

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

DISSERTATION

**Hochdosismethotrexat-basierte Polychemotherapie gefolgt von zwei
verschiedenen Konsolidierungen bei jüngeren Patienten mit primärem
ZNS-Lymphom: Ein „head-to-head“ Vergleich**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Caroline Rieger

aus Berlin

Datum der Promotion: 07.12.2018

Für meine Familie

INHALTSVERZEICHNIS

<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	<u>1</u>
<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>2</u>
<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>3</u>
<u>SUMMARY</u>	<u>4</u>
<u>1. EINLEITUNG</u>	<u>5</u>
1.1. PRIMÄRE ZNS-LYMPHOME	5
1.1.1. DEFINITION	5
1.1.2. EPIDEMIOLOGIE	5
1.1.3. DIAGNOSESTELLUNG	6
1.1.3.1. Klinik	6
1.1.3.2. Bildgebung	6
1.1.3.3. Pathologische Diagnostik	7
1.1.3.4. Weitere Diagnostik	7
1.1.3.5. Differentialdiagnosen	8
1.1.4. PROGNOSEFAKTOREN	8
1.2. THERAPIE DER PZNSL: STAND DER FORSCHUNG	9
1.2.1. STELLENWERT DER STRAHLENTHERAPIE	10
1.2.2. SYSTEMISCHE CHEMOTHERAPIE	10
1.2.3. STELLENWERT DER INTRATHEKALEN THERAPIE	12
1.2.4. AKTUELLES KONZEPT: INDUKTION GEFOLGT VON KONSOLIDIERUNG	13
1.3. RELEVANZ	17
<u>2. ZIELSETZUNG</u>	<u>17</u>
<u>3. MATERIAL UND METHODE</u>	<u>18</u>
3.1. PATIENTENKOLLEKTIV	18
3.2. THERAPIEPROTOKOLLE	19
3.2.1. INDUKTION	19
3.2.2. KONSOLIDIERUNG IN GRUPPE A	19
3.2.3. KONSOLIDIERUNG IN GRUPPE B	20
3.3. DIAGNOSTIK UND REMISSIONSKONTROLLE	21

3.4. THERAPIESICHERHEIT	24
3.5. STATISTISCHE METHODEN	25
<u>4. ERGEBNISSE</u>	<u>27</u>
4.1. PATIENTENCHARAKTERISTIKA	27
4.2. THERAPIE DES PZNSL	28
4.2.1. THERAPIEVERLAUF UND ANSPRECHEN I (ITT)	28
4.2.1.1. Ansprechen auf die Induktionstherapie	28
4.2.1.2. Ansprechen auf die Konsolidierungstherapie (ITT)	31
4.2.1.3. Gesamtüberleben (ITT)	32
4.2.1.4. Progressionsfreies Überleben (ITT)	33
4.2.2. THERAPIEANSPRECHEN II (AS TREATED)	34
4.2.2.1. Ansprechen auf die Konsolidierungstherapie (as treated)	34
4.2.2.2. Gesamtüberleben (as treated)	35
4.2.2.3. Progressionsfreies Überleben (as treated)	36
4.3. NACHBEOBACHTUNG	38
4.3.1. FOLLOW-UP-ZEIT	38
4.3.2. REMISSIONSSTAND IM FOLLOW-UP	38
4.3.3. PERFORMANCESTATUS BEIM FOLLOW-UP	39
4.4. TOXIZITÄT	40
4.4.1. INDUKTIONSTHERAPIE GRUPPE A UND B	40
4.4.2. KONSOLIDIERUNGSTHERAPIE GRUPPE A (ITT)	41
4.4.3. KONSOLIDIERUNGSTHERAPIE GRUPPE B (ITT)	41
4.4.4. KONSOLIDIERUNGSTHERAPIE GRUPPE A UND B (AS TREATED)	42
4.5. TODESURSACHEN	43
<u>5. DISKUSSION</u>	<u>46</u>
5.1. AUSWAHL DER PATIENTEN	46
5.2. ZUSAMMENSETZUNG DER THERAPIEPROTOKOLLE	48
5.3. BEURTEILUNG DER THERAPIE UND DES ANSPRECHENS	49
5.4. BEURTEILUNG DER TOXIZITÄT	50
5.5. EINSCHRÄNKUNGEN	52
5.6. FAZIT UND AUSBLICK	53
<u>A. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>55</u>
<u>B. LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>58</u>

<u>C.</u>	<u>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</u>	<u>68</u>
<u>D.</u>	<u>LEBENS LAUF</u>	<u>69</u>
<u>E.</u>	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>70</u>

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prognosegruppen MSKCC	8
Tabelle 2: Ausgewählte Studien mit Induktion gefolgt von Konsolidierung	15
Tabelle 3: Induktionstherapie.....	19
Tabelle 4: Konsolidierungstherapie Gruppe A	20
Tabelle 5: Konsolidierungstherapie Gruppe B	21
Tabelle 6: IPCG-Kriterien zur Remissionskontrolle.....	23
Tabelle 7: CTC G 3 und 4.....	24
Tabelle 8: Patientencharakteristika.....	27
Tabelle 9: Therapieansprechen aller Patienten nach drei Induktionszyklen	31
Tabelle 10: Endansprechen der Gruppen A und B (ITT)	32
Tabelle 11: Ansprechen nach der Konsolidierung (as treated)	35
Tabelle 12: 1-Jahres-OS und 2-Jahres-PFS (ITT und as treated)	37
Tabelle 13: Remissionszustand bei letztem Follow-Up (ITT).....	38
Tabelle 14: Remissionszustand bei letztem Follow-Up (as treated)	39
Tabelle 15: Performancestatus bei letztem Follow-Up (ITT).....	39
Tabelle 16: Performancestatus bei letztem Follow-Up (as treated)	40
Tabelle 17: Toxizität CTC G 3 + 4 während der Induktion	41
Tabelle 18: Toxizität CTC G 3 + 4 während der Konsolidierung (ITT)	42
Tabelle 19: Toxizität CTC G 3 + 4 während der Konsolidierung (as treated).....	43
Tabelle 20: Todesursachen	45

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PZNSL im cMRT (Quelle: eigenes Bildmaterial)	7
Abbildung 2: Therapieverlauf	30
Abbildung 3: Gesamtüberleben (ITT)	33
Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben (ITT)	34
Abbildung 5: Gesamtüberleben (as treated)	36
Abbildung 6: Progressionsfreies Überleben (as treated)	37

Zusammenfassung

Als Standardbehandlung bei jüngeren Patienten mit primärem Lymphom des zentralen Nervensystems (PZNSL) wird heutzutage das Konzept der Konsolidierung einer initialen Hochdosis Methotrexat (HD-MTX)-basierten Induktionstherapie mit einer Radiotherapie, einer nicht kreuzresistenten konventionellen Chemotherapie und/oder einer Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (HD-ASCT) angesehen. Allerdings ist bisher weder für eine optimale Induktion noch Konsolidierung ein Standardtherapieregime etabliert worden.

Für die vorliegende Analyse wurden prospektiv 80 immunkompetente Patienten ≤ 65 Jahre mit neudiagnostiziertem PZNSL an drei Kliniken (Universitätsklinikum Bochum, Bonn und Berlin) beobachtet. Die Patienten wurden routinemäßig mit einer Induktion aus Rituximab/HD-MTX/Ifosfamid behandelt und erhielten anschließend in Bochum und Bonn (im Weiteren als Gruppe A bezeichnet) eine konventionelle systemische und intensive intracerebroventrikuläre (i. c. v.) Chemotherapie, während Patienten in Berlin (im Weiteren als Gruppe B bezeichnet) eine HD-ASCT bekamen. Es wurden prätherapeutische Charakteristika, Ansprechen, Toxizität Grad (G) 3–4 entsprechend den allgemeinen Toxizitätskriterien (CTC) und Outcome analysiert.

Insgesamt waren 43 Patienten in Gruppe A und 37 in Gruppe B. Es fanden sich zwischen den beiden Therapiegruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich prätherapeutischer Charakteristika. Die Ansprechraten (ORR), das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich: ORR 82 vs. 73 % ($p = 0,808$), 2-Jahres-PFS 62 vs. 56,8 % ($p = 0,090$), 2-Jahres OS 77,3 vs. 64,4 % ($p = 0,490$). Die akute CTC G 3–4 Toxizität war in beiden Gruppen vertretbar, wobei in Gruppe B während der Induktion signifikant mehr Nierenfunktionsstörungen: 19 vs. 2 % ($p = 0,014$) und in der Konsolidierungsphase signifikant mehr Infektionen: 15 vs. 6 % ($p = 0,02$) und Mukositis/Stomatitis: 11 vs. 0 % ($p < 0,001$) auftraten.

Insgesamt hat sich das Behandlungsprotokoll mit der jeweiligen Konsolidierung als effektiv und tolerabel erwiesen. Mehr Toxizität und ein Trend zu schlechterem Outcome in Gruppe B könnte mit dem höheren (statistisch nicht signifikanten) Anteil von Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren in dieser Gruppe zusammen hängen.

Summary

The concept of high-dose methotrexate (HD-MTX) based induction therapy that is followed by a consolidation either consisting of radiotherapy, a non-cross resistant conventional chemotherapy or a high dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (HD-ASCT) is nowadays the standard therapy for younger patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL). However, neither standard induction nor consolidation has been established to date.

For this analysis, 80 immunocompetent patients ≤ 65 years with newly diagnosed PCNSL at three clinics (university hospitals Bochum, Bonn and Berlin) have been prospectively observed. All patients were routinely treated with an induction consisting of rituximab/HD-MTX/ifosfamide. For consolidation, patients in Bochum and Bonn (in the following referred to as group A) received a conventional systemic and an intensive intraventricular chemotherapy while patients in Berlin (in the following referred to as group B) received a HD-ASCT. Pretherapeutic characteristics, response rates, toxicity grade 3–4 according to common toxicity criteria (CTC) and outcome were analysed.

Altogether there were 43 patients in group A and 37 in group B. Regarding pretherapeutic characteristics no significant differences have been found between the two groups. Overall response rate (ORR), progression free survival (PFS) and overall survival (OS) did not differ significantly: ORR was 82 vs. 73 % ($p = 0.808$), 2-year-PFS 62 vs. 56.8 % ($p = 0,090$), and 2-year-OS 77.3 vs. 64.4 %, respectively ($p = 0.490$). Acute toxicity CTC grade 3–4 was tolerable in both groups. Significantly more renal insufficiency was seen during the induction in group B: 19 vs. 2 % ($p = 0.014$) and also significantly more infections: 15 vs. 6 % ($p = 0.02$) and mucositis/stomatitis 11 vs. 0 % ($p < 0,001$) during the consolidation.

Overall, both treatment protocols with their respective consolidation proved to be effective and tolerable. The higher toxicity and the trend towards worse outcome in group B could have been due to the greater proportion of patients with unfavourable prognostic factors within this group.

1. Einleitung

1.1. Primäre ZNS-Lymphome

1.1.1. Definition

Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL) sind aggressive extranodale Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), die sich bei Diagnosestellung in ihrer Ausdehnung auf das Gehirnparenchym, die Meningen, den Liquorraum und das Rückenmark beschränken. Auch zusätzlicher okulärer (vitroretinaler) Befall ist möglich. Eine Sonderform des PZNSL ist ein isoliertes vitroretinales Lymphom.

1.1.2. Epidemiologie

PZNSL stellen mit zwei bis drei Prozent aller primären intrakraniellen Tumoren und bis zu drei Prozent aller NHL eine sehr seltene Tumor-Entität dar (Kluin et al., 2008). Die Inzidenz lag zwischen 1980–2008 bei 0,47/100.000 (Villano et al., 2011) und zwischen 2008 und 2012 in den USA bei 0,44/100.000 Personen (Ostrom et al., 2015). Nach einer Phase steigender Inzidenz wird seit Mitte der 1990er Jahre insgesamt eher ein Rückgang der Neuerkrankungen verzeichnet, der zum großen Teil auf niedrigeren Erkrankungszahlen bei jüngeren Männern beruht (O'Neill et al., 2013). Bei Erwachsenen höheren Lebensalters (> 65 Jahre) wird hingegen weiterhin eine steigende Inzidenz während der letzten Jahrzehnte beobachtet (ebd.). Ein möglicher Erklärungsansatz für die sinkende Gesamtinzidenz ist die verbesserte antivirale HIV-Therapie, die jedoch keine Erklärung für die steigende Inzidenz unter älteren Patienten bietet (ebd.).

1.1.3. Diagnosestellung

1.1.3.1. Klinik

Über der Hälfte der Patienten zeigen neurokognitive Defizite, seltener sind fokale neurologische Symptome, eine Hirnnervensymptomatik oder Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks wie Kopfschmerzen und Übelkeit (Korfel und Schlegel, 2013).

1.1.3.2. Bildgebung

Wenn keine Kontraindikationen (z. B. Herzschrittmacher, Cochlea-Implantat, Kardio-Defibrillator) vorliegen, ist eine kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) mit Kontrastmittel (KM) die diagnostische Bildgebung erster Wahl (Abb. 1). Wenn eine cMRT nicht möglich ist, kann eine kraniale Computertomographie (cCT) durchgeführt werden. Typischerweise findet man in supratentoriellen Gehirnabschnitten eine meist solitäre Raumforderung (seltener mehrere Raumforderungen), die periventrikulär, im Balken oder in den Basalganglien lokalisiert ist und eine starke, relativ homogene KM-Aufnahme und – gemessen an der Größe der Raumforderung – relativ wenig Umgebungsödem zeigt.

A)

B)

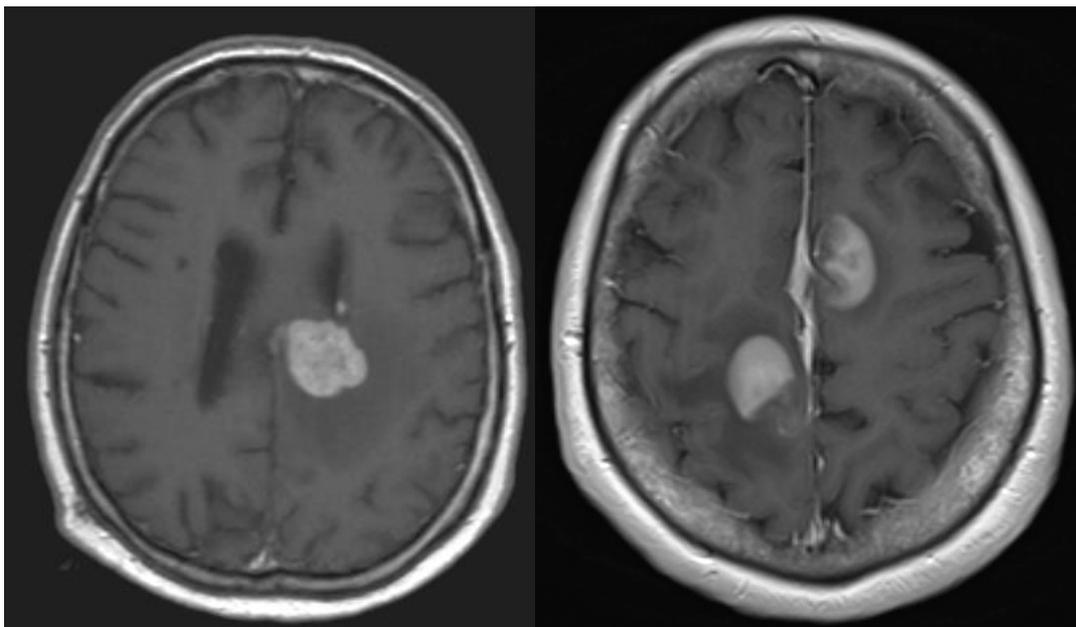


Abbildung 1: PZNSL im cMRT (Quelle: eigenes Bildmaterial)

A) Typisches Erscheinungsbild eines PZNSL im kontrastmittelgestützten kranialen MRT.

B) Atypisches PZNSL mit unmittelbar der Falx anliegenden kontrastmittelaufnehmenden Läsionen und ausgeprägtem perifokalem Ödem.

cMRT: kraniale Magnetresonanztomografie.

1.1.3.3. Pathologische Diagnostik

Die Sicherung der Diagnose eines PZNSL erfolgt in der Regel durch eine stereotaktische Biopsie der im cMRT nachweisbaren Hirnläsion(en). Bei sehr großer, liquorabfluss-blockierender Läsion kann eine dekomprimierende Resektion indiziert sein. Eine Resektion aller sichtbaren Läsionen soll aber nicht generell angestrebt werden (Schlegel et al., 2000). Wegen der lymphozytotoxischen Wirkung der Kortikosteroide sollte deren Anwendung nach Möglichkeit vermieden werden bzw. bis nach der Biopsie verschoben werden (Schlegel et al., 2003), da sonst die korrekte Diagnosestellung verfälscht bzw. verzögert werden kann (Hoang-Xuan et al., 2015).

In 95–98 % der PZNSL handelt es sich um diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL) (Deckert et al., 2011), bei ca. 2 % der Patienten liegt ein T-Zell-Lymphom vor (Shenkier et al., 2005; Ferreri et al., 2002). Noch seltener als PZNSL kommen andere Lymphome (indolentes Lymphom, Burkitt-Lymphom, etc.) vor.

1.1.3.4. Weitere Diagnostik

Eine okuläre Beteiligung (vitroretinales Lymphom), die in ca. 10 (–20 %) der Fälle beobachtet wird, kann durch den Spaltlampenbefund in einer ophthalmologischen Untersuchung diagnostiziert werden.

Um einen leptomeningealen Tumorbefall auszuschließen oder zu diagnostizieren, bzw. eine entzündlich bedingte Raumforderung differenzialdiagnostisch abzugrenzen, sollte – insofern keine Kontraindikationen, wie z. B. ein erhöhter intrakranieller Druck, vorliegen – eine Liquorpunktion (LP) erfolgen, bei der neben einer konventionellen morphologischen Untersuchung auch eine Zelltypisierung mittels Durchflusszytometrie durchgeführt werden kann.

Zum Ausschluss eines sekundären ZNS-Lymphoms im Rahmen eines systemischen Lymphoms werden eine CT-Untersuchung des Halses, des Thorax und des Abdomens sowie eine Knochenmarkpunktion durchgeführt.

1.1.3.5. Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch kommen andere primäre Hirntumoren, Hirnmetastasen, entzündlich und autoimmun bedingte Raumforderungen und v. a. bei Immunsupprimierten Infektionen wie die Toxoplasmose in Frage.

1.1.4. Prognosefaktoren

Beim PZNSL sind der Performance-Status und das Alter die wichtigsten allgemein akzeptierten und validierten Risikofaktoren (Corry et al., 1998). Beide sind in den gegenwärtig verfügbaren Prognosescores des PZNSL vertreten:

- Score des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)
- Score der Internationalen Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG).

Der MSKCC-Score wurde zwischen 1983 und 2003 am MSKCC in New York anhand der Daten von 138 Patienten als Prognosemodell entwickelt (Abrey et al., 2006). Er kombiniert die beiden Kriterien Alter und Karnofsky Performance Status (KPS) zur Abschätzung des Gesamtüberlebens (Tab. 1). Die Gruppe 1 hat die günstigste Prognose (OS = 8,5 Jahre), die Gruppe 3 die schlechteste (OS = 1,1 Jahre) (ebd.).

Tabelle 1: Prognosegruppen MSKCC

	Alter	KPS
Gruppe 1	< 50 Jahre	≤100 %
Gruppe 2	≥ 50 Jahre	≥ 70 %
Gruppe 3	≥ 50 Jahre	≤ 70 %

MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center;
KPS = Karnofsky Performance Status.

Die IELSG hat in einer retrospektiven multizentrischen Studie mit 378 Patienten an 48 Zentren neben Alter und Allgemeinzustand drei weitere Risikofaktoren identifiziert: Serum-Laktatdehydrogenase (LDH), Proteinkonzentration im Liquor sowie die genaue Lymphomlokalisierung im ZNS (Ferreri et al., 2003). Für die Bildung des IELSG-Scores wird jeweils ein Punkt für das Alter ≥ 60 Jahre, für einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Score > 1 (bzw. KPS < 70), für einen erhöhten LDH-Spiegel im Serum, für eine erhöhte Proteinkonzentration im Serum und für eine Lokalisation des PZNSL in einer tiefen Gehirnregion (d. h. periventrikulär, in den Basalganglien, im Hirnstamm oder im Zerebellum) vergeben. Es können so sechs Prognosegruppen anhand der Punktevergabe von 0 bis 5 erstellt werden. In der oben erwähnten Studie zeigte sich für Patienten mit ≤ 1 Punkt, 2–3 Punkten und 4–5 Punkten ein Zweijahresüberleben von 80 %, 48 % bzw. 15 % (ebd.).

Ghesquières et al. (2012) bestätigten in einer retrospektiven Analyse die prognostische Aussagekraft einiger Faktoren des IELSG-Scores (Alter, Performancestatus, Tumorlokalisierung) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, stellten aber einen Verlust der prädiktiven Vorhersagekraft für das OS nach der Therapiedurchführung bzw. ab sechs Monaten nach Erstdiagnose (ED) fest. Einzig der LDH-Wert erwies sich in ihrer Analyse als konstanter Prädiktor. Der Liquorproteinwert zeigte in der Beobachtung keinen prognostischen Einfluss.

1.2. Therapie der PZNSL: Stand der Forschung

Unbehandelt zeigt der Spontanverlauf der PZNSL ein medianes OS von 2–3 Monaten nach ED (Schlegel et al., 2003). Therapeutische Optionen sind Bestrahlung sowie systemische und intrathekale (i. th.) Chemotherapie mit der Sonderform der i. c. v. Chemotherapie. Eine chirurgische Resektion stellt keine etablierte Therapie dar. Sie ist lediglich eine alternative Methode zur Tumormaterialgewinnung für die Diagnosestellung und nach der stereotaktischen Biopsie nur Mittel der zweiten Wahl. Allerdings schlagen Weller et al. (2012) vor, die Rolle der Totalresektion vor allem bei einzelnen Läsionen zu überdenken, da sie in einer Analyse von 526 Patienten der German-PCNSL-Study Group 1 (G-PCNSL-SG1) ein signifikant besseres

progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Primärtherapie bei total- und subtotalresezierten Patienten im Vergleich zu Patienten, bei denen nur eine Tumorbiopsie entnommen wurde, beobachtet haben (ebd.).

1.2.1. Stellenwert der Strahlentherapie

Eine alleinige Strahlentherapie (in Form einer Ganzhirnbestrahlung, WBRT) stellte bis Ende der achtziger Jahre die Standardbehandlung der PZNSL dar (Nelson et al., 1992) und führt bei mindestens der Hälfte der Patienten bei einer Dosis von 40–50 Gray (Gy) zu einer Vollremission (CR). Es handelt sich aber trotz des initial guten Ansprechens nicht um einen kurativen Ansatz, da es bei ca. 90 % der Patienten im weiteren Verlauf zu frühzeitigen Rezidiven kommt und das mediane OS bei nur 12–18 Monaten liegt (ebd.).

Um die Behandlungsergebnisse zu verbessern, wurden Kombinationstherapien aus Bestrahlung und Chemotherapie etabliert.

Bis in die 1990er Jahre war die Konsolidierung mit WBRT nach HD-MTX-basierter Induktionstherapie die Standardbehandlung der PZNSL (DeAngelis et al., 2002). Obwohl das 2-Jahres-OS mit ca. 65 % relativ hoch war (ebd.), war die Therapie v. a. bei älteren Patienten mit einem hohen Risiko einer verspäteten Neurotoxizität – nach vier Jahren bis 100 % der über 60-Jährigen – assoziiert (Abrey et al., 1998 und Abrey und Correa, 2005), die sich zumeist als eine rasch progrediente subkortikale Demenz mit psychomotorischer Verlangsamung, Gedächtnisverlust, Verhaltensänderungen, Gangbildveränderungen und Inkontinenz präsentiert (Omuro et al., 2005). Deswegen tendieren aktuelle Empfehlungen dazu, v. a. bei älteren Patienten eine WBRT, wenn überhaupt, nur als Salvagetherapie einzusetzen (Kasenda et al., 2016).

1.2.2. Systemische Chemotherapie

Das aus nicht ZNS-gängigen Substanzen bestehende CHOP-Schema (eine Kombinationstherapie aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) – die Standardtherapie der systemischen Lymphome – konnte bei PZNSL, verabreicht im

Anschluss an eine WBRT, kein verlängertes OS im Vergleich zur alleinigen WBRT induzieren (Mead et al., 2000). Auch bei einem Einsatz von Dexamethason anstelle von Prednisolon (CHOD-Schema), zeigte sich in einer prospektiven Studie keine Verbesserung des OS (Schultz et al., 1996).

Das bisher wirksamste Chemotherapeutikum beim PZNSL ist HD-MTX in einer Dosis von mindestens $3\text{g}/\text{m}^2$ Körperoberfläche (KOF) intravenös (i. v.) pro Dosis über maximal 3–4 Stunden (Korfel und Schlegel, 2013; Joerger et al., 2012). Mit einer HD-MTX-Monotherapie wurde in zwei Studien (Ferreri et al., 2009; Herrlinger et al., 2002) eine Gesamtansprechrates (ORR) von 40 bzw. 35 % und eine CR-Rate von 18 bzw. 30 % erreicht. In einer dritten Studie mit mehr Therapiezyklen lag die ORR bei 74 % und die CR-Rate bei 52 % (Batchelor et al., 2003).

Optimale Kombinationspartner für HD-MTX konnten bisher nicht so etabliert werden, dass die Protokolle allgemein akzeptiert werden. In der einzigen randomisierten Phase-II-Studie mit 79 Patienten, die eine HD-MTX-Monotherapie versus eine Kombinationstherapie prüfte, wurde als Kombinationspartner hochdosiertes Cytarabin (HD-AraC) dazugegeben (Ferreri et al., 2009). Beide Gruppen erhielten im Anschluss eine WBRT. Die CR-Rate war nach der Kombinationstherapie mit 46 % signifikant höher verglichen mit 18 % nach der Monotherapie ($p = 0,006$). Die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 46 zu 32 % ($p = 0,07$) (ebd.).

In der randomisierten Phase-III-Studie (G-PCNSL-SG1-Studie) zur Evaluierung der Rolle von WBRT nach HD-MTX-basierter initialer Chemotherapie (Thiel et al., 2010), wurden alle Patienten, die in den ersten Jahren eingeschlossen wurden ($n = 409$) nur mit HD-MTX und die später Eingeschlossenen ($n = 128$) mit HD-MTX plus Ifosfamid $800\text{mg}/\text{m}^2$ KOF über drei Tage i. v. behandelt. Die ORR auf die Kombination war höher (HD-MTX-Monotherapie CR: 32.4 %, PR: 17.7 %; HD-MTX plus Ifosfamid CR: 41.6 %, PR: 24 %).

In einer neueren randomisierten Phase-II-Studie der IELSG (IELSG-32) erhielten 219 Patienten < 70 Jahre entweder eine Kombinationstherapie aus HD-MTX und HD-AraC (Gruppe A), HD-MTX, HD-AraC und Rituximab (Gruppe B) oder das MATRix-Schema bestehend aus HD-MTX, HD-AraC, Rituximab und Thiotepa (Gruppe C) (Ferreri et al., 2016). Eine signifikant höhere CR-Rate von 49 % wurde unter

der MATRix-Therapie beobachtet (Gruppe C), verglichen mit einer CR-Rate von 30 % in Gruppe B ($p = 0,053$) und 23 % in Gruppe A ($p = 0,00001$). Die Studie wurde allerdings nicht angelegt, um das Benefit einer Rituximab- bzw. Thiotepa-Gabe zusätzlich zu HD-MTX und HD-AraC zu testen.

Insgesamt gilt als etabliert, dass eine Kombination von HD-MTX mit anderen ZNS-gängigen Substanzen (HD-AraC, Ifosfamid, Thiotepa, usw.) effektiver ist, als die Monotherapie (Korfel und Schlegel, 2013; Fischer et al., 2009).

Der Stellenwert des chimärischen monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers Rituximab beim PZNSL konnte bisher, anders als für die systemischen Lymphome, nicht überzeugend belegt werden (Kansara et al., 2015) und wird in aktuellen randomisierten Studien weiter untersucht (NCT01011920; NTR2427). Der Antikörper besitzt ein Molekulargewicht von 145 Kilodalton und kann sowohl i. v. als auch i. th./ i. c. v. via Ommaya-Reservoir verabreicht werden. In bisherigen Studien wurde Rituximab in Kombination mit anderen Chemotherapeutika während der Induktion verabreicht: MT-R = Methotrexat, Temozolomid und Rituximab (Wieduwilt et al., 2012; Rubenstein et al., 2013a), R-MPV = Rituximab, Methotrexat, Procarbazin und Vincristin (Morris et al., 2013).

Batchelor et al. (2011) beschrieb in einer kleinen Fallstudie von zwölf Patienten, die nach Versagen einer HD-MTX-basierten Primärtherapie eine Rituximab-Monotherapie i. v. erhielten, eine ORR von 36 %.

1.2.3. Stellenwert der intrathekalen Therapie

Bisher gibt es keine prospektiven randomisierten Studien, die die Effektivität einer intrathekalen Chemotherapie bei PZNSL belegen (Kerbaui et al., 2017). In retrospektiven Auswertungen zeigte sich keine Überlegenheit einer i. th. Therapie zusätzlich zu einer HD-MTX-basierten systemischen Chemotherapie (Khan et al., 2002; Ferreri et al., 2002), sodass bisher noch keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen wurde (Hoang-Xuan et al., 2015; Roth et al., 2012).

In einer nicht-vergleichenden prospektiven Phase-II-Studie wurden jedoch sehr vielversprechende Ergebnisse mit einer systemischen Chemotherapie bestehend aus

HD-MTX, HD-AraC, Vincristin, Ifosfamid, Cyclophosphamid und Dexamethason in Kombination mit einer intensivierten i. c. v. Chemotherapie über ein Ommaya-Reservoir (Bonner Protokoll) erreicht: Die CR-Rate betrug 61 %, das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) 21 Monate und das mediane OS 50 Monate (Pels et al., 2003). Insbesondere die Ergebnisse bei jüngeren Patienten bis 60 Jahre waren beeindruckend: nach einer medianen Beobachtungszeit von 100 Monaten (range 77–149 Monate) lag die Überlebensrate hier bei 57 % und das 5-Jahresüberleben bei 75 %. Zusätzlich zeigten die Patienten unbeeinträchtigte kognitive Funktionen in den neuropsychologischen Testungen und gaben eine gute Lebensqualität (quality of life, QoL) an (Juergens et al., 2010). Das Protokoll erreichte jedoch nur eine limitierte Akzeptanz wegen der mit 19 % relativ hohen Rate an Infektionen des Ommaya-Reservoirs (Pels et al., 2003 und 2009).

1.2.4. Aktuelles Konzept: Induktion gefolgt von Konsolidierung

Das Prinzip *HD-MTX-haltige Induktionschemotherapie gefolgt von einer Konsolidierung* ist das aktuell favorisierte Regime der Behandlung von PZNSL bei jüngeren Patienten.

In der G-PCNSL-SG1 Studie wurde als Konsolidierung nach einer HD-MTX-basierten Induktionstherapie die randomisierte WBRT evaluiert. In der Studie erhielt nur die Bestrahlungsgruppe eine WBRT (30 Bestrahlungen mit je 1,5 Gy) unabhängig von ihrem Remissionsstatus nach Chemotherapie. Die Patienten der anderen Gruppe erhielten keine Konsolidierungstherapie, insofern sie nach der Induktion eine CR erreicht hatten. Andernfalls erhielten sie eine Zweitlinientherapie mit HD-AraC. Das PFS in der WBRT-Gruppe war mit 15,5 zu 9,9 Monaten signifikant besser ($p = 0,04$). Beim OS zeigte sich jedoch kein Vorteil (medianes OS 32,1 Monate vs. 34,4 Monate, $p = 0,94$) (Thiel et al., 2010).

Diese Ergebnisse konnten in einer Langzeitanalyse (mit einer medianen Nachbeobachtungszeit der Patienten von 82 Monaten) bestätigt werden (Korfel und Schlegel, 2015). Zudem zeigte sich, dass die QoL sowie die kognitiven Fähigkeiten in der Gruppe ohne Bestrahlung besser erhalten waren (Herrlinger et al., 2017).

In der IELSG-32 Studie wurde in einer zweiten Randomisierung nach der primären Chemotherapie eine WBRT mit einer HD-Chemotherapie (Carmustin plus Thiotepa) gefolgt von einer ASCT verglichen. Das 2-Jahres-PFS zeigte sich mit 80 vs. 69 % nicht signifikant unterschiedlich (Ferreri et al., 2017).

Aktuell werden von mehreren Studiengruppen weitere Phase-II- und III-Studien durchgeführt, die randomisiert den Wert einer HD-ASCT prüfen.

Auch eine konventionell-dosierte Chemotherapie ist nach einer HD-MTX-basierten Induktion effektiv. In einer Studie mit 44 Patienten bis zu 76 Jahren wurde als Konsolidierung eine konventionelle Chemotherapie (HD-AraC in Kombination mit Etoposid) eingesetzt und dabei ein 2-Jahres-PFS von 57 % sowie ein 4-Jahres-OS von 65 % beobachtet (Rubenstein et al., 2013a).

Studien, die der therapeutischen Sequenz *Induktion gefolgt von – unterschiedlicher – Konsolidierung* folgen, sind zur Übersicht in Tab. 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ausgewählte Studien mit Induktion gefolgt von Konsolidierung

Referenz	n	Medianes Alter (range), y	Induktion	RR (CR/PR) nach Induktion, %	Konsolidierung	2y-PFS, %	2y-OS, %
DeAngelis (2002)	102	56,5 (n. e.)	5 x MVP + MTX i. c. v.	94 (58/36)	WBRT 45 Gy, HD-AraC	n. e.	64
Poortmans (2003)	52	51 (21–65)	2 x MBVP	73 (33/40)	WBRT 40 Gy	n. e.	69
Ferreri* (2009)	79	58 59 (18–75)	Arm A: 4 x HD-MTX Arm B: 4 x HD-MTX + HD-AraC	40 (18/22) 69 (46/23)	WBRT	21 (3y-PFS) 38 (3y-PFS)	32 (3y-OS) 46 (3y-OS)
Thiel* (2010)	523	63 (18–85)	6 x HD-MTX +/- Ifosfamid	54 (35/19)	Arm RT: WBRT 45 Gy Arm keine RT: keine Therapie (CR-pts) oder HD-AraC (nicht-CR-pts)	44 31	58 57
Morris (2013)	52	60 (30–79)	5-7 x R-MPV	83 (69/14)	WBRT 23,4 Gy (CR-pts) oder 45 Gy (nicht-CR-pts)	77	90
Rubenstein (2013a)	44	61 (12–76)	4 x MT-R	77 (66/11)	2 x VP16 + HD-AraC	57	65 (4y-OS)

Fortsetzung Tabelle 2: Ausgewählte Studien mit Induktion gefolgt von Konsolidierung

Illerhaus (2016)	79	56 (IQR 51–62)	5 x HD-MTX + HD-AraC + R + TT	91 (27/64)	HD-ASCT (BCNU/TT)	70	80
Omuro (2015)	32	57 (23–67)	5–7 R-MPV	94 (66/28)	HD-ASCT (TT/Cyclophosphamid/Busulfan)	79	81
Ferreri* (2016)	219	58 (IQR 50–64) 57 (IQR 53–62) 57 (IQR 53–62)	Arm A: 4 x MA Arm B: 4 x MA-R Arm C: 4 x MATRix	54 (23/31) 73 (30/43) 86 (49/37)	WBRT vs. HD-ASCT (BCNU/TT)	36 46 61	42 56 69

*randomisierte Studie

IQR: Interquartilsabstand; CR: komplette Remission; PR: partielle Remission; Gy: Gray; ITT: Intention to treat; n: Anzahl; n. e.: nicht erhoben; pts.: Patienten; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; RR: Gesamtansprechen; y: Jahre; i. c. v.: intracerebroventrikulär; vs.: versus; HD-ASCT: Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation; MTX: Methotrexat; MPV: Mitomycin-C, Vinblastin und Cisplatin; MBVP: Methotrexat, Teniposid, Carmustin und Methylprednisolon; R-MPV: HD-MTX, Procarbazin, Vincristin, Rituximab; MT-R: HD-MTX, Temozolomid, Rituximab; MA: HD-MTX, HD-AraC; MA-R: HD-MTX, HD-AraC, Rituximab; MATRix: HD-MTX, HD-AraC, Rituximab, Thiotepa; WBRT: Whole Brain Radio Therapy, Ganzhirnbestrahlung; BCNU/TT: Carmustin/Thiotepa; VP16: Etoposid.

1.3. Relevanz

Das PZNSL hat trotz aller Therapieerfolge innerhalb der letzten Jahrzehnte weiterhin eine schlechtere Prognose als andere DLBCL. Auch innerhalb der Gruppe der jüngeren Patienten, die eine günstigere Prognose haben als die Älteren, sind trotz einer intensiven Behandlung nach zwei Jahren nur maximal 70 % rezidiv- bzw. progressionsfrei. Eine optimale Therapie konnte auch für diese Gruppe bisher nicht überzeugend etabliert werden. Allgemein herrscht der Konsens, dass auf eine WBRT als Teil der Primärbehandlung aufgrund des hohen Risikos von verzögerter ZNS-Toxizität bis auf Ausnahmefälle verzichtet werden sollte.

Sehr gute Ergebnisse wurden bislang mit einer Kombination aus einer systemischen und intensiven i. c. v. Chemotherapie (Bonner-Protokoll) und mit einer HD-MTX-basierten Induktionstherapie gefolgt von einer HD-Chemotherapie mit ASCT berichtet. Ein direkter Vergleich dieser beiden Konzepte in einer randomisierten Studie ist bisher nicht erfolgt, wäre aber erforderlich, da das Ergebnis für die Versorgung von PZNSL-Patienten in der klinischen Routine von Bedeutung wäre.

2. Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Effektivität und die Toxizität einer HD-MTX-basierten Induktionstherapie gefolgt von zwei verschiedenen Konsolidierungen bei PZNSL-Patienten ≤ 65 Jahre zu analysieren. Beide Protokolle werden heute routinemäßig an vielen deutschen Kliniken verwendet, ohne dass die Effektivität und Toxizität prospektiv analysiert wurden. Die Ergebnisse der Induktion gefolgt von den beiden Konsolidierungen sollen verglichen werden. Zusätzlich sollen die Ergebnisse auch im Vergleich zu anderen bei jüngeren PZNSL-Patienten verwendeten Protokollen betrachtet werden. Insgesamt sollen aus der Analyse Erkenntnisse gewonnen werden, die für die routinemäßige Versorgung von PZNSL-Patienten hilfreich sind.

3. Material und Methode

3.1. Patientenkollektiv

Von allen konsekutiven immunkompetenten Patienten ≤ 65 Jahre, die wegen eines neudiagnostizierten histologisch gesicherten PZNSL zwischen 2009 und 2016 an einer der folgenden drei Kliniken

1. Klinik für Neurologie am Knappschaftskrankenhaus der Ruhr-Universität Bochum
2. Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Bonn
3. Klinik für Hämatologie und Onkologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin

für eine Erstlinientherapie in Behandlung waren, wurden prospektiv klinische Daten erhoben und analysiert.

Die Kliniken verwendeten eines der beiden in Kapitel 3.2 aufgeführten Protokolle routinemäßig als Standardbehandlung für jüngere PZNSL-Patienten, wobei alle Kliniken die gleiche Induktion, die Kliniken 1 und 2 (Gruppe A) jedoch eine andere Konsolidierung als die Klinik 3 (Gruppe B) verwendeten.

Für die vorliegende Analyse wurden die Daten den klinikinternen Datensystemen entnommen und durch Informationen aus Arztbriefen der jeweiligen Klinik und durch Nachfragen bei den (weiter-)behandelnden Ärzten ergänzt. Daten von Patienten aus Bochum und Bonn wurden zur weiteren Verarbeitung anonymisiert nach Berlin transferiert.

Insgesamt wurden folgende prätherapeutische Charakteristika erhoben:

- Geschlecht,
- Datum der ED,
- Alter bei ED,
- KPS bzw. ECOG bei ED,
- Histologie des PZNSL,
- initiale Laborparameter,
 - LDH und Kreatinin
- Daten der Liquor-Diagnostik,

- Lymphomzellen vorhanden?
- Zellzahl erhöht?
- Proteinkonzentration erhöht?
- Anzahl und Lokalisation der im cMRT sichtbaren ZNS-Läsionen,
- Ergebnis der ophthalmologischen Untersuchung und
- Typ des operativen Vorgehens zur Diagnosesicherung.

Für die Sammlung und Auswertung der Daten lag ein Votum der Ethikkommission der Charité vor.

3.2. Therapieprotokolle

3.2.1. Induktion

Die Induktion war in beiden Gruppen (A und B) identisch und bestand aus drei Zyklen Chemoimmuntherapie (Tab. 3).

Tabelle 3: Induktionstherapie

1.–3. Zyklus	Rituximab	375 mg/m ² KOF i. v.	Tag 1
	Methotrexat	4 g/m ² KOF i. v.	Tag 2
	Ifosfamid	800 mg/m ² KOF i. v.	Tag 4–6
	Dexamethason	bei klinischem Bedarf	

i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche.

3.2.2. Konsolidierung in Gruppe A

Nach der Induktionstherapie erfolgte die neurochirurgische Anlage eines Ommaya-Reservoirs zur i. c. v. Chemotherapeutika-Gabe. Es folgte eine vier Zyklen umfassende Konsolidierungstherapie (Tab. 4).

Tabelle 4: Konsolidierungstherapie Gruppe A

4. Zyklus	Cytarabin	3000 mg/m ² KOF i. v.	Tag 1–2
	Methotrexat	3 mg i. c. v.	Tag 3–5
	Prednisolon	2,5 mg i. c. v.	Tag 3–5
	Cytarabin	30 mg i. c. v.	Tag 6
	G-CSF	s. c. nach kg KG	Tag 7–11
5. Zyklus	Methotrexat	4 g/m ² KOF i. v.	Tag 1
	Ifosfamid	800 mg/m ² KOF i. v.	Tag 3–5
	Prednisolon	2,5 mg i. c. v.	Tag 2–4
	Methotrexat	3 mg i. c. v.	Tag 2–4
	Cytarabin	30 mg i. c. v.	Tag 5
6. Zyklus	Methotrexat	4 g/m ² KOF i. v.	Tag 1
	Ifosfamid	800 mg/m ² KOF i. v.	Tag 3–5
	Prednisolon	2,5 mg i. c. v.	Tag 2–4
	Methotrexat	3 mg i. c. v.	Tag 2–4
	Cytarabin	30 mg i. c. v.	Tag 5
7. Zyklus	Cytarabin	3000 mg/m ² KOF i. v.	Tag 1–2
	Methotrexat	3 mg i. c. v.	Tag 3–5
	Prednisolon	2,5 mg i. c. v.	Tag 3–5
	Cytarabin	30 mg i. c. v.	Tag 6
	G-CSF	s. c. nach kg KG	Tag 7–11

KOF: Körperoberfläche; i. v.: intravenös; i. c. v.: intracerebroventrikulär;
 G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; s. c.: subkutan;
 kg KG: Kilogramm Körpergewicht.

3.2.3. Konsolidierung in Gruppe B

Die Konsolidierung bestand hier aus zwei Zyklen einer Chemotherapie mit HD-AraC/Thiotepa. Danach erfolgte unter der Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) eine Stammzellmobilisation und -apherese.

Anschließend erhielten die Patienten eine HD-Chemotherapie mit Carmustin/Thiotepa gefolgt von einer ASCT (Tab. 5).

Tabelle 5: Konsolidierungstherapie Gruppe B

4. Zyklus	Cytarabin Thiotepa	3000 mg/m ² KOF i. v. 40 mg/m ² KOF i. v.	Tag 1–2 Tag 2
Stammzellmobilisation und G-CSF s. c. nach kg KG dosiert.			
5. Zyklus	Cytarabin Thiotepa	3000 mg/m ² KOF i. v. 40 mg/m ² KOF i. v.	Tag 1–2 Tag 2
HD	Carmustin Thiotepa ASCT	400 mg/m ² KOF i. v. 5 mg/kg i. v.	Tag -5 Tag -4 bis -3 Tag 0

KOF: Körperoberfläche; i. v. : intravenös; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; ASCT: autologe Stammzelltransplantation; s. c.: subkutan; kg KG: Kilogramm Körpergewicht; HD: Hochdosis.

Als therapierelevante Daten wurden für jeden Patienten

- die Ereignisse entsprechend der allgemeinen Toxizitätskriterien (CTC) zusammengefasst für G 3 und 4 während der Induktions- sowie Konsolidierungsphase,
- die Gesamtanzahl der Therapiezyklen und
- die Ursachen für Therapieänderungen

erhoben.

3.3. Diagnostik und Remissionskontrolle

Alle Untersuchungen entsprachen dem Standard, der in Deutschland bei der Versorgung von PZNSL-Patienten verwendet wird und sich an den Kriterien der International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG) orientiert (Tab. 6) (Abrey et al., 2005).

Die Diagnose eines PZNSL musste bei jedem Patienten histologisch gesichert sein. Bei jedem Patienten wurde initial eine cMRT-Untersuchung (falls nicht durchführbar

alternativ eine cCT) sowie eine CT-Untersuchung von Hals/Thorax, Abdomen und eine Knochenmarkpunktion zum Ausschluss einer systemischen Lymphommanifestation durchgeführt. Eine Liquorpunktion und augenärztliche Untersuchung erfolgten bei klinischem Verdacht entsprechend der Entscheidung des behandelnden Zentrums.

Die Remissionskontrolle beinhaltete bei jedem Patienten eine cMRT (bzw. cCT)-Bildgebung. Weitere Untersuchungen wie Liquorpunktion und augenärztliche Kontrollen erfolgten nur bei einem entsprechenden klinischen Verdacht. Die erste Remissionskontrolle fand spätestens nach Ende der Induktionstherapie und die zweite – das Endansprechen – vier Wochen nach Abschluss der Konsolidierung statt. Im Fall der Durchführung einer HD-ASCT wurde zusätzlich direkt vor der HD-Chemotherapie eine Remissionskontrolle durchgeführt. Die Beurteilung des Remissionsstands erfolgte lokal durch das jeweils behandelnde Zentrum.

Nach Abschluss der Primärtherapie schloss sich eine Nachbeobachtung, Follow-up (FU), an. Sie wurde regelmäßig – in dreimonatigen Abständen im ersten Jahr, viermonatigen im zweiten Jahr, danach in sechsmonatigen Abständen – durchgeführt. Dabei wurden folgende Untersuchungen gemacht:

1. Anamnese und klinische Untersuchung,
2. kraniale Bildgebung (i. d. R. cMRT),
3. ggf. weitere Untersuchungen entsprechend einem klinischen Verdacht (LP, augenärztliche Kontrolle, etc.).

Tabelle 6: IPCG-Kriterien zur Remissionskontrolle

Remissionsstand	cMRT-Bildgebung	Ophtalmologische Untersuchung	Liquoruntersuchung	Kortikosteroidgabe
CR	vollständiger Rückgang der anreichernden Läsionen	unauffälliger Augenbefund	Unauffälliger Liquorbefund	keine Einnahme von Glukokortikoiden
uCR	minimale kontrastmittelaufnehmende Residuen in Bereichen diagnostischer Interventionen (z. B. nach stereotaktischer Biopsie)	unauffälliger Augenbefund oder minimale Auffälligkeiten	Unauffälliger Liquorbefund	Erfüllung der Kriterien einer CR bei aktueller Behandlung mit Glukokortikoiden
PR	Rückgang der Läsionen um mind. 50 % im Vergleich zur MRT vor Therapiebeginn	unauffälliger Augenbefund oder minimale Auffälligkeiten	Unauffälliger Liquorbefund oder verdächtiger Liquorbefund	Ohne Bedeutung
PD	Zunahme der anreichernden Läsionen um mind. 25 % im Vergleich zur MRT oder jedes neue Auftreten eines Lymphoms (im ZNS oder systemisch)	Wiederkehrender oder neu aufgetretener Befall	Wiederkehrender oder neu aufgetretener verdächtiger Befund	Ohne Bedeutung
SD	alle von den vorherigen Kategorien nicht erfassten Zustände			
Rezidiv	Wiederkehren der Erkrankung nach zuvor erreichter CR			

Quelle: Abrey, 2005.

IPCG: International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group; cMRT: kraniale Magnetresonanztomografie; CR: komplette Remission; uCR: komplette Remission „unconfirmed“; PR: partielle Remission; PD: fortschreitende Erkrankung; SD: stabile Erkrankung; mind.: mindestens.

3.4. Therapiesicherheit

Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen wurden kontinuierlich während der gesamten Therapie und bis zu vier Wochen nach deren Abschluss mithilfe der allgemeinen CTC (Version 4) erfasst und beurteilt. Es wurden nur höhergradige Ereignisse, die einem CTC G \geq 3 entsprachen, erfasst (Tab. 7).

Hierbei wurde die folgende Definition verwendet:

- CTC G 3:
Starke/ausgeprägte Nebenwirkungen, die oft eine stationäre Aufnahme zur Überwachung und medikamentösen Therapie nötig machen und eine Dosismodifikation oder Unterbrechung der onkologischen Therapie erfordern.
- CTC G 4:
Lebensbedrohliche Nebenwirkungen, die eine Notfalleinweisung und intensive medizinische Interventionen erfordern. In der Regel erfolgt ein Abbruch der onkologischen Therapie.
- CTC G 5:
Zum Tode führende organspezifische Nebenwirkungen.

Tabelle 7: CTC G 3 und 4

	CTC G 3	CTC G 4
Blut- und Immunsystem		
Lymphozytopenie ($10^9/l$)	0,2–0,5	< 0,2
Leukozytopenie ($10^9/l$) • Neutropenie ($10^9/l$)/	1,0–1,9 • 0,5–0,9	< 1,0 • < 0,5
Thrombozytopenie ($10^9/l$)	25,0–49,9	< 25
Hämoglobin (g/dl)	6,5–7,9	< 6,5
Fieber	> 40° C für \leq 24h	> 40° C für > 24h

orale Mukositis/Stomatitis	schwerer Schmerz; beeinträchtigte Nahrungsaufnahme	Intervention dringlich erforderlich; enterale oder parenterale Ernährung nötig
Infektion	starke Infektion, i. v. antibiotische, antivirale oder antifungale Intervention angezeigt	lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt
Niere		
Kreatinin erhöht*	> 3,0–6,0 x obere Normgrenze	> 6,0 x obere Normgrenze
akutes Nierenversagen	Kreatinin > 3 x Aus- gangswert oder >4.0 mg/dl; Krankenhauseinwei- sung angezeigt	lebensbedrohliche Folgen; Dialyse an- gezeigt

*Befund, basierend auf einem Labortestergebnis, der erhöhte Spiegel von Kreatinin in einer Blutprobe anzeigt.

Quelle: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse Version 4;
http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/CTCAE_4.03_deutsch_Juni_2016_02_final.pdf
 [Stand: 27.02.2018].

CTC: akute Toxizitätskriterien; G: Grad; Hb: Hämoglobin.

3.5. Statistische Methoden

Die Daten wurden mithilfe des IBM SPSS®-Statistik-Programms (Scientific Package for Social Science, Version 23.0) analysiert. Die Patientencharakteristika wurden mit deskriptiven Verfahren (Median, Minimum, Maximum) dargestellt und auf strukturelle Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson getestet.

Als Beobachtungszeiträume wurden OS und PFS gewählt und die Wahrscheinlichkeiten mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt.

OS wurde definiert als Zeitraum zwischen dem ersten Tag des ersten Therapiezyklus der Induktion bis zum Tod jeder Ursache.

PFS wurde definiert als Zeitraum zwischen dem ersten Tag des ersten Therapiezyklus der Induktion bis zum Datum des ersten Progresses unter Primärtherapie oder des Rezidivs nach Abschluss der Primärtherapie, bzw. dem Todesdatum bei Tod jeglicher Ursache, falls vorher kein Progress oder Rezidiv eintrat.

Als signifikant wurde standardgemäß eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ (zweiseitig) für alle statistischen Tests angesehen. Die Überlebenskurven wurden mit der Kaplan-Meier-Methode dargestellt und die dabei ermittelte Signifikanz mit Hilfe des Log Rank (Mantel-Cox) überprüft. Als Schichtungsvariablen diente die Zugehörigkeit zur Therapiegruppe A (geplante HD-MTX- und HD-AraC-basierte Polychemotherapie mit Konsolidierung durch i. c. v. Polychemotherapie bei Patienten am Standort Bochum und Bonn) bzw. zur Therapiegruppe B (geplante HD-MTX- und HD-AraC-basierte Polychemotherapie mit Konsolidierung durch HD-Chemotherapie mit ASCT bei Patienten am Standort Berlin).

Die Auswertung des Überlebens erfolgte zum einen nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT), d. h. die Patienten verblieben für die Auswertung in der zu Therapiebeginn für sie intendierten Gruppe – auch wenn eine Änderung der Therapie oder ein Wechsel zu einem anderen Therapieprotokoll stattgefunden hat.

Zum anderen wurde auch *as treated* (wie behandelt) ausgewertet. Hier wurden Patienten, die eine andere Behandlung bekamen, als die ihrer Gruppe ursprünglich zugeordnete, entsprechend der erhaltenen Therapie ausgewertet. Bei der As-treated-Analyse handelt es sich um eine Unterart der Per-Protocol-Analyse. Die Daten all jener Patienten, die eine Therapie entsprechend dem Protokoll der Gruppe A bzw. B erhalten haben, unabhängig davon, welcher Gruppe sie ursprünglich zugeordnet waren, werden als der Gruppe A bzw. B zugehörig ausgewertet.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 80 Patienten in die Analyse eingeschlossen. In der Tab. 8 sind alle prätherapeutischen Charakteristika für die Patienten beider Therapiegruppen aufgeführt.

Tabelle 8: Patientencharakteristika

	Gruppe A (n=43); n (%)	Gruppe B (n=37); n (%)	p-Wert*
Geschlecht			
männlich	18 (41,9)	21 (56,8)	0,184
weiblich	25 (58,1)	16 (43,2)	
Alter			
Median	54 (35–65)	60 (32–69)	0,088
ECOG/KPS			
0–1 / ≥ 70	30 (69,8)	28 (75,7)	0,147/
≤2 / < 70	13 (30,2)	8 (21,6)	0,302
Histopathologie			
DLBCL	43 (100)	35 (94,6)	0,123
T-Zell-Lymphom	0	2 (5,4)	
Laborparameter			
erhöhte LDH i. S. (> 225 U/l)	14 (33,3)	17 (45,9)	0,211
eingeschränkte GFR (< 60 ml/min), (n. e. = 1)	0	3 (8,1)	0,060
LP durchgeführt	38 (88,4)	26 (70,3)	0,094
- Lymphomzellen	2 (5,2)	1 (3,8)	
-verdächtiger Befund	6 (15,8)	0	
-n. e.	10 (26,3)	13 (50)	
-Protein (> 45 mg/dl)	26 (68,4)	15 (57,7)	
Okuläre Beteiligung	1 (2,3)	1 (2,7)	0,914
Anzahl Läsionen			
eine	23 (53,5)	14 (37,8)	0,231
zwei	9 (20,9)	7 (18,9)	
>zwei	11 (25,6)	16 (43,2)	
tiefe Lokalisation	25 (58,1)	21 (56,8)	0,385

*Chi-Quadrat-Test nach Pearson, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

n: Anzahl; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KPS: Karnofsky Performance Status; LDH: Laktatdehydrogenase; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; i. S.: im Serum; LP: Liquorpunktion; n. e.: nicht erhoben.

Die prätherapeutischen Merkmale zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen A und B, auch wenn das mediane Alter in Gruppe A (54 vs. 60 Jahre) niedriger war. Eine initiale LDH-Erhöhung und mehr als eine Läsion im cMRT fanden sich zudem seltener – jedoch nicht statistisch signifikant – in Gruppe A als in Gruppe B (33,3 vs. 45,9 % und 47 vs. 62 %).

4.2. Therapie des PZNSL

4.2.1. Therapieverlauf und Ansprechen I (ITT)

Der Therapieablauf für alle Patienten ist in der Abb. 2 dargestellt.

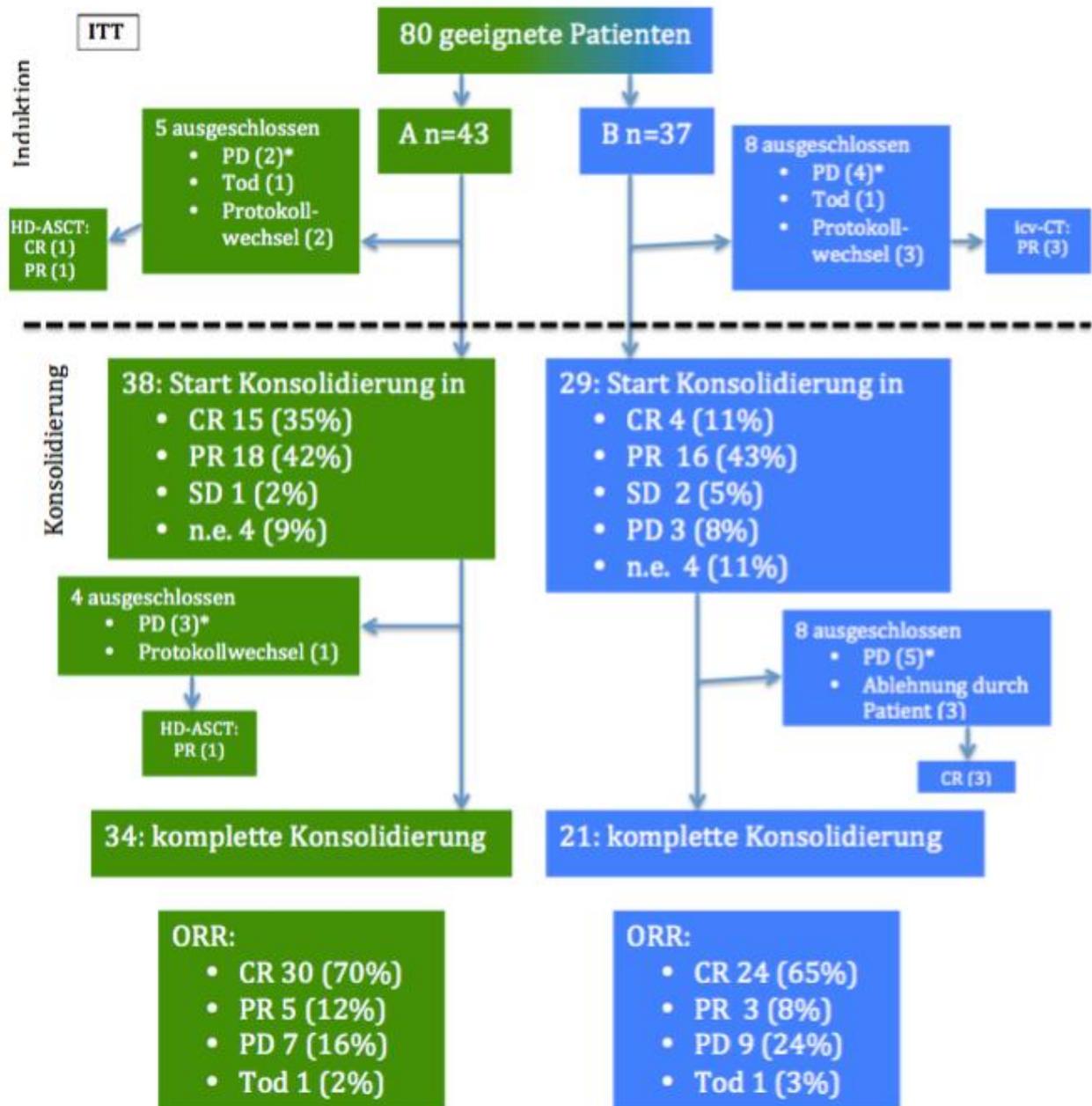
4.2.1.1. Ansprechen auf die Induktionstherapie

Während bzw. nach der Induktion wurde die geplante Therapie bei acht Patienten beendet:

- Bei vier Patienten (n = 2 in Gruppe A, n = 2 in Gruppe B) aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung. Diese Patienten erhielten eine Salvagetherapie.
- Bei zwei Patienten in Gruppe B aufgrund einer Allgemeinzustandsverschlechterung mit Entscheidung für eine Therapiebeendigung:
 - Ein Patient trotz Ansprechens (PR) in der ersten kontrollierenden Bildgebung.
 - Ein Patient bei Progress nach dem 2. Zyklus.Beide Patienten erhielten eine rein palliative Therapie in häuslicher Versorgung.
- Bei zwei Patienten aufgrund des Ablebens:
 - Ein Patient in Gruppe A verstarb nach zwei Zyklen Chemotherapie an einer respiratorischen Insuffizienz im Rahmen einer Sepsis mit akuter Niereninsuffizienz und Panzytopenie ohne Remissionskontrolle.
 - Ein Patient in Gruppe B verstarb an einer pneumogenen Sepsis – auch hier fand keine Remissionskontrolle statt.

Fünf Patienten erhielten nach der Induktion eine andere Therapie als geplant:

- In Gruppe A erhielten zwei Patienten eine HD-ASCT: ein Patient aufgrund einer Ommaya-Reservoir-Dislokation kurz nach der Anlage und ein Patient mit akutem Nierenversagen unter HD-MTX.
- In Gruppe B erhielten drei Patienten nach der Induktion auf eigenen Wunsch eine i. c. v. Chemotherapie via Ommaya-Reservoir und wurden nach dem Protokoll der Gruppe A weiterbehandelt.



*Salvage Therapie oder palliative Therapie

Abbildung 2: Therapieverlauf

Die Induktion entspricht jeweils den Therapiezyklen 1–3 und ist in beiden Gruppen gleich. Ab der Konsolidierung unterscheiden sich die Therapieprotokolle der Gruppen A und B.

ITT: Intention to treat; CR: komplette Remission; PR: partielle Remission; PD: fortschreitende Erkrankung; SD: stabile Erkrankung; n: Anzahl; HD-ASCT: hochdosierte autologe Stammzelltransplantation; i. c. v.-CT: intracerebroventrikuläre Chemotherapie; n. e.: nicht erhoben; ORR: Gesamtansprechen bezogen auf alle Patienten der jeweiligen Gruppe, die die Induktion begonnen haben.

Das Ansprechen nach der Induktion war in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,078$). Es zeigte sich ein Trend zu höherer CR-Rate und niedrigerer PD-Rate in Gruppe A vs. B (Tab. 9).

Tabelle 9: Therapieansprechen aller* Patienten nach drei Induktionszyklen

	Gruppe A n = 43 (%)	Gruppe B n = 37 (%)	p-Wert [†]
CR	16 (37)	4 (11)	0,078
PR	19 (44)	19 (51)	
SD	1 (2)	2 (5)	
PD	2 (5)	7 (19)	
n. e.	4 (9)	4 (11)	
Tod unter Therapie	1 (2)	1 (3)	

*Inklusive der Patienten, die anschließend an die Induktion keine Konsolidierung oder eine andere Konsolidierung als geplant erhielten (Gruppe A n = 5, Gruppe B = 8).

[†]Chi-Quadrat-Test nach Pearson, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

n: Anzahl; CR: komplette Remission; PR: partielle Remission; SD: stabile Erkrankung; PD: fortschreitende Erkrankung; n. e.: nicht erfasst.

4.2.1.2. Ansprechen auf die Konsolidierungstherapie (ITT)

Insgesamt wurde bei 84 % aller Patienten die Konsolidierung begonnen: bei 38 Patienten (88 %) aus Gruppe A und 29 Patienten (78 %) aus Gruppe B.

Von den 38 Patienten in Gruppe A wurde bei 34 Patienten (79 %) die gesamte Konsolidierung wie geplant durchgeführt. Bei den vier Patienten, die im Laufe der Konsolidierung ausschieden bzw. eine andere Therapie erhielten, waren ein Fortschreiten der Krankheit unter der Therapie ($n = 3$) oder eine Dislokation des Ommaya-Reservoirs ($n = 1$) ursächlich. Dieser Patient erhielt nach einem Therapiewechsel ebenfalls eine Konsolidierungstherapie entsprechend dem Protokoll der Gruppe B. Die anderen Patienten erhielten eine andere Salvagetherapie.

Aus der Gruppe B begannen 29 Patienten (78 %) eine Konsolidierung nach dem Protokoll ihrer Gruppe. Bei insgesamt 21 Patienten (57 %) wurde die geplante

Konsolidierung einschließlich HD-ASCT durchgeführt. Der Progress der Krankheit war bei fünf Patienten ursächlich für eine Therapieänderung. Sie erhielten eine Salvagetherapie. In drei weiteren Fällen entschieden sich die Patienten bei einer CR gegen eine Fortführung der Therapie mit einer ASCT.

Bei Abschluss der gesamten Therapie erlangten – entsprechend einer ITT-Analyse – 30 Patienten (70 %) aus der Gruppe A eine CR und fünf Patienten (12 %) eine PR, sodass die ORR in Gruppe A 82 % betrug.

In der Gruppe B erlangten 24 (65 %) eine CR und drei Patienten (8 %) eine PR, einer ORR von 73 % entsprechend.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. des Endansprechens in den beiden Gruppen ($p = 0,808$) (Tab. 10).

Tabelle 10: Endansprechen der Gruppen A und B (ITT)

	Gruppe A (n = 43), n (%)	Gruppe B (n = 37), n (%)	p-Wert*
CR	30 (70)	24 (65)	0,808
PR	5 (12)	3 (8)	
PD	7 (16)	9 (24)	
Tod unter Therapie	1 (2)	1 (3)	

*Chi-Quadrat-Test nach Pearson, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl; CR: komplette Remission; PR: partielle Remission; PD: fortschreitende Erkrankung; n. e.: nicht erfasst.

4.2.1.3. Gesamtüberleben (ITT)

In der ITT-Analyse betrug das 1-Jahres-OS in Gruppe A 88,2 % (Standardfehler (SE) 10 %) und in Gruppe B 70,7 % (SE 15,6 %); das 2-Jahres-OS entsprechend 77,3 % (SE 13,4 %) und 64,4 % (SE 16,6 %) (Abb. 3). Der Unterschied im OS zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,09$).

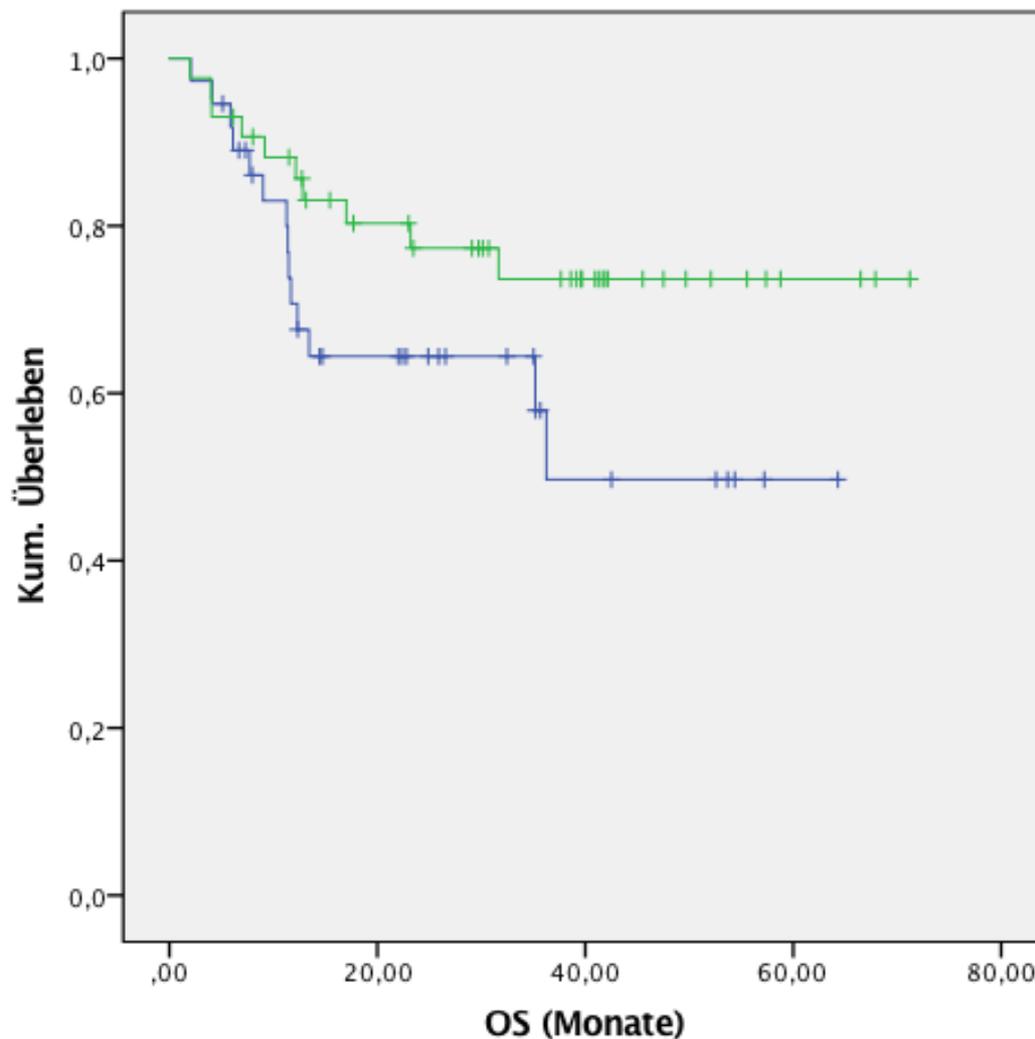


Abbildung 3: Gesamtüberleben (ITT)

Gruppe A: grüne Kurve; Gruppe B: blaue Kurve.

ITT: Intention-to-treat; OS: Gesamtüberleben; Kum.: kumuliert.

4.2.1.4. Progressionsfreies Überleben (ITT)

In der ITT-Analyse betrug das 2-Jahres-PFS 62 % (SE 15 %) in Gruppe A und 56,8 % (SE 17 %) in Gruppe B (Abb. 4). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen ($p = 0,49$).

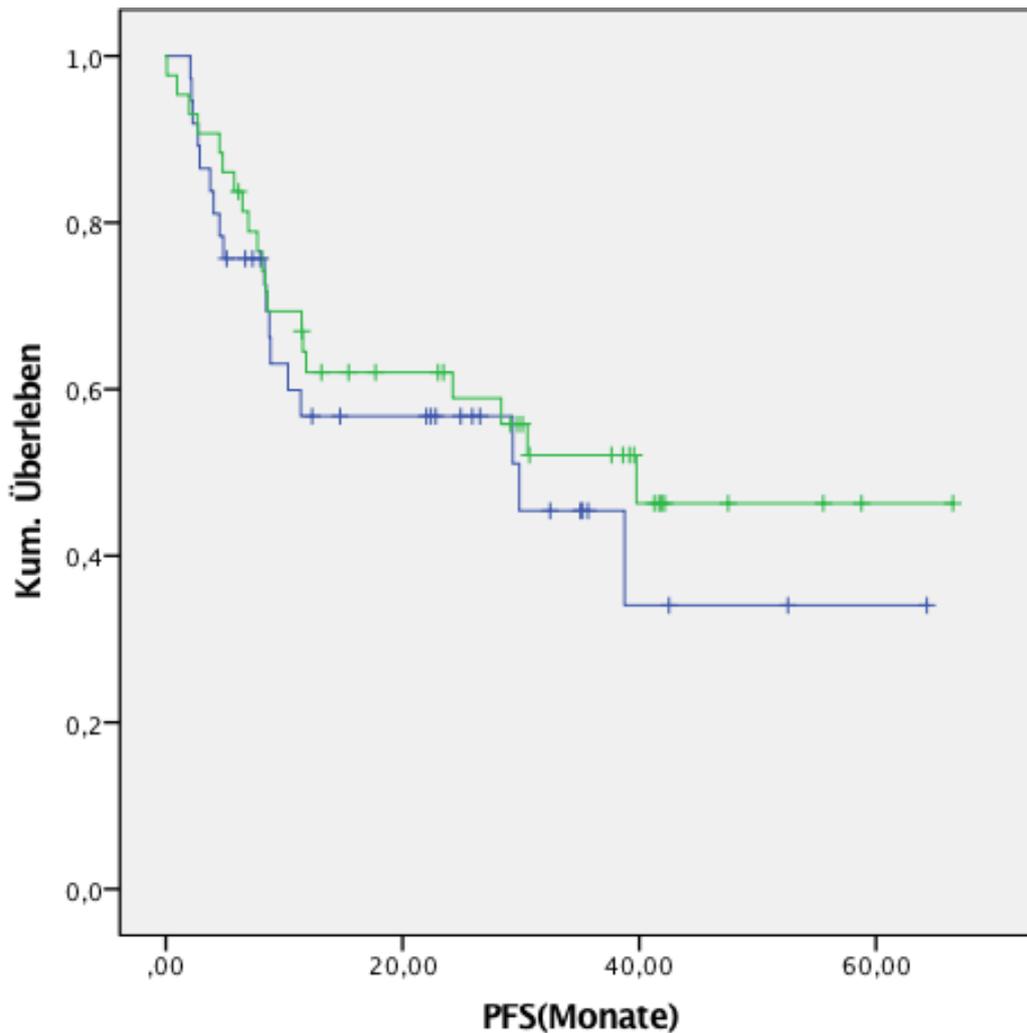


Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben (ITT)
 Gruppe A: grüne Kurve; Gruppe B: blaue Kurve.
 ITT: Intention-to-treat; PFS: progressionsfreies Überleben.

4.2.2. Therapieansprechen II (as treated)

4.2.2.1. Ansprechen auf die Konsolidierungstherapie (as treated)

Entsprechend dem Protokoll für die Konsolidierung der Gruppe A wurden 41 Patienten behandelt, davon 38, die bereits ursprünglich dieser Gruppe zugeordnet waren und drei Patienten, die ursprünglich der Gruppe B angehörten. Entsprechend dem Protokoll der Gruppe B wurden 31 Patienten behandelt, davon waren 29 Patienten von Beginn an geplant und zwei erhielten die Konsolidierungstherapie nach einem Protokollwechsel.

Bei Abschluss der gesamten Therapie erlangten – entsprechend der as-treated-Analyse – 29 von 41 Patienten (70,7 %) aus der Gruppe A eine CR und 7 Patienten (17,1 %) eine PR, sodass die ORR in Gruppe A 36 (87,8 %) betrug.

In der Gruppe B erlangten 25 von 31 Patienten (80,6 %) eine CR und ein Patient (3,2 %) eine PR. Das entspricht einer ORR von 26 (83,9 %).

Der Unterschied im Ansprechen in den beiden Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,176$) (Tab. 11).

Tabelle 11: Ansprechen nach der Konsolidierung (as treated)

	Gruppe A (n = 41); n (%)	Gruppe B (n = 31); n (%)	p-Wert*
CR	29 (70,7)	25 (80,6)	0,176
PR	7 (17,1)	1 (3,2)	
PD	5 (12,2)	5 (16,1)	

*Chi-Quadrat-Test nach Pearson, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.
n: Anzahl; CR: komplette Remission; PR: partielle Remission;
PD: fortschreitende Erkrankung; n. e.: nicht erfasst.

4.2.2.2. Gesamtüberleben (as treated)

Das 1-Jahres-OS in Gruppe A betrug 94,9 % (SE 7 %) und in Gruppe B 79 % (SE 15,4 %), das 2-Jahres-OS entsprechend 83,6 % (SE 12,4 %) und 71,3 % (SE 17,4 %). Die Abb. 5 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für beide Gruppen.

Das OS in den Gruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander ($p = 0,128$).

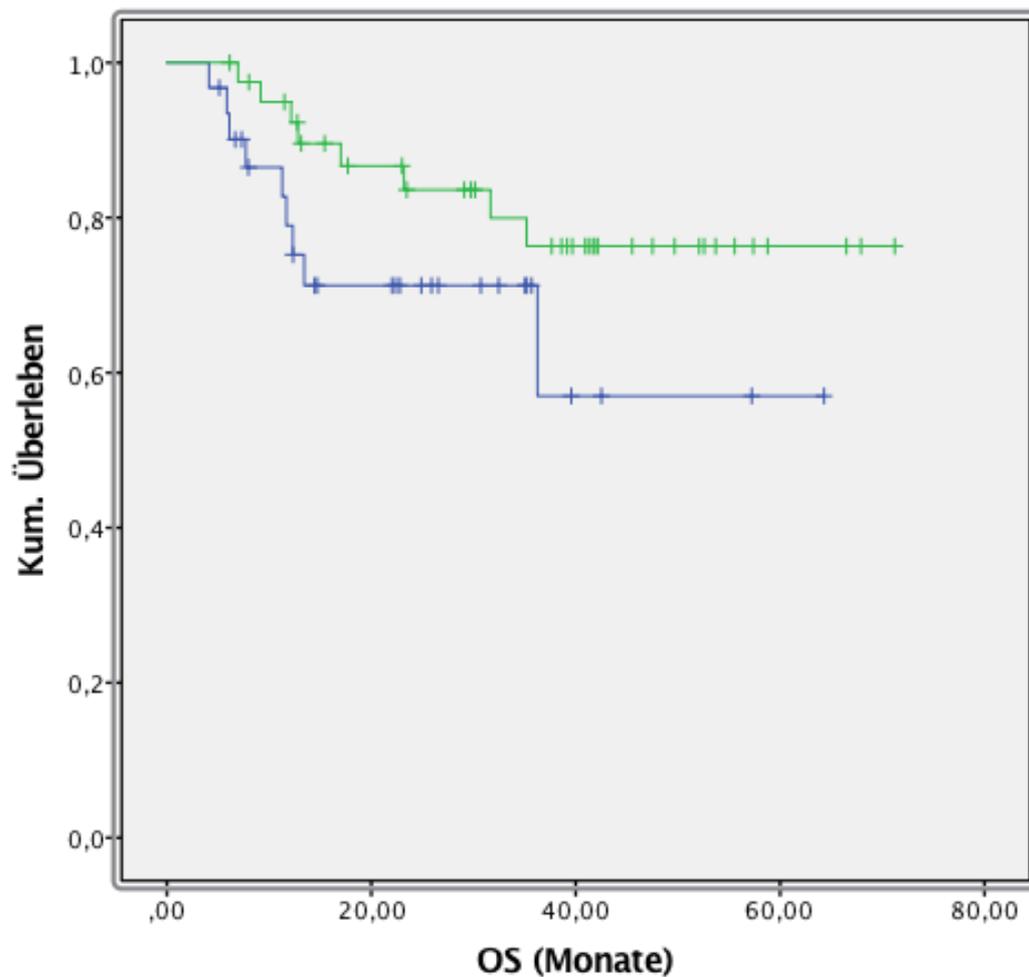


Abbildung 5: Gesamtüberleben (as treated)
 Gruppe A: grüne Kurve; Gruppe B: blaue Kurve.
 OS: Gesamtüberleben; Kum.: kumuliert.

4.2.2.3. Progressionsfreies Überleben (as treated)

Das 2-Jahres-PFS lag in Gruppe A bei 67,5 % (SE 14,8 %) und in Gruppe B bei 64,8 % (SE 18,2 %) (Abb. 6). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen ($p = 0,926$). In der Tab. 12 sind die Ergebnisse für das OS und PFS zusammengefasst dargestellt.

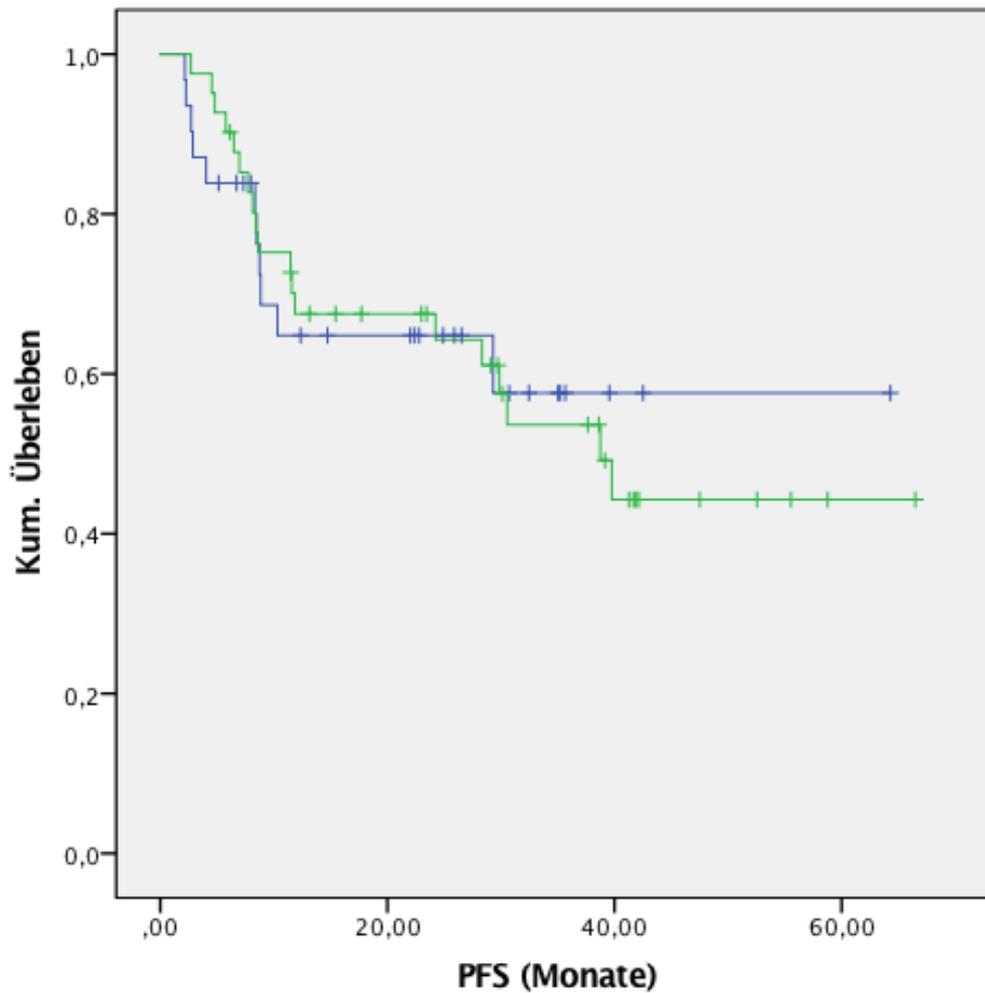


Abbildung 6: Progressionsfreies Überleben (as treated)

Gruppe A: grüne Kurve; Gruppe B: blaue Kurve.

PFS: progressionsfreies Überleben; kum.: kumuliert.

Tabelle 12: 1-Jahres-OS und 2-Jahres-PFS (ITT und as treated)

	1-Jahres-OS	p	2-Jahres-PFS	p
ITT				
Gruppe A	88,2 % (SE 10 %)	0,09	62 % (SE 15 %)	0,49
Gruppe B	70,7 % (SE 15,6 %)		56,8 % (SE 17 %)	
as treated				
Gruppe A	94,9 %; (SE 7 %)	0,128	67,5 % (SE 14,8 %)	0,926
Gruppe B	79 % (SE 15,4 %)		64,8 % (SE 18,2 %)	

OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben;
ITT: Intention to treat; SE: Standard Error.

4.3. Nachbeobachtung

4.3.1. Follow-Up-Zeit

Die mediane FU-Zeit lag bei den Patienten der Gruppe A bei 31 Monaten und in Gruppe B bei zwölf Monaten nach der ITT-Analyse ($p = 0,396$).

4.3.2. Remissionsstand im Follow-Up

Der Remissionszustand im cMRT zum Zeitpunkt des letzten Kontakts bzw. zum Todeszeitpunkt ist für die ITT-Analyse in Tab. 13 und für die As-treated-Analyse in Tab. 14 dargestellt. Für beide Berechnungen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A und B festgestellt werden (ITT: $p = 0,320$ und as treated: $p = 0,681$).

Tabelle 13: Remissionszustand bei letztem Follow-Up (ITT)

	Gruppe A (n=43); n (%)	Gruppe B (n=37); n (%)
CR/CRu	33 (76,7)	23 (62,1)
PR	1 (2,3)	2 (5,4)
SD	3 (7)	1 (2,7)
PD	6 (14)	10 (27)
n. e.	0	1 (2,7)

ITT: Intention-to-Treat; n: Anzahl; CR: komplette Remission;
CRu: unbestätigte komplette Remission; PR: partielle Remission;
SD: stabile Erkrankung; PD: fortschreitende Erkrankung;
n. e.: nicht erhoben.

Tabelle 14: Remissionszustand bei letztem Follow-Up (as treated)

	Gruppe A (n=41); n (%)	Gruppe B (n=31); n (%)
CR/CRu	33 (80,5)	22 (71)
PR	1 (2,4)	1 (3,2)
SD	2 (4,9)	1 (3,2)
PD	5 (12,3)	7 (22,6)

n: Anzahl; CR: komplette Remission; CRu: unbestätigte komplette Remission; PR: partielle Remission; SD: stabile Erkrankung; PD: fortschreitende Erkrankung; n. e.: nicht erhoben.

4.3.3. Performancestatus beim Follow-Up

In den Tabellen 15 und 16 ist der Performancestatus für beide Berechnungen zum Zeitpunkt des letzten Kontakts dargestellt (p-Wert n. s.).

Tabelle 15: Performancestatus bei letztem Follow-Up (ITT)

KPS (ECOG)	Gruppe A (n=43); n (%)	Gruppe B (n=37); n (%)		p-Wert*
100 (0)	20 (46,5)	13 (35,1)	n. s.	0,312
90–80 (1)	10 (23,3)	7 (19)	n. s.	
70–60 (2)	4 (9,3)	7 (19)	n. s.	
50–40 (3)	2 (4,7)	2 (5,4)	n. s.	
30–10 (4)	3 (7)	5 (13,5)	n. s.	
n. e.	4 (9,3)	3 (8,1)	n. s.	

* Chi-Quadrat nach Pearson, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

KPS: Karnofsky Performance Status; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n: Anzahl; n. e.: nicht erhoben.

Tabelle 16: Performancestatus bei letztem Follow-Up (as treated)

KPS (ECOG)	Gruppe A (n=41); n (%)	Gruppe B (n=31); n (%)		p-Wert*
100 (0)	22 (53,7)	11 (35,5)	n. s.	0,254
90–80 (1)	10 (24,4)	7 (22,6)	n. s.	
70–60 (2)	3 (7,3)	5 (16,1)	n. s.	
50–40 (3)	2 (4,9)	1 (3,2)	n. s.	
30–10 (4)	2 (4,9)	4 (12,9)	n. s.	
n. e.	2 (4,9)	3 (9,7)	n. s.	

* Chi-Quadrat nach Pearson, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

KPS: Karnofsky Performance Status; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group;
n: Anzahl; n. e.: nicht erhoben.

4.4. Toxizität

4.4.1. Induktionstherapie Gruppe A und B

Die CTC G 3–4 Toxizität während der Induktion ist in Tab. 17 zusammengestellt. Die häufigste Nebenwirkung G 3–4 in Gruppe A war eine Infektion (Pneumonie oder nicht identifizierter Fokus), die bei sieben Patienten (16 %) auftrat.

In Gruppe B wurden am häufigsten eine passagere Nierenfunktionsstörung mit Erhöhung der Nierenretentionsparameter ($n = 7$, 19 %) und Infektionen (fieberhafter Infekt ohne Fokus oder Pneumonie) ($n = 6$, 16 %) beobachtet. Bei einem Patienten trat nach dem ersten Zyklus eine Ifosamid-induzierte Psychose CTC G 3 mit Verwirrtheit auf, die mit Haloperidol therapiert werden konnte. Die Chemotherapie konnte bei diesem Patienten im 2. Zyklus wie geplant fortgesetzt werden.

Der Unterschied in der Häufigkeit der CTC G 3–4 Toxizität zwischen den beiden Gruppen war nur bezüglich der Niereninsuffizienz signifikant ($p = 0,014$).

Je ein Patient pro Gruppe verstarb unter der Induktionstherapie. Ursächlich waren eine Sepsis unter Panzytopenie nach dem 2. Therapiezyklus in Gruppe A und eine pneumogene Sepsis – ebenfalls nach zwei Zyklen – in Gruppe B.

Tabelle 17: Toxizität CTC G 3 + 4 während der Induktion

CTC G 3 + 4*	Gruppe A n=43; n (%)	Gruppe B n=37; n (%)	p-Wert*
Leukopenie	6 (14)	2 (5,4)	0,204
Thrombopenie	2 (4,7)	2 (5,4)	0,877
Anämie	6 (14)	1 (2,7)	0,076
Nierenfunktionsstörung	1 (2,3)	7 (18,9)	0,014
Infektionen	7 (16,3)	6 (16,2)	0,994
Mukositis / Stomatitis	2 (4,7)	0	0,184
Psychose ⁺	0	1 (2,7)	0,278
Tod unter Therapie	1 (2,3)	1 (2,7)	0,914

*Genannt wird jeweils nur die schwerste Ausprägung pro Patient.

⁺unter Ifosfamid-Gabe; CTC: akute Toxizitätskriterien; G: Grad; n: Anzahl.

** Chi-Quadrat nach Pearson, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

4.4.2. Konsolidierungstherapie Gruppe A (ITT)

Insgesamt begannen 38 Patienten nach der Anlage eines Ommaya-Reservoirs die Konsolidierung. Die CTC G 3–4 Toxizität während der Induktion ist in Tab. 18 zusammengestellt. Erwartungsgemäß fand sich sehr häufig eine hämatologische Toxizität. Bei sechs Patienten (16 %) kam es zu Infektionen (Pneumonie oder fieberhafte Infektion ohne Fokus). Bei einem Patienten musste nach dem 4. Zyklus das Ommaya-Reservoir aufgrund einer Okklusion entfernt werden. Die Chemotherapie wurde nach zwei weiteren Induktionszyklen mit HD-AraC/TT mit einer HD-ASCT fortgesetzt. Bei einem Patienten wurde die Therapie aufgrund eines komplizierten Verlaufs mit rezidivierenden Infektionen abgebrochen. Ein Patient erhielt einen fünften zusätzlichen Konsolidierungszyklus mit HD-AraC.

4.4.3. Konsolidierungstherapie Gruppe B (ITT)

29 Patienten begannen eine Konsolidierungstherapie, bei 21 Patienten konnte wie geplant eine HD-ASCT durchgeführt werden. Auch hier war die hämatologische Toxizität sehr häufig. Infektionen (Fieber ohne Fokus und Sepsis) und toxische

Stomatitis/Mukositis, die mit Morphin i. v. und passagerer parenteraler Ernährung therapiert werden musste, wurden unter ASCT bei jeweils elf Patienten (je 38 %) beobachtet.

Zwei Patienten reagierten allergisch (CTC G 3) mit Schwellung der Mundschleimhaut und peroralen Missempfindungen auf die Carmustin-Infusion. Nach Gabe eines Antihistaminikums (Fenistil® i. v.) waren die Beschwerden jeweils rückläufig, sodass kein Abbruch der Therapie erfolgte.

Es besteht ein Trend zu gehäufte hämatologischer Toxizität (Thrombopenie $p = 0,051$; Anämie $p = 0,052$) und eine signifikant höhere Infektionsrate ($p = 0,039$) sowie eine signifikant erhöhte Anzahl an Mukositiden / Stomatitiden ($p = 0,000$) in Gruppe B.

Todesfälle unter der Konsolidierungstherapie wurden nicht verzeichnet.

Tabelle 18: Toxizität CTC G 3 + 4 während der Konsolidierung (ITT)

CTC G 3 + 4*	Gruppe A n = 38; n (%)	Gruppe B n = 29; n (%)	p-Wert**
Leukopenie	23 (60,5)	14 (48,3)	0,318
Thrombopenie	20 (52,6)	22 (75,9)	0,051
Anämie	12 (31,6)	16 (55,2)	0,052
Nierenretentionsparameter	0	1 (3,4)	0,249
Infektionen	6 (15,8)	11 (37,9)	0,039
Mukositis / Stomatitis	0	11 (37,9)	0,000
allergische Reaktion	0	2 (6,9)	0,100

*Genannt wird jeweils nur die schwerste Ausprägung pro Patient, keine Mehrfachnennung.
CTC: akute Toxizitätskriterien; G: Grad; n: Anzahl.

** Chi-Quadrat nach Pearson, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

4.4.4. Konsolidierungstherapie Gruppe A und B (as treated)

41 Patienten begannen eine Konsolidierungstherapie nach dem Protokoll der Gruppe A, 31 Patienten nach dem Protokoll der Gruppe B. Dabei zeigten sich in der Gruppe B

signifikant häufiger eine Thrombopenie ($p = 0,029$), sowie eine Anämie ($p = 0,028$) (Tab. 19). Außerdem kam es in Gruppe B signifikant häufiger zu Infektionen ($p = 0,030$) und Stomatitis/Mukositis ($p = 0,000$).

Tabelle 19: Toxizität CTC G 3 + 4 während der Konsolidierung (as treated)

CTC G 3 + 4*	Gruppe A n=41; n (%)	Gruppe B n=31; n (%)	p-Wert**
Leukopenie	25 (61)	15 (48,4%)	0,287
Thrombopenie	20 (48,8)	23 (74,2)	0,029
Anämie	12 (29,3)	17 (54,8)	0,028
Nierenretentionsparameter	1 (2,4)	1 (3,2)	0,841
Infektionen	6 (14,6)	11 (35,5)	0,030
Mukositis / Stomatitis	0	11 (35,5)	0,000
allergische Reaktion	0	2 (6,5)	0,099

*Genannt wird jeweils nur die schwerste Ausprägung pro Patient.

CTC: akute Toxizitätskriterien; G: Grad; n: Anzahl.

** Chi-Quadrat nach Pearson, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

4.5. Todesursachen

Zum Endpunkt der Auswertung (August 2016) waren zwölf Patienten (28 %) aus Gruppe A und 14 Patienten (38 %) aus Gruppe B verstorben ($p = 0,344$).

Die Lymphomerkrankung stellte in beiden Gruppen die häufigste Todesursache dar (50 bzw. 57,1 %). Jeweils ein Patient aus jeder Gruppe verstarb noch unter der Induktionstherapie an akuter Toxizität, davon einer mit einer Sepsis unter Panzytopenie nach dem 2. Therapiezyklus und einer an einer pneumogenen Sepsis nach Abbruch des 2. Zyklus (vgl. 4.4.1.).

Zehn weitere Patienten verstarben im Verlauf der Nachbeobachtung (> 4 Wo nach Ende der Therapie).

Gruppe A (n = 5):

- Eine Patientin verstarb im Alter von 49 Jahren acht Monate nach Beendigung der Therapie im Progress an einem Multiorganversagen.
- Eine Patientin verstarb mit 62 Jahren, vier Monate nachdem die Therapie aufgrund multipler Komplikationen abgebrochen wurde, an einer dekompensierten Herzinsuffizienz mit sekundärer Stauungspneumonie.
- Eine Patientin verstarb mit 57 Jahren, zwei Jahre und drei Monate nach Beendigung der Primärtherapie im Rezidiv, an einer Sepsis.
- Ein Patient verstarb mit 63 Jahren vier Monate nach Ende der Therapie an einem septischen Multiorganversagen ohne Erregernachweis bei Rezidiv und
- eine Patientin verstarb mit 54 Jahren 14 Monate nach Therapieende im Hospiz, Todesursache unbekannt.

Gruppe B (n = 5):

- Ein Patient mit Progress unter Therapie verstarb mit 64 Jahren drei Monate nach Therapieende an einer pneumogenen Sepsis.
- Ein Patient verstarb mit 65 Jahren im Rezidiv, zwei Jahre nach Therapieende, an einer pneumogenen Sepsis.
- Ein Patient verstarb mit 55 Jahren zwei Monate nach Beendigung der Therapie im fraglichen Rezidiv (klinisch Addison-Krise, in der Bildgebung hepatische Raumforderungen unklarer Dignität) und Urosepsis.
- Ein Patient verstarb mit 54 Jahren drei Jahre und fünf Monate nach Therapie im Hospiz, Todesursache unbekannt, und
- ein Patient, der die konsolidierende HD+ASCT abgelehnt hatte, verstarb mit 63 Jahren, acht Monate nach Therapieabbruch, Todesursache unbekannt.

Die Todesursachen sind in der Tab. 20 zusammengefasst.

Tabelle 20: Todesursachen

Todesursache	Gruppe A n=12, n (%)	Gruppe B n=14, n (%)	p-Wert*
Progress	6 (50)	8 (57,1)	0,368
Therapietoxizität akut	1 (8,3)	1 (7,1)	0,914
andere Ursachen	5 (41,6)	5 (35,7)	0,719
gesamt			0,344

*Chi-Quadrat nach Pearson, Signifikanzniveau $p \leq 0,05$.

5. Diskussion

5.1. Auswahl der Patienten

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit umfasst 80 Patienten im Alter ≤ 65 Jahren, die im Zeitraum zwischen Juli 2009 und Januar 2016 die Erstdiagnose eines PZNSL erhielten und an einer der drei Kliniken (Klinik für Neurologie am Knappschaftskrankenhaus der Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Hämatologie und Onkologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin) behandelt wurden.

Die Altersgrenze von 65 Jahren wird in allen drei Kliniken routinemäßig und einheitlich für die Trennung von *Jüngeren* von *Älteren* verwendet. Dies ist auch die Grenze, die von den meisten Autoren verwendet wird, auch wenn eine verbindliche allgemein gültige Altersgrenze für jüngere bzw. ältere PZNSL-Patienten nicht existiert (Kerbaux et al., 2017). In der klinischen Routine wird in der Regel nicht an starren Altersgrenzen festgehalten, sondern der klinische Zustand und die Komorbiditäten des Patienten bei der Beurteilung der möglichen Therapieoptionen berücksichtigt.

In die Analyse wurden alle konsekutiven Patienten unter 66 Jahren des jeweiligen Zentrums eingeschlossen, die als fähig für eine intensive Therapie eingestuft wurden und diese begannen, sodass von einem geringen Selektionsbias ausgegangen werden kann.

Die prätherapeutischen Merkmale unserer Patienten (vgl. Tab. 8) entsprechen denen aus anderen Studien mit jüngeren PZNSL-Patienten, bei denen:

- das mediane Alter zwischen 51 und 58 Jahren lag (Poortmans et al., 2003; Illerhaus et al., 2016; Ferreri et al., 2016),
- der mediane KPS zwischen 70 und 90 % war (Poortmans et al., 2003; Illerhaus et al. 2016),
- sich ein positiver Liquorbefund bei 13 % der Patienten fand (Poortmans et al., 2003),
- eine solitäre Läsion bei 32–40 % (Illerhaus et al., 2016; Ferreri et al., 2016),
- eine tiefe Lokalisation bei 75–85 % (ebd.) und

- eine erhöhte Serum-LDH-Konzentration bei 32–49 % gefunden wurde (Illerhaus et al., 2016; Ferreri et al., 2016).

In der Gesamtschau wurde somit ein repräsentatives Kollektiv jüngerer PZNSL-Patienten gebildet.

Bei allen drei Institutionen handelt es sich um universitäre Zentren mit neuroonkologischem Schwerpunkt, sodass von einer vergleichbaren tiefen Expertise in der Betreuung von PZNSL-Patienten auszugehen ist.

Auch wenn die beiden Therapiegruppen nicht durch Randomisierung, sondern durch Behandlung an einem bestimmten Zentrum gebildet wurden, unterschieden sie sich in den Gruppen A und B hinsichtlich der prätherapeutischen Charakteristika und Prognosefaktoren nicht signifikant voneinander (vgl. Tab. 8). Allerdings waren einige prognostisch ungünstige Faktoren häufiger in der Gruppe B vertreten. So fand sich hier öfter ein erhöhter Serum-LDH-Wert: 45,9 vs. 33,3 % ($p = 0,211$) und häufiger zwei oder mehr Läsionen im cMRT: 62 vs. 47 %. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Das Alter – neben dem Performancessstatus der wichtigste Prognosefaktor bei PZNSL – war mit 60 vs. 54 Jahre (median) in dieser Gruppe tendenziell höher ($p = 0,088$).

Darüber hinaus war der Unterschied im Anteil von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Gruppe B mit 8,1 % vs. 0 in Gruppe A nahezu signifikant ($p = 0,06$). Eine prätherapeutische Nierenfunktionseinschränkung ist zwar noch nicht beim PZNSL als prognostisch bedeutsam beschrieben, könnte aber dennoch einen Einfluss auf die Durchführbarkeit der HD-MTX-Therapie – die eine ausreichende Nierenfunktion benötigt – und somit indirekt auf die Prognose haben.

Insgesamt ist also davon auszugehen, dass in der Gruppe B eine Häufung an ungünstigen Faktoren bestand. Diese Unterschiede zu Gruppe A waren jedoch aufgrund der Patientenzahlen nicht signifikant.

5.2. Zusammensetzung der Therapieprotokolle

Die Patienten wurden nach den Protokollen behandelt, die in der jeweiligen Institution als Standardtherapie für jüngere PZNSL-Patienten angesehen werden.

Die Kombination aus HD-MTX (4 g/m² KOF) und Ifosfamid (800 mg/m² KOF über drei Tage) als Induktionstherapie wird an den teilnehmenden Zentren aufgrund zahlreicher guter Erfahrungen bezüglich der Umsetzbarkeit und tolerablen Toxizität, sowie der Aktivität dieses Protokolls routinemäßig bei PZNSL-Patienten verwendet (Thiel, 2010). Der Antikörper Rituximab wird dazugegeben, da es aus retrospektiven Studien Hinweise gibt, dass damit die Effektivität der Chemotherapie gesteigert werden kann (Birnbaum et al., 2012). Die Rituximab-Gaben werden auf die Induktionsphase beschränkt, da angenommen wird, dass spätestens danach die Blut-Hirn- bzw. die Blut-Liquor-Schranke geschlossen ist und die ZNS-Penetration von Rituximab, die schon bei durchlässiger Schranke minimal ist (Ott et al., 1991; Rubenstein et al., 2013b), verschwindend gering sein dürfte.

Die Gründe, warum Kliniken der Gruppe A als Konsolidierung eine Modifikation des Bonner Protokolls, d. h. eine HD-MTX- und HD-AraC-basierte konventionelle Chemotherapie kombiniert mit einer intensiven i. c. v. Chemotherapie verwenden, sind folgende:

- Mit dem Bonner Protokoll lassen sich sehr gute Ergebnisse bei jüngeren PZNSL-Patienten erzielen. Dies geschieht allerdings auf Kosten relativ hoher Raten an Hämatotoxizität und Reservoirinfektionen, die v. a. während der ersten drei Chemotherapiezyklen auftreten (Pels et al., 2003).
- Durch den Verzicht auf alle im ursprünglichen Bonner Protokoll enthaltenden Zytostatika, die nicht ZNS-gängig sind (Vincristin, Vindesin, Cyclophosphamid), soll die Toxizität reduziert werden.
- Durch die Verschiebung der i. c. v. Therapie auf die Zyklen 4–6 (–7) erhält der Patient diese nicht mehr in der potentiell vulnerabelsten Phase (Allgemeinzustandsminderung des Patienten durch den Tumor, begleitende Gabe von Steroiden). Dadurch wird die Gefahr der Reservoirinfektion vermindert.

Die Klinik der Gruppe B verwendet als Konsolidierung die HD-ASCT aufgrund vielversprechender Daten aus einarmigen prospektiven Studien (Illerhaus et al., 2008 und 2016).

5.3. Beurteilung der Therapie und des Ansprechens

Das Therapieansprechen nach drei Induktionszyklen R-MTX/Ifo war mit insgesamt 72,5 % (davon CR 23,8 %) relativ hoch (Gruppe A: 81,4 %, Gruppe B: 62,2 %). Der zwar nicht signifikante doch mit fast 20 Prozentpunkten deutliche Unterschied zwischen den Gruppen lässt sich möglicherweise mit dem höheren Anteil an Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren in Gruppe B erklären.

Der Vergleich der Effektivität der Induktion in anderen Studien ist dadurch eingeschränkt, dass die Anzahl der Induktionszyklen in verschiedenen Studien unterschiedlich war und zwischen zwei und fünf Zyklen variierte. Die ORR-Rate variierte bei anderen Autoren zwischen 53 % (Ferrerri et al., 2016) und 94 % (DeAngelis et al., 2002; Omuro et al., 2015), die CR-Rate zwischen 23 % (Ferrerri et al., 2016) und 69 % (Morris et al., 2013). Es ist auch zu berücksichtigen, dass die Kollektive der Studien naturgemäß unterschiedlich waren. Verglichen mit anderen Studien ist das Ansprechen in unserer Analyse im höheren Bereich des Spektrums angesiedelt.

Der Anteil der Patienten, die die Induktion abgeschlossen haben und die Konsolidierungstherapie erhalten konnten, betrug in unserem Kollektiv 83,8 %, (88,4 % in Gruppe A und 78,4 % in Gruppe B) und war im Vergleich mit anderen Studien, die dem Konzept *Induktion/Konsolidierung* folgten, relativ hoch (vgl. Morris et al., 2013: 60 %; Rubenstein et al., 2013: 66 %; DeAngelis et al., 2002 und Poortmans et al., 2003 je 80 %; Ferrerri et al., 2016: 54 %), was für eine Durchführbarkeit der Therapie spricht.

Während eine HD-MTX-basierte Polychemotherapie sich inzwischen als Standard für die Induktion etabliert hat, ist die Frage nach der effektivsten Konsolidierungstherapie weiterhin ungelöst. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Konsolidierungen verglichen, die auf eine WBRT verzichteten. Die ORR lag nach Ende der Konsolidierungstherapie bei der ITT-Analyse in Gruppe A bei 82 % und in Gruppe B bei

73 %. Andere Autoren berichten eine vergleichbare ORR zwischen 77 und 92 % (Poortmans et al., 2003; Omuro et al., 2015; Rubenstein et al., 2013).

Das 1- bzw. 2-Jahres-Überleben von 88,2 bzw. 77,3 % respektive 70,7 bzw. 64,4 % und ein 2-Jahres-PFS von 62 respektive 56,8 % in der ITT-Analyse zeigen, dass beide hier verwendeten Protokolle sehr effektiv sind.

Die Ergebnisse sind vergleichbar mit den Überlebensdaten prospektiver Studien (Ferreri et al., 2016 und 2017; Omuro et al., 2015; Morris et al., 2013; Rubenstein et al., 2013), die dem Konzept *Induktion/Konsolidierung* folgten und 2-Jahres-PFS zwischen 36–79 %, sowie OS zwischen 42–85 % berichteten.

Obwohl sich kein signifikanter Unterschied für die Ansprech- und Überlebensdaten zwischen den beiden Gruppen fand, zeigte sich ein Trend zu besserem Outcome in Gruppe A, was möglicherweise auf die nicht ganz gleiche Verteilung der prätherapeutischen Merkmale in den beiden Gruppen zurückgeführt werden kann. Weitere Studien mit randomisierten Vergleichen sind nötig, um diese Ergebnisse zu überprüfen.

5.4. Beurteilung der Toxizität

Die Induktion ging in beiden Gruppen mit einer tolerablen Häufigkeit an CTC G 3–4 Toxizität einher. Insbesondere war die Häufigkeit von G 3–4 Infektionen – der gefährlichsten Nebenwirkung der PZNSL-Therapie – mit je 16 % in jeder Gruppe vertretbar. Das signifikant häufigere Auftreten von erhöhten Nierenretentionsparametern in Gruppe B (19 vs. 2 %) bei identischem Therapieprotokoll ist wahrscheinlich damit begründbar, dass diese Patienten im Median sechs Jahre älter waren und bereits vor Therapiebeginn zu einem größeren Anteil eine eingeschränkte Nierenfunktion hatten. In fast allen Fällen genügte eine Dosisanpassung oder die einmalige Auslassung einer Chemotherapeutikagabe, sodass die Therapie weiter fortgesetzt werden konnte. Nur jeweils ein Patient aus jeder Gruppe konnte aufgrund einer schweren Toxizität (Panzytopenie und akute Niereninsuffizienz bzw. pneumogene Sepsis bei Aspirationspneumonie) nach je zwei Induktionszyklen die Therapie nicht fortsetzen; beide verstarben im weiteren Verlauf.

Insgesamt stimmen die Beobachtungen mit denen anderer Autoren überein. Ferreri et al. (2016) beobachteten bei unterschiedlichen HD-MTX-basierten Induktionstherapien eine Hämatotoxizität G 3–4 von 52 bis 83 %, Nephrotoxizität von 1–2 %, Mukosiden bei < 1 % und Infektionen bei 13–21 % aller Patienten. Therapieassoziierte Todesfälle traten in < 1 % der Fälle auf. In weiteren Studien mit HD-MTX-basierten Therapieprotokollen wurden ähnliche Häufigkeiten für CTC G 3–4 unter der Induktion beobachtet: Hämatotoxizität bei 11–78 %, Mukositis/Stomatitis bei 3–5 %, erhöhtes Kreatinin bei 3–4 %, Infektionen bei 27–41 %, sowie zwischen 4–10 % akute therapieassoziierte Todesfälle (Illerhaus et al., 2016 bzw. Thiel et al., 2010, Poortmans et al., 2003).

Während der Konsolidierung, die das stark knochenmarktoxische HD-AraC und in Gruppe B die myeloablative HD-ASCT beinhaltete, kam es in beiden Gruppen erwartungsgemäß häufig zu Hämatotoxizität CTC G 3–4. Erfreulicherweise waren schwere Infektionen in Gruppe A trotzdem relativ selten (16 %), möglicherweise aufgrund des routinemäßigen Gebrauchs von G-CSF. In Gruppe B erlitten jeweils 38 % der Patienten eine CTC G 3–4 Infektion oder eine Mukositis / Stomatitis (je n = 11) unter ASCT. Therapieabbrüche oder -wechsel aufgrund von Toxizität waren dennoch selten, in den meisten Fällen konnte die begonnene Therapie wie geplant fortgesetzt werden.

Die Rate an Reservoirkomplikationen von 5 % (2/38 Patienten in der ITT bzw. 2/41 Patienten in der as-treated Analyse) während der Konsolidierung in Gruppe A war deutlich geringer als unter dem ursprünglichen Bonner Protokoll, was als Erfolg der Modifikation mit Verschiebung der i. c. v. Therapie auf die Zyklen 4–6(–7) gewertet werden darf (vgl. 19 % Reservoirinfektion bei Pels et al., 2003).

Illerhaus et al. (2016) berichten von Hämatotoxizität CTC G 3–4 zwischen 56–97 %, sowie Fieber bei 69 %, Mukositis und Infektionen bei 40 bzw. 58 % aller Patienten unter HD-ASCT. Es kam in 1 % zu therapieassoziiertem Tod. Ähnliche Häufigkeiten finden sich bei Ferreri et al. (2017) und Omuro et al. (2015) während der HD-ASCT-Konsolidierung: Hämatotoxizität bei 32–97 % (Ferreri et al., 2017) bzw. febrile Neutropenie bei 42 % (Omuro et al., 2015), sowie Infektionen und Mukositis bei je 26 %

der Patienten (Ferreri et al., 2017) bzw. 27 % Infektionen und 4 % Mukositiden (Omuro et al., 2015). Scordo et al. (2017) beobachteten nach HD-Chemotherapie mit Thiotepa, Busulfan und Cyclophosphamid (TBC) und ASCT v. a. Mukositis/Stomatitis (81 %) und Infektionen (44 %).

In der Studie mit dem ursprünglichen Bonner Protokoll (Pels et al., 2003) mit 65 Patienten, die eine i. c. v. HD-CT erhielten, kam es bei 94 % der Patienten zu Leukopenie und bei 89 % zu Thrombozytopenie CTC $G \geq 3$, 12 % entwickelten eine Mukositis und 9 % eine Infektion CTC ≥ 3 . Es gab 9 % therapieassoziierte Todesfälle.

5.5. Einschränkungen

Die Zuteilung der Patienten zu den beiden Therapiegruppen erfolgte nicht randomisiert. Prognosefaktoren waren zwar in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, aber es fand sich ein gewisser Trend zur Häufung negativer Faktoren in Gruppe B, was das etwas schlechtere Outcome erklären könnte. Die Rekrutierung einer ausreichend großen Patientenzahl, die es ermöglicht, signifikante Unterschiede aufzudecken, ist aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung eine Herausforderung.

Die Follow-Up-Zeit in der Gruppe B war mit zwölf Monaten relativ kurz. Sowohl der Remissionsstand und der Performance-Status nach Ende der Primärtherapie wurden zwar mit sehr geringem Loss to Follow-Up erhoben, eine längere Zeitspanne der Nachbeobachtung würde die Aussagekraft aber weiter erhöhen.

Da es sich hier nicht um eine prospektive kontrollierte Studie handelte und dadurch keine Vorgaben zu Toxizitätsevaluierung existierten, ist es möglich, dass diese nicht vollständig erfasst wurde. Die Neurotoxizität – eine sehr wichtige Spätkomplikation bei PZNSL-Patienten – wurde in der Beobachtung nicht standardisiert erfasst, sodass hierüber kaum Aussagen getroffen werden können. Die regelmäßige Durchführung einer standardisierten neuropsychologischen Evaluierung ist allerdings aufgrund des personellen und dadurch auch finanziellen Aufwands nur unter Studienbedingung realistisch.

5.6. Fazit und Ausblick

Trotz der erwähnten Einschränkungen zeigt diese Analyse, dass mit einer Rituximab-HD-MTX/Ifosamid-Induktion, gefolgt von einer Konsolidierung mit einer konventionellen systemischen Chemotherapie plus intensiver i. c. v. Chemotherapie oder einer HD-ASCT eine hohe Ansprechrate bei vertretbarer Toxizität und ein relativ gutes Langzeit-Outcome bei jüngeren PZNSL-Patienten zu erreichen sind. Welche der beiden Konsolidierungen vorzuziehen ist, kann auf der Basis der vorliegenden Analyse nicht entschieden werden. Zwar fand sich unter der Konsolidierung mit HD-ASCT mehr Toxizität, dies kann jedoch möglicherweise auf das höhere Alter der Patienten in Gruppe B zurückgeführt werden.

Die mögliche Überlegenheit einer der beiden Therapien kann nur durch eine entsprechend dimensionierte randomisierte Studie belegt werden. Im Rahmen einer solchen Studie sollte auch die akute und die verzögerte Toxizität – die letztere vorzugsweise mit Hilfe einer neuropsychologischen Testbatterie – genau evaluiert werden.

Bis die Ergebnisse einer solchen Studie vorliegen, erscheint es sinnvoll, die Therapie individuell an den Patienten und die Möglichkeiten und Expertise des jeweiligen Zentrums angepasst durchzuführen. Dabei trifft auch für das PZNSL zu, was für viele anderen seltenen Erkrankung der Fall ist: das Management des Patienten an einem mit der Erkrankung erfahrenen Zentrum ist vorteilhaft (Deckert et al., 2011; Kiewe et al., 2008).

Trotz der hohen ORR sprach etwa jeder fünfte Patient nicht auf die Therapie an und nach zwei Jahren verstarben oder rezidierten ca. 40 % der Patienten. Die optimale Behandlung für diese Patienten ist bisher nicht bekannt. Während für diejenigen, die im Rahmen der Primärtherapie keine HD-ASCT erhalten haben, diese Option als Salvagetherapie zur Verfügung steht und hier CR-Raten von 56,4 %, 2-Jahres-PFS von 46 % und OS von 56,4 % beschrieben wurden (Kasenda et al., 2017), steht für die Patienten mit HD-ASCT in der Primärtherapie realistischere wahrscheinlich nur die WBRT zur Verfügung. In der Zukunft können für solche Patienten möglicherweise durch eine bessere molekularbiologische Charakterisierung der PZNSL neue therapeutische Targets und dadurch neue Therapieoptionen identifiziert werden (Korfel und Schlegel,

2015). Darüber hinaus wäre es wünschenswert, biologische Prognosemarker zu definieren (z.B. Mismatch-Repair-Proteine, spezifische Onkogene wie BCL-6, MUM-1, CD-10, etc.), um die Therapieintensität anpassen zu können und dadurch eine unnötige Toxizität zu vermeiden (Momota et al., 2010; Lee et al., 2017).

A. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AraC	Cytarabin
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation / autologe Stammzelltransplantation
BCNU	Carmustin (Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea)
cCT	kraniale Computertomografie
CHOD	Kombinationstherapie aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Dexamethason
CHOP	Kombinationstherapie aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
cMRT	kraniale Magnetresonanztomografie
CR	complete remission / Vollremission
CTC	Common Toxicity Criteria / allgemeine Toxizitätskriterien
DLCBL	Diffuse Large B-cell Lymphoma / diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
ebd.	ebenda
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
EFS	event-free Survival / ereignisfreies Überleben
et al.	et alii
FU	Follow Up / Nachbeobachtung
G	Grad
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor / Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
G-PCNSL-SG	German PCNSL Study Group
Gy	Gray
HD	Hochdosis
HD-ASCT	Hochdosis Chemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation
HD-MTX	Hochdosis Methotrexat

HIV	Humanes Immundefizienz Virus
i. c. v.	intracerebroventrikulär
i. v.	intravenös
i. th.	intrathekal
IELSG	International Extranodal Lymphoma Study Group
IPCG	International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group
i. S.	im Serum
ITT	Intention-to-treat
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
KOF	Körperoberfläche
KPS	Karnofsky Performance Status
LDH	Laktatdehydrogenase
LP	Liquorpunktion
mind.	mindestens
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
MRT	Magnetresonanztomographie
MT-R	Methotrexat, Temozolomid und Rituximab
MTX	Methotrexat
n	number / Anzahl
n. s.	nicht signifikant
NCI	National Cancer Institut
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OS	overall survival / Gesamtüberleben
ORR	overall response rate / Gesamtansprechrate
PD	progressive disease / progressive Krankheit
PFS	progression free survival / progressionsfreies Überleben
PR	partial remission / Teilremission
PZNSL	primäres ZNS-Lymphom
QoL	Quality of Life / Lebensqualität
R-MPV	Rituximab, Methotrexat, Procarbazin und Vincristin
s. c.	subkutan
SD	stable disease / stabile Erkrankung
SE	Standard Error / Standardfehler

SPSS	Scientific Package for Social Science
Tab.	Tabelle
TBC	Thiotepa, Busulfan, Cyclophosphamid
TT	Thiotepa
WBRT	whole brain radiotherapy / Ganzhirnbestrahlung
ZNS	zentrales Nervensystem

B. Literaturverzeichnis

- Abrey, L. E., DeAngelis, L. M. & Yahalom, J. (1998) Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*, 16(3), 859-63.
- Abrey, L. E., Batchelor, T. T., Ferreri, A. J., Gospodarowicz, M., Pulczynski, E. J., Zucca, E., Smith, J. R., Korfel, A., Soussain, C., DeAngelis, L. M., Neuwelt, E. A., O'Neill, B. P., Thiel, E., Shenkier, T., Graus, F., van den Bent, M., Seymour, J. F., Poortmans, P., Armitage, J. O., Cavalli, F. & Group, I. P. C. L. C. (2005) Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*, 23(22), 5034-43.
- Abrey, L. E., Ben-Porat, L., Panageas, K. S., Yahalom, J., Berkey, B., Curran, W., Schultz, C., Leibel, S., Nelson, D., Mehta, M. & DeAngelis, L. M. (2006) Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol*, 24(36), 5711-5.
- Abrey, L. E. & Correa, D. D. (2005) Treatment-related neurotoxicity. *Hematol Oncol Clin North Am*, 19(4), 729-38, viii.
- Batchelor, T., Carson, K., O'Neill, A., Grossman, S. A., Alavi, J., New, P., Hochberg, F. & Priet, R. (2003) Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol*, 21(6), 1044-9.
- Batchelor, T. T., Grossman, S. A., Mikkelsen, T., Ye, X., Desideri, S. & Lesser, G. J. (2011) Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology*, 76(10), 929-30.
- Birnbaum, T., Stadler, E. A., von Baumgarten, L. & Straube, A. (2012) Rituximab significantly improves complete response rate in patients with primary CNS lymphoma. *J Neurooncol*, 109(2), 285-91.
- Corry, J., Smith, J. G., Wirth, A., Quong, G. & Liew, K. H. (1998) Primary central nervous system lymphoma: age and performance status are more important than treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 41(3), 615-20.

- DeAngelis, L. M., Seiferheld, W., Schold, S. C., Fisher, B., Schultz, C. J. & 93-10, R. T. O. G. S. (2002) Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol*, 20(24), 4643-8.
- Deckert, M., Engert, A., Brück, W., Ferreri, A. J., Finke, J., Illerhaus, G., Klapper, W., Korfel, A., Küppers, R., Maarouf, M., Montesinos-Rongen, M., Paulus, W., Schlegel, U., Lassmann, H., Wiestler, O. D., Siebert, R. & DeAngelis, L. M. (2011) Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia*, 25(12), 1797-807.
- Ferreri, A. J., Reni, M., Pasini, F., Calderoni, A., Tirelli, U., Pivnik, A., Aondio, G. M., Ferrarese, F., Gomez, H., Ponzoni, M., Borisch, B., Berger, F., Chassagne, C., Iuzzolino, P., Carbone, A., Weis, J., Pedrinis, E., Motta, T., Jouvet, A., Barbui, T., Cavalli, F. & Blay, J. Y. (2002) A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology*, 58(10), 1513-20.
- Ferreri, A. J., Blay, J. Y., Reni, M., Pasini, F., Spina, M., Ambrosetti, A., Calderoni, A., Rossi, A., Vavassori, V., Conconi, A., Devizzi, L., Berger, F., Ponzoni, M., Borisch, B., Tinguely, M., Cerati, M., Milani, M., Orvieto, E., Sanchez, J., Chevreau, C., Dell'Oro, S., Zucca, E. & Cavalli, F. (2003) Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol*, 21(2), 266-72.
- Ferreri, A. J., Reni, M., Foppoli, M., Martelli, M., Pangalis, G. A., Frezzato, M., Cabras, M. G., Fabbri, A., Corazzelli, G., Ilariucci, F., Rossi, G., Soffiotti, R., Stelitano, C., Vallisa, D., Zaja, F., Zoppegno, L., Aondio, G. M., Avvisati, G., Balzarotti, M., Brandes, A. A., 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. & (IELSG), I. E. L. S. G. (2009) High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*, 374(9700), 1512-20.

Ferreri, A. J., Cwynarski, K., Pulczynski, E., Ponzoni, M., Deckert, M., Politi, L. S., Torri, V., Fox, C. P., Rosée, P. L., Schorb, E., Ambrosetti, A., Roth, A., Hemmaway, C., Ferrari, A., Linton, K. M., Rudà, R., Binder, M., Pukrop, T., Balzarotti, M., Fabbri, A., Johnson, P., Gørløv, J. S., Hess, G., Panse, J., Pisani, F., Tucci, A., Stilgenbauer, S., Hertenstein, B., Keller, U., Krause, S. W., Levis, A., Schmoll, H. J., Cavalli, F., Finke, J., Reni, M., Zucca, E., Illerhaus, G. & (IELSG), I. E. L. S. G. (2016) Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol*, 3(5), e217-27.

Ferreri, A. J. M., Cwynarski, K., Pulczynski, E., Fox, C. P., Schorb, E., La Rosée, P., Binder, M., Fabbri, A., Torri, V., Minacapelli, E., Falautano, M., Ilariucci, F., Ambrosetti, A., Roth, A., Hemmaway, C., Johnson, P., Linton, K. M., Pukrop, T., Sønderkov Gørløv, J., Balzarotti, M., Hess, G., Keller, U., Stilgenbauer, S., Panse, J., Tucci, A., Orsucci, L., Pisani, F., Levis, A., Krause, S. W., Schmoll, H. J., Hertenstein, B., Rummel, M., Smith, J., Pfreundschuh, M., Cabras, G., Angrilli, F., Ponzoni, M., Deckert, M., Politi, L. S., Finke, J., Reni, M., Cavalli, F., Zucca, E., Illerhaus, G. & (IELSG), I. E. L. S. G. (2017) Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol*, 4(11), e510-e523.

Fischer, L., Korfel, A., Kiewe, P., Neumann, M., Jahnke, K. & Thiel, E. (2009) Systemic high-dose methotrexate plus ifosfamide is highly effective for central nervous system (CNS) involvement of lymphoma. *Ann Hematol*, 88(2), 133-9.

Ghesquières, H., Drouet, Y., Sunyach, M. P., Sebban, C., Chassagne-Clement, C., Jouanneau, E., Honnorat, J., Biron, P. & Blay, J. Y. (2013) Evidence of time-dependent prognostic factors predicting early death but not long-term outcome in primary CNS lymphoma: a study of 91 patients. *Hematol Oncol*, 31(2), 57-64.

Herrlinger, U., Schabet, M., Brugger, W., Kortmann, R. D., Küker, W., Deckert, M., Engel, C., Schmeck-Lindenau, H. J., Mergenthaler, H. G., Krauseneck, P., Benöhr,

- C., Meisner, C., Wiestler, O. D., Dichgans, J., Kanz, L., Bamberg, M. & Weller, M. (2002) German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol*, 51(2), 247-52.
- Herrlinger, U., Schäfer, N., Fimmers, R., Griesinger, F., Rauch, M., Kirchen, H., Roth, P., Glas, M., Bamberg, M., Martus, P., Thiel, E., Korfel, A. & Weller, M. (2017) Early whole brain radiotherapy in primary CNS lymphoma: negative impact on quality of life in the randomized G-PCNSL-SG1 trial. *J Cancer Res Clin Oncol*.
- Hoang-Xuan, K., Bessell, E., Bromberg, J., Hottinger, A. F., Preusser, M., Rudà, R., Schlegel, U., Siegal, T., Soussain, C., Abacioglu, U., Cassoux, N., Deckert, M., Dirven, C. M., Ferreri, A. J., Graus, F., Henriksson, R., Herrlinger, U., Taphoorn, M., Soffiatti, R., Weller, M. & Lymphoma, E. A. f. N.-O. T. F. o. P. C. (2015) Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol*, 16(7), e322-32.
- Illerhaus, G., Müller, F., Feuerhake, F., Schäfer, A. O., Ostertag, C. & Finke, J. (2008) High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica*, 93(1), 147-8.
- Illerhaus, G., Kasenda, B., Ihorst, G., Egerer, G., Lamprecht, M., Keller, U., Wolf, H. H., Hirt, C., Stilgenbauer, S., Binder, M., Hau, P., Edinger, M., Frickhofen, N., Bentz, M., Möhle, R., Röth, A., Pfreundschuh, M., von Baumgarten, L., Deckert, M., Hader, C., Fricker, H., Valk, E., Schorb, E., Fritsch, K. & Finke, J. (2016) High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*, 3(8), e388-97.
- Joerger, M., Huitema, A. D., Illerhaus, G. & Ferreri, A. J. (2012) Rational administration schedule for high-dose methotrexate in patients with primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 53(10), 1867-75.

- 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, I. G. & Schlegel, U. (2010) Long-term survival with favorable cognitive outcome after chemotherapy in primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol*, 67(2), 182-9.
- Kansara, R., Shenkier, T. N., Connors, J. M., Sehn, L. H., Savage, K. J., Gerrie, A. S. & Villa, D. (2015) Rituximab with high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma. *Am J Hematol*, 90(12), 1149-54.
- Kasenda, B., Loeffler, J., Illerhaus, G., Ferreri, A. J., Rubenstein, J. & Batchelor, T. T. (2016) The role of whole brain radiation in primary CNS lymphoma. *Blood*, 128(1), 32-6.
- Kasenda, B., Ihorst, G., Schroers, R., Korfel, A., Schmidt-Wolf, I., Egerer, G., von Baumgarten, L., Röth, A., Bloehdorn, J., Möhle, R., Binder, M., Keller, U., Lamprecht, M., Pfreundschuh, M., Valk, E., Fricker, H., Schorb, E., Fritsch, K., Finke, J. & Illerhaus, G. (2017) High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support for relapsed or refractory primary CNS lymphoma: a prospective multicentre trial by the German Cooperative PCNSL study group. *Leukemia*, 31(12), 2623-2629.
- Kerbaui, M. N., Moraes, F. Y., Lok, B. H., Ma, J., Kerbaui, L. N., Spratt, D. E., Santos, F. P., Perini, G. F., Berlin, A., Chung, C., Hamerschlag, N. & Yahalom, J. (2017) Challenges and opportunities in primary CNS lymphoma: A systematic review. *Radiother Oncol*, 122(3), 352-361.
- Khan, R. B., Shi, W., Thaler, H. T., DeAngelis, L. M. & Abrey, L. E. (2002) Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol*, 58(2), 175-8.
- Kiewe, P., Fischer, L., Martus, P., Thiel, E. & Korfel, A. (2008) Primary central nervous system lymphoma: monocenter, long-term, intent-to-treat analysis. *Cancer*, 112(8), 1812-20.

- Kluin PM, Deckert M, Ferry JA. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th. Vol. 2. IARC Press; Lyon: 2008. pp. 240–241.
- Korfel, A. & Schlegel, U. (2013) Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Nat Rev Neurol*, 9(6), 317-27.
- Korfel, A. & Schlegel, U. (2015) [Primary CNS lymphoma. Progress in the diagnostics and therapy]. *Nervenarzt*, 86(6), 710-2, 714-5.
- Lee, J., Shishido-Hara, Y., Suzuki, K., Shimizu, S., Kobayashi, K., Kamma, H., Shiokawa, Y. & Nagane, M. (2017) Prognostic factors for primary central nervous system lymphomas treated with high-dose methotrexate-based chemo-radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*, 47(10), 925-934.
- Mead, G. M., Bleehen, N. M., Gregor, A., Bullimore, J., Shirley, D., Rampling, R. P., Trevor, J., Glaser, M. G., Lantos, P., Ironside, J. W., Moss, T. H., Brada, M., Whaley, J. B. & Stenning, S. P. (2000) A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer*, 89(6), 1359-70.
- Momota, H., Narita, Y., Maeshima, A. M., Miyakita, Y., Shinomiya, A., Maruyama, T., Muragaki, Y. & Shibui, S. (2010) Prognostic value of immunohistochemical profile and response to high-dose methotrexate therapy in primary CNS lymphoma. *J Neurooncol*, 98(3), 341-8.
- Morris, P. G., Correa, D. D., Yahalom, J., Raizer, J. J., Schiff, D., Grant, B., Grimm, S., Lai, R. K., Reiner, A. S., Panageas, K., Karimi, S., Curry, R., Shah, G., Abrey, L. E., DeAngelis, L. M. & Omuro, A. (2013) Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol*, 31(31), 3971-9.

- Nelson, D. F., Martz, K. L., Bonner, H., Nelson, J. S., Newall, J., Kerman, H. D., Thomson, J. W. & Murray, K. J. (1992) Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 23(1), 9-17.
- O'Neill, B. P., Decker, P. A., Tieu, C. & Cerhan, J. R. (2013) 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. *Am J Hematol*, 88(12), 997-1000.
- Omuro, A. M., Ben-Porat, L. S., Panageas, K. S., Kim, A. K., Correa, D. D., Yahalom, J., Deangelis, L. M. & Abrey, L. E. (2005) Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol*, 62(10), 1595-600.
- Omuro, A., Correa, D. D., DeAngelis, L. M., Moskowitz, C. H., Matasar, M. J., Kaley, T. J., Gavrilocic, I. T., Nolan, C., Pentsova, E., Grommes, C. C., Panageas, K. S., Baser, R. E., Faivre, G., Abrey, L. E. & Sauter, C. S. (2015) R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*, 125(9), 1403-10.
- Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Fulop, J., Liu, M., Blanda, R., Kromer, C., Wolinsky, Y., Kruchko, C. & Barnholtz-Sloan, J. S. (2015) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol*, 17 Suppl 4, iv1-iv62.
- Ott, R. J., Brada, M., Flower, M. A., Babich, J. W., Cherry, S. R. & Deehan, B. J. (1991) Measurements of blood-brain barrier permeability in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy for primary cerebral lymphoma. *Eur J Cancer*, 27(11), 1356-61.
- Pels, H., Schmidt-Wolf, I. G., Glasmacher, A., Schulz, H., Engert, A., Diehl, V., Zellner, A., Schackert, G., Reichmann, H., Kroschinsky, F., Vogt-Schaden, M., Egerer, G., Bode, U., Schaller, C., Deckert, M., Fimmers, R., Helmstaedter, C., Atasoy, A., Klockgether, T. & Schlegel, U. (2003) Primary central nervous system lym-

- phoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol*, 21(24), 4489-95.
- Pels, H., Juergens, A., Glasmacher, A., Schulz, H., Engert, A., Linnebank, M., Schackert, G., Reichmann, H., Kroschinsky, F., Vogt-Schaden, M., Egerer, G., Bode, U., Schaller, C., Lamprecht, M., Hau, P., Deckert, M., Fimmers, R., Bangard, C., Schmidt-Wolf, I. G. & Schlegel, U. (2009) Early relapses in primary CNS lymphoma after response to polychemotherapy without intraventricular treatment: results of a phase II study. *J Neurooncol*, 91(3), 299-305.
- Poortmans, P. M., Kluin-Nelemans, H. C., 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. & Group, E. O. f. R. a. T. o. C. L. (2003) 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*, 21(24), 4483-8.
- Roth, P., Korfel, A., Martus, P. & Weller, M. (2012) Pathogenesis and management of primary CNS lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther*, 12(5), 623-33.
- Rubenstein, J. L., Hsi, E. D., Johnson, J. L., Jung, S. H., Nakashima, M. O., Grant, B., Cheson, B. D. & Kaplan, L. D. (2013a) Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol*, 31(25), 3061-8.
- Rubenstein, J. L., Li, J., Chen, L., Advani, R., Drappatz, J., Gerstner, E., Batchelor, T., Krouwer, H., Hwang, J., Auerback, G., Kadoch, C., Lowell, C., Munster, P., Cha, S., Shuman, M. A. & Damon, L. E. (2013b) Multicenter phase 1 trial of intraventricular immunochemotherapy in recurrent CNS lymphoma. *Blood*, 121(5), 745-51.
- Schlegel, U., Schmidt-Wolf, I. G. & Deckert, M. (2000) Primary CNS lymphoma: clinical presentation, pathological classification, molecular pathogenesis and treatment. *J Neurol Sci*, 181(1-2), 1-12.

- Schlegel, U., Weller, M. & Westphal, M. (2003): 287. *Neuroonkologie*. Stuttgart, Deutschland.: Thieme.
- Schultz, C., Scott, C., Sherman, W., Donahue, B., Fields, J., Murray, K., Fisher, B., Abrams, R. & Meis-Kindblom, J. (1996) Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. *J Clin Oncol*, 14(2), 556-64.
- Scordo, M., Bhatt, V., Hsu, M., Omuro, A. M., Matasar, M. J., DeAngelis, L. M., Dahi, P. B., Moskowitz, C. H., Giralt, S. A. & Sauter, C. S. (2017) A Comprehensive Assessment of Toxicities in Patients with Central Nervous System Lymphoma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation Using Thiotepa, Busulfan, and Cyclophosphamide Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*, 23(1), 38-43.
- Shenkier, T. N., Blay, J. Y., O'Neill, B. P., Poortmans, P., Thiel, E., Jahnke, K., Abrey, L. E., Neuwelt, E., Tsang, R., Batchelor, T., Harris, N., Ferreri, A. J., Ponzoni, M., O'Brien, P., Rubenstein, J. & Connors, J. M. (2005) Primary CNS lymphoma of T-cell origin: a descriptive analysis from the international primary CNS lymphoma collaborative group. *J Clin Oncol*, 23(10), 2233-9.
- Thiel, E., Korfel, A., Martus, P., Kanz, L., Griesinger, F., Rauch, M., Röth, A., Hertenstein, B., von Toll, T., Hundsberger, T., Mergenthaler, H. G., Leithäuser, M., Birnbaum, T., Fischer, L., Jahnke, K., Herrlinger, U., Plasswilm, L., Nägele, T., Pietsch, T., Bamberg, M. & Weller, M. (2010) High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 11(11), 1036-47.
- Villano, J. L., Koshy, M., Shaikh, H., Dolecek, T. A. & McCarthy, B. J. (2011) Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer*, 105(9), 1414-8.
- Weller, M., Martus, P., Roth, P., Thiel, E., Korfel, A. & Group, G. P. S. (2012) Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol*, 14(12), 1481-4.

Wieduwilt, M. J., Valles, F., Issa, S., Behler, C. M., Hwang, J., McDermott, M., Treseler, P., O'Brien, J., Shuman, M. A., Cha, S., Damon, L. E. & Rubenstein, J. L. (2012) Immunochemotherapy with intensive consolidation for primary CNS lymphoma: a pilot study and prognostic assessment by diffusion-weighted MRI. *Clin Cancer Res*, 18(4), 1146-55.

Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse Version 4 unter:
http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/CTCAE_4.03_deutsch_Juni_2016_02_final.pdf [Stand: 27.02.2018]

C. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Laura Caroline Rieger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Hochdosismethotrexat-basierte Polychemotherapie gefolgt von zwei verschiedenen Konsolidierungen bei jüngeren Patienten mit primärem ZNS-Lymphom: Ein „head-to-head“ Vergleich

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.“

Datum

Unterschrift

D. Lebenslauf

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

E. Danksagung

Zuallererst bedanke ich mich bei meiner Doktormutter, PD Dr. Agnieszka Korfel, für die Überlassung des Themas, sowie die hervorragende und engmaschige Betreuung während der Verfassung meiner Doktorarbeit.

Frau Stickan, Frau Niemer sowie Frau Landwehr gilt mein Dank für die Unterstützung bei der Datenerhebung und die freundliche Auskunft bei jeder Art von Rückfrage.

Allen voran bedanke ich mich bei meinen Eltern für ihre bedingungslose Unterstützung während jeder Phase meiner Ausbildung. Danke für euren kritischen Blick und euer Vertrauen in mich. Danke, dass ihr immer das Beste für mich im Sinn habt.

Danke, Louisa, für alle Laufrunden, Nachrichten und Zwischendurchtreffen. Ohne dich wäre es richtig doof. Wir bleiben in Kontakt.

Geli, danke für deine Unterstützung in jeglichen Lebenslagen. Ich hab so viel von dir gelernt.

Nina, danke, dass du bist, wie du bist. Du bist großartig.

Ulrike, dir gilt mein Dank für den letzten Feinschliff und deine guten Gedanken. Good vibes!

Und danke DEM, der mir Vertrauen ins Leben gibt.