

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

DISSERTATION

Prognostische Faktoren und Prognosescore für  
Therapieansprechen und Überleben bei Patienten mit primären  
Lymphomen des zentralen Nervensystems

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Suvi Lokka

aus Helsinki

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. K. Jahnke  
2. Prof. Dr. med. M. Ruhnke  
3. Priv.-Doz. Dr. H.-J. Pels

Datum der Promotion: 01.02.2013

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen</b> .....	5
<b>1 Einleitung</b> .....	7
1.1 Epidemiologie und Pathologie primärer ZNS-Lymphome .....	7
1.2 Klinische Manifestation primärer ZNS-Lymphome .....	7
1.3 Biologie und Pathogenese primärer ZNS-Lymphome .....	8
1.4 Therapie primärer ZNS-Lymphome.....	9
1.5 Stand der Forschung zu Prognosefaktoren.....	11
<b>2 Methoden</b> .....	13
2.1 G-PCNSL-SG-1-Studie .....	13
2.2 Primäre und sekundäre Studienziele .....	15
2.3 Fragestellung .....	16
2.4 Ein- und Ausschlusskriterien, potentielle Prognosefaktoren .....	17
2.5 Statistische Analysen .....	21
<b>3 Ergebnisse</b> .....	23
3.1 Patientencharakteristika .....	23
3.2 Univariate Analysen .....	26
3.3 Multivariate Analysen .....	29
3.4 Prognosescore .....	32
3.4.1 Prognosescore für das Therapieansprechen .....	35
3.4.2 Prognosescore für das progressionsfreie Überleben .....	36
3.4.3 Prognosescore für das Gesamtüberleben.....	37
<b>4 Diskussion</b> .....	39
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	39
4.1.1 Ergebnisse der multivariaten Analysen .....	39
4.1.2 Ergebnisse der Prognosescores .....	39
4.2 Auswahl der Variablen .....	40
4.3 Vergleich der G-PCNSL-SG-1-Studie mit Vorgängerstudien .....	41
4.3.1 IELSG-Score.....	42

4.3.2 Nottingham/Barcelona-Score .....	44
4.3.3 MSKCC-Score.....	44
4.3.4 G-PCNSL-SG-1-Score .....	45
4.4 Kritik an der G-PCNSL-SG-1-Studie .....	46
4.5 Kritische Wertung der Prognosefaktoren .....	47
4.6 Vorschlag für einen im klinischen Alltag praktikablen PCNSL-Prognosescore ....	49
4.6.1 Ansprechen auf MTX-Primärtherapie.....	49
4.6.2 Progressionsfreies Überleben.....	49
4.6.3 Gesamtüberleben.....	50
4.7 Konsequenzen der Ergebnisse für zukünftige Studien.....	50
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>52</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>54</b>
<b>Danksagung</b>	
<b>Erklärung</b>	
<b>Lebenslauf</b>	
<b>Publikationsliste</b>	

## Abkürzungen

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome – Erworbenes Immundefekt-Syndrom
AraC	Cytarabin
BMI	Body-Mass-Index
CR	Complete remission – Komplettremission
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphomas
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G-PCNSL-SG	German Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group
(HD-) MTX	(Hochdosis-) Methotrexat
HHV-8	Humanes Herpes-Virus 8
HIF-1 $\alpha$	Hypoxie-induzierbarer Faktor-1 $\alpha$
HIV	Human immunodeficiency virus – Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
IELSG	International Extranodal Lymphoma Study Group
KPS	Karnofsky performance status – Allgemeinzustand nach Karnofsky
LDH	Laktatdehydrogenase

MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PCNSL	Primary central nervous system lymphoma – Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems
PD	Progressive disease – Krankheitsprogression
PR	Partial remission – Partielle Remission
R.E.A.L.	Revised European-American Lymphoma
SD	Stable disease – Stabiles Krankheitsbild
WBRT	Whole brain radiation therapy – Ganzhirnbestrahlung
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Pathologie primärer ZNS-Lymphome

Primäre ZNS-Lymphome (primary central nervous system lymphomas, PCNSL) sind eine seltene Form extranodaler Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), die sich im Gehirnparenchym, den Leptomeningen, dem Rückenmark oder den Augen manifestieren können (1,2). PCNSL machen nur ca. 3 % aller primären Gehirntumoren aus (3). Die Inzidenz von PCNSL beträgt bei immunkompetenten Personen etwa 0,3 pro 100.000 Personenjahre (4). HIV-infizierte Personen haben ein 3.600 mal höheres Risiko an einem PCNSL zu erkranken als die Allgemeinbevölkerung (5). HIV-positive PCNSL-Patienten haben bei ähnlicher klinischer Manifestation auch eine schlechtere Prognose im Vergleich zu HIV-negativen Patienten (6). PCNSL ist derzeit der häufigste Gehirntumor bei AIDS-Patienten (7).

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung immunkompetenter Patienten beträgt ca. 53 – 57 Jahre. Männer sind 1,2 – 1,7 Mal häufiger betroffen als Frauen. Das höchste PCNSL-Erkrankungsrisiko besteht bei den über 60-jährigen. In dieser Gruppe hat die Inzidenz aus bislang unbekanntem Gründen auch in der immunkompetenten Bevölkerung in den letzten Jahrzehnten überproportional stark zugenommen (1,3).

Bei etwa 90% der PCNSL handelt es sich nach der WHO-Klassifikation um diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (diffuse large B-cell lymphomas, DLBCL). Unter den restlichen 10% findet man u.a. Burkitt-Lymphome und T-Zell-Lymphome (1).

## 1.2 Klinische Manifestation primärer ZNS-Lymphome

Die Symptomatik der PCNSL ist abhängig von Tumorgröße und Läsionsort sowie dem Ausmaß des durch den Tumor bedingten Liquorabflusshindernisses und Hirnödems. Die häufigsten klinischen Manifestationen sind Symptome eines erhöhten intrakraniellen Drucks, Persönlichkeitsveränderungen und Beeinträchtigungen der motorischen Funktionen (3).

Hirndruckzeichen wie Kopfschmerzen und Übelkeit treten bei 15 - 60 % der PCNSL – Patienten auf (8). Als Persönlichkeitsveränderungen wurden u.a. Beeinträchtigungen intellektueller Funktionen und Verhaltensauffälligkeiten wie beispielsweise Verwirrtheit, Apathie und Lethargie beschrieben. Zu den fokalen neurologischen Symptomen gehören neben sensiblen und motorischen Dysfunktionen auch Ataxie und andere Kleinhirnzeichen (9).

Fokale neuropsychologische Symptome wie Aphasie oder Akalkulie kommen bei etwa einem Viertel der Patienten vor. Zwischen 2 % und 33 % der PCNSL-Patienten haben epileptische Anfälle. Bei Patienten, die unter Hirnnervenpareesen leiden, kann häufig ein leptomeningealer Befall (Nachweis durch MRT oder Lymphomzellen im Liquor) diagnostiziert werden. Bei okulärem Befall (primäres intraokuläres Lymphom) besteht häufig ein Symptomenkomplex, der einer steroidrefraktären chronischen Uveitis und Vitritis ähnelt und mit diversen Erkrankungen verwechselt werden kann, die ebenfalls zu einem derartigen Syndrom führen können (z.B. Tuberkulose, Toxoplasmose). Häufige Symptome sind Verschwommensehen und schmerzloser Visusverlust (8,10).

### **1.3 Biologie und Pathogenese primärer ZNS-Lymphome**

PCNSL können uni- oder multifokal im gesamten ZNS auftreten. Oft sind sie in der Tiefe der Großhirnhemisphären lokalisiert, wobei als Prädilektionsstelle die periventrikuläre Region anzusehen ist (7).

Pathologisch gehört der überwiegende Teil der PCNSL zu den DLBCL gemäß der WHO- bzw. Revised European-American Lymphoma (R.E.A.L.)-Klassifikation.

Weiterhin unterscheidet man anhand der Differenzierung der B-Zellen PCNSL aus aktivierten B-Zellen (activated B-cell-like) und aus B-Zellen des Keimzentrums (germinal center B-cell-like). Bislang wurden jedoch nur wenige Versuche an relativ kleinen Patientenkollektiven unternommen, um eine Korrelation zwischen den unterschiedlichen Differenzierungen der PCNSL und dem klinischen Verlauf herzustellen (11).

Die Pathogenese der PCNSL ist unbekannt. Bei immunsupprimierten PCNSL-Patienten besteht eine fast ausnahmslose Assoziation mit dem Epstein-Barr-Virus (4). Die Pathogenese der PCNSL bei immunkompetenten Patienten ist weitgehend unbekannt. Eine Beteiligung des humanen Herpes-Virus 8 (HHV-8) wird diskutiert. Corboy et al. fanden in ihrer Studie bei 56 % aller Patienten mit PCNSL HHV-8-DNA in Biopsien aus Tumorgewebe. Das ZNS ist normalerweise frei von lymphatischem Gewebe. Hieraus ergibt sich die Hypothese, dass HHV-8-infizierte Lymphozyten das Virus über die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS transportieren. Hier könnte dann unter weitgehendem Schutz vor Einflüssen des Immunsystems eine Virusvermehrung und anschließend eine Transformation in maligne B-Zellen stattfinden, von denen dann ein PCNSL ausgeht (12).

#### **1.4 Therapie primärer ZNS-Lymphome**

Aufgrund der Seltenheit der PCNSL und der daraus resultierenden erschwerten Durchführbarkeit prospektiver Studien mit größeren Fallzahlen ist eine standardisierte Therapie noch nicht etabliert.

PCNSL sprechen sowohl auf eine chemotherapeutische als auch auf eine strahlentherapeutische Behandlung an, wobei Ansprechraten und Überleben deutlich geringer sind als für extranodale NHL außerhalb des ZNS (13). Die Prognose der PCNSL ist unbehandelt schlecht, die mittlere Überlebensdauer nach Diagnosestellung beträgt nur ca. 3 – 4 Monate (14). Die optimale Behandlung der PCNSL ist kontrovers (4).

Die Therapie primärer ZNS-Lymphome unterscheidet sich grundlegend von der Behandlung systemischer NHL. Dies hängt unter anderem damit zusammen, dass viele Chemotherapeutika, welche bei systemischen NHL wirksam sind, die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können (15).

Die operative Tumorresektion spielt bei PCNSL therapeutisch keine Rolle, da PCNSL diffus infiltrierend wachsen und nach Operationen meist schnell rezidivieren (3,7,15). Eine operative Entfernung des Tumors verbessert Klinik und Überleben der Patienten

nicht. Durch eine Verzögerung der definitiven Therapie (HD-MTX-basierte Chemotherapie und/oder Ganzhirnbestrahlung) in der Rekonvaleszenzphase und mögliche postoperative Komplikationen wie neurologische Defizite führen radikale operative Interventionen sogar oft zu einer Verschlechterung der Prognose. Lediglich die minimal-invasive stereotaktische Biopsie ist bei PCNSL als operative Maßnahme von Bedeutung und dient allein der Diagnosesicherung (4,16).

Glukokortikoide führen bei PCNSL aufgrund ihrer lymphozytolytischen Wirkung zu einer temporären Verkleinerung der Tumormasse und somit zu einer oft nahezu kompletten Remission, die jedoch in der Regel nur wenige Wochen bis Monate anhält (3,17). Daher haben sie für die Therapie des PCNSL keinen kurativen Stellenwert. Es ist möglich, dass Tumorzellen in einem Biopsat nach Steroidgabe, wegen einer durch diese induzierten Nekrosebildung, zeitweilig nicht nachgewiesen werden können (7). Weil die histologische Diagnosesicherung primärer ZNS-Lymphome durch die präoperative Verabreichung von Glukokortikoiden erschwert werden kann, sollte deren Gabe in einem Zeitraum von etwa 2 Wochen vor einer stereotaktischen Biopsie möglichst vermieden werden, falls dies klinisch vertretbar ist (4). Ist die Diagnose histologisch gesichert, stellen Glukokortikoide gerade in Akutsituationen mit schwerer klinischer Symptomatik jedoch eine schnell wirksame und effektive Therapiemöglichkeit dar (18).

Ganzhirnbestrahlung (whole brain radiotherapy, WBRT) war bis in die frühen 1990er Jahre die standardmäßige Primärtherapie bei PCNSL. Die Rate an erreichten Komplettremissionen (CR) betrug 80-90 %. Die langfristigen Ergebnisse unter alleiniger Strahlentherapie waren jedoch schlecht: Fast kein Patient blieb für längere Zeit rezidivfrei (19).

Methotrexat (MTX) hat sich als Bestandteil der Primärtherapie des erstdiagnostizierten PCNSL weitgehend durchgesetzt (4,7,20). Die Therapie muss hochdosiert (Hochdosis-Methotrexat, HD-MTX) in einem Bereich zwischen etwa 3,5 und 8 g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i.v. appliziert werden, um zytotoxische Konzentrationen im ZNS zu erreichen (1).

Mehrere Phase II-Studien haben gezeigt, dass eine Chemotherapie auf HD-MTX-Basis in Kombination mit WBRT als Primärtherapie verglichen mit alleiniger Strahlentherapie

sowohl das krankheitsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben verbessert (21,22,23).

Eine kombinierte multimodale Therapie, bestehend aus HD-MTX in Kombination mit WBRT, hat das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben bei PCNSL verbessert, wobei jedoch das hohe Risiko für therapieinduzierte späte Neurotoxizität vor allem bei Patienten über 60 Jahren gegen den Nutzen abgewogen werden muss (24,25). Neurotoxische Therapieeffekte umfassen u.a. das Auftreten einer Leukenzephalopathie und Gehirnatrophie mit daraus resultierenden kognitiven Beeinträchtigungen (7). Die Indikation und der optimale Zeitpunkt der WBRT werden noch kontrovers diskutiert. Zahlreiche Experten empfehlen bei über 60-jährigen Patienten den Aufschub einer WBRT nach erfolgter Primärtherapie mit HD-MTX bis zum Auftreten eines Rezidivs (1).

## **1.5 Stand der Forschung zu Prognosefaktoren**

Die Prognose von PCNSL-Patienten ist sowohl bei Immunsupprimierten als auch bei Immunkompetenten insgesamt deutlich schlechter als bei Patienten mit systemischen aggressiven NHL (6). Die Etablierung von klinischen Prognosefaktoren hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Das Ziel der Identifikation solcher prognostischer Faktoren ist es, PCNSL-Patienten in Risikogruppen einzuordnen, die eine an das jeweilige Risiko adaptierte Therapie ermöglicht (26). Aufgrund der Seltenheit der PCNSL mit überwiegend geringen Fallzahlen in klinischen Studien war es bislang schwierig, Prognosefaktoren an größeren homogenen PCNSL-Patientenkollektiven zu validieren.

Das Alter und der Allgemeinzustand der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose sind die einzigen universell akzeptierten, in mehreren Studien validierten unabhängigen prognostischen Faktoren für das Überleben von PCNSL-Patienten (27,28).

Auch andere Prognosefaktoren sind beschrieben worden, sind jedoch wegen zum Teil fehlender Reproduzierbarkeit umstritten. So hat die International Extranodal Lymphoma

Study Group (IELSG) 2003 in einer retrospektiven multizentrischen Studie einen Prognosescore mit den folgenden fünf Variablen entwickelt:

Alter über 60 Jahre,

Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG) über 1 (Maß für den Allgemeinzustand, entspricht einem Karnofsky performance status (KPS) unter 70),

erhöhter Spiegel der Serum-Laktatdehydrogenase (LDH),

erhöhte Liquor-Proteinkonzentration,

Lokalisation des PCNSL in tiefen Gehirnregionen (tiefe Lokalisation war definiert als periventrikulär, Basalganglien, Hirnstamm und/oder Cerebellum) (29).

Der Nottingham/Barcelona-Score basiert auf Daten zweier klinischer Studien. Ein Alter über 60 Jahre, ein ECOG über 1 und multifokale oder meningeale Läsionen wurden in diesem Score als unabhängige Prognosefaktoren bei PCNSL identifiziert (30).

Im Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) – Prognosemodell für PCNSL-Patienten waren Alter und Allgemeinzustand die einzigen Prognosefaktoren, die signifikant das Gesamtüberleben vorhersagen konnten (31).

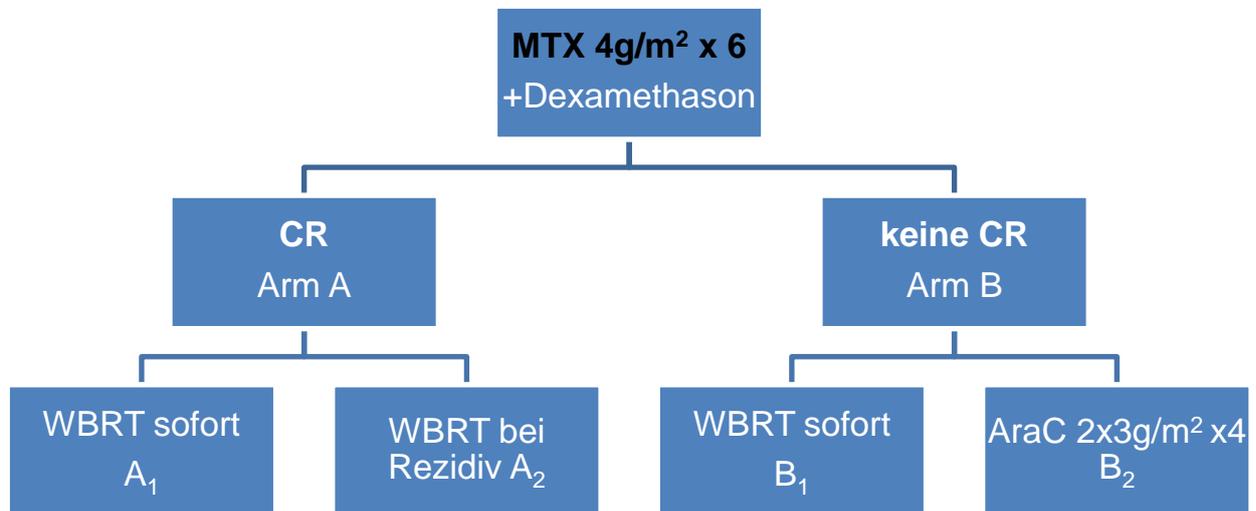
Prognosefaktoren für PCNSL aus prospektiven, randomisierten Phase III-Studien sind bislang noch nicht untersucht worden.

## 2 Methoden

### 2.1 G-PCNSL-SG-1-Studie

Die Methodik und Ergebnisse der German Primary CNS Lymphoma Study Group 1 – Studie (G-PCNSL-SG-1) sind detailliert in der im Jahr 2010 veröffentlichten Hauptpublikation beschrieben (32). Kurz gefasst handelt es sich bei der G-PCNSL-SG-1 um eine bundesweite, multizentrische und die weltweit erste prospektive Phase III – Therapiestudie zu immunkompetenten PCNSL-Patienten mit dem Ziel der Überprüfung des Stellenwertes der Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie mit HD-MTX. Insgesamt wurden Patienten aus 75 teilnehmenden Zentren eingebracht. Alle PCNSL-Patienten wurden bei Erstdiagnose primär mit HD-MTX behandelt. Die Bedeutung der WBRT in der Primärtherapie wurde durch nachfolgende Randomisierungen überprüft (siehe Abbildung 1). Insbesondere evaluierte die Studie die noch offene Fragestellung, ob nach primärer Chemotherapie die WBRT mit ihren möglichen neurotoxischen Spätfolgen bis zum Auftreten eines Rezidivs aufgeschoben werden kann, ohne dass Nachteile für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben auftreten.

Die Patientenrekrutierung wurde im Mai 2000 begonnen und im Mai 2009 abgeschlossen. Es wurden insgesamt 551 PCNSL-Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon 526 Patienten die Einschlusskriterien erfüllten. 411 Patienten erhielten sechs Zyklen primäre Chemotherapie und ihr Ansprechen auf diese war bekannt, so dass sie in die zweite Phase der Studie eintraten (post-MTX-Phase, entspricht der intention-to-treat-Population). 318 Patienten wurden danach je nach Randomisierung zu Beginn weiter behandelt (entweder mit WBRT oder mit Cytarabin (AraC) oder Beobachtung) und entsprechend nach Protokoll behandelt (entspricht der per protocol-Population).



**Abbildung 1** Studiendesign der German Primary CNS Lymphoma Study Group 1 – Studie.

MTX: Methotrexat; CR: Komplettremission; WBRT: Ganzhirnbestrahlung; AraC: Cytarabin

In der G-PCNSL-SG-1 - Studie wurden die Patienten nach Alter ( $\leq 60$  Jahre;  $> 60$  Jahre) und Klinik (Berlin vs. Tübingen vs. alle anderen Kliniken) randomisiert. Der Grund für die Randomisierung der Patienten nach Alter war, den Einfluss des wichtigsten bislang bekannten therapieunabhängigen Prognosefaktors auf das Patienten-Outcome zu minimieren. Anschließend wurden die Patienten in zwei Studienarme randomisiert, je nachdem, ob sie nach sechs Zyklen HD-MTX (plus Dexamethason im ersten Zyklus) eine CR erreichten (Studienarm A) oder nicht (Studienarm B). Als Patienten ohne CR galten diejenigen mit partieller Remission (PR), stable disease (SD) und Krankheitsprogression (PD). Eine komplette Remission wurde definiert als komplettes Verschwinden aller tumorverdächtigen Bezirke im T1-gewichteten MRT bzw. im Schädel-CT und von Lymphomzellen aus dem Liquor (bei initialem Liquorbefall) und aus okulären Kompartimenten (bei initialem okulären Lymphom).

HD-MTX wurde den Patienten in sechs 14-tägigen Zyklen (jeweils am Tag 1) in einer Dosis von  $4 \text{ g/m}^2$  systemisch appliziert. Im ersten Zyklus erhielten sie zusätzlich für zehn Tage Dexamethason oral  $3 \times 8 \text{ mg/Tag}$ .

Ab August 2006 erhielten die PCNSL-Patienten neben HD-MTX in der Primärtherapie zusätzlich sechs Zyklen Ifosfamid im Rahmen eines Protokoll-Amendments. Während der Analyse der Ansprechraten der Studienteilnehmer kam der Verdacht auf, dass HD-MTX alleine als Primärtherapie unzureichend sein könnte. Die primäre Chemotherapie wurde daraufhin mit Ifosfamid ergänzt (32). Die Ifosfamid-Dosis betrug  $1,5 \text{ g/m}^2$  und wurde jeweils an den Tagen 3-5 der 14-tägigen Zyklen intravenös appliziert.

In beiden Studienarmen wurde entsprechend der Randomisierung ein Teil der Patienten nach erfolgter Chemotherapie sofort mit WBRT behandelt (Studienarme A<sub>1</sub> und B<sub>1</sub>; Gesamtdosis jeweils 45 Gy in 1,5 Gy-Fractionen). In Studienarm A<sub>1</sub> wurde die WBRT konsolidierend nach bereits erreichter CR, in Arm B<sub>1</sub> hingegen als Salvage-Therapie bei noch nicht erreichter CR nach HD-MTX-Primärtherapie eingesetzt.

Die restlichen Patienten wurden im Studienarm A erst bei Auftreten eines Rezidivs mit WBRT behandelt (A<sub>2</sub>). Im Studienarm B wurden hingegen maximal vier Zyklen Hochdosis-AraC-Chemotherapie in einer Dosis von  $2 \times 3 \text{ g/m}^2$  als Salvage-Therapie verabreicht (B<sub>2</sub>). Als weitere Fragestellung innerhalb der G-PCNSL-SG-1-Studie wurden dementsprechend in Arm B Wirksamkeit und Toxizität von WBRT und Hochdosis-AraC bei Patienten ohne CR nach HD-MTX-Primärtherapie randomisiert miteinander verglichen.

Alle Patienten wurden für mindestens drei Jahre nach erfolgter Therapie oder bis zum Tod nach im Studienprotokoll festgelegten Kriterien und Intervallen nachbeobachtet.

## **2.2 Primäre und sekundäre Studienziele**

Primäres Studienziel der G-PCNSL-SG-1-Studie ist es, herauszufinden, ob nach HD-MTX-Primärtherapie die WBRT bis zum Auftreten eines Rezidivs aufgeschoben werden kann, ohne dass Nachteile für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben auftreten.

Wichtige sekundäre Studienziele sind:

- CR-Rate unter HD-MTX-Primärtherapie und Dexamethasontherapie

- CR-Rate unter WBRT vs. AraC-Chemotherapie
- Erfassung der Toxizität von HD-MTX-Therapie, WBRT und AraC-Therapie
- Untersuchung der Neurotoxizität in allen vier Studienarmen
- Erfassung der Lebensqualität und des kognitiven Leistungsprofils nach HD-MTX-Therapie, WBRT und AraC-Therapie
- Untersuchung einer Assoziation des PCNSL mit bestimmten humanen Leukozyten-Antigen (HLA) -Konstellationen

## 2.3 Fragestellung

Als ein Sekundärziel der G-PCNSL-SG-1-Studie sollen epidemiologische, biographische und klinische Faktoren untersucht werden, die Einfluss auf die Prognose von immunkompetenten Patienten mit PCNSL haben könnten. In dieser Arbeit soll daher evaluiert werden, inwiefern sie das Ansprechen, progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben der Patienten beeinflussen.

Folgende Variablen wurden vor Therapiebeginn erhoben:

- Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)
- Karnofsky-Index (≥ 70 % vs. < 70 %)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Body-Mass-Index (BMI, in kg/m<sup>2</sup>)  
(≤ 25 vs. > 25)
- Vorerkrankungen (nein vs. ja):
  - Nierenerkrankungen
  - Lungenfunktionsstörungen
  - kardiovaskuläre Erkrankungen
  - Hepatitis
  - Aszites und/oder Pleuraerguss
  - Diabetes insipidus
- Glukokortikoide bei Aufnahme (ja/nein)
- Zahl der Läsionen (< 2 vs. ≥ 2)

- Läsionsort:
  - supratentoriell
  - infratentoriell (Kleinhirn und/oder Hirnstamm und spinal zusammengefasst)
- Labor:
  - Serum-LDH vor Therapie
  - Kreatininclearance

Folgende Variablen wurden während der Therapie erhoben:

- Dosisreduktion von MTX durchgeführt (ja vs. nein)
- Gabe von Ifosfamid (ja vs. nein)
- Dosisreduktion von Ifosfamid durchgeführt (ja vs. nein)

Aus den Variablen, die sich als unabhängige Prädiktoren bezogen auf Therapieansprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben herausstellen, soll ein Prognose-Score entwickelt werden, mit dessen Hilfe die PCNSL-Patienten in unterschiedliche prognostische Gruppen eingeteilt werden können.

## **2.4 Ein- und Ausschlusskriterien, potentielle Prognosefaktoren**

Die Ein- und Ausschlusskriterien zu dieser Arbeit ergeben sich aus denen der G-PCNSL-SG-1-Studie (32). Im Folgenden soll auf die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Dokumentation und Ermittlung der potentiellen Prognosefaktoren genauer eingegangen werden.

Alle im Rahmen der G-PCNSL-SG-1-Studie erhobenen Daten wurden auf standardisierten Dokumentationsbögen erfasst, die auch als Grundlage der vorliegenden Arbeit gedient haben.

Ein Einschlusskriterium für diese Studie war die Erstdiagnose eines PCNSL bei immunkompetenten Patienten. Die Diagnose sollte histologisch idealerweise durch eine stereotaktische Biopsie verdächtiger Läsionen im ZNS erfolgen oder zytologisch /

immunzytologisch aus dem Liquor gesichert werden. Manifestationen eines NHL außerhalb des ZNS stellten ein Ausschlusskriterium dar.

Das Geburtsdatum und das Alter der Patienten wurden bei Einschluss in die Studie dokumentiert. Neben seiner Bedeutung als universell akzeptierter Prognosefaktor bei PCNSL-Patienten (siehe Kapitel 1.5) gilt es auch als Indikator für die Therapieverträglichkeit bei NHL-Patienten allgemein (33). Die Patienten mussten bei Einschluss in die Studie mindestens 18 Jahre alt sein, eine Altersbegrenzung nach oben war nicht vorgegeben.

Der Karnofsky-Index (Karnofsky performance status, KPS) ist eine Skala, mit der symptombezogene Einschränkungen der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung der Patienten bewertet werden können:

Aktivitätsindex nach Karnofsky (34):

- 100 %: keine Beschwerden oder Krankheitszeichen
- 90 %: normale Lebensführung, geringfügige Symptome
- 80 %: normale Lebensführung mit Anstrengung
- 70 %: Selbstversorgung, aber regelmäßige Arbeit nicht möglich
- 60 %: Selbstversorgung mit gelegentlicher Hilfe möglich
- 50 %: fremde Hilfe häufig erforderlich, häufige Arztbesuche
- 40 %: fremde Hilfe regelmäßig erforderlich, pflegebedürftig
- 30 %: stark geschwächt, hospitalisiert, noch stabiler Zustand
- 20 %: stark geschwächt, hospitalisiert, bedrohlicher Zustand
- 10 %: moribund, Krankheit schreitet rasch fort
- 0 %: Tod.

Ein Einschlusskriterium der G-PCNSL-SG-1-Studie war ein KPS von mindestens 30 %, wobei dieser nicht durch andere Erkrankungen außer dem PCNSL hervorgerufen werden durfte. Unter Einbeziehung aller Umstände, also auch der vorbestehenden Komorbiditäten, durfte der KPS 50 % nicht unterschreiten. Aus Vorgängerstudien ist bekannt, dass auch der KPS die Toleranz der Patienten gegenüber der Therapie wesentlich beeinflusst. Je höher der KPS, desto besser ist in der Regel die Verträglichkeit der Behandlung (33).

Das Geschlecht der Patienten wurde routinemäßig zu Beginn der Studie dokumentiert.

Der BMI der Patienten wurde aus Körpergröße und Gewicht nach folgender Formel ermittelt:  $\text{Gewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]}^2)$ . Die Einheit des BMI ist demnach  $\text{kg/m}^2$ .

Folgende Vorerkrankungen der Patienten wurden bei Studienbeginn als potentielle Prognosefaktoren dokumentiert: Nierenerkrankungen, Lungenfunktionsstörungen und kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei Patienten mit Aszites oder Pleuraerguss musste gesondert mit der Studienleitung abgestimmt werden, ob der jeweilige Patient an der Studie teilnehmen konnte, weil die MTX-Clearance dabei durch dieses dritte Kompartiment (sogenannter „dritter Raum“) verzögert sein kann.

Mit der Studienleitung musste desweiteren abgestimmt werden, ob Patienten mit Virushepatitis und Diabetes insipidus an der Studie teilnehmen konnten. Wurden Patienten mit diesen Komorbiditäten in die Studie aufgenommen, dann wurden auch diese klinischen Faktoren als potentielle Prognosefaktoren untersucht.

Das Präparat, die Dosis und der Zeitraum der Applikation von Glukokortikoiden vor Studieneinschluss bei den PCNSL-Patienten wurden dokumentiert.

Die Anzahl und der Ort der Läsionen wurden mittels MRT oder CT (bei Kontraindikation gegen MRT) ermittelt und in supra- und infratentorielle Läsionen eingeteilt. Von der Anzahl der Lymphom-Manifestationen wird angenommen, dass sie neben der Tumorgröße das Wachstum und das invasive Potential des Tumors widerspiegeln: Je mehr Läsionen, desto schneller das Wachstum und desto rascher die Invasion des Tumors (33).

Laborchemisch wurde vor Therapiebeginn bei allen Patienten die Serum-LDH als potentieller Prognosefaktor ermittelt. Es handelt sich hierbei um eine vorpublizierte Variable, die einen Einfluss auf die Prognose von PCNSL-Patienten in Vorgängerstudien hatte. Erhöhte LDH-Spiegel waren in dieser Studie mit einem schlechteren Überleben der PCNSL-Patienten assoziiert (29).

Zur Berechnung der Kreatinin-Clearance wurde der 24-Stunden-Urin der Patienten gesammelt. Die GFR wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{GFR} = (U_{\text{Kr}}/S_{\text{Kr}}) \times (U_V/1440 \text{ min})$$

$U_{\text{Kr}}$  = Urinkreatinin in mg/dl,  $S_{\text{Kr}}$  = Serumkreatinin in mg/dl,  $U_V$  = Urinvolumen in ml

Die Kreatinin-Clearance musste  $\geq 50$  ml/min betragen. Die nachfolgenden laborchemischen Kriterien mussten ebenfalls bei Einschluss in die Studie erfüllt sein: Serumkreatinin und Bilirubin im Normbereich sowie Transaminasen  $\leq$  dreifache obere Normgrenze.

Bei allen Patienten wurde festgehalten, ob eine Dosisreduktion von MTX anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) vorgenommen werden musste. Bei einer GFR von über 100 ml/min war keine Dosisanpassung erforderlich. Lag die GFR unter dieser Grenze, wurde die MTX-Dosis um den Prozentsatz der GFR-Reduktion bezogen auf 100 ml/min reduziert. Lag die GFR beispielsweise bei 80 ml/min, betrug auch die MTX-Dosis 80 % der Ausgangsdosis, entsprechend einer Dosisreduktion von 20 %.

Weitere Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien der G-PCNSL-SG-1-Studie waren:

- negative HIV-Serologie
- keine vorbestehende Immunsuppression (inkl. immunsuppressive Behandlung) oder Organtransplantation
- keine aktive Infektion
- Lebenserwartung von mindestens zwei Monaten
- keine schwere Erkrankung anderer Organe, die die Durchführung einer intensiven Chemotherapie unmöglich macht
- keine frühere Behandlung des PCNSL außer mit Glukokortikoiden, Antiepileptika oder Diuretika
- keine frühere Strahlentherapie des Gehirns
- keine bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit bei Frauen im gebärfähigen Alter
- keine Einnahme von Medikamenten wie Beta-Laktam-Antibiotika, Salicylaten, nicht-steroidalen Antirheumatika innerhalb einer Woche vor Beginn der MTX-Therapie

## 2.5 Statistische Analysen

Für diese Arbeit wurden die Endpunkte Ansprechen auf Primärtherapie, progressionsfreies Überleben, sowie das Gesamtüberleben untersucht. Als Ansprechen auf die Primärtherapie wurde eine CR nach primärer Chemotherapie definiert. Das progressionsfreie Überleben wurde ab Therapiebeginn im jeweiligen Therapiearm bis zum Datum des Rezidivs oder der Progression berechnet. Traten Rezidiv bzw. Progress nicht ein, ergab sich das progressionsfreie Überleben aus dem Therapiebeginn und dem Datum des Todes (event) oder der letzten gesicherten Kenntnis vom Überlebensstatus (last follow-up, Zensierung) des jeweiligen Patienten. Das Gesamtüberleben errechnete sich aus der Differenz zwischen dem Datum der histologisch gesicherten PCNSL-Erstdiagnose und dem Tod oder dem letzten follow-up.

Für die statistischen Tests wurde für das Ansprechen mit allen 526 Patienten gerechnet, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten und mindestens einen HD-MTX-Zyklus erhielten. Für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben erfolgten die statistischen Auswertungen für die 411 Patienten, die in die post-MTX-Phase der G-PCNSL-SG-1-Studie eintraten (entspricht der intention-to-treat-Population der zweiten Studienphase).

Bezüglich des Ansprechens wurden die univariaten Analysen mit dem  $\chi^2$ -Tests nach Pearson durchgeführt. Dieser Test überprüft die Unabhängigkeit diskreter Variablen einer Kreuztabelle. Die Variablen gelten als voneinander unabhängig, wenn die beobachteten Häufigkeiten der einzelnen Zeilen mit den erwarteten Häufigkeiten übereinstimmen (35).

Für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt (36). Das Kaplan-Meier-Verfahren berechnet Sterbetafeln, die die Überlebensfunktion zum Zeitpunkt jedes Ereignisses schätzen. Es basiert auf der Schätzung bedingter Wahrscheinlichkeiten und bildet aus diesen Produkte, aus denen sich dann die Überlebensrate zu jedem Zeitpunkt ergibt.

Variablen, die statistisch signifikante Assoziationen mit Ansprechen, progressionsfreiem Überleben oder Gesamtüberleben zeigten ( $p < 0,05$ ), wurden in die multivariaten Analysen eingeschlossen.

Für die multivariaten Analysen wurden für das Ansprechen der p-Wert sowie die Odds ratio und das 95%-Konfidenzintervall mit logistischen Regressionsanalysen berechnet. Es handelt sich um ein Verfahren zur Analyse binärer Variablen. Damit kann bestimmt werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Ereignis (hier: Ansprechen auf Therapie) unter dem Einfluss verschiedener Variablen eintritt oder nicht eintritt (37). Es geht also darum, Variablen zu identifizieren, die das Ereignis bedingen oder zumindest damit assoziiert sind und die Stärke und Richtung ihres Einflusses oder der Assoziation zu bestimmen (38).

Für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben wurden p-Werte, Hazard ratio und 95% Konfidenzintervall mit Cox-Regressionsanalysen ermittelt (39). Die Cox-Regressionsanalyse testet den unabhängigen prognostischen Wert von mehreren Einflussvariablen zur Prognose beispielsweise des Gesamtüberlebens oder progressionsfreien Überlebens.

Aus den Variablen, die in den multivariaten Analysen weiterhin als signifikante und unabhängige Variablen identifiziert werden konnten, wurde mit Hilfe der auf 0,5 genau gerundeten Regressionskoeffizienten jeweils ein Prognosescore für das Ansprechen, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben entwickelt. Der Regressionskoeffizient einer unabhängigen Variablen misst den Einfluss dieser Variable auf eine Zielvariable in einer Regressionsanalyse. Einfluss meint in diesem Fall die quantitative Veränderung der Zielvariablen, wenn sich die unabhängige Variable um eine Einheit ändert. Kausalität ist damit nicht gemeint (40). Der Prognosescore errechnet sich aus der Summe der mit den gerundeten Regressionskoeffizienten multiplizierten Risikofaktoren. Dabei bekommen die Variablen bei günstiger Ausprägung (für den Patienten günstiger Prognosefaktor) den Wert 0 und bei ungünstiger Ausprägung den Wert 1 zugewiesen. Je nach Punktzahl wurden die Patienten in zwei bzw. drei Risikogruppen eingeteilt.

Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistik-Programm PASW Statistics 18 (ehemals SPSS) durchgeführt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Patientencharakteristika**

Die wichtigsten Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt.

In die G-PCNSL-SG-1-Studie wurden 551 Patienten mit einem medianen Alter von 63 Jahren eingeschlossen.

Von den Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und mindestens einen Zyklus HD-MTX erhielten (n = 526 Patienten), erreichten 182 Patienten (35 %) eine CR nach Primärtherapie.

Von den Patienten, die in die zweite Phase der Studie eintraten (post-MTX-Phase, n = 411 Patienten), betrug das mediane progressionsfreie Überleben 9,5 Monate (0,3-104,7 Monate) bei einem Mittelwert von 18,3 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben betrug 22,3 Monate (0,9-104,7 Monate) bei einem Mittelwert von 27,8 Monaten.

Während der Primärtherapie starben von den 526 Patienten 66 Patienten (13 %), wobei 10 Patienten jünger als 60 Jahre und 56 Patienten 60 Jahre oder älter waren. Die mediane follow-up-Zeit unter den 526 Patienten betrug 50,7 Monate.

<b>Variable</b>	<b>Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten (n = 526)</b>	<b>in %</b>	<b>post-MTX- Population (n = 411)</b>	<b>in %</b>
<u>Alter</u>				
Median	63 Jahre		62 Jahre	
Spannweite	19 - 84 Jahre		19 - 84 Jahre	
Alter < 60 Jahre	189	35,9	170	41,4
Alter ≥ 60 Jahre	337	64,1	241	58,6
<u>Karnofsky-Index in %</u>				
Median	70		80	
Spannweite	20 – 100		30 - 100	
KPS ≥ 70 %	275	62,8	228	66,9
KPS < 70 %	163	37,2	113	33,1
<u>Geschlecht</u>				
weiblich	227	43,2	175	42,6
männlich	299	56,8	236	57,4
<u>BMI in kg/m<sup>2</sup></u>				
Median	26		25,9	
Spannweite	14,3 - 43,7		17,4 - 43,7	
BMI ≤ 25	196	42	156	42,3
BMI > 25	271	58	213	57,7
<u>Nierenvorerkrankungen</u>				
nein	439	95	349	95,6
ja	23	5	16	4,4
<u>Lungenvorerkrankungen</u>				
nein	445	95,5	353	96,4
ja	21	4,5	13	3,6
<u>kardiovaskuläre Vorerkrankungen</u>				
nein	321	67,3	262	70,4
ja	156	32,7	110	29,6

<b>Variable</b>	<b>Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten (n = 526)</b>	<b>in %</b>	<b>post-MTX- Population (n = 411)</b>	<b>in %</b>
<u>Virushepatitis bei Aufnahme</u>				
nein	459	97,5	357	97,5
ja	12	2,5	9	2,5
<u>Aszites und/oder Pleuraerguss bei Aufnahme</u>				
nein	472	99,6	368	99,5
ja	2	0,4	2	0,5
<u>Diabetes insipidus bei Aufnahme</u>				
nein	472	99,2	367	98,9
ja	4	0,8	4	1,1
<u>Glukokortikoide bei Aufnahme</u>				
nein	134	33,8	107	34,6
ja	262	66,2	202	65,4
<u>Zahl der PCNSL-Läsionen</u>				
< 2	258	60,4	205	61,6
≥ 2	169	39,6	128	38,4
<u>Läsionen infratentoriell</u>				
nein	373	78,7	288	77,6
ja	101	21,3	83	22,4
<u>Dosisreduktion MTX</u>				
nein	369	74,7	293	75,5
ja	125	25,3	95	24,5
<u>Dosisreduktion Ifosfamid</u>				
nein	99	83,2	82	85,4
ja	20	16,8	14	14,6

<b>Variable</b>	<b>Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten (n = 526)</b>	<b>in %</b>	<b>post-MTX- Population (n = 411)</b>	<b>in %</b>
<u>Primärtherapie</u>				
MTX + Ifosfamid	125	23,8	99	24,1
MTX	401	76,2	312	75,9
<u>Serum-LDH erhöht bei Aufnahme</u>				
nein	198	64,5	162	66,7
ja	109	35,5	81	33,3
<u>Kreatininclearance bei Aufnahme in ml/min</u>				
≥ 100	196	49	166	52,4
< 100	204	51	151	47,6

**Tabelle 1:** Patientencharakteristika der 526 Patienten, die die Einschlusskriterien der G-PCNSL-SG-1-Studie erfüllten und mindestens einen HD-MTX-Zyklus erhielten sowie der 411 Patienten, die in die post-MTX-Phase der Studie eintraten (entspricht der intention-to-treat-Population). Für die jeweils in der Gesamtzahl fehlenden Patienten lagen keine Daten vor.

KPS: Allgemeinzustand nach Karnofsky; BMI: Body-Mass-Index; PCNSL: Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems; MTX: Methotrexat; LDH: Laktatdehydrogenase.

### 3.2 Univariate Analysen

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse der univariaten Analysen zusammen.

In diesem Kapitel bezeichnet die erstgenannte Ausprägung der jeweiligen Variablen die für die Prognose günstige Ausprägung.

Eine signifikante Assoziation mit dem Ansprechen auf Primärtherapie zeigten folgende Variablen:

- Geschlecht weiblich vs. männlich
- Gabe von Glukokortikoiden bei Aufnahme nein vs. ja
- Zahl der PCNSL-Läsionen  $< 2$  vs.  $\geq 2$
- Gabe von MTX + Ifosfamid vs. MTX mono.

Mit dem progressionsfreien Überleben waren folgende Variablen signifikant assoziiert:

- KPS  $\geq 70$  % vs.  $< 70$  %
- BMI  $\leq 25$  vs.  $> 25$  kg/m<sup>2</sup>
- kardiovaskuläre Vorerkrankungen nein vs. ja
- Zahl der PCNSL-Läsionen  $< 2$  vs.  $\geq 2$ .

Folgende Variablen zeigten in den univariaten Analysen eine signifikante Assoziation mit dem Gesamtüberleben:

- Alter  $< 60$  vs.  $\geq 60$  Jahre
- KPS  $\geq 70$  % vs.  $< 70$  %
- BMI  $\leq 25$  vs.  $> 25$  kg/m<sup>2</sup>
- Nierenvorerkrankungen nein vs. ja
- kardiovaskuläre Vorerkrankungen nein vs. ja
- Zahl der PCNSL-Läsionen  $< 2$  vs.  $\geq 2$ .

	Ansprechen	Gesamt- überleben	Progressionsfreies Überleben
Alter < 60 vs. ≥ 60 Jahre	1	0,001	0,198
	1	1,699	1,161
KPS < 70 % vs. ≥ 70 %	0,385	0,001	0,006
	1,24	1,683	1,331
Geschlecht männlich vs. weiblich	0,027	0,637	0,489
	0,646	0,941	0,924
BMI ≤ 25 vs. > 25 kg/m <sup>2</sup>	0,837	0,012	0,031
	1,064	1,424	1,307
Nierenvorerkrankungen ja vs. nein	1	0,045	0,422
	1,076	1,73	1,239
Lungenvorerkrankungen ja vs. nein	0,591	0,321	0,432
	0,703	1,402	1,274
kardiovaskuläre Vorerkrankungen ja vs. nein	0,127	0,042	0,039
	1,421	1,337	1,303
Glukokortikoide bei Aufnahme ja vs. nein	0,015	0,333	0,384
	1,783	1,165	1,13
Zahl der PCNSL-Läsionen < 2 vs. ≥ 2	0,001	0,005	0,003
	2,148	1,497	1,452
Läsionen infratentoriell ja vs. nein	1	0,225	0,366
	1,022	1,215	1,137
Dosisreduktion MTX ja vs. nein	0,819	0,168	0,833
	1,075	1,223	1,029
Primärtherapie MTX vs. MTX + Ifosfamid	0,032	0,387	0,901
	0,608	1,182	0,981
Dosisreduktion Ifosfamid ja vs. nein	1	0,862	0,313
	1,05	1,089	1,5
Serum-LDH erhöht bei Aufnahme ja vs. nein	0,134	0,979	0,55
	/	1,001	1,019
Kreatininclearance bei Aufnahme < 100 vs. ≥ 100 ml/min	1	0,164	0,798
	1,004	0,815	1,034

**Tabelle 2:** p-Werte der univariaten Analysen für Ansprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben (erste Zeile) sowie Odds ratio für Ansprechen und Hazard ratio für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben (zweite Zeile) mit farblicher Kennzeichnung signifikanter (orange;  $0,05 > p \geq 0,01$ ) und hochsignifikanter (rot;  $0,01 > p$ ) p-Werte.

KPS: Allgemeinzustand nach Karnofsky; BMI: Body-Mass-Index; PCNSL: Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems; MTX: Methotrexat; LDH: Laktatdehydrogenase.

### 3.3 Multivariate Analysen

Die Ergebnisse der multivariaten Analysen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

In diesem Kapitel bezeichnet die erstgenannte Ausprägung der jeweiligen Variable die für die Prognose günstige Ausprägung.

Eine signifikante Assoziation mit dem Ansprechen auf Primärtherapie zeigten in den multivariaten Analysen in der logistischen Regressionsanalyse folgenden Variablen:

- Geschlecht weiblich vs. männlich
- Gabe von Glukokortikoiden bei Aufnahme nein vs. ja
- Zahl der PCNSL-Läsionen  $< 2$  vs.  $\geq 2$
- Gabe von MTX + Ifosfamid vs. MTX mono.

Mit dem progressionsfreien Überleben korrelierten in der Cox-Regressionsanalyse folgende Variablen signifikant:

- KPS  $\geq 70$  vs.  $< 70$  %
- kardiovaskuläre Vorerkrankungen nein vs. ja
- Zahl der PCNSL-Läsionen  $< 2$  vs.  $\geq 2$ .

Im Vergleich zu den univariaten Analysen korrelierte der BMI nicht signifikant mit dem progressionsfreien Überleben ( $p = 0,065$ ).

Die folgenden Variablen zeigten in der Cox-Regressionsanalyse mit der Zielvariablen Gesamtüberleben eine signifikante Assoziation:

- Alter  $< 60$  vs.  $\geq 60$  Jahre
- KPS  $\geq 70$  % vs.  $< 70$  %
- BMI  $\leq 25$  vs.  $> 25$  kg/m<sup>2</sup>
- Nierenvorerkrankungen nein vs. ja
- Zahl der PCNSL-Läsionen  $< 2$  vs.  $\geq 2$ .

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen zeigten in den multivariaten im Gegensatz zu den univariaten Analysen keine signifikante Korrelation mit dem Gesamtüberleben ( $p = 0,1$ ).

	<b>Variablen</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Odds Ratio/ Hazard Ratio</b>	<b>95 %-Konfidenz- intervall</b>
<b>Ansprechen</b>	Geschlecht männlich vs. weiblich	0,003	0,464	0,281 / 0,767
	Glukokortikoide bei Aufnahme	0,003	2,227	1,318 / 3,764
	Zahl der PCNSL-Läsionen < 2 vs. ≥ 2	0,009	1,969	1,188 / 3,266
	Primärtherapie MTX vs. MTX + Ifosfamid	0,017	0,515	0,299 / 0,887
<b>Gesamt- überleben</b>	Alter < 60 vs. ≥ 60 Jahre	0,007	1,586	1,136 / 2,216
	KPS < 70 % vs. ≥ 70 %	0	1,837	1,328 / 2,541
	BMI ≤ 25 vs. > 25 kg/m <sup>2</sup>	0,045	1,408	1,008 / 1,967
	Nierenvorerkrankungen ja vs. nein	0,035	2,086	1,053 / 4,130
	kardiovaskuläre Vorerkrankungen ja vs. nein	0,1	1,35	0,944 / 1,933
	Zahl der PCNSL- Läsionen < 2 vs. ≥ 2	0,02	1,468	1,062 / 2,028
<b>Progressions- freies Überleben</b>	KPS < 70 % vs. ≥ 70 %	0,01	1,474	1,096 / 1,981
	BMI ≤ 25 vs. > 25 kg/m <sup>2</sup>	0,065	1,324	0,983 / 1,784
	kardiovaskuläre Vorerkrankungen ja vs. nein	0,007	1,542	1,127 / 2,111
	Zahl der PCNSL- Läsionen < 2 vs. ≥ 2	0,012	1,44	1,083 / 1,914

**Tabelle 3:** p-Werte der multivariaten Analysen für Ansprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben sowie Odds ratio (für Ansprechen) und Hazard ratio (für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben) mit farblicher Markierung signifikanter (orange;  $0,05 > p \geq 0,01$ ) und hochsignifikanter (rot;  $0,01 > p$ ) p-Werte.

PCNSL: Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems; MTX: Methotrexat; KPS: Allgemeinzustand nach Karnofsky; BMI: Body-Mass-Index.

### 3.4 Prognosescore

Mit den Variablen, die sich in den multivariaten Analysen als unabhängig, prognostisch signifikant erwiesen, wurde jeweils für das Therapieansprechen, das progressionsfreie Überleben sowie Gesamtüberleben ein Prognosescore entwickelt. Jeder Variable wurde dabei entweder der Wert 0 bei einem für den Patienten günstigen Risikofaktor oder der Wert 1 bei einem ungünstigen Risikofaktor zugeschrieben. Die Variablen wurden mit den auf 0,5 genau gerundeten Regressionskoeffizienten aus den multivariaten Analysen multipliziert und somit gewichtet. Die Summe ergab einen Score für jeden Patienten.

Die in den Prognosescore eingeflossenen Variablen und deren Wichtung (prognostisch günstig bzw. ungünstig) sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

Variable	Prognostisch günstig = 0	Prognostisch ungünstig = 1
Alter	< 60 Jahre	≥ 60 Jahre
KPS	≥ 70 %	< 70 %
BMI	≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	> 25 kg/m <sup>2</sup>
Nierenvorerkrankung	nein	ja
Zahl der PCNSL-Läsionen	< 2	≥ 2
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	nein	ja
Geschlecht	weiblich	männlich
Glukokortikoide bei Aufnahme	nein	ja

**Tabelle 4:** Variablen, die in den prognostischen Summenscore eingegangen sind sowie deren prognostische Wichtung (günstig bzw. ungünstig).

KPS: Allgemeinzustand nach Karnofsky; BMI: Body-Mass-Index; PCNSL: Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems.

Für das Ansprechen wurde der Summenscore wie folgt ermittelt:

Summenscore<sub>Ansprechen</sub>:

1\*Geschlecht + 0,5\*Glukokortikoide bei Aufnahme + 0,5\*Zahl der PCNSL-Läsionen

Für das progressionsfreie Überleben errechnete sich der Summenscore folgendermaßen:

Summenscore<sub>progressionsfreies Überleben</sub>:

0,5\*KPS (%) + 0,5\*kardiovaskuläre Vorerkrankungen + 0,5\*Zahl der PCNSL-Läsionen

Der Summenscore für das Gesamtüberleben errechnet sich wie folgt:

Summenscore<sub>Gesamtüberleben</sub>:

0,5\*Alter (Jahre) + 0,5\*KPS (%) + 0,5\*BMI (kg/m<sup>2</sup>) + 1\*Nierenvorerkrankungen + 0,5\*Zahl der PCNSL-Läsionen

Die Tabellen 5-7 zeigen die Verteilung der Summenscore-Punktwerte für Ansprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben auf die Studienpatienten:

Punktwert	Anzahl Patienten	in %
0	28	8,3
0,5	70	20,7
1	90	26,6
1,5	95	28,1
2	55	16,3

**Tabelle 5:** Verteilung der Summenscores für das Ansprechen auf die Studienpatienten.

<b>Punktwert</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>in %</b>
0	90	33,5
0,5	101	37,5
1	63	23,4
1,5	15	5,6

**Tabelle 6:** Verteilung der Summenscores für das progressionsfreie Überleben auf die Studienpatienten.

<b>Punktwert</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>in %</b>
0	17	6,7
0,5	68	26,9
1	99	39,1
1,5	46	18,2
2	20	7,9
2,5	1	0,4
3	2	0,8

**Tabelle 7:** Verteilung der Summenscores für das Gesamtüberleben auf die Studienpatienten.

Anschließend wurden die Patienten zur besseren Vergleichbarkeit mit Vorgängerstudien und zur besseren klinisch-praktischen Handhabung des Prognosescores in zwei bzw. drei Risikogruppen eingeteilt. Entsprechend der vorpublizierten Literatur zu PCNSL-Prognosescores wurden die Risikogruppen als „low risk“- , „intermediate risk“- und „high risk“-Gruppe bezeichnet. Die Einteilung der Patienten in diese Gruppen erfolgte nach ihren Summscore-Punktwerten. Die Patienten wurden derart in den Gruppen zusammengefasst, dass die zwei bzw. drei Risikogruppen jeweils möglichst gleich groß waren. Danach wurde die statistische Signifikanz der Zugehörigkeit zu einer der zwei bzw. drei Risikogruppen für das Therapieansprechen mit Hilfe von Kreuztabellen überprüft. Für das progressionsfreie

Überleben und Gesamtüberleben erfolgte die statistische Analyse anhand des Kaplan-Meier-Verfahrens. Eine Rechenvorgabe für die Einordnung der PCNSL-Patienten in Risikogruppen, die in der klinischen Praxis einfach angewendet werden kann, findet sich auf den Seiten 49 - 50.

### 3.4.1 Prognosescore für das Therapieansprechen

Für das Ansprechen der Patienten auf die Primärtherapie ergab sich der Prognosescore aus folgenden Summenscore-Werten (Tabelle 8):

Summenscore Ansprechen	Risikogruppe	Anzahl der Patienten
0 – 0,5	low	86
1 – 1,5	intermediate	157
2	high	49

**Tabelle 8:** Risikogruppen für das Therapieansprechen der Patienten.

Die Unterschiede im Ansprechen zwischen den drei Gruppen war statistisch hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

In Tabelle 9 ist in Form einer Kreuztabelle wiedergegeben, wie sich die Patienten mit und ohne Komplettremission auf die Risikogruppen verteilt haben.

Risikogruppe	Ansprechen auf die Primärtherapie		Gesamt
	Ja = Komplettemission	Nein = Keine Komplettremission	
low risk	47	39	86
intermediate risk	59	98	157
high risk	9	40	49
Gesamt	115	177	292

**Tabelle 9:** Ansprechen auf die Primärtherapie, aufgeschlüsselt nach den drei Risikogruppen.

### 3.4.2 Prognosescore für das progressionsfreie Überleben

Der Prognosescore für das progressionsfreie Überleben ergab sich aus folgenden Summenscore-Werten (Tabelle 10):

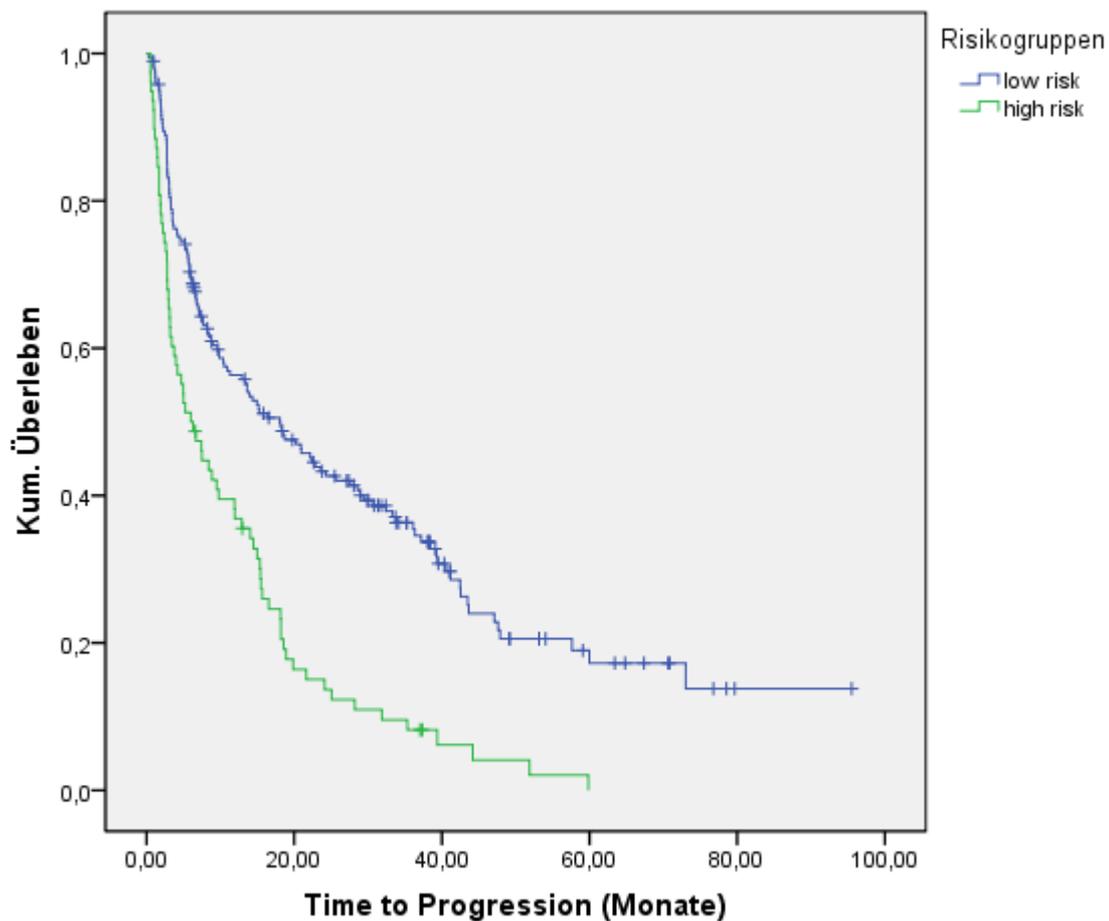
<b>Summenscore progressionsfreies Überleben</b>	<b>Risikogruppe</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
0 - 0,5	low	191
1,0 - 1,5	high	78

**Tabelle 10:** Risikogruppen für das Progressionsfreie Überleben.

Zwischen den zwei Risikogruppen und dem progressionsfreien Überleben konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $p < 0,001$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben und die 95% Konfidenzintervalle betragen (Diagramm 1):

Low risk: Median 18 Monate (95% Konfidenzintervall 12 – 24 Monate)

High risk: Median 6 Monate (95% Konfidenzintervall 3 – 9 Monate).



**Diagramm 1:** Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben der zwei Risikogruppen.

### 3.4.3 Prognosescore für das Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben ergab sich der Prognosescore aus folgenden Summenscore-Werten (Tabelle 11):

Summenscore Gesamtüberleben	Risikogruppe	Anzahl der Patienten
0 - 0,5	low	85
1,0 - 1,5	intermediate	145
2,0 - 3,0	high	23

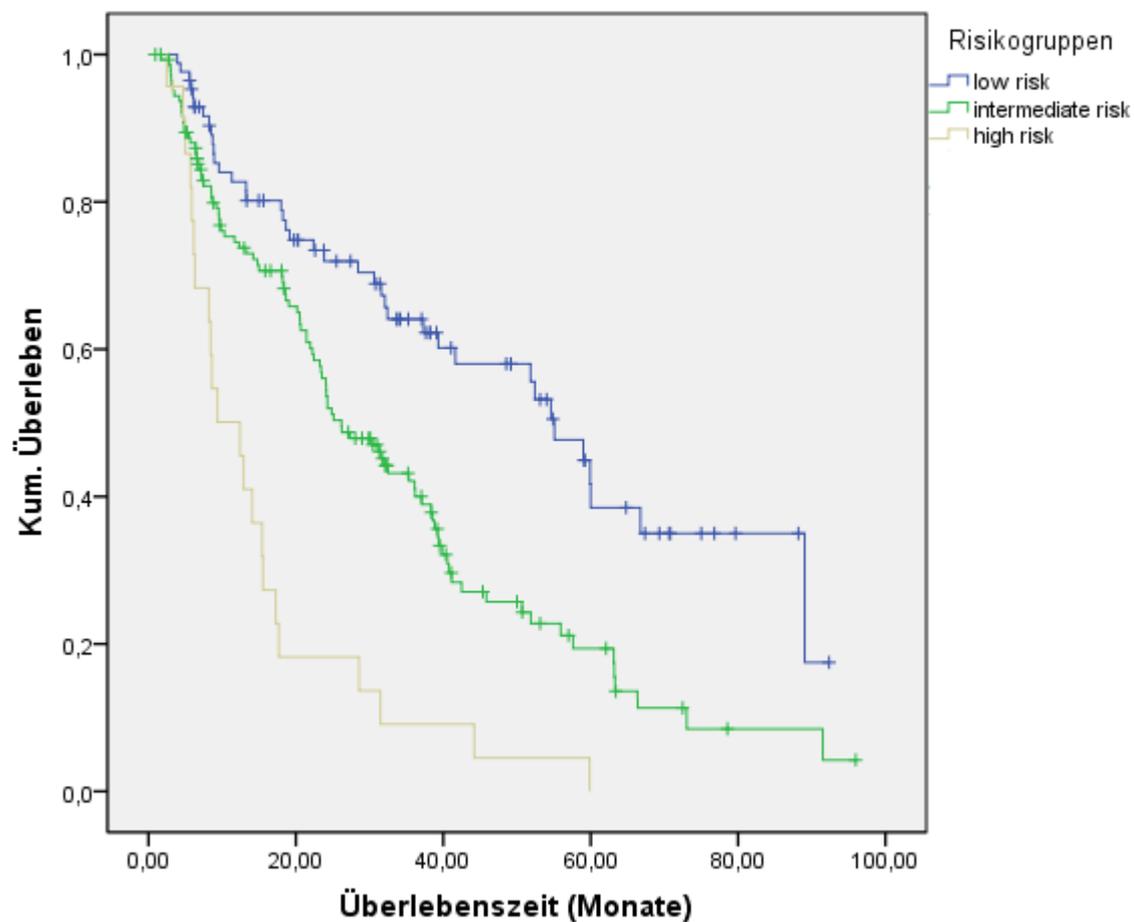
**Tabelle 11:** Risikogruppen für das Gesamtüberleben.

Der Prognosescore mit den drei Risikogruppen korrelierte hochsignifikant mit dem Gesamtüberleben ( $p < 0,001$ ), wobei sich für das mediane Gesamtüberleben der Gruppen und die 95% Konfidenzintervalle folgendes ergab (Diagramm 2):

Low risk: Median 55 Monate (95% Konfidenzintervall 46 – 64 Monate)

Intermediate risk: Median 26 Monate (95% Konfidenzintervall 22 – 32 Monate)

High risk: Median 12 Monate (95% Konfidenzintervall 7 – 18 Monate).



**Diagramm 2:** Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben der drei Risikogruppen.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

#### **4.1.1 Ergebnisse der multivariaten Analysen**

In dieser Arbeit erbrachten die multivariaten statistischen Analysen der potentiellen Prognosefaktoren von Patienten mit erstdiagnostiziertem PCNSL folgende Ergebnisse:

Weibliches Geschlecht ( $p = 0,003$ ), fehlende Glukokortikoid-Medikation bei Aufnahme in die Studie ( $p = 0,003$ ) und weniger als zwei Tumorkläsionen ( $p = 0,009$ ) erwiesen sich als hochsignifikante (definiert als  $p < 0,01$ ), günstige Prognosefaktoren für das Therapieansprechen der Patienten.

Das Fehlen kardiovaskulärer Vorerkrankungen war hochsignifikant mit dem progressionsfreien Überleben assoziiert ( $p = 0,007$ ).

Eine signifikante Korrelation in den multivariaten statistischen Analysen fand sich, wenn auch nicht so ausgeprägt wie bei den vorgenannten Variablen ( $0,05 > p \geq 0,01$ ), für weniger als zwei Tumorkläsionen, sowie ein KPS von  $\geq 70$  % für das progressionsfreie Überleben.

Ein Alter unter 60 Jahren ( $p = 0,007$ ) sowie ein KPS von  $\geq 70$  % korrelierten hochsignifikant mit einem besseren Gesamtüberleben ( $p < 0,001$ ).

Ein BMI von  $\leq 25$ , das Fehlen einer Nierenerkrankung und weniger als zwei Tumorkläsionen waren signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert ( $0,05 > p \geq 0,01$ ).

#### **4.1.2 Ergebnisse der Prognosescores**

Das Therapieansprechen (Patienten mit versus ohne Komplettremission nach Primärtherapie) korrelierte statistisch hochsignifikant mit den Prognosescores der drei Risikogruppen ( $p < 0,001$ ).

Bezüglich des progressionsfreien Überlebens ließen sich anhand der Punktwerte für die Risikofaktoren zwei verschiedene Risikogruppen abgrenzen. Der Versuch auch hier drei Risikogruppen zu bilden, zeigte für das mediane progressionsfreie Überleben keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit wenigen Risikofaktoren und der intermediären Risikogruppe, weshalb diese beiden Gruppen zu einer low-risk-Gruppe zusammengefasst wurden. Die zwei Risikogruppen (low risk und high risk) wiesen ein statistisch hochsignifikant unterschiedliches progressionsfreies Überleben auf ( $p < 0.001$ ).

Das Gesamtüberleben innerhalb der drei Risikogruppen (low, intermediate und high risk), die anhand des entwickelten prognostischen Scores definiert wurden, unterschied sich statistisch hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

## **4.2 Auswahl der Variablen**

Für die univariaten Analysen wurden Variablen ausgeschlossen, deren Fallzahl zu gering für eine valide statistische Testung war. Lediglich 12 Patienten hatten bei Aufnahme in die Studie eine Hepatitis, nur zwei Patienten hatten einen Aszites oder Pleuraerguss und vier Patienten hatten einen Diabetes insipidus. Diese Variablen wurden dementsprechend nicht in die multivariaten Analysen eingeschlossen.

In den uni- und multivariaten Analysen war die Variable Primärtherapieform (HD-MTX + Ifosfamid versus HD-MTX-Monotherapie) ein signifikanter Prädiktor für das Ansprechen. Hierbei war eine Kombinationstherapie aus HD-MTX und Ifosfamid mit einem signifikant besseren Ansprechen gegenüber einer HD-MTX-Monotherapie assoziiert. Es handelt sich hierbei jedoch um eine therapieassoziierte Variable, die für PCNSL-Patienten, die außerhalb der G-PCNSL-SG-1-Studie mit einem anderen Chemotherapieregime behandelt werden, nicht relevant ist. Da es ein wesentliches Ziel dieser Arbeit war, möglichst universell anwendbare und für den klinischen Alltag praktikable Prognosefaktoren zu etablieren, wurde diese Variable letztlich nicht bei der Erstellung des Prognosescores für das Therapieansprechen berücksichtigt. Des Weiteren fiel auf, dass weitere positive Prädiktoren für das Therapieansprechen (weibliches Geschlecht, keine Glukokortikoide bei Aufnahme in die Studie, weniger als zwei Tumorknoten) nicht in die multivariaten Analysen eingeschlossen wurden.

zwar bei Patienten, die eine HD-MTX-Monotherapie als Primärtherapie erhielten, signifikant mit dem Ansprechen korrelierten, jedoch bei denjenigen Patienten, die initial mit HD-MTX in Kombination mit Ifosfamid behandelt wurden, nicht signifikant mit einem besseren Therapieansprechen assoziiert waren. Dieses Ergebnis könnte entweder damit zusammenhängen, dass tatsächlich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Primärtherapieform und dem Therapieansprechen vorhanden war, oder eine statistische Signifikanz aufgrund der niedrigen Fallzahl von 125 Patienten und der daraus resultierenden zu geringen statistischen Power nicht detektierbar war.

### **4.3 Vergleich der G-PCNSL-SG-1-Studie mit Vorgängerstudien**

Die G-PCNSL-SG-1-Studie ist im Vergleich zu sämtlichen Vorgängerstudien (IELSG-, MSKCC- und Nottingham/Barcelona-Score; 29,31,30), die sich mit der Identifikation von prognostischen Faktoren für Ansprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei PCNSL-Patienten befasst haben, die einzige prospektive, randomisierte, multizentrische Phase III-Studie. Daneben ist sie mit insgesamt 551 eingeschlossenen Patienten die weltweit größte, bislang publizierte Therapiestudie zu PCNSL überhaupt. Da der Stichprobenumfang einen bedeutenden Einfluss auf die statistische Power hat, ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse dieser Arbeit eine im Vergleich zu den vorpublizierten Studien hohe Validität aufweisen.

Die G-PCNSL-SG-1-Studie ist weltweit die dritte randomisierte und erste Phase III-Studie zu PCNSL. Somit ist die vorliegende Arbeit auch die weltweit erste, aus der Prognosefaktoren und ein Prognosescore für das Therapieansprechen, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei PCNSL-Patienten anhand einer Phase III-Studie entwickelt wurden. Mit 75 teilnehmenden Institutionen, einschließlich Krankenhäusern der Grundversorgung, spiegelt die vorliegende Studie die Realität in der Versorgung von PCNSL-Patienten vermutlich besser wider als oligozentrische Phase II-Studien, in denen bei der Patientenauswahl eine Selektionsbias anzunehmen ist. Diese entsteht, wenn die Studienteilnehmer nicht zufällig aus der Population der PCNSL-Patienten ausgewählt werden und somit für die Zielpopulation nicht repräsentativ sind (41). In kleinen Phase II-Studien kommt es eher zu einer Selektionsbias als in großen, multizentrischen Phase III-Studien, weil in kleinen

uni- oder oligozentrischen Studien nur ein Bruchteil der Zielpopulation erfasst werden kann. Allein die geographische Entfernung zu einem Zentrum, in dem klinische Studien mit PCNSL-Patienten durchgeführt werden, ist ein limitierender Faktor für die Teilnahme an diesen (42). Die Auswahl der Patienten in PCNSL-Studien mit kleiner Teilnehmerzahl anhand des Alters ist ein weiterer Faktor, der zu einer Selektionsbias führen kann. Oft bleibt älteren Patienten eine aggressivere Therapie verwehrt aufgrund der Auffassung, sie tolerieren diese nicht oder profitieren weniger davon (42). Somit liegt der Altersdurchschnitt der Patienten in kleineren Phase II-Studien oft unter dem durchschnittlichen Alter PCNSL-Kranker. Diese Selektion findet in großen multizentrischen Studien mit teilnehmenden, kleineren Krankenhäusern und dem Ziel, möglichst viele Patienten zu rekrutieren, weniger statt. Der Altersmedian der PCNSL-Patienten der G-PCNSL-SG-1-Studie lag bei 63 Jahren, wobei 24 % der Patienten über 70 Jahre alt waren (32). Dies erklärt die höhere Mortalität und das schlechtere Patienten-Outcome verglichen mit Ergebnissen aus kleineren Phase II-Studien (29,30,31). Die G-PCNSL-SG-1-Studie repräsentiert die PCNSL-Zielpopulation somit besser als kleinere Studien.

Ein weiterer Vorteil der G-PCNSL-SG-1-Studie besteht in der durch die große Anzahl an teilnehmenden Zentren angemessenen kurzen Rekrutierungszeit der Studienpatienten, sowie der im Vergleich zu den genannten Vorgängerstudien langen medianen Follow-up-Zeit von 50 Monaten, wodurch die Gefahr von möglichen systematischen Fehlern wie in den Vorgängerstudien reduziert erscheint.

Die Vorgängerstudien zu PCNSL-Prognosefaktoren zeichnen sich im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit durch ihren retrospektiven Charakter, die heterogene Therapie der Studienpopulationen und die im Vergleich zu der G-PCNSL-SG-1-Studie eher geringen Fallzahlen aus (29,31,30).

#### **4.3.1 IELSG-Score**

An der retrospektiven IELSG-Studie nahmen insgesamt 378 PCNSL-Patienten aus 23 Zentren teil. Der Prognosescore, der aus dieser Studie entwickelt wurde, errechnet sich

aus folgenden fünf Variablen, die jeweils signifikant mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert waren:

- Alter über 60 Jahre
- ECOG über 1 (entspricht einem KPS unter 70)
- erhöhter Spiegel der Serum-LDH
- erhöhte Liquor-Proteinkonzentration
- Lokalisation des PCNSL in tiefen Gehirnregionen (tiefe Lokalisation war definiert als periventrikulär, Basalganglien, Hirnstamm und/oder Cerebellum).

Jeder Variable wurde bei Nicht-Vorhandensein der Wert 0 bzw. bei Vorhandensein der Wert 1 zugeschrieben. Die Summe ergibt einen Wert zwischen 0 und 5, wobei drei Risikogruppen (mit 0-1, 2-3 und 4-5 Punkten) mit signifikant unterschiedlichen 2-Jahres-Überlebensraten ( $80\% \pm 8\%$ ,  $48\% \pm 7\%$ ,  $15\% \pm 7\%$ ) gebildet werden konnten (29).

Abrey et al. kritisieren, dass nur bei 105 von 387 PCNSL-Patienten die kompletten Daten zu allen fünf Variablen zur Verfügung standen. Dadurch sei das Patientenkollektiv zu klein, um universell gültige, prognostisch relevante Faktoren zu determinieren. Auch das mediane Follow-up sei mit 24 Monaten kurz (31). Das Zwei-Jahres-Überleben der Patienten der IELSG-Studie betrug nur 37 %. Dies könnte zumindest teilweise damit zusammenhängen, dass historische Therapiestrategien zum Einsatz kamen, die aus heutiger Sicht als nicht mehr zeitgemäß anzusehen sind. Diese potentiellen Schwachstellen, sowie der retrospektive Charakter der IELSG-Studie könnten also zu einem systematischen Fehler bei der Identifizierung prognostischer Faktoren geführt haben.

Die drei Prognosefaktoren mit Ausnahme des Alters und des Allgemeinzustands, die in der IELSG-Studie identifiziert wurden, umfassen Daten, die nicht für jeden PCNSL-Patienten erfasst sind bzw. nur mit invasiver Diagnostik einschließlich einer Liquorpunktion verbunden sind. Somit ist der IELSG-Score nicht für alle PCNSL-Patienten anwendbar. In der nachfolgenden MSKCC-Studie konnten die drei Prognosefaktoren erhöhter Serum-LDH-Spiegel, erhöhte Liquor-Proteinkonzentration und Lokalisation des PCNSL in tiefen Gehirnregionen nicht verifiziert werden (31).

### **4.3.2 Nottingham/Barcelona-Score**

Der Nottingham/Barcelona-Score basiert auf Daten zweier klinischer Studien mit insgesamt 77 PCNSL-Patienten. Ein Alter über 60 Jahre, ein ECOG über 1 und multifokale oder meningeale Läsionen wurden in diesem Score als unabhängige Prognosefaktoren bei PCNSL identifiziert (30). Bei Vorhandensein wurde auch hier der jeweiligen Variable der Wert 1 zugeordnet und bei Nicht-Vorhandensein der Wert 0. Die Summe ergab einen Wert zwischen 0 und 3, wobei vier Risikogruppen gebildet werden konnten, die signifikant unterschiedliche mediane Überlebenszeiten hatten (0 Punkte: 55 Monate; 1 Punkt: 41 Monate; 2 Punkte: 32 Monate; 3 Punkte: 1 Monat). Die niedrige Patientenzahl der beiden Studien, aus denen der Nottingham/Barcelona-Score hergeleitet wurde, limitiert jedoch dessen Aussagekraft.

### **4.3.3 MSKCC-Score**

Im MSKCC–Prognosemodell für PCNSL-Patienten von Abrey et al., die auf einer monozentrischen Studie mit 338 Patienten aus diversen am MSKCC durchgeführten Studien basiert, waren Alter und Allgemeinzustand die einzigen Prognosefaktoren von den fünf Variablen der IELSG-Studie, die signifikant das Gesamtüberleben vorhersagen konnten (31). Die Lokalisation des Lymphoms, der Serum-LDH-Spiegel und die Liquor-Proteinkonzentration konnten als unabhängige Prognosefaktoren in dieser Studie nicht verifiziert werden. Das MSKCC-Prognosemodell teilt die PCNSL-Patienten in drei unterschiedliche Prognosegruppen ein:

1. Patienten unter 50 Jahre
2. Patienten über 50 Jahre mit einem KPS über 70
3. Patienten über 50 Jahre mit einem KPS unter 70.

Zwischen diesen Prognosegruppen konnten unabhängig von der Therapieform signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben (Gruppe 1: 5,2 Jahre; Gruppe 2: 2,1 Jahre; Gruppe 3: 0,9 Jahre) und beim Überleben ohne Therapieversagen (failure-free survival) nachgewiesen werden (31).

Als Vorteil dieses Prognosemodells gelten die Einfachheit und breite klinische Anwendbarkeit, da das Alter und der Allgemeinzustand der Patienten in der Regel leicht zugängliche Daten sind, die bei nahezu jedem PCNSL-Patienten routinemäßig erhoben werden.

Das MSKCC-Prognosemodell leidet jedoch unter dem langen Rekrutierungszeitraum der Studienpatienten von zwanzig Jahren (von 1983 bis 2003), während dessen große Fortschritte in der Therapie der PCNSL erzielt worden sind, die in diesem Prognosemodell unter Umständen nur ungenügend reflektiert wurden. Außerdem basiert der MSKCC-Prognosescore auf Daten aus einem einzigen Zentrum, so dass eine Selektionsbias mit einem verfälschten Patienten-Outcome nicht ausgeschlossen werden kann.

#### **4.3.4 G-PCNSL-SG-1-Score**

Die Risikoscores, die in dieser Arbeit entwickelt wurden, unterscheiden sich von den Scores anderer Studien zu prognostischen Modellen für PCNSL (IELSG-, Nottingham/Barcelona- und MSKCC- Studie)(29,31,30). In diesen Vorgängerstudien wurde für die Scores bei Vorhandensein der jeweiligen ungünstigen Risikofaktoren ein Punkt verteilt und am Ende eine Summe gebildet. In der vorliegenden Arbeit wurde die Stärke der statistischen Korrelation der Prognosefaktoren mit dem Überleben oder Therapieansprechen mittels Regressionsanalysen untersucht und als Maß für diese Korrelation Regressionskoeffizienten ermittelt (siehe Kapitel 2.5). Die Regressionskoeffizienten wiesen Werte zwischen 0 und 1 auf. Anstatt den ungünstigen Risikofaktoren in den Scores bei Vorhandensein den Wert 1 zuzuordnen, wurden die Risikofaktoren in unseren Scores je nach Rundung mit 0,5 oder 1 gewichtet und anschließend die Summe daraus gebildet. Der Vorteil dieser Herangehensweise ist es, dass die prognostischen Faktoren je nach Stärke der statistischen Korrelation mit dem Überleben oder Therapieansprechen exakter gewichtet werden können, wobei die Stärke der Wichtung (die Rundung auf 0,5) jedoch letztlich willkürlich festgelegt wurde.

#### 4.4 Kritik an der G-PCNSL-SG-1-Studie

In die G-PCNSL-SG-1-Studie wurden 551 Patienten eingeschlossen. Das PCNSL ist eine seltene Erkrankung. Um diese große Patientenzahl erreichen und eine randomisierte Phase III-Studie überhaupt durchführen zu können, war es notwendig, möglichst viele Zentren innerhalb Deutschlands für eine Teilnahme an der Studie zu gewinnen. Daher wurde durch die 75 Zentren, die letztlich an der Studie teilgenommen haben, auch das gesamte Versorgungsspektrum der deutschen Krankenhauslandschaft abgebildet. So waren neben großen Universitätskliniken auch zahlreiche kleinere Krankenhäuser der Grundversorgung an der Patientenrekrutierung für die G-PCNSL-SG-1-Studie beteiligt. Die Dokumentationsqualität litt unter der großen Anzahl an teilnehmenden Zentren und der langen Laufzeit der Studie. Beispielsweise konnte eine vergleichsweise hohe Anzahl an Patienten nicht ausgewertet werden, weil sie einen unbekanntem Status beim Therapieansprechen hatten (49 von 526 Patienten; 9%). Die Limitationen der G-PCNSL-SG-1-Studie können teilweise auch durch die insuffiziente Finanzierung erklärt werden. Die Studie wurde durch Forscher initiiert und ohne Mitwirken eines Auftragsforschungsunternehmens durchgeführt (32).

Auch hinsichtlich des Überlebens der Patienten könnten sich Unterschiede zwischen den Zentren ergeben haben. Korfel et al. haben beispielsweise in einer Studie mit 28 teilnehmenden Zentren gezeigt, dass das Überleben von PCNSL-Patienten signifikant von der Anzahl der behandelten Patienten und damit von der Erfahrung in der Behandlung von PCNSL der jeweiligen Klinik abhängt. Das mediane Überleben von PCNSL-Patienten war in den Kliniken mit mindestens vier behandelten Patienten signifikant länger als in den Kliniken mit einer geringeren Patientenzahl (31,5 vs. 9,5 Monate,  $p = 0,03$ ) (43). Das Alter und der Allgemeinzustand der Patienten als wichtigste Prognosefaktoren für das Überleben bei PCNSL unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Kliniken mit mindestens vier PCNSL-Patienten und solchen mit weniger behandelten Patienten, so dass ein diesbezüglicher systematischer Fehler, der das unterschiedliche Überleben zwischen den verschiedenen Zentren hätte erklären können, ausgeschlossen war.

Das Protokoll-Amendment mit dem Zusatz von sechs Zyklen Ifosfamid in der Primärtherapie für alle PCNSL-Patienten ab August 2006 erwies sich im Nachhinein als

nicht notwendig (32). Das Überleben der PCNSL-Patienten konnte durch den Zusatz von Ifosfamid in der Primärtherapie nicht verbessert werden. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Patienten, die nur HD-MTX als Primärtherapie erhielten und denen, die ab 2006 zusätzlich Ifosfamid erhielten, könnte jedoch eventuell durch die spätere Änderung der Primärchemotherapie verfälscht worden sein.

#### **4.5 Kritische Wertung der Prognosefaktoren**

Neben den bereits vorpublizierten Prognosefaktoren für PCNSL-Patienten (Alter und Allgemeinzustand) (29,30,31) wurden in dieser Arbeit zusätzliche prognostisch relevante Variablen für Ansprechen und Überleben identifiziert.

Für die Bildung der Summenscores zeigte sich für das Gesamtüberleben eine besondere Wichtigkeit bei Nierenvorerkrankungen. Dies kann dadurch erklärt werden, dass MTX zum größten Teil über die Niere ausgeschieden wird und Nierenfunktionsstörungen die Toxizität von MTX erheblich verstärken. Die prognostisch relevanten Variablen wurden kritisch auf Zusammenhänge mit eventuellen therapieassoziierten Ursachen untersucht. Hierbei zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen dem Bestehen einer renalen Vorerkrankung und einer Dosisreduktion von MTX. Somit ist ein besseres Gesamtüberleben bei PCNSL-Patienten ohne Nierenvorerkrankung eventuell auch dadurch bedingt, dass bei diesen die MTX-Dosis nicht reduziert werden musste. Eine MTX-Dosisreduktion kann in diesem Fall als eine sogenannte „intermediäre“ prognostische Variable angesehen werden, die sich indirekt auf das Überleben auswirkt. Die MTX-Dosis musste zudem signifikant häufiger bei Frauen als bei Männern reduziert werden. Ob eine MTX-Dosisreduktion erfolgte oder nicht, war abhängig von der GFR. Der Wert, unterhalb dessen eine Dosisreduktion erfolgte, lag sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen bei 100 ml/min. Die signifikant häufigere Dosisreduktion bei Frauen erklärt sich hier also eventuell dadurch, dass für Männer und Frauen der gleiche Cut-off-Wert für die GFR angewendet wurde, obwohl Frauen physiologisch eine etwas niedrigere GFR haben (44).

Für die Bildung der Summenscores zeigte sich für das Ansprechen eine besondere Wichtung durch das Geschlecht. Das weibliche Geschlecht als günstiger Prognosefaktor für das Therapieansprechen bei PCNSL ist eine neu identifizierte Variable, die in Vorpublikationen eventuell deshalb nicht gefunden wurde, weil die Fallzahl in Vorgängerstudien zu niedrig war oder die Studienpopulation zu heterogen war (29,30,31).

Anhand der Ergebnisse der multivariaten Analysen dieser Arbeit ist ersichtlich, dass die prognostischen Faktoren für das Überleben und Therapieansprechen der PCNSL-Patienten oftmals nicht identisch sind. Dieses sich von Vorgängerstudien (29,31) unterscheidende Ergebnis lässt sich eventuell damit begründen, dass die G-PCNSL-SG-1-Studie die bislang größte prospektive Therapiestudie zu PCNSL ist und feine Unterschiede im Überleben und Ansprechen aufgrund der großen statistischen Power entdeckt werden können. Andererseits könnte sich hier aber auch eine Schwäche der Studie aufzeigen: Vielleicht können durch die vielen Patienten mit unbekanntem Status beim Therapieansprechen nicht die gleichen Prognosefaktoren als statistisch signifikant erkannt werden wie beim Überleben.

Die universell akzeptierten Prognosefaktoren Alter und Allgemeinzustand (29,30,31) korrelierten in dieser Studie hochsignifikant mit dem Gesamtüberleben der Patienten, nicht aber mit dem Ansprechen auf die Primärtherapie mit HD-MTX. Andererseits zeigt sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen einem verbesserten Therapieansprechen und weiblichem Geschlecht, sowie dem Fehlen einer Glukokortikoid-Medikation bei Aufnahme in die Studie. Eine solche Korrelation zeigte sich jedoch weder für das Gesamtüberleben noch für das progressionsfreie Überleben. Lediglich eine Läsionszahl von unter zwei zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit allen drei untersuchten Zielgrößen Ansprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Künftige Studien sollten sich daher an Zielparametern orientieren, die für die jeweilige Fragestellung der Studie am relevantesten sind. Da hinsichtlich des Ansprechens und des progressionsfreien Überlebens bei PCNSL-Patienten in den letzten Jahren anhand der Daten aus diversen Phase II-Studien Fortschritte erkennbar sind, dürfte der wichtigste Zielparameter für zukünftige prospektive Studien das Gesamtüberleben sein.

## 4.6 Vorschlag für einen im klinischen Alltag praktikablen PCNSL-Prognosescore

Mithilfe folgender Tabellen kann eine einfache und im klinischen Alltag praktikable Einordnung der PCNSL-Patienten in die zwei bzw. drei Risikogruppen erfolgen.

### 4.6.1 Ansprechen auf MTX-Primärtherapie

Risikofaktor	günstig	Punktwert	ungünstig	Punktwert
Geschlecht	weiblich	0	männlich	1
Glukokortikoide bei Aufnahme	nein	0	ja	0,5
Anzahl der PCNSL-Läsionen	< 2	0	≥ 2	0,5

Bewertung:

0 – 0,5 Punkte = low risk

1 – 1,5 Punkte = intermediate risk

2 Punkte = high risk

**Tabelle 12:** Berechnung der Risikogruppen für das Ansprechen auf die MTX-Therapie.  
MTX: Methotrexat; PCNSL: Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems.

### 4.6.2 Progressionsfreies Überleben

Risikofaktor	günstig	Punktwert	ungünstig	Punktwert
KPS (in %)	≥ 70	0	< 70	0,5
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	nein	0	ja	0,5
Anzahl der PCNSL-Läsionen	< 2	0	≥ 2	0,5

Bewertung:

0 – 0,5 Punkte = low risk

1 – 1,5 Punkte = high risk

**Tabelle 13:** Berechnung der Risikogruppen für das progressionsfreie Überleben.

KPS: Allgemeinzustand nach Karnofsky; PCNSL: Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems.

### 4.6.3 Gesamtüberleben

Risikofaktor	günstig	Punktwert	ungünstig	Punktwert
Alter (in Jahren)	< 60	0	≥ 60	0,5
KPS (in %)	≥ 70	0	< 70	0,5
BMI (in kg/m <sup>2</sup> )	≤ 25	0	> 25	0,5
Nierenvorerkrankungen	nein	0	ja	1
Anzahl der PCNSL-Läsionen	< 2	0	≥ 2	0,5

Bewertung:

0 – 0,5 Punkte = low risk

1 – 1,5 Punkte = intermediate risk

2 – 3 Punkte = high risk

**Tabelle 14:** Berechnung der Risikogruppen für das Gesamtüberleben.

KPS: Allgemeinzustand nach Karnofsky; BMI: Body-Mass-Index; PCNSL: Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems.

## 4.7 Konsequenzen der Ergebnisse für zukünftige Studien

Die Entwicklung von Prognosefaktoren und eines prognostischen Scores ermöglicht die Identifikation von Risikogruppen innerhalb der PCNSL-Patienten.

Hieraus ergibt sich eine praktische Relevanz für die zukünftige Behandlung von PCNSL-Patienten innerhalb und außerhalb von Studien, sowie für die Konzipierung zukünftiger prospektiver Studien. So könnte das Design zukünftiger PCNSL-Therapiestudien je nach Risikoprofil stratifizierte Therapieansätze verfolgen. Als Konsequenz könnte in Zukunft eine zunehmend individualisierte Behandlung des PCNSL realisierbar sein. Auch außerhalb von Studien könnten individualisierte Therapiestrategien anhand des Risikoprofils der PCNSL-Patienten verfolgt werden. Welche Patientengruppen von welcher Therapie am meisten profitieren, könnte in zukünftigen Studien untersucht werden.

Neben der Entwicklung und klinisch-praktischen Anwendung von klinischen Prognosefaktoren dürfte in Zukunft die Etablierung von biologischen Prognosefaktoren

für die risikoadaptierte Behandlung des PCNSL eine zunehmend größere Rolle einnehmen. Der Zusammenhang zwischen der Proteinexpression verschiedener Gene von PCNSL und dem klinischen Verlauf der Patienten ist bisher nur in kleineren Studien mit geringen Patientenkollektiven untersucht worden. Braaten et al. und Lin et al. fanden in Studien mit 33 bzw. 51 PCNSL-Patienten eine Korrelation zwischen der BCL-6-Expression von PCNSL und einem besseren Gesamtüberleben (45,46). Im Gegensatz dazu fanden Chang et al. eine Korrelation zwischen der BCL-6-Expression von PCNSL und einem schlechteren Gesamtüberleben der Patienten. Allerdings handelt es sich um eine retrospektive Studie mit lediglich 14 PCNSL-Patienten, dessen Aussagekraft wegen des sehr kleinen Patientenkollektivs gering ist (47). Ein Zusammenhang der Expression anderer Proteine wie Hypoxie-induzierbarem Faktor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), BCL-2, CD10 und MUM-1 durch PCNSL und der Prognose der Patienten wurde in mehreren Studien untersucht. Für diese biologischen Marker zeigte sich jedoch keine signifikante Assoziation zwischen der Expression der Proteine und der Prognose der PCNSL-Patienten (45,46,47,48,49).

In der vorliegenden Arbeit konnten weltweit erstmals klinisch-prognostische Marker für PCNSL-Patienten anhand einer multizentrischen, randomisierten Phase III-Studie etabliert werden. Die Bestätigung der gefundenen Prognosefaktoren anhand weiterer derartiger Studien wäre wünschenswert, wird aber durch die Seltenheit der Erkrankung erschwert. Die Anwendung der in dieser Arbeit gefundenen klinischen Prognosefaktoren, ggf. in Verbindung mit noch zu etablierenden universell akzeptierten Biomarkern, könnte zukünftig zu einer risikoadaptierten und individualisierten Behandlung von PCNSL-Patienten innerhalb und außerhalb klinischer Studien entscheidend beitragen.

## 5 Zusammenfassung

Primäre ZNS-Lymphome sind eine seltene Sonderform der B-Zell-NHL, die sich bei Erstdiagnose ausschließlich im ZNS manifestieren und histologisch überwiegend dem diffusen großzelligen Typ zuzurechnen sind. Die Pathogenese von PCNSL ist weitgehend unbekannt. Die Inzidenz der PCNSL hat in den letzten Jahrzehnten auch bei immunkompetenten Patienten stetig zugenommen. Eine Standardtherapie ist noch nicht etabliert. Prinzipiell können in der Primärtherapie Ganzhirnbestrahlung und Chemotherapie, die in der Regel HD-MTX-basiert ist, alleine oder in Kombination zur Anwendung kommen.

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene prognostische Risikofaktoren für Ansprechen sowie progressionsfreies und Gesamtüberleben anhand der Daten einer prospektiven, multizentrischen Phase III-Studie mit 551 Patienten (G-PCNSL-SG-1-Studie) bei immunkompetenten Patienten mit neu diagnostiziertem PCNSL analysiert. In der G-PCNSL-SG-1-Studie bestand die Primärtherapie entweder aus HD-MTX oder HD-MTX in Kombination mit Ifosfamid. Patienten mit CR wurden nach Randomisierung entweder sofort oder erst im Rezidiv einer Ganzhirnbestrahlung unterzogen. Patienten ohne CR wurden randomisiert entweder mit Ganzhirnbestrahlung oder Hochdosis-Cytarabin behandelt. Aus den klinischen Prognosefaktoren, die sich in multivariaten statistischen Analysen als unabhängige prädiktive Variablen für Ansprechen sowie progressionsfreies und Gesamtüberleben herausstellten, wurden im klinischen Alltag anwendbare einfache Prognosescores und Risikogruppen („low“, „intermediate“ und „high risk“) erstellt, deren prognostische Bedeutung mit statistischen Tests bestätigt werden konnte.

Die universell akzeptierten klinischen Prognosefaktoren Alter und der KPS, konnten als unabhängige Prädiktoren für das Gesamtüberleben bestätigt werden. Daneben wurden zahlreiche noch nicht vorpublizierte prognostische Faktoren für Ansprechen und Überleben etabliert. Die Anzahl der PCNSL-Läsionen konnte als Prognosefaktor für das Ansprechen, progressionsfreie und Gesamtüberleben ausgemacht werden. Weibliches Geschlecht und der Verzicht auf Glukokortikoide bei Aufnahme zeigten sich als unabhängige Prognosefaktoren für ein besseres Therapieansprechen. Kardiale Vorerkrankungen und ein niedriger KPS wurden als unabhängige prognostische

Faktoren für ein schlechteres progressionsfreies Überleben eingeführt. Ein hoher BMI und das Vorhandensein einer Nierenvorerkrankung konnten als Prognosefaktoren für ein schlechteres Gesamtüberleben etabliert werden.

Die in dieser Arbeit gefundenen prognostischen Faktoren könnten in Verbindung mit dem neu entwickelten und klinisch einfach anwendbaren Prognosescore in Zukunft sowohl innerhalb als auch außerhalb von klinischen Studien eine individuellere Therapie des PCNSL ermöglichen.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Batchelor TT, Loeffler JS. Primary CNS Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:1281-1288.
- 2 Eichler AF, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma: presentation, diagnosis and staging. *Neurosurgical Focus* 2006;21(5):E15.
- 3 Batara JF, Grossman SA. Primary central nervous system lymphomas. *Current Opinion in Neurology* 2003;16:671-675.
- 4 Jahnke K, Thiel E. Treatment options for central nervous system lymphomas in immunocompetent patients. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2009;9:1497-1509.
- 5 Coté TR, Manns A, Hardy CR, Yellin FJ, Hartge P. AIDS/Cancer Study Group: Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of the National Cancer Institute* 1996;88:675-679.
- 6 Bayraktar S, Bayraktar UD, Ramos JC, Stefanovic A, Lossos IS. Primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors. *Journal of Neuro-Oncology* 2011;101(2):257-265.
- 7 Schlegel U, Schmidt-Wolf IGH, Deckert M. Primary CNS lymphoma: clinical presentation, pathological classification, molecular pathogenesis and treatment. *Journal of the Neurological Sciences* 2000;181:1-12.
- 8 Herrlinger U, Schabet M, Bitzer M, Petersen D, Krauseneck P. Primary central nervous system lymphoma: From clinical presentation to diagnosis. *Journal of Neuro-Oncology* 1999;43:219-226.
- 9 Braus DF, Schwechheimer K, Müller-Hermelink HK, Schwarzkopf G, Volk B, Mundinger F. Primary cerebral malignant non-Hodgkin's lymphomas: a retrospective clinical study. *Journal of Neurology* 1992;239:117-124.

10 Hong JT, Chae JB, Lee JY, Kim JG, Yoon YH. Ocular involvement in patients with primary CNS lymphoma. *Journal of Neuro-oncology* 2011;102(1):139-145.

11 Jahnke K. Neue Erkenntnisse zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie von primären Lymphomen des zentralen Nervensystems bei immunkompetenten Patienten. Habilitationsschrift 2009.

12 Corboy JR, Garl PJ, Kleinschmidt-DeMasters BK. Human herpesvirus 8 DNA in CNS lymphomas from patients with and without AIDS. *Neurology* 1998;50:335-340.

13 Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJM et al. Report of an International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:5034-5043.

14 Panageas KS, Elkin EB, DeAngelis LM, Ben-Porat L, Abrey LE. Trends in Survival from Primary Central Nervous System Lymphoma, 1975-1999: A Population-Based Analysis. *Cancer* 2005;104:2466-2472.

15 Mead GM, Bleehen NM, Gregor A et al. A Medical Research Council Randomized Trial in Patients with Primary Cerebral Non-Hodgkin Lymphoma: Cerebral Radiotherapy with and without Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone Chemotherapy. *Cancer* 2000;89(6):1359-1370.

16 Schultz CJ, Bovi J. Current management of primary central nervous system lymphoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010;76(3):666-678.

17 Herrlinger U, Schabet M, Eichhorn M et al. Prolonged corticosteroid induced remission in primary central nervous system lymphoma: report of a case and review of the literature. *European Neurology* 1996;36:241-243.

- 18 DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphomas. Current treatment options in oncology 2001;2:309-318.
- 19 Deckert M, Engert A, Brück W et al. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. Leukemia 2011;25:1797-1807.
- 20 Jahnke K, Korfel A, Martus P et al. High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. Annals of Oncology 2005;16:445-449.
- 21 DeAngelis LM, Hormigo A. Treatment of primary central nervous system lymphoma. Seminars in Oncology 2004;31(5):684-692.
- 22 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. Journal of Clinical Oncology 2002;20:4643-4648.
- 23 Motomura K, Natsume A, Fujii M, Ito M, Momota H, Wakabayashi T. Long-term survival in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma treated with dexamethasone, etoposide, ifosfamide and carboplatin chemotherapy and whole-brain radiation therapy. Leukemia & Lymphoma 2011;52(11):2037-2038.
- 24 Sierra del Rio M, Rousseau A, Soussain C, Ricard D, Hoang-Xuan K. Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. The Oncologist 2009;14(5):526-539.
- 25 Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom, DeAngelis LM, Abrey LE. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2006;24:4570-4574.

26 Gerstner ER, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. *Archives of Neurology* 2010;67(3):291-297.

27 Corry J, Smith JG, Wirth A, Quong G, Liew KH. Primary central nervous system lymphoma: Age and performance status are more important than the treatment modality. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1998;41:615-620.

28 Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: The next step. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18:3144-3150.

29 Ferreri AJM, Blay JY, Reni M et al. Prognostic Scoring System for Primary CNS Lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21:266-272.

30 Bessell EM, Graus F, Lopez-Guillermo A et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the CNS treated with CHOD/BVAM or BVAM chemotherapy before radiotherapy: Long-term survival and prognostic factors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2004;59:501-508.

31 Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS et al. Primary Central Nervous System Lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Prognostic Model. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:5711-5715.

32 Thiel E, Korfel A, Martus P et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncology* 2010;11:1036–1047.

33 A Predictive Model for aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *The New England Journal of Medicine* 1993;329:987-994.

- 34 Karnofsky DA, Abelmann WH, Graver LF, Burchenal JF. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of cancer. *Cancer* 1948;1:634–656.
- 35 Bühl A, Zöfel P. SPSS 11: Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. München: Pearson Studium 2003:239-241.
- 36 Kaplan GL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* 1958;53:457-481.
- 37 Long JS. Regression Models for Categorical and Limited Dependant Variables. Advanced Quantitative Techniques in the Social Sciences. 1st ed. California, USA: Sage Publications, 1997:34-84.
- 38 Empirische Sozialforschung der Universität Bamberg. [http://www.uni-bamberg.de/fileadmin/uni/fakultaeten/sowi\\_lehrstuehle/empirische\\_sozialforschung/pdf/bambergerbeitraege/Log-Reg-BBES.pdf](http://www.uni-bamberg.de/fileadmin/uni/fakultaeten/sowi_lehrstuehle/empirische_sozialforschung/pdf/bambergerbeitraege/Log-Reg-BBES.pdf). Abrufdatum: 01.10.2011.
- 39 Cox DR, Meier P. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society* 1972;34:187-220.
- 40 Andreß HJ. Glossar zur Datenerhebung und statistischen Analyse. <http://psydok.sulb.uni-saarland.de/volltexte/2004/268/html/node100.html>. Abrufdatum: 01.10.2011.
- 41 Hammer GP, Prel J-B, Blettner M. Vermeidung verzerrter Ergebnisse in Beobachtungsstudien. *Deutsches Ärzteblatt* 2009;106(41):664-668.
- 42 Abrey LE, Panageas KS. Identifying and addressing barriers to the delivery of optimal therapy for primary central nervous system lymphoma in the broader community. *Leukemia & Lymphoma* 2006;47(12):2449–2452.

43 Korfel A, Martus P, Nowrouzian MR et al. Response to chemotherapy and treating institution predict survival in primary central nervous system lymphoma. *British Journal of Haematology* 2004;128:177-183.

44 Tent H, Lely AT, Toering TJ et al. Donor Kidney Adapts to Body Dimensions of Recipient: No Influence of Donor Gender on Renal Function After Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2011;11:2173–2180.

45 Braaten KM, Betensky RA, de Leval L et al. BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma. *Clinical Cancer Research* 2003;9(3):1063-1069.

46 Lin CH, Kuo KT, Chuang SS et al. Comparison of the expression and prognostic significance of differentiation markers between diffuse large B-cell lymphoma of central nervous system origin and peripheral nodal origin. *Clinical Cancer Research* 2006;12:1152-1156.

47 Chang CC, Kampalath B, Schultz C et al. Expression of p53, c-Myc, or Bcl-6 suggests a poor prognosis in primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma among immunocompetent individuals. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2003;127:208-212.

48 Kim JA, Kim SJ, Do IG et al. Hypoxia-associated protein expression in primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma: does it predict prognosis? *Leukemia & Lymphoma* 2011;52(2):205-213.

49 Camilleri-Broët S, Crinière E, Broët P et al. A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood* 2006;107:190-196.

## Danksagung

Meinem Betreuer, Herrn PD Dr. Kristoph Jahnke, bin ich zu besonderem Dank verpflichtet – für die Überlassung des interessanten Themas und die stets motivierende Unterstützung bei dieser Arbeit. Jederzeit war er geduldig und freundlich bereit Ratschläge zu geben und mir bei der Planung und Auswertung dieser Arbeit beiseite zu stehen.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Martus für die Hilfe und Beratung bei der statistischen Auswertung der Studie.

Frau PD Dr. Agnieszka Korfel danke ich für wertvolle Hinweise und Ratschläge, die stets hilfreich waren und mich bei diesem Projekt weitergeführt haben.

Vielen Dank an alle, die an dieser Studie mitgewirkt haben.

Danke an Tim für die gute und freundschaftliche Zusammenarbeit im Rahmen der Studie. Die gemeinsame Lösungssuche bei Schwierigkeiten hat das Arbeiten an diesem Projekt sehr erleichtert und maßgeblich weitergebracht.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei Vita und Tobias für Rat und Hilfe bei technischen Fragen, wodurch die Fertigstellung dieser Dissertation unendlich erleichtert wurde.

Ein herzlicher Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester, die mir mein Medizinstudium ermöglicht haben und mich während der Promotion immer unterstützt und motiviert haben.

## **Erklärung**

„Ich, Suvi Lokka, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Prognostische Faktoren und Prognosescorere für Therapieansprechen und Überleben bei Patienten mit primären Lymphomen des zentralen Nervensystems selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

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

## Publikationsliste

Jahnke K, Korfel A, Martus P, Lokka S, Moehle R, Griesinger F, Rauch M, Roeth A, Hertenstein B, Fischer T, Hundberger T, Mergenthaler H, Leithäuser M, Birnbaum T, Herrlinger U, Schubert J, Florschütz A, Fischer L, Weller M, Thiel E.

Prognostic factors for response and survival in primary central nervous system lymphoma (PCNSL) from a randomized phase III trial (G-PCNSL-SG-1).

American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2011.

Jahnke K, Martus P, Lokka S, Mohle R, Griesinger F, Rauch M, Roth A, Hertenstein B, Fischer T, Hundberger T, Mergenthaler H-G, Leithauser M, Birnbaum T, Herrlinger U, Schubert J, Florschütz A, Fischer L, Weller M, Thiel E, Korfel A.

Prognostic factors and score for response and survival in primary central nervous system lymphoma from a randomized phase III trial.

Onkologie 2011;34(suppl 6):1–305.