als Rezidiv definiert.

3.3.2. Patienten mit PZNSL am CBF der Charité außerhalb der G-PCNSL-SG-1-Studie (Kollektiv 2)

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse eines unizentrischen Kollektives von erwachsenen, immunkompetenten Patienten, die wegen eines neudiagnostizierten PZNSL zwischen Januar 1994 und Februar 2007 am CBF behandelt wurden und nicht in die G-PCNSL-SG-1-Studie eingeschlossen wurden (Einschlusskriterien nicht erfüllt, Ausschlusskriterien vorhanden oder Ablehnung der Teilnahme).

Die Diagnosestellung des PZNSL erfolgte durch eine stereotaktische oder offene Biopsie des sichtbaren Tumors und/oder eine zytologische Untersuchung des Liquors (im Falle eines Befalls). Vor Beginn der Behandlung wurden bei allen Patienten folgende Untersuchungen durchgeführt: kontrastmittelgestütztes MRT vom Gehirn (CT nur wenn MRT nicht möglich), Lumbalpunktion, CT Thorax/Abdomen/Becken, Knochenmarksbiopsie, Blutbilduntersuchung, Bestimmung der Leberwerte sowie Bestimmung der Kreatinin-Clearance und einen HIV-Test. Eine Spaltlampenuntersuchung der Augen erfolgte nur bei Patienten mit ophthalmologischen Symptomen.

Die Patienten wurden in Abhängigkeit von ihrem Allgemeinzustand und der Funktion ihrer Organe vorzugsweise mit einer HDMTX-basierten Therapie behandelt. Dabei wurden 3 Therapieschemata verwendet:

- von Januar 1994 bis April 2000:

Carmustin	80mg/m ² i.v.	Tag 1
HDMTX	1.5g/m ² i.v. über 24h	Tag 2
Procarbazin	100mg/m ² per os	Tag 1 bis 8

(BMPD-Schema), dieses Schema wurde alle 4 Wochen wiederholt für 3 Zyklen;

- von Mai 2000 bis November 2006:

HDMTX	4g/m ² i.v. über 4h	Tag 1
-------	--------------------------------	-------

als Monotherapie, dieses Schema wurde alle 2 Wochen wiederholt für maximal 6 Zyklen;

- von Dezember 2006 bis Februar 2007:

HDMTX	4g/m ² i.v. über 4h	an Tag 1
Ifosfamid	1.5g/m ² i.v. über 3h	an Tag 3 bis 5.

dieses Schema wurde alle 3 Wochen wiederholt für maximal 6 Zyklen.

Zusätzlich erhielten alle Patienten im ersten Zyklus Dexamethason (3x8mg/Tag oral) über 10 Tage. Die HDMTX-Dosis wurde an die Kreatinin-Clearance der Patienten angepasst mit voller Dosierung nur bei Kreatinin-Clearance ≥ 100 ml/min. Eine intrathekale Behandlung erfolgte einzig bei den Patienten, die nach dem BMPD Protokoll behandelt wurden: bei Patienten mit einem zytologischen Nachweis von Lymphomzellen im Liquor erfolgte die Gabe von 15mg MTX am Tag 1 jedes Zyklus, bei allen anderen

Patienten nur im ersten Zyklus. Eine WBRT wurde in dieser Patientengruppe nach Möglichkeit nicht verwendet. Sie wurde ausschließlich bei Versagen der Chemotherapie appliziert. Unter der BMPD Therapie erfolgte eine Evaluierung des Ansprechens mittels MRT oder CT nach dem 1. und 3. Zyklus, unter der HDMTX Monotherapie und der HDMTX/Ifosfamid Therapie erfolgte die Evaluation des Ansprechens nach dem 3. und 6. Zyklus.

Im Zuge des Follow-up der Patienten erfolgten alle 3 Monate im ersten Jahr, alle 4 Monate im zweiten Jahr und ab dem dritten Jahr in halbjährlichen Abständen Nachuntersuchungen mittels klinischer Untersuchung sowie cMRT. Ein systemisches Staging wurde nicht regelmäßig sondern nur bei entsprechendem Verdacht durchgeführt.

3.4. Datenerhebung und Analyse

Die Daten der Patienten der G-PCNSL-SG-1-Studie (Kollektiv 1) wurden mittels der studieneigenen Dokumentationsbögen erfasst. Personen mit einem SR wurden anhand dieser Bögen identifiziert. Für alle Analysen wurden Daten aus diesen Bögen benutzt.

Die Daten von den Patienten des Kollektivs 2 wurden zusammengestellt anhand der Behandlungsakten dieser Patienten am CBF.

Alle Patienten mit SR (aus den Kollektiven 1 und 2) wurden zu einer Gruppe zusammengefasst. In dieser Gruppe wurden prätherapeutische klinische und paraklinische Daten sowie Daten zu Behandlung, Ansprechen, Progress und Tod deskriptiv analysiert. Zusätzlich wurde eine vergleichende Analyse der obengenannten Parameter von Patienten mit SR versus diejenigen ohne SR innerhalb des Kollektivs 1 durchgeführt.

3.5. Evaluation prätherapeutischer klinischer Variablen

Es wurden Daten zum Alter, dem KPS und dem Geschlecht zusammengestellt und ausgewertet. Sowohl das Alter als auch der KPS sind die beiden wichtigsten Prognosefaktoren beim PZNSL.

Mit zunehmendem Alter steigt der Anteil der Patienten mit Komorbiditäten, die eine Durchführung der Therapie beeinträchtigen und zu Komplikationen führen können. Zudem kann der Einsatz einer Strahlentherapie bei älteren Patienten zu einem

vermehrten Auftreten neurotoxischer Nebenwirkungen führen (36). Bei der Therapie mit HDMTX muss eine Dosisanpassung an die Kreatinin-Clearance erfolgen, die im Alter oft erniedrigt ist. Alle diese Besonderheiten führen zu einer Einschränkung der Therapieoptionen und können einen negativen prognostischen Einfluss haben (46).

Der KPS gibt den Allgemeinzustand der Patienten wieder. Er gibt Auskunft über die Beeinträchtigung des selbstständigen Lebens des Patienten durch die aktuelle Erkrankung oder durch bereits bestehende Vorerkrankungen. Durch die Bewertung des Ausgangszustandes der Patienten kann abgeschätzt werden, inwieweit eine Behandlung der aktuellen Erkrankung durchführbar ist und wie individuelle Therapieziele zu definieren sind (47).

Das Geschlecht erwies sich als prognostisch bedeutsam in der G-PCNSL-SG-1-Studie mit signifikant besserem Gesamtüberleben bei Frauen (23).

3.6. Prätherapeutische paraklinische Variablen

3.6.1. Laktatdehydrogenase

Die Laktatdehydrogenase kommt in allen Zellen des Körpers vor und ist im Blut nur in geringerer Konzentration vorhanden. Bei Schädigung der Zellen wird LDH freigesetzt und die Konzentration im Blut steigt an. Dies kann z.B. bei Hämolyse oder insbesondere bei erhöhtem Zellzerfall aufgrund schnell proliferierender Tumorerkrankungen auftreten und wurde beim PZNSL als prognostischer Faktor berichtet (43).

LDH-Konzentrationen im Serum wurden jeweils im Labor der behandelnden Institution (dezentral) gemessen. Werte von über 250 U/l wurden als pathologisch erhöht gewertet.

3.6.2. Liquoreiweiß

Die Liquoruntersuchung erfolgte im Rahmen der prätherapeutischen Lumbalpunktion. Zur Bewertung der Blut/Liquor-Schrankenfunktion hat sich der Liquor/Serum-Albumin Quotient bewährt. Der Liquor/Serum Quotient des Albumins ist beim Erwachsenen normalerweise kleiner 7×10^{-3} . Erhöhte Liquoreiweißwerte sind entweder Zeichen einer Permeabilitätsstörung der BHS (der Liquor/Serum Quotient des Albumins kann hierbei auf bis zu $> 100 \times 10^{-3}$ ansteigen) oder entstehen im Rahmen entzündlicher Erkrankungen (z.B. Meningitis) aufgrund einer vermehrten Bildung von Immunglobulinen. Erstere treten regelmäßig bei raumfordernden Prozessen im ZNS auf.

Diese Untersuchung erfolgte ebenfalls dezentral. Konzentrationen des Eiweißes im Liquor >45 mg/dl wurden als pathologisch erhöht gewertet.

3.6.3. Lymphomzellen im Liquor (Meningeosis lymphomatosa)

Die Ausbreitung von Tumorzellen im Subarachnoidalraum wird als Meningeosis neoplastica bezeichnet. Die Meningeosisdiagnostik erfolgte lokal am jeweils behandelnden Zentrum mit Hilfe der konventionellen Liquorzytomorphologie. Bei dieser Methode werden neoplastische Zellen im Zytozentrifugenpräparat anhand ihrer atypischen Morphologie nachgewiesen. Die Voraussetzung ist eine ausreichende Menge an Liquor, schnelle Aufarbeitung und Erfahrung des Untersuchers (33).

Gleichzeitig wurde die bei der Erstdiagnose durchgeführte kranielle und ggf. spinale prätherapeutische MRT/CT auf Zeichen einer Meningeosis (meningeale Anreicherung vom Kontrastmittel) hin evaluiert (18).

Beide Untersuchungen erfolgten an der jeweils behandelnden Institution.

3.7. Evaluation therapeutischer Daten

Es wurde die Art der Primärtherapie und aller Folgetherapien, soweit dokumentiert, erfasst. Dabei wurde immer das letzte und nicht das beste Ansprechen auf die durchgeführte Therapie betrachtet, d.h. bei Ansprechen auf die ersten Chemotherapiezyklen, Fortsetzung der gleichen Chemotherapie und Progress darunter wurde der Effekt der Therapie als PD gewertet. Darüber hinaus wurde das PFS erfasst, definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des PZNSL bis zur ersten Progression oder dem Tod des Patienten, unabhängig von der Todesursache. Schließlich wurde das OS erfasst, definiert als die Zeit von der Erstdiagnose des PZNSL bis zum Tod des Patienten, unabhängig von der Ursache.

3.8. Statistische Auswertung

Die gewonnenen Daten wurden mittels der Statistiksoftware SPSS 19 (Statistical Package for the Social Sciences) ausgewertet.

Zur Charakterisierung der SR erfolgte eine deskriptive Analyse aller Patienten mit SR zusammen, d.h. aus Kollektiv 1 und Kollektiv 2. Zusätzlich wurden innerhalb des Kollektivs 1 Patienten mit SR vs ohne SR mit Hilfe der deskriptiv-explorative Datenanalyse hinsichtlich der untersuchten prätherapeutischen und paraklinischen Variablen und der Therapie und dem Verlauf nach Therapie verglichen. Der Grund, die Patienten aus dem Kollektiv 2 aus dem Vergleich auszuschließen lag darin, dass es für die G-PCNSL-SG-1-Studie Selektionskriterien gab entsprechend den Ein-/Ausschlusskriterien im Studienprotokoll, während in das Kollektiv 2 alle konsekutiven Patienten des CBF der Charité eingegangen sind, ohne dass vorher definierte Kriterien erfüllt sein mussten.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte in Abhängigkeit vom Messniveau der jeweiligen Variablen mit Hilfe der gängigen deskriptiven Maßzahlen (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum) bzw. durch Häufigkeitsaufzählungen (prozentuale und absolute Häufigkeiten). Für alle quantitativen Merkmale wurde zur Berechnung der Signifikanz der Mann-Whitney-Test für zwei unabhängige Stichproben durchgeführt. Die Auswertung der qualitativen Variablen erfolgte mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests. Folgende Bedingungen mussten dabei erfüllt sein: 1.) mindestens 80% der erwarteten Häufigkeiten müssen größer 5 sein, 2.) die minimal erwartete Häufigkeit darf nicht kleiner 1 sein. Waren diese Voraussetzungen nicht gegeben, wurde das Odds Ratio (OR) zur Anwendung gebracht. Bei einer OR=1 gab es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des zu untersuchenden Merkmals.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ bzw. 5% wurde als statistisch signifikant angesehen.

Die Überlebensanalyse wurde nach Kaplan-Meier durchgeführt und signifikante Unterschiede bezüglich der Überlebenskurve wurden mit dem Log-rank-Test bestimmt.

4. Ergebnisse

Es wurden insgesamt 462 PZNSL Patienten im Hinblick auf ein SR evaluiert:

- aus Kollektiv 1 insgesamt 411 Patienten:
Von den 551 Patienten, die im Zeitraum von Mai 2000 bis Mai 2009 in die G-PCNSL-SG-1-Studie rekrutiert wurden, wurden 25 Patienten ausgeschlossen (14 Patienten vor Therapiebeginn und 11 Patienten nach Beginn der primären Therapie wegen Nicht-Erfüllens aller Einschlusskriterien, Feststellung von Ausschlusskriterien oder auf eigenen Wunsch). 526 Patienten verblieben somit in der Studie. Von diesen starben 66 Patienten aufgrund eines Lymphomprogresses unter der Therapie oder aufgrund der Toxizität der Chemotherapie. 22 Patienten erhielten keine Kontrolluntersuchungen, in denen das Ansprechen auf die Therapie bzw. das Auftreten eines Rezidivs überprüft werden konnte. Bei 27 weiteren Patienten konnten nach Abschluss der Therapie keine Informationen über den weiteren Verlauf erlangt werden („lost to follow-up“).
- aus Kollektiv 2 insgesamt 51 Patienten:
Von denen zwischen Januar 1994 bis Februar 2007 wegen eines erstdiagnostizierten PZNSL am CBF behandelten 90 erwachsenen, immunkompetenten Patienten, wurden 39 in die G-PCNSL-SG-1-Studie eingeschlossen, sodass 51 zusätzliche PZNSL-Patienten in die aktuelle Analyse eingeschlossen werden konnten.

Insgesamt konnten **24 SR-Patienten** im Kollektiv 1 und **6 SR-Patienten** im Kollektiv 2, **zusammen 30 SR-Patienten**, identifiziert werden.

Die Vergleichspopulation für die 24 Patienten mit SR im Kollektiv 1 besteht somit aus 387 non-SR-Patienten.

4.1. Prätherapeutische klinische Charakteristika der SR-Patienten

In Tabelle 1 sind die prätherapeutischen, klinischen Charakteristika aller 30 SR-Patienten dargestellt.

	Anzahl (n=)	%
Geschlecht		
männlich	20	67
weiblich	10	33
Alter (Jahre)		
Median	60	
Range	33-76	
Karnofsky-Index (%)		
Median	80	
Range	30-100	

Tabelle 1: Prätherapeutische klinische Charakteristika der SR-Patienten

4.2. Prätherapeutische paraklinische Charakteristika der SR-Patienten

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die prätherapeutischen paraklinischen Charakteristika der SR-Patienten (jeweils bezogen auf die Anzahl der Patienten mit Daten).

	Anzahl (n=)	%
Serum LDH-Erhöhung	8/17	47
Liquor-Eiweiß-Erhöhung	14/19	74
Meningeosis lymphomatosa	3/27	11
Histologie des PZNSL		
DLBCL	26/30	87
Kleinzelliges B-NHL	2/30	6,5
T-NHL	2/30	6,5

Tabelle 2: Prätherapeutische paraklinische Charakteristika der SR-Patienten

4.3. Therapie der SR-Patienten

4.3.1. 1st-line Therapie

Die 1st-line Therapie der SR-Patienten ist in der Tabelle 3 zusammengefasst.

	Anzahl (n=)	%
HDMTX	19	63
HDMTX/Ifosfamid	7	23
BMPD*-Protokoll	4	13

Tabelle 3: 1st-line Chemotherapie der SR-Patienten

* BMPD (Carmustin, HDMTX, Procarbazin, Dexamethason; siehe 3.3.2)

4.3.2. Ansprechen auf die 1st-line Therapie

Das Ansprechen der SR-Patienten auf die 1st-line Therapie ist in Tabelle 4 dargestellt.

	Anzahl (n=)	%
CR	11	37
PR	11	37
SD	1	3
PD	7	23

Tabelle 4: Ansprechen der SR-Patienten auf die 1st-line Chemotherapie

4.3.3. Verlauf nach Abschluss der 1st-line Chemotherapie

Die Folgetherapie nach Abschluss der HDMTX-basierten Chemotherapie ist in Tabelle 5 dargestellt.

	Anzahl (n=)	%
CR-Patienten		
Konsolidierende WBRT	3	27
keine weitere Therapie	8	73
Non-CR-Patienten		
WBRT	15	79
Chemotherapie	1	5
Keine weitere Therapie	3	16

Tabelle 5: Anschlussbehandlung der SR-Patienten nach 1st-line Chemotherapie

4.4. Charakteristika der SR

4.4.1. Zeitlicher Verlauf

Das mediane Follow-up der SR-Patienten betrug 46 Monate (Range 3-116). Der Verlauf bei diesen Patienten nach Abschluss der Primärtherapie ist in Abbildung 9 dargestellt. Vor dem Auftreten des 1. SR befanden sich 25 (83%) der Patienten bezüglich ihrer ZNS-Erkrankung in CR, 2 (7%) in PR, und 3 waren (10%) progredient. Bei 26 Patienten (87%) war die systemische Lokalisation des Rezidivs/Progresses bereits im ersten Rezidiv nachweisbar, davon hatten 22 ein isoliertes SR. Den gesamten zeitlichen Ablauf betrachtend, trat bei insgesamt 24 (80%) der Patienten das SR isoliert und bei 6 (20%) in Kombination mit einem gleichzeitigen ZNS-Rezidiv auf. Insgesamt entwickelten 25 Patienten einmalig ein SR, 4 Patienten zweimalig und ein Patient dreimalig.

4. Ergebnisse

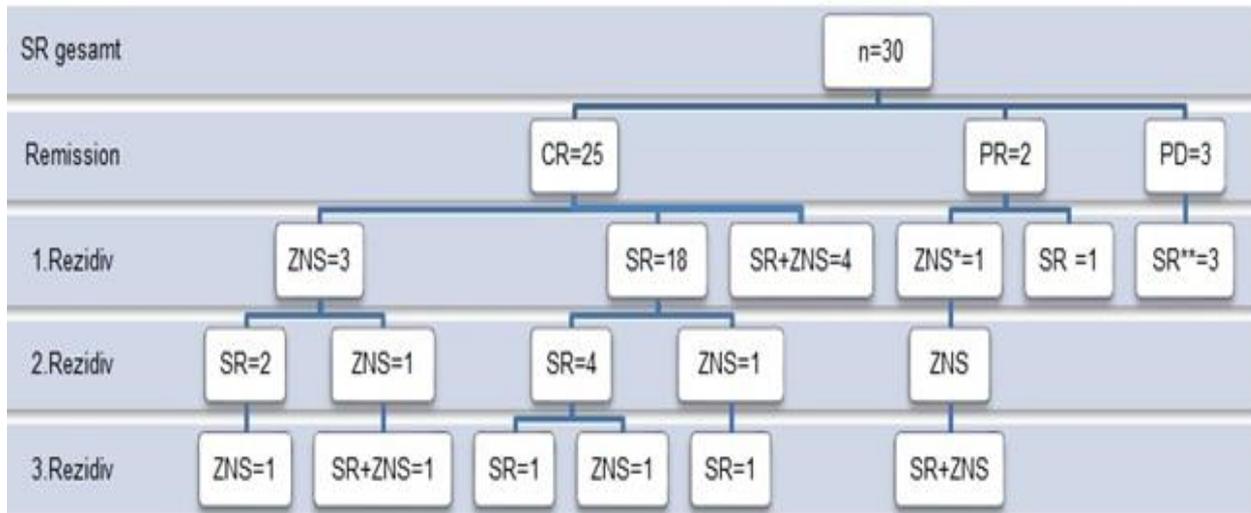


Abbildung 9: Krankheitsverlauf der 30 SR-Patienten nach Abschluss der Primärtherapie des PZNSL

SR**:

Patienten, die im Verlauf eines ZNS-Progresses ein SR entwickelten

ZNS*:

Patient mit 1. Rezidiv im ZNS, der mit Rezidiv-Chemotherapie in komplette Remission gebracht werden konnte, im 2. Rezidiv erneut einen isolierten ZNS-Befall entwickelte und im 3. Rezidiv einen gleichzeitigen ZNS-Befall und ein SR entwickelte

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des 1. SR betrug 25,3 Monate (Range 2-97) (Abb.10), dabei entwickelten 10 Patienten das 1. SR im 1. Jahr nach Erstdiagnose des PZNSL, 5 Patienten im 2.Jahr und 15 Patienten später.

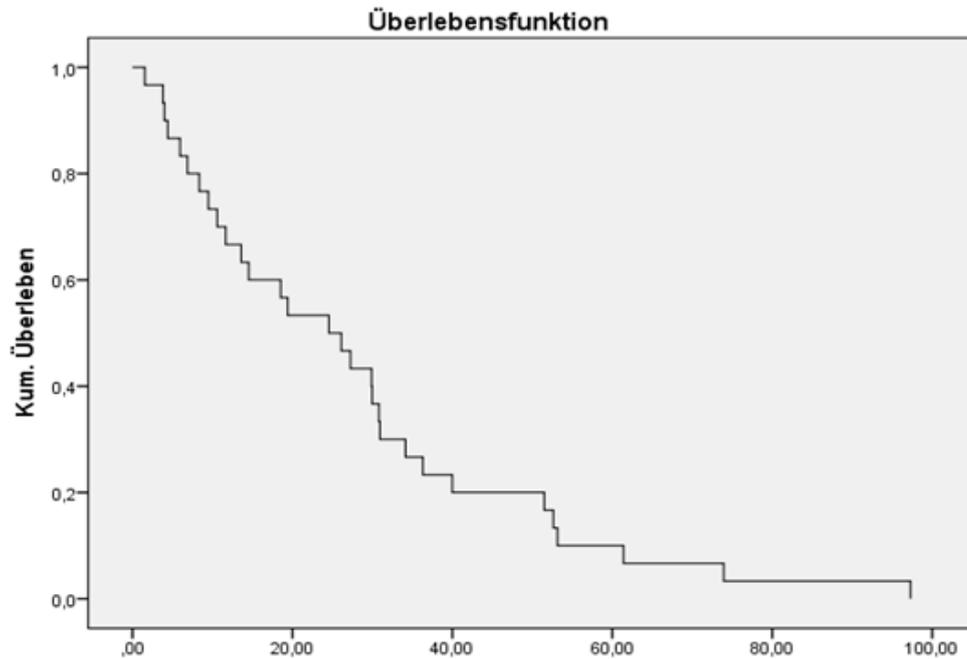


Abbildung 10: Zeit bis zum Auftreten des 1.SR

4.4.2. Lokalisation der SR

Tabelle 6 stellt die Lokalisation des 1.SR dar. Insgesamt fand sich eine auffällige Neigung zu Lokalisationen außerhalb des lymphatischen Systems: nur bei 5 (17%) der SR-Patienten waren die Lymphknoten befallen. Am häufigsten kam es zu einem SR im Gastrointestinaltrakt (Magen, Dünndarm, Pankreas; Abb.11) und in der Haut oder der Muskulatur, gefolgt von Hoden, Mamma und Knochenmark. Leber und Lunge waren seltener befallen.

4. Ergebnisse

	Anzahl (n=)	%
Gastrointestinaltrakt	7	23
Haut/Muskel	6	21
Hoden	3	10
Mamma	3	10
Knochen/Knochenmark	3	10
Leber	2	10
Lunge	1	3
Lymphknoten	5	17

Tabelle 6: Lokalisation des 1. SR

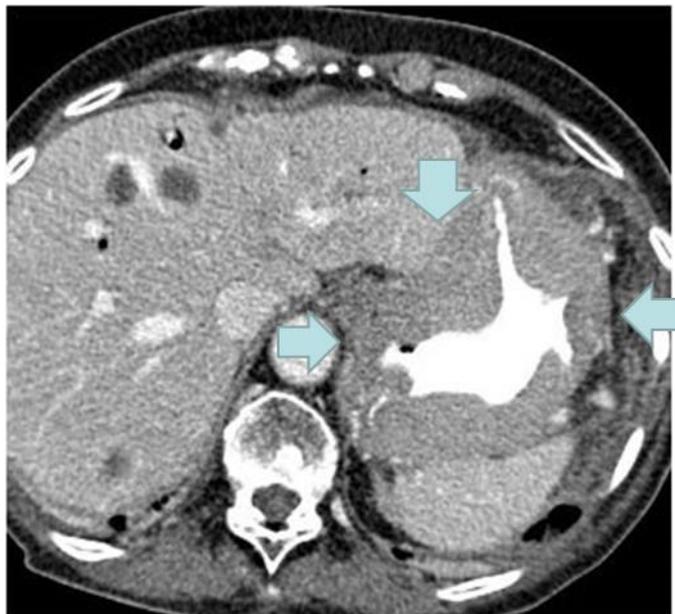


Abbildung 11: SR im Magen

Die Lokalisation der 6 konsekutiven SR (4 Patienten mit einem 2. SR und 1 Patient mit einem 3. SR) wird in Tabelle 7 veranschaulicht. Auch hier zeigte sich eine überwiegend extranodale Lokalisation der SR mit Bevorzugung der Lokalisation in der Haut oder der Muskulatur.

	Anzahl (n=)	%
Haut/Muskel	3	50
Hoden	1	17
Knochen/Knochenmark	1	17
Lymphknoten	1	17

Tabelle 7: Lokalisation des 2. und 3. SR

4.4.3. Histologie der SR

Eine histologische Sicherung erfolgte in 26 Fällen: in 5 über eine totale oder subtotale Resektion und in 21 über eine Biopsie der Läsion (Tabelle 8). In einem Fall fand sich die pathologische Diagnose eines Follikelzentrumslymphom (bei histologischer Diagnose eines DLBCL bei der Erstdiagnose des PZNSL), in allen anderen Fällen lautete die pathologische Diagnose DLBCL sowohl im initialen PZNSL und als auch im SR.

	Anzahl (n=)	%
DLBCL	25	83
Follikuläres B-NHL	1	3
unbekannt	4	13

Tabelle 8: Histologie des SR

4.4.4. Serum LDH zum Zeitpunkt des SR

Eine Bestimmung der LDH-Konzentration im Serum wurde bei Diagnosestellung des SR bei nur 8 Patienten dokumentiert. In 7 Fällen zeigte sich eine Erhöhung der LDH mit einer medianen Konzentration von 323 U/l (Range 252-1000 U/l).

4.4.5. Therapie der SR

Aufgrund der Tatsache, dass es für SR bei PZNSL keine Standardtherapie gibt und das Protokoll der G-PCNSL-SG-1-Studie keine Vorgaben dazu beinhaltet, erfolgte die Behandlung individuell nach der Entscheidung der behandelnden Ärzte und in Anlehnung an die Therapie systemischer Lymphome.

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Therapie der 26 Patienten, die ein SR als 1. Rezidiv entwickelten.

	Anzahl (n=)	%
Nur Chemotherapie	12	43
Nur Radiatio	1	3
Chemotherapie + Radiatio	2	6
Orchiektomie + Chemotherapie	3	10
Osteosynthese + Radiatio	1	1
Keine Therapie	7	23

Tabelle 9: Therapie der Patienten, die ein SR als 1. Rezidiv entwickelten

In Tabelle 10 sind die verschiedenen Chemotherapieprotokolle dargestellt, die hier zur Anwendung kamen.

4. Ergebnisse

	Anzahl (n=)	%
Chemotherapie		
R-CHOP	9	53
CHOP	5	29
R-Temozolomid	1	6
BCR + Ibritumomab-Tiuxetan	1	6
DHAP + HD-ASCT	1	6

Tabelle 10: Chemotherapie-Protokolle, die beim SR als 1.Rezidiv zum Einsatz kamen

(R)-CHOP = Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin (Oncovin), Prednisolon, mit (n=9) oder ohne (n=5) Rituximab

R = Rituximab

BCR = Bendamustin, Cyclophosphamid, Rituximab

DHAP = Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin

HD-ASCT = Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation

(R-)CHOP, R-Temozolomid und BCR sind konventionelle Chemotherapieprotokolle. Ibritumomab-Tiuxetan ist ein an das Radiopharmakon ⁹⁰Yttrium gekoppelter CD20-Antikörper. DHAP ist ein intensiviertes Chemotherapieprotokoll. Dieser Patient erhielt im Anschluss eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation, worunter er verstarb.

Die Tabellen 11 und 12 geben einen Überblick über die Therapien, die zum Einsatz kamen, wenn das SR als 2. (n=6) oder 3. (n=4) Rezidiv auftrat.

	Anzahl (n=)	%
Nur Chemotherapie	9	75
Gastrektomie + Chemotherapie	1	25

Tabelle 11: Therapie des SR als 2. oder 3. Rezidiv

	Anzahl (n=)	%
Chemotherapie		
CHOP	2	20
R-CHOP	1	10
R-Temozolomid	2	20
GemOx + HD-BEAM-ASCT	1	10
ICE	1	10
DHAP	1	10
Ifosfamid	1	10
VIMLOP	1	10

Tabelle 12: Chemotherapie-Protokolle, die bei den SR als 2. oder 3. Rezidiv zum Einsatz kamen

CHOP =	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin (Oncovin), Prednisolon
R=	Rituximab
GemOx =	Gemcitabin, Oxaliplatin
HD-BEAM =	Hochdosischemotherapie mit Carmustin, Cytarabin, Mephalan, Etoposid
ASCT =	autologe Stammzelltransplantation
ICE =	Ifosfamid, Cyclophosphamid, Etoposid
DHAP =	Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin
VIMLOP =	Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat, Leucovorin, Vincristin, Prednisolon

4.4.6. Ansprechen der SR auf Chemotherapie

Tabelle 13 zeigt das Ansprechen der insgesamt 21 SR (12 im Erstrezidiv und 9 als Folgerezidiv), die nur mit systemischer Chemotherapie behandelt wurden.

	Anzahl (n=)	%
CR	12	57
PR	2	10
PD	6	29
Unbekannt *	1	

Tabelle 13: Ansprechen der SR auf die systemische Chemotherapie

* Patient verstarb nach dem 1. Chemotherapiezyklus

CHOP mit oder ohne Rituximab war das am häufigsten eingesetzte Protokoll. Von den 7 Fällen, die mit der R-CHOP als einziger Therapie behandelt wurden, konnte in 5 Fällen eine CR erreicht werden, in einem Fall eine PR und in einem Fall eine PD der systemischen Erkrankung. In den 5 Fällen, die als einzige Therapie die CHOP-Chemotherapie erhielten, wurde in 4 Fällen eine CR und in einem Fall eine PD erreicht.

Des Weiteren zeigte sich eine CR des Follikelzentrumslymphoms der Muskulatur nach alleiniger Strahlentherapie. Die Kombination der Osteosynthese mit nachfolgender Bestrahlung führte ebenfalls zu einer CR. In 2 Fällen, in denen eine Kombination aus Radio- und Chemotherapie verwendet wurde, zeigte sich ebenfalls eine CR nach Abschluss der Therapie.

4.4.7. Progressions- und Gesamtüberleben der SR-Patienten

4.4.7.1. Progressionsfreies Überleben

Das mediane PFS aller SR-Patienten (gemessen von der Initialtherapie des PZNSL bis zum ersten Progress (ZNS oder systemisch), Rezidiv (ZNS oder systemisch) oder Tod jeglicher Ursache) betrug 14,5 Monate (95% CI 0-30,3) (Abb. 12).

4. Ergebnisse

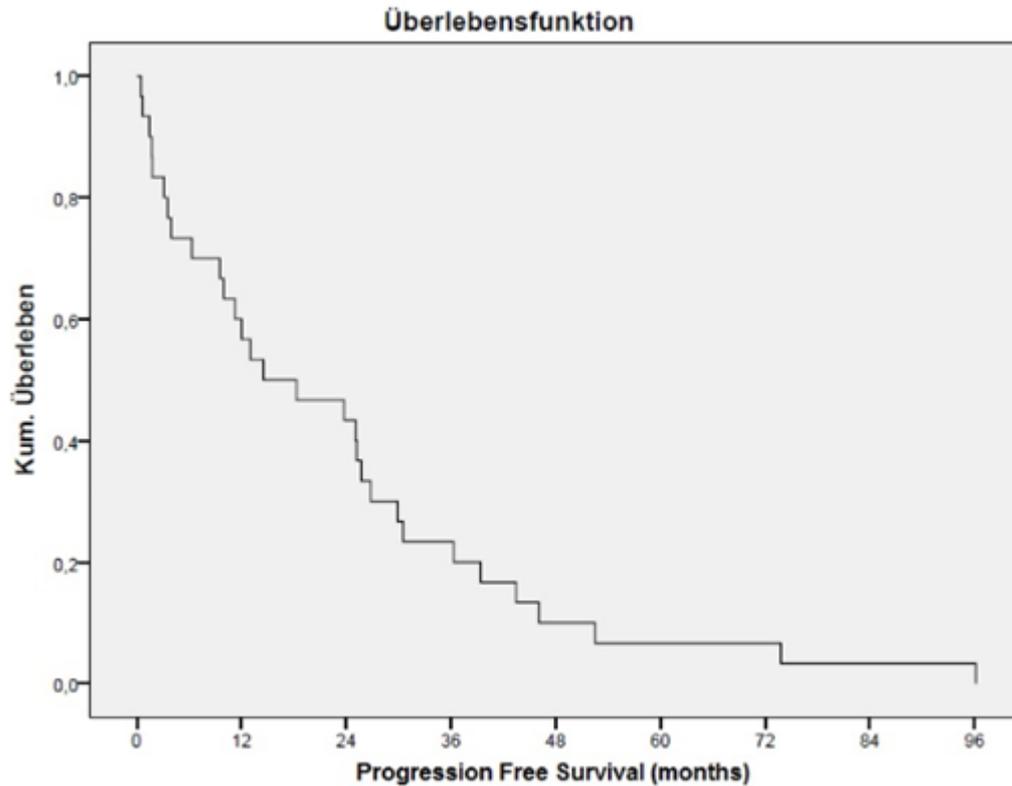


Abbildung 12: Das progressionsfreie Überleben aller SR-Patienten ab Erstdiagnose des PZNSL

4.4.7.2. Gesamtüberleben

Das mediane Überleben der Patienten mit SR ab der Erstdiagnose des PZNSL betrug 45,5 Monate (95% CI 23,3-67,8) (Abb.13).

4. Ergebnisse

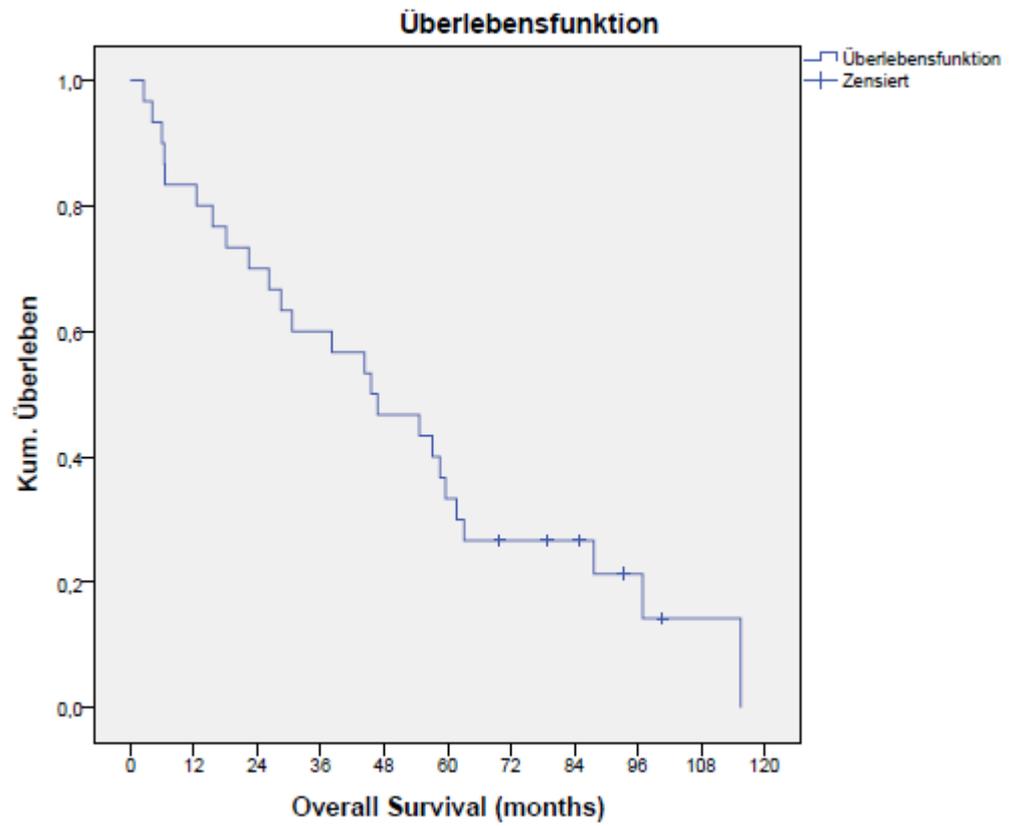


Abbildung 13: Das Gesamtüberleben der SR-Patienten ab Erstdiagnose des PZNSL

Das mediane Überleben ab dem Auftreten des 1.SR betrug 9,9 Mo (95%CI 3,0-16,9) (Abb. 14).

4. Ergebnisse

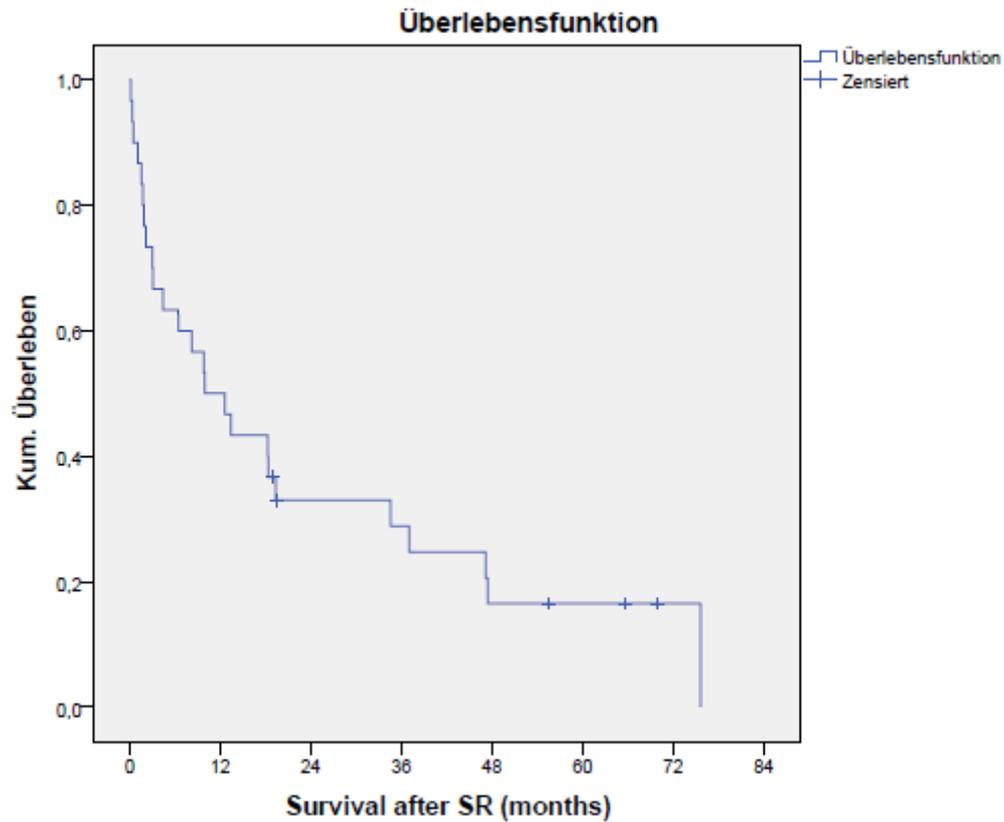


Abbildung 14: Das Überleben der SR-Patienten nach dem Auftreten des 1. SR

4.4.8. Todesursache der SR-Patienten

Die Todesursachen sind bei 24 Patienten bekannt und in Tabelle 14 dargestellt.

	Anzahl (n=)	%
Todesursache		
SR	9	38
ZNS Rezidiv	6	25
SR +ZNS-Rezidiv	6	25
Toxizität	3	13

Tabelle 14: Todesursachen der SR-Patienten

Insgesamt wurde das SR bei 15 (63%) der Patienten als mitverantwortliche Todesursache betrachtet, während ein ZNS-Rezidiv bei 12 (50%) der Patienten mitverantwortlich war. Die Toxizität der Chemotherapie, die bei 3 Patienten zum Tod

fürte war: Sepsis, Pneumonie/Lungenarterienembolie und infektiöse Kolitis bei jeweils einem Patienten.

4.5. Vergleich Patienten mit SR versus ohne SR innerhalb des Kollektivs 1

4.5.1. Prätherapeutische Charakteristika

Innerhalb des Kollektivs 1 wurden 24 SR-Patienten identifiziert und den 387 Patienten ohne SR gegenüber gestellt. Tabelle 15 gibt einen Überblick über die prätherapeutischen Charakteristika der beiden Gruppen. Der Vergleich der Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der untersuchten Charakteristika.

	Patienten ohne SR (n=387)	Patienten mit SR (n=24)	p
Alter			0,4
Median	62	59	
Range	19-84	42-76	
Geschlecht			0,945
Männlich	223 (58%)	14 (58%)	
Weiblich	164 (42%)	10 (42%)	
Karnofsky-Index (%)			0,685
Median	80	80	
Range	30-100	30-100	

Tabelle 15: Vergleich prätherapeutischer Charakteristika der SR- und non-SR-Patienten innerhalb des Kollektivs 1 (G-PCNSL-SG-1-Studie)

Tabelle 16 gibt einen Überblick über die prätherapeutischen paraklinischen Variablen der beiden Gruppen. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

	Patienten ohne SR (n=387)	Patienten mit SR (n=24)	p
Meningealer Befall	12 (3%)	1 (4%)	0,922
Keine Angabe	82	1	
Liquorprotein			0,486
≤ 45 mg/dl	74 (33%)	4 (25%)	
> 45 mg/dl	147 (66%)	12 (75%)	
Keine Angabe	166	8	
Okulärer Befall	13 (3%)	0	0,369
Keine Angabe	165	11	
Anzahl Hirnläsionen			0,230
1	198 (51%)	11 (28%)	
>1	117 (30%)	11 (28%)	
Keine Angabe	50	2	
Histologie			0,803
DLBCL	333 (86%)	22 (92%)	
andere	25 (6%)	2 (8%)	
Keine Angabe	29	0	
Serum LDH Erhöhung	77 (20%)	5 (21%)	0,544
Keine Angabe	132	9	

Tabelle 16: Vergleich prätherapeutischer paraklinischer Charakteristika der SR- und non-SR-Patienten innerhalb des Kollektivs 1 (G-PCNSL-SG-1-Studie)

4.5.2. Therapie und Ansprechen

Tabelle 17 gibt einen Überblick über die initiale Therapie und Folgetherapie der beiden Gruppen bei der Erstdiagnose des PZNSL.

	Patienten ohne SR (n=387)	Patienten mit SR (n=24)	p
Primäre Chemotherapie			0,381
HDMTX Monotherapie	292 (75%)	20 (83%)	
HDMTX/Ifosfamid	95 (25%)	4 (17%)	
Ansprechen auf primäre Chemotherapie			0,949
CR	175 (45%)	9 (38%)	
PR	87 (22%)	6 (25%)	
SD	14 (4%)	1 (4%)	
PD	111 (29%)	7 (30%)	
Folgetherapie			0,191
HD-AraC	77 (20%)	2 (8%)	
Konsol. Ganzhirnbestrahlung	54 (14%)	2 (8%)	
Ganzhirnbestrahlung bei fehlender CR	119 (31%)	12 (50%)	
keine	137 (35%)	8 (33%)	
Ansprechen auf gesamte 1st-line Therapie			0,853
CR	242 (63%)	16 (67%)	
PR	51 (13%)	2 (8%)	
SD	7 (2%)	1 (4%)	
PD	45 (12%)	2 (8%)	
Tod unter 1st-line Therapie	17 (4%)	1 (4%)	

Tabelle 17: Vergleich der primären Therapie, der Folgetherapie und des Ansprechens der SR- und non-SR-Patienten innerhalb des Kollektivs 1 (G-PCNSL-SG-1-Studie)

4.5.3. Progressions- und Gesamtüberleben

Das mediane Follow-up aller Patienten innerhalb der G-PCNSL-SG-1-Studie betrug 81,2 Monate.

Die Abbildung 15 zeigt den Vergleich des PFS von der Ersttherapie des PZNSL bis zum 1.Rezidiv/Progress jeglicher Lokalisation oder Tod jeglicher Ursache zwischen den SR- und den non-SR-Patienten. Das mediane PFS der beiden Gruppen betrug entsprechend 14,5 Monate (95% CI 0-31,6) vs.12 Monate (95% CI 8,9-15,1). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,355$).

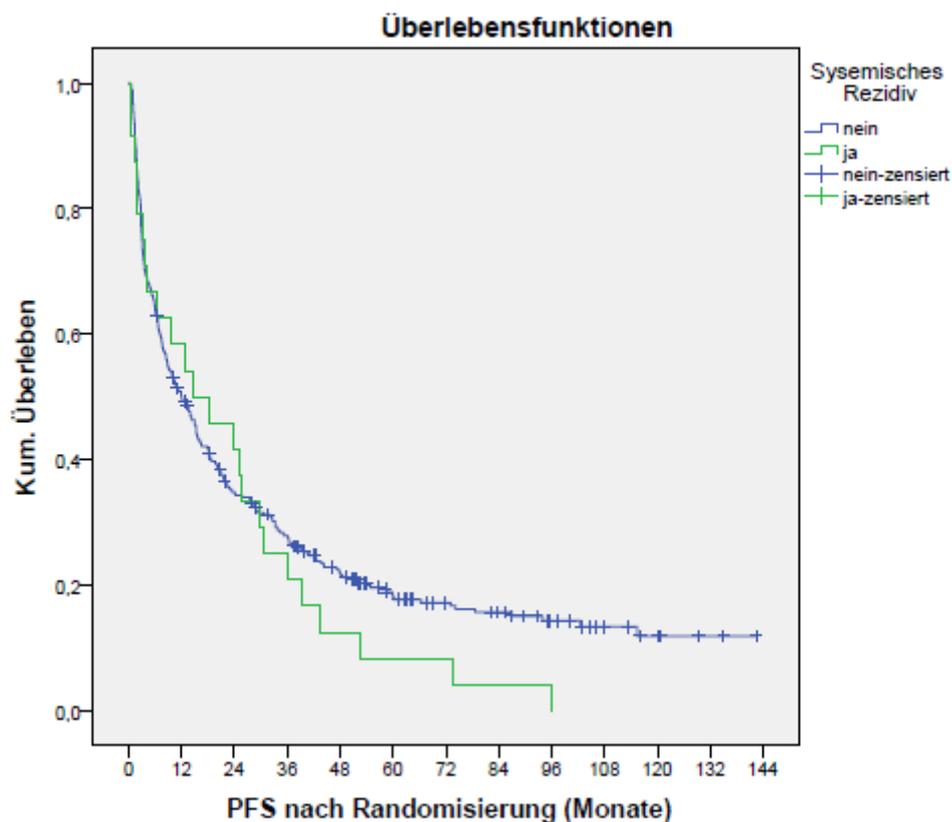


Abbildung 15: Vergleich des progressionsfreien Überlebens ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des PZNSL bis zum 1.Rezidiv/Progress oder Tod jeglicher Ursache in der G-PCNSL-SG-1-Studie bei Patienten mit SR vs. ohne SR

Die Abbildung 16 zeigt den Vergleich des OS zwischen den beiden Gruppen von der Ersttherapie des PZNSL. Das mediane OS betrug in der SR-Gruppe 30,6 Monate (95% CI 0-64) vs. 34,4 Monate (95% 28,5-40,3) in der non-SR-Gruppe. Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,960$).

4. Ergebnisse

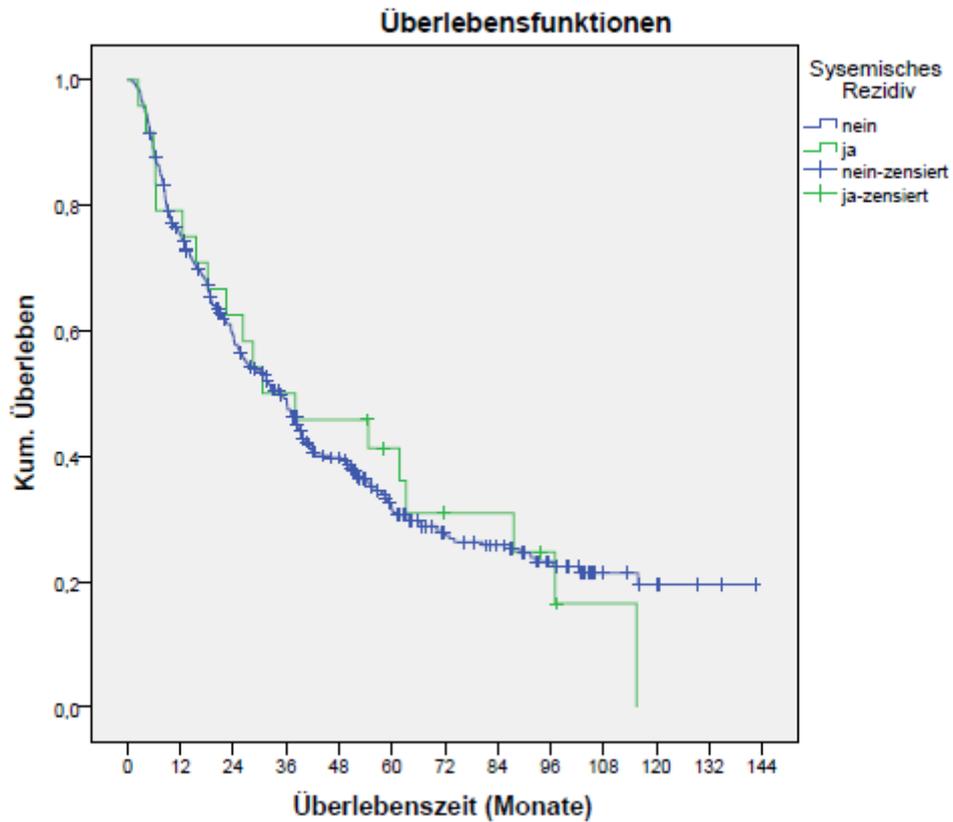


Abbildung 16: Vergleich des Gesamtüberlebens ab der Erstdiagnose des PZNSL in der G-PCNSL-SG-1-Studie bei Patienten mit SR vs. ohne SR

Die Abbildung 17 zeigt das Überleben ab dem Zeitpunkt des Auftretens des 1.Rezidivs (systemisch oder im ZNS) bis zum Tod mit dem Vergleich der SR-Gruppe (n=24) vs. der non-SR-Gruppe (n=261). Diese Zeit in der SR-Gruppe betrug 5,2 Monate (95% CI 0-13), in der non-SR-Gruppe 8,8 Monate (95% CI 5,7-12). Dieser Unterschied war nicht signifikant (p=0,672).

4. Ergebnisse

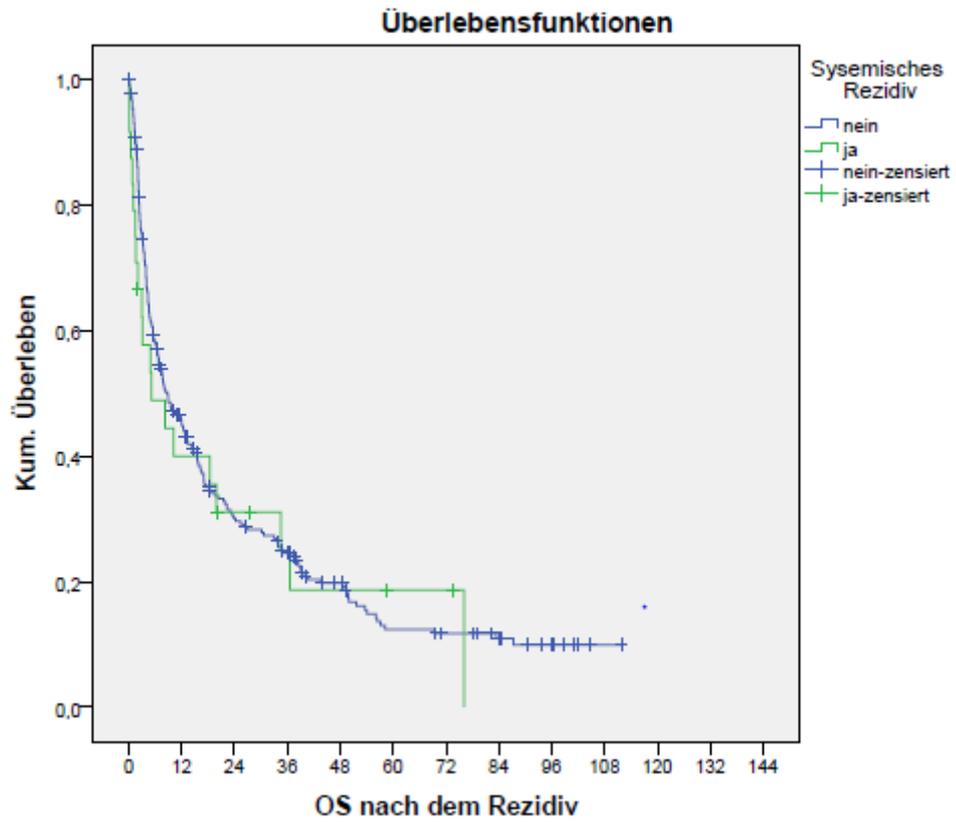


Abbildung 17: Vergleich des Überlebens ab dem Auftreten des 1. Rezidivs (systemisch oder im ZNS) in der G-PCNSL-SG-1-Studie bei Patienten mit SR vs. ohne SR

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit stellt die bisher größte, systematische Untersuchung der SR bei homogen und entsprechend den aktuellen Standards behandelnden PZNSL-Patienten mit einer langen Nachbeobachtungszeit dar.

5.1. Definition des SR bei PZNSL

Das PZNSL ist definiert als ein Lymphom, das zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf das ZNS begrenzt ist und keine systemischen (=außerhalb des ZNS lokalisierten) Manifestationen zeigt. Lymphome, die sich gleichzeitig mit dem ZNS-Befall auch systemisch manifestieren, gelten als systemische Lymphome mit sekundärer ZNS-Beteiligung; die ZNS-Manifestation wird hier als sekundäres ZNS-Lymphom bezeichnet. Diese Definitionen stammen jedoch aus einer Zeit, in der kein PET (Positronen-Emissions-Tomographie) zur Verfügung stand und die potentielle systemische Beteiligung mit Hilfe von CT Hals/Thorax/Abdomen, Knochenmarkuntersuchung und Hodensonographie ausgeschlossen wurde. Mit Hilfe von PET gelingt die Detektion einer systemischen Beteiligung besser. In einer Studie, in der 42 PZNSL-Patienten initial ein FDG-PET bekamen, zeigte dieses systemische Manifestationen bei 8 Patienten (19%); nur 2 dieser 8 Patienten wiesen auch auffällige CT-Befunde auf (48). Sechs von diesen Patienten wurden biopsiert: bei 3 fand sich ein Lymphom, bei jeweils einem ein Adenokarzinom und ein Adenom und bei einem Patienten war die Biopsie diagnostisch nicht aussagekräftig.

Angesichts der Tatsache, dass die systemische Beteiligung bei der Erstdiagnose eines PZNSL manchmal – wenn auch selten – im konventionellen Staging (ohne PET; wie bei unseren Patienten) unerkannt bleibt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil der systemischen Manifestationen, die erst im Verlauf der Krankheit entdeckt werden, in Wirklichkeit bereits bei der Erstdiagnose des PZNSL vorhanden waren. Die Antwort auf die Frage, ob die SR aus dem PZNSL im Sinne einer systemischen Dissemination hervorgehen oder ob bereits zum Zeitpunkt der ED des PZNSL eine subklinische, systemische Manifestation vorliegt, aus der sich sowohl PZNSL als auch spätere SR entwickeln, ist bisher unklar.

5.2. Epidemiologie der SR bei PZNSL

In den zu analysierenden Kollektiven konnten insgesamt 30 Patienten mit einem SR identifiziert werden. Davon stammen 24 aus der G-PCNSL-SG-1-Studie (Kollektiv 1, n=411) und 6 aus einem unizentrischen Kollektiv des CBF der Charité (Kollektiv 2, n=51). Die Häufigkeit des SR betrug somit im Kollektiv 1 5,8%, im Kollektiv 2 11,7%. Diese Zahlen können gut mit der Literatur in Einklang gebracht werden. Insgesamt liegen hier die Daten zu SR bei PZNSL aus insgesamt 4 Studien vor (28, 30, 49, 50). Es handelt sich hierbei um retrospektive Auswertungen. Die Häufigkeit der SR lag in diesen Studien zwischen 5% und 24%.

Provencher (49) gewann die Daten der Patienten (n=209) retrospektiv aus der Datenbank des Leon Berard Cancer Center (CLB) zwischen 1984 und 2007 (n=117) und aus der Studie LNHCP93 der GELA (Study of the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) zwischen 1995 und 2002 (n=92). In der LNHCP93 Studie hatte die Mehrheit der Patienten eine HDMTX-basierte-Chemotherapie gefolgt von einer Bestrahlung erhalten. Die Zusammensetzung der Chemotherapie orientierte sich dabei an dem Alter der Patienten. Alle Patienten jünger als 61 Jahre wurden mit HDMTX, Doxorubicin, Vincristin, Cyclophosphamid und Cytarabin behandelt. Patienten im Alter zwischen 61 und 70 Jahren erhielten diese Form der Chemotherapie in reduzierter Dosis. Alle Patienten älter als 70 Jahre erhielten HDMTX und Cyclophosphamid (51). Bei den CLB-Patienten ist eine genaue Aufschlüsselung der Chemotherapie-Protokolle nicht vorhanden, angegeben wurde lediglich, dass die Mehrheit der Patienten (n=102) eine HDMTX-basierte-Chemotherapie erhielt. Im Anschluss daran wurde ein Teil der Patienten (n=95) bestrahlt. In der Follow-up Phase konnten aus dieser Kohorte 10 Patienten mit einem SR identifiziert werden, welche im Weiteren charakterisiert wurden.

Gerstner et al. veröffentlichten Nachbeobachtungsdaten aus ihrer Therapiestudie für PZNSL (1996-2007) (50). Hier hatten alle Patienten (n=25) nach Absolvierung einer HDMTX-Chemotherapie eine konsolidierende Bestrahlung erhalten. Das mediane Follow-up betrug 6,8 Jahre. Bei 6 Patienten wurde ein SR in der Nachbeobachtungsphase beschrieben.

In der Therapiestudie von Abrey et al. (28) wurden 52 Patienten mit einer HDMTX-basierten Chemotherapie behandelt. Im Anschluss wurden 30 Patienten mit 45 Gy im Bereich des Gehirns bestrahlt. 35 Patienten erhielten eine konsolidierende

Chemotherapie mit Cytarabin entweder nach der Bestrahlung oder direkt im Anschluss an die HDMTX-Chemotherapie. In der Nachbeobachtungsphase von median 33 Monaten (Range 10 bis 77 Monate) wurden 4 Patienten mit einem SR identifiziert.

In der Studie von DeAngelis et al. wurden 98 PZNSL-Patienten mit einer HDMTX-basierten Chemotherapie und anschließend WBRT (n=82) sowie Cytarabin-Therapie behandelt (30). Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 55,9 Monaten nachbeobachtet. Dabei zeigten 5 Patienten ein SR. Über die weitere Therapie und das Outcome dieser Patienten wurde nicht berichtet.

Die Gründe für die in der Literatur angegebenen Schwankungen der Häufigkeit der SR dürften in der retrospektiven Auswertung der Studien mit verschiedenen Einschlusskriterien und unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeit liegen. Auch ist zu berücksichtigen, dass eine routinemäßige Nachsorge im Hinblick auf ein eventuelles SR (im Gegensatz zu einem ZNS-Rezidiv) beim PZNSL nicht empfohlen und folglich auch nicht durchgeführt wird, so dass ein SR üblicherweise erst dann diagnostiziert wird, wenn es sich klinisch manifestiert. Somit könnten Patienten, die am ZNS-Rezidiv sterben, auch ein unerkanntes SR haben. Diese werden in seltenen Fällen nach dem Tod durch eine histologische Aufarbeitung bei der Obduktion gesichert (52).

Die hohe Inzidenz der SR in der Studie von Gerstner et al. (50) beruht zum Teil auf der Klassifizierung okulärer Rezidive als systemisch lokalisiert. Diese Form der Rezidive wurde aus unserer Analyse ausgeschlossen, da die Teile des Auges, die vom PZNSL betroffen werden können, aufgrund ihrer embryonalen Entwicklung dem ZNS zugehörig sind. Die dort lokalisierten Rezidive sind daher nicht als SR anzusehen. Da in den anderen Studien die detaillierte Aufschlüsselung der Lokalisation der SR völlig fehlt, erscheint es nicht unmöglich, dass auch hier teilweise okuläre Rezidive mit eingeschlossen wurden.

Wird in der Nachsorge von PZNSL ein FDG-PET benutzt, so ist die Rate an SR höher. Mohile et al. (48) untersuchten mit FDG-PET 11 Patienten mit Rezidiv ihres PZNSL und fanden eine zusätzliche systemische Anreicherung bei 4; bei 3 von Ihnen konnte das SR in diesem Bereichen histologisch bestätigt werden.

5.3. Prätherapeutische Charakteristika der SR und die initiale Therapie des PZNSL

Bezüglich der klinischen Charakteristika wie Geschlecht, Alter und KPS unterschieden sich die SR-Patienten in der G-PCNSL-SG-1-Studie nicht von den anderen PZNSL-Patienten, die kein SR entwickelt haben. Auch in der einzigen anderen systematischen Studie (49), die dies untersuchte, unterschieden sich die SR- und non-SR-Kollektive nicht in ihren prätherapeutischen Variablen.

Bei den paraklinischen Charakteristika fanden sich bei den SR-Patienten keine Besonderheiten und insbesondere keine Unterschiede zu den non-SR-Patienten. Der Vergleich der SR- und der non-SR-Patienten in der G-PCNSL-SG-1-Studie war jedoch aufgrund des häufigen Fehlens von Daten und der großen Dysbalance zwischen den beiden Gruppen schwierig, so dass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Bei 47% der 30 SR-Patienten fand sich eine LDH-Erhöhung im Serum. Ein erhöhter LDH-Wert wurde als ungünstiger Risikofaktor beim PZNSL berichtet (43) und spiegelt möglicherweise die erhöhte Tumorlast wieder. Die Entwicklung eines späteren SR kann bei diesen Patienten möglicherweise begünstigt werden. In der Studie von Provencher et al. zeigte einer der 6 Patienten, die im Verlauf ein SR entwickelt hatten und bei denen eine prätherapeutische LDH Bestimmung durchgeführt wurde, einen erhöhten Wert. Diese Häufigkeit wurde nicht mit einem Vergleichskollektiv ohne SR verglichen (49).

Patienten mit einem späteren SR sprechen auf die initiale Therapie ihres PZNSL ähnlich an wie die ohne späteres SR. Bei Provencher et al. war die CR-Rate unter der Erstlinientherapie bei den SR-Patienten mit 70% (7/10) hoch (49). Die Erstlinientherapie bestand hier allerdings in allen Fällen aus einer HDMTX-basierten Polychemotherapie, während in unserer Serie >60% der Patienten HDMTX als Monotherapie bekamen.

5.4. Zeit bis zum Auftreten des SR

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des 1.SR betrug in unserer Analyse 25,3 Monate ohne, dass ein besonderes Zeitfenster für das Auftreten der SR identifiziert werden konnte. Bei einem SR eines PZNSL kann es sich somit sowohl um ein Früh- als auch um ein Spät ereignis handeln. In der Analyse von Provencher et al. (49) betrug die Zeit bis

zum Auftreten eines SR median 33 Monate, wobei 3 der SR im 1. Jahr auftraten, 1 SR im 2. Jahr und 6 SR danach.

Auffällig in der aktuellen Analyse war, dass die meisten (26 von 30) Patienten eine systemische Beteiligung bereits im 1. Rezidiv ihres PZNSL hatten und bei der Mehrheit (22 von 26) ein isoliertes (nicht von einem ZNS-Rezidiv begleitetes) SR vorlag.

5.5. Diagnostik des SR

Alle unsere Patienten, sowohl im Kollektiv 1 als auch 2, erhielten das gleiche systemische Staging bei Erstdiagnose ihres PZNSL. Eine klinisch sichtbare systemische Dissemination, entsprechend den bei malignen Lymphomen üblicherweise angewandten Kriterien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, ist somit ausgeschlossen. Mit einem PET wäre eine systemische Dissemination möglicherweise bei einem Teil unserer Patienten diagnostizierbar gewesen. In der Case-Studie von Provencher et al. wurden in 2 von 10 Fällen kleine intestinale Läsionen mit Hilfe des CT initial nicht erkannt, was die eingeschränkte Sensitivität dieser bildgebenden Untersuchung verdeutlicht (49). In der Studie von Mohile et al. wurde ein FDG-PET bei 11 Patienten mit einem Rezidiv ihres PZNSL durchgeführt. Eine systemische Anreicherung fand sich bei 4 dieser Patienten und bei 3 von ihnen konnte eine Lymphommanifestation in diesen Bereichen histologisch bestätigt werden (bei einem Patienten war das FDG-PET falsch positiv) (48). Bei 5 von 6 Patienten von Provencher et al., die im FDG-PET-CT pathologische Befunde aufwiesen, bestätigte sich der Verdacht einer systemischen Läsion (49). Auch zeigen Autopsiedaten, dass systemische Disseminationen des PZNSL erst nach dem Tod festgestellt werden können (49, 52). Die therapeutische und prognostische Konsequenz solcher systemischen Läsionen bleibt jedoch unklar. Ob ein ausführliches, über das CT des Hals/Thorax/Abdomen und Knochenmarkpunktion hinausgehendes systemisches Staging bei PZNSL-Patienten für die weitere Prognose und die optimale Therapie wichtig ist, bleibt zu beweisen (53, 54).

Histologisch handelte es sich bei den SR um den gleichen Lymphomtyp wie das Primarius-PZNSL. Nur in einem Fall wurde im SR ein Follikelzentrumslymphom (FZL) diagnostiziert, während die initiale PZNSL-Histologie ein DLBCL war. Hier wäre es denkbar, in Analogie zu systemischen Lymphomen, dass das FZL neben der DLBCL-Histologie bereits initial vorlag (aufgrund der geringen Biopsatgröße unentdeckt

geblieben). Die aggressive Komponente wurde dabei womöglich durch die durchgeführte Chemotherapie eradiziert, so dass nur die indolente Komponente überlebte. Alternativ wäre ein Zweitlymphom als Erklärung möglich. In diesem Zusammenhang wäre es interessant mit Hilfe molekulargenetischen Untersuchungen die klonale Herkunft des SR und des PZNSL-Primarius zu klären. In der Case-Studie von Chuang et al. (55) zeigten die SR eines Patienten die gleichen histologischen und immunophänotypischen Ausprägungen wie das initial diagnostizierte PZNSL.

5.6. Lokalisation des SR

Bei den SR unserer Population zeigte sich ganz überwiegend eine extranodale Lokalisation. Am häufigsten zeigten sich ein Befall des Gastrointestinaltraktes und der Haut/Muskel. Interessanterweise war der Hodenbefall selten, was gegen eine Bindung des PZNSL an die sogenannten „immunpriviligierte“ Organe mit einer besonderen Blut-Organ-Schranke und ohne ein eigenes Immunsystem spricht.

Die SR der Patienten von Provencher et al. waren ebenfalls durch eine überwiegend extranodale Lokalisation gekennzeichnet mit Befall von Haut/Muskels (n=2/10), des Hodens (n=1/10), des Gastrointestinaltraktes (n= 2/10), und des Knochenmarks (n=2/10); Lymphknoten waren bei nur 3 der 10 Patienten befallen (49).

Dieses Befallsmuster, atypisch für die meisten DLBCL, die meist nodal rezidivieren, könnte ein Hinweis auf die besondere Biologie des PZNSLs sein, mit besonders starkem Einfluss der Umgebung („microenvironment“) auf die Entstehung der Lymphomentwicklung.

5.7. Therapie des SR und Outcome

Die Therapie von SR eines PZNSL ist aufgrund der Seltenheit dieser Entität nicht etabliert und erfolgte bei unseren Patienten in Anlehnung an die Protokolle für systemische DLBCL, ggf. in Kombination mit lokaler Therapie wie Bestrahlung oder chirurgischen Eingriffen oder bei gleichzeitig vorliegendem ZNS-Rezidiv/-Progress in Kombination mit ZNS-gängigen Substanzen. Am häufigsten wurde der aktuelle Standard zur Primärtherapie des systemischen DLBCL, das (R)-CHOP Schema verwendet. Mit diesem Schema wurden 20% der SR-Patienten von Provencher et al, behandelt, 4 Patienten mit

SR aus der NOA-03 Studie (17) und 8 Patienten von Hayawaka et al. (56). Daneben kamen in unserem Kollektiv auch DLBCL-Rezidivprotokolle wie DHAP, BCR, GemOx oder VIMLOP zum Einsatz, in 2 Fällen wurde eine Hochdosischemotherapie gefolgt von ASCT durchgeführt. Die letztere Therapie stellt den aktuellen Standard in der Rezidiv-Situation bei systemischen DCBCL dar (57). Aufgrund der Größe unseres Kollektivs und der Heterogenität der verwendeten Therapien ist eine Aussage bezüglich einer optimalen Therapie des SR beim PZNSL nicht möglich. Festgehalten werden kann jedoch, dass mit den hier durchgeführten Chemotherapien eine relativ hohe Ansprechrate erreicht werden konnte. Das mediane Überleben dieser Patienten war dennoch mit 9,9 Monate relativ kurz, obwohl ein Teil dieser Patienten ein längeres Überleben (>3 Jahre) erreichte. Daher sollte bei allen Patienten, die eine intensivere Therapie vertragen können, auch bei SR des PZNSL versucht werden, eine solche durchzuführen und die Prognose nicht von vornherein als infaust angesehen werden.

Der Vergleich des PFS und des OS von der Erstdiagnose des PZNSL im Kollektiv 1 ergab keinen signifikanten Unterschiede zwischen den SR- und non-SR-Patienten, was dagegen spricht, dass es sich bei den PZNSL mit Fähigkeit zur systemischen Disseminierung um eine prognostisch unterschiedliche Gruppe handelt. Auch das Überleben ab dem 1.Rezidiv war nicht unterschiedlich, wenn dieses systemisch lokalisiert war, verglichen mit der ZNS-Lokalisation beim 1.Rezidiv. In der Studie von Provencher et al. zeigte sich nach dem Auftreten des SR ein medianes OS von 15,5 Monaten (5,8-24,5 Monate) (49), das OS dieser Patienten ab Erstdiagnose des PZNSL betrug median 54 Monate. Das Überleben ab dem Rezidiv derjenigen Patienten, die ein Rezidiv im ZNS erlitten hatten betrug 4,6 Monate, das der Patienten, die an einem SR erkrankten 15,5 Monate (49).

6. Limitation der Arbeit

Die vorgelegte Arbeit weist folgende potentielle Limitationen auf:

Obwohl wir auf ein sehr großes, multizentrisches Kollektiv der G-PCNSL-SG-1-Studie und ein relativ großes, unizentrisches Kollektiv des CBF der Charité zurückgreifen können, ist die Anzahl der identifizierten SR gering. Dies kann an der Seltenheit dieses Ereignisses beim PZNSL liegen. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass, da kein systemisches Re-Staging durchgeführt wurde, einige der SR übersehen wurden und nur die klinisch manifesten Rezidive zum Vorschein kamen. Die relativ kleine Zahl der SR-Patienten verglichen mit den non-SR-Patienten erschwerte den Vergleich.

Auch wenn die Follow-up Zeit relativ lang war, können wir nicht ausschließen, dass ein Teil der Patienten, die in der Beobachtungszeit kein SR entwickelt haben, im weiteren Verlauf doch noch ein SR entwickelten. Späte Rezidive (>5 Jahre nach der Erstdiagnose) wurden immer wieder beim PZNSL beobachtet.

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse, so dass Daten teilweise fehlten. Auch wenn die Erfassung eventueller SR in der G-PCNSL-SG-1-Studie vorgesehen war, waren Angaben diesbezüglich in den Dokumentationsbögen lückenhaft. Die höhere Häufigkeit der SR im eigenen unizentrischen Kollektiv verglichen mit der multizentrischen Studie könnte dafür sprechen, dass insbesondere im Kollektiv 1 einige der SR nicht erfasst wurden.

Dennoch handelt es sich hier um eine Analyse des bisher mit Abstand größten Kollektivs von Patienten mit PZNSL, die alle bei der Erstdiagnose ihres PZNSL eine immer noch als Standard geltende HDMTX-basierte Therapie erhielten. Die Aussicht auf umfangreichere Studien zum Thema der SR bei PZNSL-Patienten besteht in absehbarer Zeit nicht.

A. Literaturverzeichnis

- (1) Batchelor T, Loeffler JS. *Primary CNS lymphoma*. Journal of clinical oncology. 2006; 24: 1281-1288.
- (2) Korfel A, Schlegel U. *Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma*. Nat Rev Neurol. 2013; 9(6): 317-327.
- (3) Panageas KS, Elkin EB, DeAngelis LM, Ben-Porat L, Abrey LE. *Trends in survival from primary central nervous system lymphoma, 1975-1999*. Cancer. 2005; 104(11): 2466-2472.
- (4) Kadan-Lottick NS, Skluzacek MC, Gurney JG. *Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma*. Cancer. 2002; 95(1): 193-202.
- (5) O'Neill BP, Decker PA, Tieu C, Cerhan JR. *The changing incidence of primary central nervous system lymphoma is driven primarily by the changing incidence in young and middle-aged men and differs from time trends in systemic diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma*. Ann J Hematol. 2013; 88(12): 997-1000.
- (6) Pels H, Schlegel U. *Primary central nervous lymphoma*. Curr Treatment Opt, Neurol. 2006; 8: 346-357.
- (7) Herrlinger U, Plasswilm L, Deckert M, Küker W, Thiel E. *Primäre ZNS-Lymphome Therapie und Diagnostik*. Onkologe. 2003; 9: 739-745.
- (8) Deckert M, Engert A, Brück W, Ferreri AJ, Finke J, Illerhaus G, Klapper W, Korfel A, Küppers R, Maarouf M, Montesinos-Rongen M, Paulus W, Schlegel U, Lassmann H, Wiestler OD, Siebert R, DeAngelis LM. *Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma*. Leukemia. 2011; 25(12): 1797-1807.

- (9) Abrey, LE. *Primary central nervous system lymphoma*. Current Opinion in Neurology.2009; 22: 675-680.
- (10) Ishikawa H, Hasegawa M, Tamaki Y, Hayakawa K, Akimoto T, Sakurai H, Mitsuhashi N, Niibe H, Tamura M, Nakano T. *Comparable outcomes of radiation therapy without high-dose methotrexate for patients with primary central nervous system lymphoma*. J Clin Oncol. 2003; 33: 433-439.
- (11) Cady FM, O'Neill BP, Law ME, Decker PA, Kurtz DM, Giannini C, Porter AB, Kurtin PJ, Johnston PB, Dogan A, Remstein ED. *Del(6)(q22) and BCL6 Rearrangements in Primary CNS Lymphoma are Indicators of an aggressive clinical course*. J Clin Oncol. 2008; 26(29): 4814-4819.
- (12) Riemersma SA, Jordanova ES, Schop RF, Philippo K, Looijenga LH, Schuurin E, Kluin PM. *Extensive genetic alterations of the HLA region, including homozygous deletions of HLA class II genes in B-cell lymphomas arising in immune-privileged sites*. BLOOD. 2000; 10(96): 3569-3577.
- (13) Jordanova ES, Riemersma SA, Philippo K, Giphart-Gassler M, Schuurin E, Kluin PM. *Hemizygous deletions in the HLA region account for loss of heterozygosity in the majority of diffuse large B-cell lymphomas of the testis and the central nervous system*. Genes, Chromosomes Cancer. 2002 ; 35(1) : 38-48.
- (14) Riemersma SA, Oudejans JJ, Vonk MJ, Dreef EJ, Prins FA, Jansen PM, Vermeer MH, Blok P, Kibbelaar RE, Muris JJ, Schuurin EM, Kluin PM. *High numbers of tumour-infiltrating activated cytotoxic T lymphocytes, and frequent loss of HLA class I and II expression, are features of aggressive B cell lymphomas of the brain and testis*. J Pathol. 2005; 206: 328-336.
- (15) Thiel E, Korfel A. *Primäre ZNS Lymphome*. Deutsches Ärzteblatt. 1999; 96: 353-358.
- (16) Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, Guy G, Lapiere F. *Primary intracerebral malignant lymphoma: A report of 248 cases*. J Neurosurg. 2000; 92: 261-266.

- (17) Herrlinger U, Küker W, Uhl M, Blaicher HP, Karnath HO, Kanz L, Bamberg M, Weller M. *NOA-03 multicenter trial of high-dose methotrexate therapy in primary CNS lymphoma: final report*. Ann Neurol. 2005; 57: 843-847.
- (18) Küker W, Nägele T, Korfel A, Heckl S, Thiel E, Bamberg M, Weller M, Herrlinger U. *Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation 100 patients*. J Neurooncol. 2005; 72: 169-177.
- (19) Schlegel U, Korfel A, Kortmann R, Deckert M, Schackert G. *Primäre ZNS-Lymphome: Aktuelle Standards bei Diagnostik und Therapie*. Best practice onkologie. 2010; 5(1): 26-35.
- (20) Fischer L, Martus P, Weller M, Klasen HA, Rohden B, Röth A, Storek B, Hummel M, Nägele T, Thiel E, Korfel A. *Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: Prospective evaluation of 282 patients*. Neurology. 2008; 71: 1102-1108.
- (21) Kiewe P, Fischer L, Martus P, Thiel E, Korfel A. *Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: diagnosis, treatment, and survival in a large monocenter cohort*. Neuro-Oncol. 2010; 12(4): 409-417.
- (22) Diener, HC. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der DGN*. Stuttgart : Thieme, 2012. Bd. Auflage 5.
- (23) Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, Röth A, Hertenstein B, von Toll T, Hundsberger T, Mergenthaler HG, Leithäuser M, Birnbaum T, Fischer L, Jahnke K, Herrlinger U, Plasswilm L, Nägele T, Pietsch T, Bamberg M, Weller M. *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. 2010; 11: 1036-1047.

- (24) Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, Cabras MG, Fabbri A, Corazzelli G, Ilariucci F, Rossi G, Soffietti R, Stelitano C, Vallisa D, Zaja F, Zoppegno L, Aondio GM, Avvisati G, Balzarotti M, Brandes AA, Fajardo J, Gomez H, Guarini A, Pinotti G, Rigacci L, Uhlmann C, Picozzi P, Vezzulli P, Ponzoni M, Zucca E, Caligaris-Cappio F, Cavalli F. *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; 31: 1512-1520.
- (25) Weller M, Martus P, Roth P, Thiel E, Korfel A; German PCNSL Study Group. *Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm*. Neuro Oncol. 2012; 14(12): 1481-1484.
- (26) Nelson, DF. *Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL)*. J Neuro-Oncol. 1999; 43: 241-247.
- (27) Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. *Methotrexate: Distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections*. N Engl J Med. 1975; 293: 161-166.
- (28) Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. *Treatment for the primary CNS lymphoma: the next step*. 2000; 18: 3144-3150.
- (29) Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H, Van't Veer M, Hansen M, Soubeyran P, Taphoorn M, Thomas J, Van den Bent M, Fickers M, Van Imhoff G, Rozewicz C, Teodorovic I, van Glabbeke M. *High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962*. J Clin Oncol. 2003; 21: 4483-4488.
- (30) DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ. *Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma- Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10*. J Clin Oncol. 2002; 20: 4643-4648.

- (31) O'Brien P, Roos D, Pratt G, Liew K, Barton M, Poulsen M, Olver I, Trotter G. *Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma*. J Clin Oncol. 2000; 18: 519-526.
- (32) Omuro AM, Taillander L, Chinot O, Carnin C, Barrie M, Hoang-Xuan K. *Temzolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly*. J Neuro Oncol. 2007; 85: 207-211.
- (33) Zettl, U. *Klinische Labordiagnostik*. s.l. : Walter de Gruyter, 2005. Bd. 28.
- (34) Juergens A, Pels H, Rogowski S, Fliessbach K, Glasmacher A, Engert A, Reiser M, Diehl V, Vogt-Schaden M, Egerer G, Schackert G, Reichmann H, Kroschinsky F, Bode U, Herrlinger U, Linnebank M, Deckert M, Fimmers R, Schmidt-Wolf IG, Schlegel U. *Long-term survival with favorable cognitive outcome after chemotherapy in primary central nervous system lymphoma*. AnnNeurol. 2010; 67(2): 182-189.
- (35) Shah GD, Yahalom J, Correa DD, Lai RK, Raizer JJ, Schiff D, LaRocca R, Grant B, DeAngelis LM, Abrey LE. *Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma*. J Clin Oncol. 2007; 25: 4730-4735.
- (36) Correa DD, Maron L, Harder H, Klein M, Armstrong CL, Calabrese P, Bromberg JE, Abrey LE, Batchelor TT, Schiff D. *Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: literature review and assessment guidelines*. Ann Oncol. 2007; 18: 1145-1151.
- (37) Roth P, Martus P, Kiewe P, Möhle R, Klasen H, Rauch M, Röth A, Kaun S, Thiel E, Korfel A, Weller M. *Outcome of elderly patients with primary CNS lymphoma in the G-PCNSL-SG-1 trial*. Neurology. 2012; 79(9): 890-896.
- (38) Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, Grossman SA, Lesser GJ, Nabors LB, Chon B, Batchelor TT. *Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate*. Clin Cancer Res. 2004 ; 10 : 5643-5646.

- (39) Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Fourme E, Choquet S, Witz F, Casasnovas O, Dupriez B, Souleau B, Taksin AL, Gisselbrecht C, Jaccard A, Omuro A, Sanson M, Janvier M, Kolb B, Zini JM, Leblond V. *Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma*. J Clin Oncol. 2008; 26: 2512-2518.
- (40) Fischer L, Thiel E, Klasen HA, Birkmann J, Jahnke K, Martus P, Korfel A. *Prospective trial on topotecan salvage therapy in primary CNS lymphoma*. Ann Oncol. 2006; 17(7): 1141-1145.
- (41) Reni M, Zaja F, Mason W, Perry J, Mazza E, Spina M, Bordonaro R, Ilariucci F, Faedi M, Corazzelli G, Manno P, Franceschi E, Pace A, Candela M, Abbadessa A, Stelitano C, Latte G, Ferreri AJ. *Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas*. Br J Cancer. 2007; 26: 864-867.
- (42) Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, Yahalom J, Berkey B, Curran W, Schultz C, Leibel S, Nelson D, Mehta M, DeAngelis LM. *Primary Central Nervous System Lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Prognostic Model*. J Clin Oncol. 2006; 24: 5711-5715.
- (43) Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, Calderoni A, Rossi A, Vavassori V, Conconi A, Devizzi L, Berger F, Ponzoni M, Borisch B, Tinguely M, Cerati M, Milani M, Orvieto E, Sanchez J, Chevreau C, Dell'Oro S, Zucca E, Cavalli F. *Prognostic Scoring System for Primary CNS Lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience*. J Clin Oncol. 2003; 21: 266-272.
- (44) Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, Smith JR, Korfel A, Soussain C, DeAngelis LM, Neuwelt EA, O'Neill BP, Thiel E, Shenkier T, Graus F, van den Bent M, Seymour JF, Poortmans P, Armitage JO, Cavalli F. *Reports of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma*. J Clin Oncol. 2005; 23: 5034-5043.

- (45) Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-López A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. *Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas*. J Clin Oncol. 1999; 17: 1244-1253.
- (46) Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, Schulz H, Engert A, Diehl V, Zellner A, Schackert G, Reichmann H, Kroschinsky F, Vogt-Schaden M, Egerer G, Bode U, Schaller C, Deckert M, Fimmers R, Helmstaedter C, Atasoy A, Klockgether T, Schlegel U. *Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy*. J Clin Oncol. 2003; 21(24): 4489-4495.
- (47) Karnofsky DA, Burchenal JH. *The Clinical Evaluation of chemotherapeutic agents in cancer*. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of chemotherapeutic agents*. Columbia Univ Press. 1949; 196.
- (48) Mohile NA, DeAngelis LM, Abrey LE. *The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma*. Neuro Oncol. 2008; 10: 223-228.
- (49) Provencher S, Ferlay C, Alaoui-Slimani K, Devidas A, Lepretre S, de Prijck B, Sebban C, de la Fouchardiere A, Chassagne-Clement C, Ketterer N, Thyss A, Delannoy A, Tilly H, Biron P, Blay JY, Ghesquières H. *Clinical characteristics and outcome of isolated extracerebral relapses of primary central nervous system lymphoma: a case series*. Hematol Oncol. 2011; 29: 10-16.
- (50) Gerstner ER, Carson KA, Grossman SA, Batchelor TT. *Long-term outcome in PCNSL Patients treated with high-dose methotrexate and deferred radiation*. Neurology. 2008; 70: 401-402.
- (51) Ghesquières H, Ferlay C, Sebban C, Perol D, Bosly A, Casasnovas O, Reman O, Coiffier B, Tilly H, Morel P, Van den Neste E, Colin P, Haioun C, Biron P, Blay JY. *Long-term follow-up of an age-adapted C5R protocol followed by radiotherapy in 99 newly diagnosed primary CNS lymphomas: a prospective multicentric phase II study of the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)*. Ann Oncol. 2010; 4: 842-850.

- (52) Miller DC, Hochberg FH, Harris NL, Gruber ML, Louis DN, Cohen H. *Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma*. Cancer. 1994; 74: 1383-1397.
- (53) Ferreri AJ, Reni M, Zoldan MC, Terreni MR, Villa E. *Importance of complete staging in non-Hodgkin's lymphoma presenting as a cerebral mass lesion*. Cancer. 1996; 77(5): 827-833.
- (54) O'Neill BP, Dinapoli RP, Kurtin PJ, Habermann TM. *Occult systemic Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) in patients initially diagnosed as Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL):How much staging is enough?* J Neurol Oncol. 1995; 25: 67-71.
- (55) Chuang SS, Liu H, Huang Y, Chio CC, Lin LC. *Primary cerebral diffuse large B-cell lymphoma relapsed solely in the skin with the same clonal origin*. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2009; 17(1): 77-81.
- (56) Hayawaka T, Takakura K, Abe H, Yoshimoto T, Tanaka R, Sugita K, Kikuchi H, Uozumi T, Hori T, Fukui H, Ushio Y, Nomura K, Matsutani M, Mohri N, Kumanishi T, Aozasa K, Nagashima K. *Primary central nervous system lymphoma in Japan*. Journal of Neuro-Oncology. 1994; 19: 197-215.
- (57) Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL. *Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med. 1995; 333 (23): 1540-1545.

B. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Inzidenz des primären ZNS-Lymphoms in Abhängigkeit vom Geschlecht (Quelle: Kadan-Lottick NS, 2002 (4))	9
Abbildung 2:	Inzidenz des primären ZNS-Lymphoms in Abhängigkeit vom Alter (Quelle: Kadan-Lottick NS, 2002 (4))	9
Abbildung 3:	Zytogenetische Merkmale (del(6)(q22), BCL6 Translokation und MYC Translokation) beim primären ZNS Lymphom (Quelle: Cady et al. 2008 (11))	11
Abbildung 4:	Darstellung eines PZNSL im kontrastmittelgestütztem MRT	12
Abbildung 5:	Darstellung eines PZNSL im MRT mit T2-Wichtung	13
Abbildung 6:	Überleben der PZNSL-Patienten in Abhängigkeit vom MSKCC-Prognosescore (Quelle: Abrey et al. 2006 (42))	17
Abbildung 7:	Überleben der PZNSL-Patienten in Abhängigkeit vom prognostischen Score der IELSG (Quelle: Ferreri et. al. 2003 (43))	17
Abbildung 8:	Studiendesign der G-PCNSL-SG-1-Studie (Quelle: Thiel et al, 2010 (23))	23
Abbildung 9:	Krankheitsverlauf der 30 SR-Patienten nach Abschluss der Primärtherapie des PZNSL	35
Abbildung 10:	Zeit bis zum Auftreten des 1. SR.....	36
Abbildung 11:	SR im Magen	37
Abbildung 12:	Das progressionsfreie Überleben aller SR-Patienten ab Erstdiagnose des PZNSL.....	43
Abbildung 13:	Das Gesamtüberleben der SR-Patienten ab Erstdiagnose des PZNSL.....	44
Abbildung 14:	Das Überleben der SR-Patienten nach dem Auftreten des 1. SR.....	45
Abbildung 15:	Vergleich des progressionsfreien Überlebens ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des PZNSL bis zum 1.Rezidiv/Progress oder Tod jeglicher Ursache in der G-PCNSL-SG-1-Studie bei Patienten mit SR vs. ohne SR.....	49
Abbildung 16:	Vergleich des Gesamtüberlebens ab der Erstdiagnose des PZNSL in der G-PCNSL-SG-1-Studie bei Patienten mit SR vs. ohne SR	50

Abbildung 17: Vergleich des Gesamtüberlebens ab dem Auftreten des 1. Rezidivs (systemisch oder im ZNS) in der G-PCNSL-SG-1-Studie bei Patienten mit SR vs. ohne SR.....51

C. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Prätherapeutische klinische Charakteristika der SR-Patienten	32
Tabelle 2:	Prätherapeutische paraklinische Charakteristika der SR-Patienten	32
Tabelle 3:	1st-line Chemotherapie der SR-Patienten	33
Tabelle 4:	Ansprechen der SR-Patienten auf die 1st-line Chemotherapie	33
Tabelle 5:	Anschlussbehandlung der SR-Patienten nach 1st-line Chemotherapie ...	34
Tabelle 6:	Lokalisation des 1. SR.....	37
Tabelle 7:	Lokalisation des 2. und 3. SR.....	38
Tabelle 8:	Histologie des SR.....	38
Tabelle 9:	Therapie der Patienten, die ein SR als 1. Rezidiv entwickelten.....	39
Tabelle 10:	Chemotherapie-Protokolle, die beim SR als 1.Rezidiv zum Einsatz kamen.....	40
Tabelle 11:	Therapie des SR als 2. oder 3. Rezidiv	40
Tabelle 12:	Chemotherapie-Protokolle, die bei den SR als 2. oder 3. Rezidiv zum Einsatz kamen	41
Tabelle 13:	Ansprechen der SR auf die systemische Chemotherapie	42
Tabelle 14:	Todesursachen der SR-Patienten	45
Tabelle 15:	Vergleich prätherapeutischer Charakteristika der SR- und non-SR- Patienten innerhalb des Kollektivs 1 (G-PCNSL-SG-1-Studie) ..	46
Tabelle 16:	Vergleich prätherapeutischer paraklinischer Charakteristika der SR- und non-SR-Patienten innerhalb des Kollektivs 1 (G-PCNSL-SG-1-Studie) ...	47
Tabelle 17:	Vergleich der primären Therapie, der Folgetherapie und des Ansprechens der SR- und non-SR-Patienten innerhalb des Kollektivs 1 (G-PCNSL-SG-1-Studie)	48

D. Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AraC	Cytarabin
ASCT	autologous stem cell transplantation
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
bzgl.	Bezüglich
CI	Konfidenzintervall
ca.	circa
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea
cCT	craniale Computertomographie
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
CR	komplette Remission
CSF	Cerebrospinal fluid; Liquor
CT	Computertomographie
CTL	zytotoxische T-Zellen
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
ED	Erstdiagnose
EFS	event-free survival
EBV	Epstein-Barr-Virus
evtl.	eventuell
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FZL	Follikelzentrumslymphom
Gy	Gray
HD	Hochdosis
HIV	human immunodeficiency virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
i.d.R.	in der Regel

Abkürzungsverzeichnis

IELSG	International Extranodal Lymphoma Study Group
i.v.	Intravenös
KPS	Karnofsky PerformanceScore
LDH	Laktatdehydrogenase
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OS	overall survival; Gesamtüberleben
OR	Odds ratio
PCR	Polymerase-chain reaction
PD	progressive disease
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progression free survival; progressionsfreies Überleben
PR	partielle Remission
PZNSL	primäres ZNS Lymphom
SD	stabile disease; stabile Erkrankung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SR	systemisches Rezidiv
V.a.	Verdacht auf
vs	versus
WBRT	whole brain radiotherapy; Ganzhirnbestrahlung
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
ZNS	zentrales Nervensystem

E. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

F. Danksagungen

Ich danke Frau PD Dr. Korfel für die Überlassung des Themas, für die kontinuierliche Begleitung, für die finale Revision der Arbeit und für die Bereitstellung aller Unterstützung durch die gesamte Arbeitsgruppe.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. Lars Fischer für die Betreuung, Unterstützung und für die ständige Begleitung meiner Arbeit. Seine Anregungen und kritischen Kommentare haben zum guten Gelingen beigetragen.

Frau Brigitta Niemer danke ich für die freundliche Einarbeitung und Unterstützung bei der Beschaffung von Arztbriefen und der Auswertung von Fragestellungen. Mit Ihrem großen Engagement hat Sie mir viel Arbeit abgenommen.

Herrn Dieter Augustin danke ich für die biometrische Bearbeitung und für die finale Begutachtung meiner biometrischen Auswertungen.

Nicht zu beziffernder Dank gilt meinen Eltern für die bedingungslose und liebevolle Unterstützung in allen Lebenslagen. Ohne sie wäre weder mein Medizinstudium, noch das Gelingen dieser Dissertation möglich gewesen.

Tausend Dank an Martin, der nie daran gezweifelt hat, dass diese Arbeit zum Ende kommt und mich mit seiner ganzen Kraft und Liebe unterstützt hat.

G. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alessandra Hommel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Klinische Charakterisierung von Patienten mit primären Lymphomen des zentralen Nervensystems und systemischen Rezidiven“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“