

Aus dem Institut/der Klinik für Hämatologie und Onkologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

Effektivität und Toxizität der aktuellen Therapien des  
sekundären ZNS-Befalls bei malignen Lymphomen:  
Daten aus einem internationalen prospektiven Register

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lea Carina May

aus Bonn

Datum der Promotion: 05.03.2021

## **Vorwort**

### Autoplagiate

Die vorläufigen Ergebnisse dieser Arbeit, insbesondere die Analyse des Patientenkollektivs sowie des Gesamtüberlebens, wurden 2018 auf dem Deutschen Krebskongress in Berlin (Vortrag in der Session: Best of Abstracts) und auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie in Wien (Poster) veröffentlicht.

Im Rahmen der Dissertation wurde die Datenbank weiter ergänzt. Eine Auswertung der therapieassoziierten Toxizität fand erst im Zusammenhang mit dieser Analyse statt.

**Für meinen Vater**

# Inhaltsverzeichnis

<b><u>INHALTSVERZEICHNIS</u></b> .....	<b>1</b>
<b><u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u></b> .....	<b>3</b>
<b><u>TABELLENVERZEICHNIS</u></b> .....	<b>4</b>
<b><u>I ZUSAMMENFASSUNG</u></b> .....	<b>5</b>
<b><u>II SUMMARY</u></b> .....	<b>6</b>
<b><u>1. EINLEITUNG</u></b> .....	<b>7</b>
<b>1.1 SEKUNDÄRE ZNS LYMPHOME</b> .....	<b>7</b>
1.1.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE.....	7
1.1.2 PATHOGENESE .....	7
1.1.3 RISIKOFAKTOREN.....	8
1.1.4 DIAGNOSESTELLUNG.....	9
1.1.5 PROGNOSE UND THERAPIE.....	11
1.1.5.1 intrathekale (Chemo-)Therapie .....	12
1.1.5.2 Radiotherapie .....	12
1.1.5.3 Systemische Chemotherapie .....	13
1.1.5.4 Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HD-ASCT) .....	14
1.1.5.5 Aktuelles Therapiekonzept bei SZNSL .....	15
<b>1.2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT</b> .....	<b>16</b>
<b><u>2. METHODEN</u></b> .....	<b>17</b>
<b>2.1 STUDIENPOPULATION</b> .....	<b>17</b>
<b>2.2 STUDIENABLAUF UND DATENVERWALTUNG</b> .....	<b>17</b>
<b>2.3 TOXIZITÄTSANALYSE</b> .....	<b>18</b>
<b>2.4 EFFEKTIVITÄTSANALYSE</b> .....	<b>19</b>
<b>2.5 STATISTISCHE ANALYSE</b> .....	<b>20</b>
<b><u>3. ERGEBNISSE</u></b> .....	<b>21</b>
<b>3.1 PATIENTENKOLLEKTIV</b> .....	<b>21</b>
3.1.1 PATHOLOGISCHE DIAGNOSE.....	24
3.1.2 AUSBREITUNG IM ZNS .....	26
<b>3.2 THERAPIE DES SZNSL</b> .....	<b>27</b>
3.2.1 THERAPIEPROTOKOLLE .....	28
3.2.2 THERAPIEANSPRECHEN .....	30
3.2.3 NACHBEOBACHTUNG (FOLLOW-UP).....	31
<b>3.3 ÜBERLEBENSANALYSE</b> .....	<b>32</b>
3.3.1 GESAMTÜBERLEBEN (OS).....	32
3.3.2 PROGRESSIONSFREIES ÜBERLEBEN (PFS).....	35

<b>3.4</b>	<b>TOXIZITÄTSANALYSE .....</b>	<b>38</b>
3.4.1	TOXIZITÄT UNTER HD-MTX-BASIERTER THERAPIE .....	40
3.4.2	TOXIZITÄT UNTER HD-ARAC-BASIERTER THERAPIE.....	41
3.4.3	TOXIZITÄT UNTER HD-ASCT .....	42
3.4.4	TOXIZITÄT IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER .....	43
<b>3.5</b>	<b>TODESURSACHEN IM FOLLOW-UP .....</b>	<b>44</b>
<b>4.</b>	<b><u>DISKUSSION .....</u></b>	<b><u>45</u></b>
4.1	PATIENTENKOLLEKTIV .....	48
4.2	ZEIT BIS ZUM AUFTRETEN DES SZNSL .....	49
4.3	THERAPIE DES SZNSL .....	50
4.4	VERGLEICH KOHORTE I UND II .....	52
4.5	TOXIZITÄT .....	53
4.6	LIMITATIONEN .....	54
4.7	FAZIT UND AUSBLICK .....	55
<b>A.</b>	<b><u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>57</u></b>
<b>B.</b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>59</u></b>
<b>C.</b>	<b><u>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</u></b>	<b><u>65</u></b>
<b>D.</b>	<b><u>ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN .....</u></b>	<b><u>66</u></b>
<b>E.</b>	<b><u>LEBENS LAUF .....</u></b>	<b><u>67</u></b>
<b>F.</b>	<b><u>PUBLIKATIONS LISTE .....</u></b>	<b><u>69</u></b>
<b>G.</b>	<b><u>DANKSAGUNG .....</u></b>	<b><u>70</u></b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: cMRT Aufnahmen von SZNSL-Patienten.....	10
Abbildung 2: Verwendete Chemotherapeutika in Kohorte II.....	29
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in Monaten.....	34
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens in Monaten.....	37

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika der Kohorte II bei Erstdiagnose des systemischen Lymphoms .....	22
Tabelle 2: Patientencharakteristika bei Erstdiagnose des SZNSL .....	23
Tabelle 3: Lokalisation des ZNS-Befalls .....	26
Tabelle 4: Behandlungsansätze in der Primärtherapie des SZNSL .....	27
Tabelle 5: Therapieansprechen .....	30
Tabelle 6: Lokalisation des Rezidivs/Progresses .....	31
Tabelle 7: Remissionsstand letzter Follow-up .....	32
Tabelle 8: Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Therapie .....	33
Tabelle 9: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Therapie .....	36
Tabelle 10: Hämatologische Toxizität bezogen auf die Gesamttherapie .....	39
Tabelle 11: Nicht-hämatologische Toxizität bezogen auf die Gesamttherapie .....	39
Tabelle 12: Therapieassoziierte Toxizität unter HD-MTX-basierter Therapie .....	40
Tabelle 13: Therapieassoziierte Toxizität unter HD-AraC-basierter Therapie .....	42
Tabelle 14: Therapieassoziierte Toxizität unter HD-ASCT .....	43
Tabelle 15: Therapietoxizität in Abhängigkeit des Alters bei Erstdiagnose des SZNSL .....	44
Tabelle 16: SZNSL-Studien (>30 Patienten) .....	46

## I Zusammenfassung

**Einleitung:** Ein sekundärer Befall des zentralen Nervensystems (SZNSL) ist eine seltene Komplikation (<5%) eines systemischen Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL), die mit einer schlechten Prognose einhergeht. Bisher konnte, aufgrund der geringen Anzahl an aussagekräftigen Studien, die optimale Therapie nicht etabliert werden. Die systemische Chemotherapie mit Hochdosis Methotrexat (HD-MTX), und die Konsolidierung mit einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HD-ASCT) - in Anlehnung an das Therapiekonzept primärer ZNS Lymphome (PZNSL) – gilt am ehesten als erfolgsversprechend.

**Methodik:** Für die folgende Analyse wurden Daten aus einem internationalen prospektiven Register der Charité für SZNSL Patienten (SZNSL-R) verwendet. Insgesamt konnten Daten von 181 Patienten im Hinblick auf prätherapeutische Merkmale, Therapie und das Ansprechen analysiert werden. Zudem wurde die Therapie auf ihre Toxizität des Grades 3-5 hin evaluiert.

**Ergebnisse:** Das mediane Alter der Patienten betrug 65 (23-86) Jahre zum Zeitpunkt des ZNS-Befalls, 63 (35%) Patienten waren weiblich und 118 (65%) männlich. Eine Beteiligung des ZNS zeigte sich bei 31 Patienten bereits bei Erstdiagnose des systemischen NHL (Kohorte I) und bei 150 Patienten im Rezidiv (Kohorte II). Die Erstlinientherapie beim ZNS-Befall beinhaltete HD-MTX bei 117 (78%) Patienten und HD-AraC bei 86 (57%); bei 56 (31%) konnte eine konsolidierende HD-ASCT durchgeführt werden. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) im Gesamtkollektiv betrug 7,9 (95% CI 6,1-9,7) Monate, das mediane Gesamtüberleben (OS) 14,8 (95% CI 7,7-22,0). In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikant verbessertes OS der Kohorte I versus (vs.) Kohorte II: 2-Jahres-OS 67% versus 31% ( $p < 0,001$ ; HR 0,31; 95% CI 0,15-0,64) sowie bei einer Therapie mittels einer HD-ASCT: 2-Jahres-OS 51% vs. 27% ohne HD-ASCT ( $p < 0,001$ ; HR 0,40; 95% CI 0,25-0,63). Die Mortalitätsrate unter der Erstlinientherapie des SZNSL betrug insgesamt 8%. Die häufigste Grad 3-5 Toxizität unter der Induktionstherapie waren Infektionen: bei 42% der Patienten unter HD-MTX und bei 23% unter HD-AraC sowie hämatologische Toxizität bei 48% der Patienten. Unter der konsolidierenden HD-ASCT fanden sich am häufigsten Infektionen in 73% der Patienten sowie eine Mukositis in 48%.

**Fazit:** Im Vergleich zu historischen Serien war das Outcome der SZNSL in der vorliegenden Analyse verbessert, insbesondere wenn eine konsolidierende HD-ASCT durchgeführt werden konnte, trotz häufiger schwerwiegender Nebenwirkungen.



## II Summary

**Introduction:** A secondary involvement of the central nervous system (SCNSL) is a rare complication (<5%) of systemic non-Hodgkin's lymphoma (NHL) with a poor prognosis. Due to the paucity of data, the optimal therapy of SCNSL has not been established thus far. Systemic chemotherapy with high dose methotrexate (HD-MTX), and consolidation with high-dose therapy with autologous stem cell transplantation (HD-ASCT) - based on the treatment concept of primary CNS lymphoma (PCNSL) – seems the most promising therapy option.

**Methods:** For the present analysis, data from an international prospective registry for SCNSL patients (SCNSL-R) performed by Charité University Medicine was used. A total of 181 patients were analyzed for pretherapeutic characteristics, therapy and response. In addition, the therapy was evaluated for its grade 3-5 toxicity.

**Results:** The median age of patients at the time of CNS involvement was 65 (23-86) years, 63 (35%) patients were female and 118 (65%) male. CNS involvement was diagnosed in 31 patients at initial diagnosis of systemic NHL (cohort I) and in 150 patients at recurrence (cohort II). First-line therapy for CNS involvement included HD-MTX in 117 (78%) patients and HD-AraC in 86 (57%); in 56 (31%) patients consolidating HD-ASCT could be performed. The median progression-free survival (PFS) in the whole collective was 7.9 (95% CI 6.1-9.7) months, and the median overall survival (OS) was 14.8 (95% CI 7.7-22.0). The univariate analysis showed a significantly improved OS in cohort I vs. cohort II: 2-year OS 67% versus 31% ( $p < 0,001$ ; HR 0,31; 95% CI 0,15-0,64) and for HD-ASCT therapy: 2- year-OS 51% vs. 27% without HD-ASCT ( $p < 0,001$ ; HR 0,40; 95% CI 0,25-0,63). The overall mortality rate among SCNSL first-line therapy was 8%. The most common grade 3-5 toxicity among induction therapy was infection: in 42% of patients under HD-MTX and 23% under HD-AraC and haematological toxicity in 48% of patients. Among the consolidating HD-ASCT, infections were most common in 73% of patients and mucositis in 48%.

**Conclusion:** Compared to historical series, the outcome of SCNSL was improved in the present analysis, especially when a consolidating HD-ASCT could be performed, despite frequent serious side effects.

# 1. Einleitung

## 1.1 Sekundäre ZNS Lymphome

### 1.1.1 Definition und Epidemiologie

Anders als das primäre ZNS-Lymphom (PZNSL), das als ein malignes Lymphom im zentralen Nervensystem (ZNS) ohne vorausgehende oder gleichzeitig bestehende systemische Lymphom Manifestation definiert ist, stellen die sekundären ZNS-Lymphome (SZNSL) sekundäre Absiedlungen eines systemischen malignen Lymphoms im ZNS dar, die bereits bei der Erstdiagnose des Lymphoms oder, weitaus häufiger, im Rahmen eines Rezidives/Progresses auftreten können. Es handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung, deren Häufigkeiten nach pathologischem Subtyp des Lymphoms variiert. So findet sich eine ZNS-Beteiligung bei bis zu 50% der Patienten mit einem sehr aggressiven Typ, wie zum Beispiel dem Burkitt-Lymphom, wenn keine ZNS-Prophylaxe durchgeführt wird. Bei indolenten Lymphomen und dem Hodgkin-Lymphom liegt die ZNS-Beteiligung bei < 3% (Nagpal, Glantz, and Recht 2010; Begemann, Schabet, and DeAngelis 2003). Bei der häufigsten Lymphom Art, dem diffus großzelligen B-Zell Lymphom (DLBCL), liegt die Häufigkeit bei ca. 5% (Ferreri et al. 2015).

### 1.1.2 Pathogenese

Die genaue Pathogenese der SZNSL ist noch weitestgehend unbekannt. Es wurden verschiedene Eintrittspforten der Lymphomzellen in das ZNS postuliert. Im Mausmodell zeigte sich sowohl eine retrograde Infiltration der Hirnnerven, als auch eine hämatogene Streuung über den Plexus choroidei als möglicher Weg (Hochman et al. 2001). Aho et al. implantierte Ratten peripher maligne Lymphomzellen und untersuchte das Auftreten der Zellen im Gehirn. Diese erschienen zuerst in der Dura und im Subarachnoidalraum, im Nachfolgenden konnten sich die Zellen im perivaskulären Raum verteilen (Aho et al. 1994).

Das ZNS galt lange als ein immunprivilegiertes Organ ohne eigenes Immunsystem. In neueren Studien jedoch konnte ein lymphatisches System in den Meningen festgestellt werden, welches eine stetige „Überwachung“ des ZNS durch Immunzellen gewährleistet. Über diese lymphatischen Gefäße wird der Liquor und die darin enthaltene Immunzellen nicht wie

üblicherweise über die Arachnoidalzotten resorbiert, sondern über die Lamina cribrosa in die nasalen Lymphgefäße und anschließend in die tiefen zervikalen Lymphknoten. Diese Schnittstelle erlaubt eine direkte Interaktion der Immunzellen des ZNS mit dem peripheren Immunsystem (Louveau, Harris, and Kipnis 2015).

Einige Studien untersuchten das Zusammenspiel von Chemokinen und den Tropismus von SZNSL. Bei SZNSL-Patienten wurde eine erhöhte Expression von CXCR5 gefunden, einem Chemokinrezeptor, welches die Migration von B-Zellen ermöglicht (Lemma et al. 2016). Auch zelluläre Adhäsionsmoleküle (CAM, vor allem LFA, ICAM und VCAM) scheinen eine Rolle in der Pathogenese zu spielen, indem sie eine Bindung der Immunzellen an die Oberfläche der Endothelzellen ermöglichen. Aktivierte Lymphozyten können so die Blut-Hirnschranke, entweder über eine Transmigration oder durch interzelluläre Verbindungen, überwinden. Eine Produktion von Zytokinen und Chemokinen bewirkt im Gehirn eine Hochregulierung von CAMs. Gleichzeitig wird aber auch eine verminderte Expression von tight junctions bewirkt, wodurch der Transport durch die Blut-Hirnschranke erleichtert wird (Kleine and Benes 2006).

### 1.1.3 Risikofaktoren

Es konnte bisher kein Risikoscore etabliert werden, der es erlaubt, unter Patienten mit einem systemischen malignen Lymphom die Risikogruppe für einen sekundären ZNS-Befall mit zufriedenstellender Sensitivität und Spezifität zu definieren.

Von verschiedenen Gruppen wurden verschiedene, vor allem klinische Risikofaktoren, beschrieben. Liang et al. analysierte 833 Non-Hodgkin Lymphom (NHL) Patienten und fand heraus, dass in der univariaten Analyse das Stadium IV nach Ann Arbor, das Vorhandensein von B-Symptomen und der extranodale Befall (insbesondere Hoden, Knochenmark und paranasaler Sinus) signifikant mit einem ZNS-Rezidiv assoziiert waren (Liang, Chiu, and Loke 1990). In der von van Besien et al. durchgeführten retrospektiven Analyse mit 605 Patienten waren in der multivariaten Analyse eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) -Serumkonzentration und das Vorliegen von mehr als einer extranodalen Manifestation signifikant mit einem ZNS-Rezidiv assoziiert (van Besien et al. 1998).

In der neuesten Analyse von 2164 Patienten mit einem aggressiven B-Zell Lymphom (80% DLBCL) waren in der multivariaten Analyse folgende Faktoren signifikant mit dem ZNS-Rezidiv assoziiert: Alter > 60 Jahre, LDH > normal, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Performance Status (PS) > 1, Ann Arbor Stadium III oder IV, mehr als eine extranodale Manifestation und Infiltration der Nieren und/oder Nebennieren. Patienten mit 4-6 dieser Merkmale hatten das höchste Risiko und eine 2-Jahreswahrscheinlichkeit für ein ZNS-Rezidiv von 10,2%; Patienten mit 2-3 Faktoren ein ZNS-Rezidivrisiko von 3,4% und Patienten mit 0-1 Faktor ein Risiko von 0,6%. Basierend darauf wurde ein ZNS-International Prognostic Index (IPI) postuliert, der es erlauben würde, in der klinischen Routine Entscheidungen zur ZNS-Prophylaxe zu treffen (Schmitz et al. 2016).

Neuere Studien beschäftigen sich mit der Suche nach möglichen molekularen Markern. So wurden auf den Lymphomzellen des SZNSL eine verminderte Expression von Cadherin-11 und CD44 gemessen (Lemma et al. 2017). Die Aussagekraft und Praktikabilität dieser Biomarker bleiben jedoch noch ungewiss.

#### 1.1.4 Diagnosestellung

Das SZNSL tritt meist Wochen bis wenige Monate nach der Diagnose des systemischen Lymphoms auf und kann sowohl das Gehirnparenchym, das Rückenmark als auch den Liquorraum/die Meningen betreffen (Schmitz and Wu 2015).

Patienten mit einem SZNSL können, je nach Lokalisation des ZNS-Befalls, eine Vielfalt von neurologischen Symptomen aufweisen. Bei parenchymalen Läsionen wirkt sich eine Beteiligung des Frontallappens in einer Persönlichkeitsveränderung aus; Sprach- und Gedächtnisstörungen können Zeichen eines temporalen Befalls sein. Eine Infiltration der Meningen kann Hirnnervenparesen und Kopfschmerzen verursachen (Korfel et al. 2016).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) der Neuroachse stellt das bisher sensitivste bildgebende Verfahren zur Diagnostik der SZNSL dar und sollte bei entsprechendem Verdacht als erste Maßnahme veranlasst werden.

Typisch für das ZNSL im MRT, wobei nahezu alle Daten aus Studien für PZNSL stammen, sind isolierte oder seltener multiple parenchymatöse Läsionen mit meist intensiver und relativ homogener Kontrastmittelaufnahme, meist ohne erkennbare Nekrose und bevorzugt in der Nähe zu den Ventrikeln, wie in der Abbildung (Abb.) 1 exemplarisch gezeigt. Eine meningeale Beteiligung (Meningeosis lymphomatosa) ist neuroradiologisch nur selten zu diagnostizieren und zeigt sich im MRT vor allem durch eine verstärkte Kontrastmittelanreicherung der

Hirnnerven, beziehungsweise der weichen Meningen oder durch ein Enhancement der Nervenstränge des Rückenmarks (Malikova et al. 2018; Korfel et al. 2016). Diese radiologischen Zeichen sind jedoch nicht für das ZNSL spezifisch und lassen sich auch bei anderen Tumorentitäten finden. Auch eine rasche Rückbildung der MRT-Veränderungen unter Kortikosteroiden ist nicht ZNSL-spezifisch (Korfel et al. 2016).

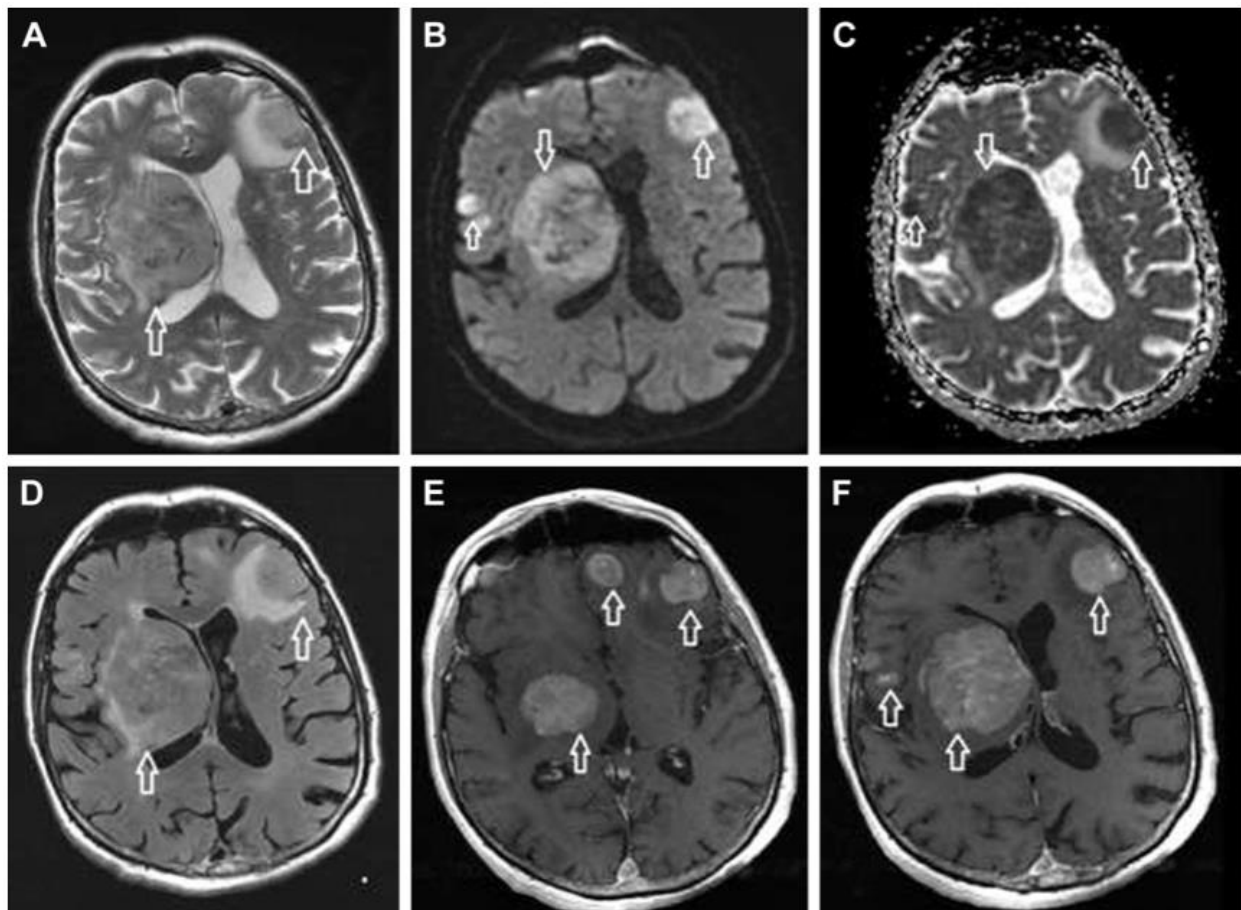


Abbildung 1: cMRT Aufnahmen von SZNSL Patienten (Malikova et al. 2018)

Die Pfeile deuten auf Hirnläsionen hin, in T2 gewichteter Aufnahme (A), Diffusionsrestriktion in der DWI-Sequenz (B) und ADC-Map (C). Umgebendes vasogenes Ödem in FLAIR-Sequenz (D). Starkes Enhancement der Läsionen in T1 gewichteter Kontrastgestützter Aufnahme (E-F).  
 DWI: Diffusion weighted imaging; ADC: Apparent diffusion coefficient; FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery

Zur Diagnosesicherung kann eine Biopsie von verdächtigen Läsionen durchgeführt werden oder versucht werden, Lymphomzellen im Liquor nachzuweisen. Die rein morphologische Differenzierung zwischen malignen und zum Beispiel durch chronische Entzündung veränderten Zellen im Liquor kann schwierig sein. Daher werden in der klinischen Routine verschiedene

zusätzliche Methoden, wie Immunzytochemie oder die Durchflusszytometrie verwendet (Schmid 2012). Bei Lymphom-Patienten mit einem hohen Risiko für einen sekundären ZNS Befall (siehe oben) und einem typischen radiologischen Befund wird in der Regel auf die pathologische Sicherung der ZNS-Läsionen verzichtet und die Diagnostik auf die Liquordiagnostik beschränkt. Der Nachweis von Lymphomzellen im Liquor wird in dieser Situation für die Diagnosesicherung in der Regel nicht gefordert.

Für ein vollständiges Staging sollte – um ein PZNSL auszuschließen und die gesamte Ausdehnung der Erkrankung zu erfassen - eine Computertomographie (CT) des Thorax und Abdomens, eine Hodenuntersuchung sowie, wenn es sich um die Erstdiagnose eines Lymphoms handelt, eine Knochenmarkpunktion durchgeführt werden (Korfel et al. 2016).

#### 1.1.5 Prognose und Therapie

Die Prognose des SZNSL gilt als sehr ungünstig. In größeren Serien lag das mediane Überleben im Bereich von wenigen Monaten. Eine Standardtherapie der SZNSL konnte bisher nicht etabliert werden. In der klinischen Routine werden folgende Optionen verwendet (Colocci, Glantz, and Recht 2004):

- intrathekale (i.th.) Therapie
- Radiotherapie (RT)
- systemische Therapie.

Die lokalen Therapien (i.th. und RT) sind, wenn allein gegeben, nur zur Symptomlinderung wirksam. Eine kurative Option besteht aktuell nur mit intensiver systemischer Therapie, in Anlehnung an das Behandlungskonzept der PZNSL (Ferreri et al. 2009). Wichtig ist dabei, dass Chemotherapeutika verwendet werden, die über eine ausreichende Penetration der intakten Blut-Hirnschranke verfügen (Schmitz and Wu 2015).

Im Folgenden werden die Behandlungsoptionen genauer beschrieben.

#### 1.1.5.1 intrathekale (Chemo-)Therapie

Eine i.th. Applikation von Medikamenten galt früher als eine Art „Standard“ beim meningealen Befall durch maligne Zellen. Sie ermöglicht anders als die meisten intravenös (i.v.) gegebenen Medikamente eine höhere Konzentration im Liquor. Die Therapeutika können sowohl über eine direkte Lumbalpunktion als auch über ein zuvor in das Ventrikelsystem implantiertes Ommaya-Reservoir verabreicht werden. Mögliche Nebenwirkungen sind Arachnoiditis, Myelopathie, Enzephalopathie und Meningitis. Die am häufigsten i.th. gegebenen Zytostatika sind Methotrexat (MTX), Cytarabin (AraC) und Thiotepa (Weller 2003; Nagpal, Glantz, and Recht 2010). Um eine kontinuierliche therapeutische Konzentration im Liquor zu erreichen, sind bei diesen Zytostatika mehrere wöchentliche Lumbalpunktionen nötig. Das liposomale AraC kann diesen Umstand umgehen, da es eine längere Halbwertszeit aufweist und so den zytotoxischen Effekt für 14 Tage aufrechterhalten kann. In einer kleinen randomisierten Studie wurde für das liposomale AraC eine signifikant verbesserte Ansprechrate im Vergleich zum konventionellen AraC gefunden (Glantz et al. 1999). Insgesamt ist das Überleben mit den unterschiedlichen i.th. Chemotherapien ähnlich kurz und beträgt wenige Monate. Welchen Beitrag die zusätzliche i.th. Chemotherapie zu einer systemischen Chemotherapie leistet, ist nicht endgültig geklärt (Grossman et al. 1993).

In einer Serie mit 31 Patienten mit neoplastischer Meningitis, 12 davon mit einem malignen Lymphom, wurde retrospektiv die i.th. MTX-Therapie mit Hochdosis (HD)-MTX verglichen. Mit einer Ansprechrate von 81% und einem medianen Gesamtüberleben (OS) von 13,8 Monaten im Gegensatz zu 60% und 2,3 Monaten unter i.th. Therapie schien die i.v. Applikation effektiver, bei einem allerdings sehr heterogenem Patientenkollektiv und ohne statistische Signifikanz (Glantz et al. 1998).

#### 1.1.5.2 Radiotherapie

Die alleinige Behandlung mit einer Ganzhirnbestrahlung (whole-brain radiotherapy, WBRT) ist bei ZNS-Lymphomen meist nur relativ kurzfristig wirksam. Studien zur WBRT allein bei SZNSL sind nicht bekannt. In Studien bei PZNSL zeigte sich eine hohe Ansprechrate von 90%, wobei jedoch das Ansprechen in der Regel nur einige Monate anhielt, was in einer medianen Überlebenszeit von 1-1,5 Jahren resultierte (Sethi and Reddy 2018).

Die Kombination der WBRT mit einer ZNS-gängigen Chemotherapie wurde in den 90er Jahren als eine Art Standardtherapie bei PZNSL etabliert. In prospektiven Studien wurde damit ein medianes OS von  $\geq 3$  Jahren beschrieben, bei allerdings hohem Risiko für irreversible neurotoxische Spätfolgen. Nach einem Zeitraum von sechs Monaten bis zu mehreren Jahren können, vor allem bei älteren Patienten, Leukenzephalopathie und Gehirnatrophie auftreten, die sich klinisch in kognitiven Veränderungen, Ataxie und Inkontinenz bis hin zu schwerer Demenz manifestierten (Ferreri et al. 2009; New 2001).

In einer randomisierten Phase III Studie wurde daher die Notwendigkeit einer konsolidierenden WBRT mit 45 Gray nach einer Induktionschemotherapie mit HD-MTX im Hinblick auf das OS evaluiert. Das mediane OS betrug mit WBRT 32,4 Monate versus 37,1 Monate unter alleiniger Chemotherapie (p-Wert nicht signifikant) (Thiel et al. 2010). Basierend auf diesen Erkenntnissen von PZNSL-Patienten verwenden viele behandelnde Ärzte die WBRT, aufgrund des erhöhten Risikos einer Neurotoxizität, in der Primärtherapie für SZNSL nicht mehr (Milgrom and Yahalom 2015). Die WBRT findet jedoch in der palliativen Behandlung des SZNSL oder als Konsolidierung nach einer Chemotherapie anklang (Ferreri et al. 2009).

#### 1.1.5.3 Systemische Chemotherapie

In Analogie zu den PZNSL bilden auch bei den SZNSL HD-MTX und HD-AraC den Grundbaustein der systemischen Therapie. In einer retrospektiven Studie mit Patienten mit isoliertem ZNS-Rezidiv eines NHL (kein systemisches Rezidiv) konnte in der multivariaten Analyse die Überlegenheit einer HD-MTX-basierten Chemotherapie im Vergleich zu anderweitigen Therapieprotokollen demonstriert werden ( $p=0.0076$ ) (Doolittle et al. 2008).

Die optimalen Kombinationspartner für das HD-MTX sind bisher nicht etabliert. Eine deutsche Studie untersuchte die Effektivität von HD-MTX in Verbindung mit Ifosfamid bei 13 SZNSL-Patienten. Die Ansprechrate betrug 90%, das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) 13,1 Monate. 70% der Patienten erlitten jedoch eine schwere Hämatotoxizität (Grad 3-4), die therapieassoziierte Mortalität lag bei 8,9% (Fischer et al. 2009). In einer relativ großen retrospektiven Studie von El-Galaly et al. mit 291 Patienten konnte durch die Hinzunahme von Rituximab im Vergleich zu einer HD-MTX-basierten Therapie ohne Rituximab, eine Risikoreduktion von 44% zu versterben erreicht werden, bei einem medianen Follow-up (FU)



von 48 Monaten (El-Galaly et al. 2018). Andere Studien erzielten ähnlich Ergebnisse (Holdhoff et al. 2014; Gregory et al. 2013).

Ein Vorteil der systemischen Chemotherapie ist die gleichzeitige Mitbehandlung eines systemischen Rezidives/Progresses, das entweder manifest oder subklinisch vorhanden sein kann (El-Galaly et al. 2018). Die Medikamentenkonzentrationen, die im ZNS mit der konventionell dosierten Chemotherapie erreichbar sind, sind möglicherweise zu gering. Anhand der bisherigen Erfahrungen ist eine Langzeitkontrolle bzw. Heilung eines SZNSL mit einer konventionell dosierten Chemotherapie nicht möglich.

#### 1.1.5.4 Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HD-ASCT)

Nachdem in retrospektiven Studien die Möglichkeit einer Langzeitkontrolle des SZNSL mit Hilfe einer intensiven systemischen Chemotherapie einschließlich der HD-ASCT gezeigt werden konnte (Cote et al. 2012; Bromberg et al. 2013; Lee et al. 2015), wurde dieses Konzept in prospektiven Studien mit kurativer Zielsetzung evaluiert.

Korfel et al. publizierte die erste prospektive Studie mit kurativer Zielsetzung. 30 Patienten erhielten initial zwei Kurse HD-MTX in Kombination mit Ifosfamid und Depocyte i.th., anschließend folgte ein Kurs mit HD-AraC. Bei 20 Patienten (67%) konnte ein Ansprechen auf dieses Induktionstherapieprotokoll gezeigt werden. Für Patienten ohne Progress erfolgte eine HD-ASCT (n= 24; ein Patient erhielt trotz Progress eine HD-ASCT) mit Carmustin (BCNU), Thiotepa und Etoposid. Für die gesamte Kohorte lag das 2-Jahres OS bei 63% und das 2-Jahres PFS bei 49%. Patienten nach einer HD-ASCT hatten ein 2-Jahres OS von 68%, und ein 2-Jahres PFS von 58%. Ein Patient verstarb nach dem ersten Zyklus mit HD-MTX, Ifosfamid und Depocyte an einer neutropenen Sepsis. Im Rahmen der HD-ASCT traten bei 42% der Patienten Grad 3 Infektionen auf, die jedoch behandelbar waren (Korfel et al. 2013). In einer weiteren prospektiven Studie wurden nur Patienten (18 mit PZNSL und 12 mit SZNSL) eingeschlossen, die nach der Induktionstherapie ein Ansprechen zeigten. Zur Konsolidierung, nach hochdosiertem Rituximab und HD-AraC, erhielten alle Patienten eine HD (Rituximab, Thiotepa, Busulfan und Cyclophosphamid) -ASCT. Patienten mit einem SZNSL erreichten ein 2-Jahres OS von 83% und ein 2-Jahres PFS von 51%. Therapieassoziierte Komplikationen – ohne Schweregradangabe - konnten vor allem unter der HD-ASCT beobachtet werden, am häufigsten Diarrhöe und Mukositis. 37% aller Patienten erlitten unter der HD-ASCT eine Infektion, ein Patient verstarb

fünf Monate nach Therapie an Komplikationen, hervorgerufen durch einen kognitiven Verfall (Chen et al. 2015). In der dritten prospektiven Studie behandelten Ferreri et al. 38 Patienten mit einer Induktionstherapie aus HD-MTX, HD-AraC, Rituximab systemisch und Depocyte i.th.; es folgte eine sequentielle Applikation von Cyclophosphamid, Rituximab und Depocyte i.th., beziehungsweise HD-AraC und Rituximab. Bei 20 Patienten mit einem Therapieansprechen konnte anschließend eine HD-ASCT mit BCNU und Thiotepa durchgeführt werden. Das 5-Jahres OS und PFS betragen nach einer HD-ASCT entsprechend 68% und 63%, in der gesamten Kohorte 41%, beziehungsweise 40%. Vier (11%) Patienten verstarben während der Therapie, zwei an einem septischen Schock, ein Patient an einem Schlaganfall und einer an einer Aspiration (Ferreri et al. 2015).

#### 1.1.5.5 Aktuelles Therapiekonzept bei SZNSL

Basierend auf den verfügbaren Daten besteht aktuell in den Fachkreisen ein gewisser Konsens, dass die Behandlung des SZNSL, wenn möglich - systemisch mit HD-MTX +/- HD-AraC und mit einer HD-ASCT konsolidiert werden sollte. Sollte eine Chemotherapie kontraindiziert sein (hohes Alter >70, Komorbiditäten), besteht die Option einer palliativen Symptomkontrolle mittels einer RT (Ferreri et al. 2009).

## 1.2 Zielsetzung der Arbeit

Aufgrund der Seltenheit des SZNSL ist die optimale Therapie dieser Entität nicht bekannt. Den wenigen verfügbaren Daten zu Folge, geht die Erkrankung unter einer konventionellen Therapie mit einer sehr ungünstigen Prognose einher. Umso wichtiger ist es, ein Therapieprotokoll zu etablieren, das den Patienten ein bestmögliches Outcome bei möglichst geringer Toxizität bietet. Eine ausreichend dimensionierte prospektive randomisierte Studie, die zur Etablierung des therapeutischen Vorgehens wünschenswert wäre, ist aufgrund der Seltenheit des SZNSL sehr schwer durchzuführen.

Seit 2011 werden, initiiert von der Charité und der Leitung der Deutschen Studiengruppe für Primäre ZNS-Lymphome (G-PCNSL-SG1) im Rahmen eines international angelegten prospektiven Registers (SZNSL-R) Daten zu Patienten mit einem SZNSL gesammelt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die ersten konsekutiven 209 Patienten aus diesem Register im Hinblick auf die durchgeführte Therapie zu analysieren. Dabei wird sowohl die schwerwiegende akute Toxizität als auch die Effektivität ausgewertet und mit den bisher publizierten Daten zur Therapie von SZNSL-Patienten verglichen. Basierend auf den Ergebnissen sollen Empfehlungen zur Therapie des SZNSL in der klinischen Routine ausgesprochen werden.

## **2. Methoden**

### **2.1 Studienpopulation**

Es wurden für den Einschluss in das SZNSL-R folgende Kriterien verwendet:

- ZNS-Befall eines malignen NHL bei Erstdiagnose oder im Rezidiv
- Ein malignes Lymphom musste histologisch oder zytologisch gesichert (Sicherung der Diagnose aus dem ZNS nicht erforderlich)
- Immunkompetenz

Im Zeitraum von 2011 bis April 2018 wurden insgesamt 209 Patienten aus Deutschland, der Schweiz und Israel in das SZNSL-R eingeschlossen.

Für die Durchführung entsprechend dem Studienprotokoll, einschließlich der drei Amendements, lag die Zustimmung der Ethikkommission der Charité vor.

Eine schriftliche Aufklärung und Zustimmung des Patienten waren erforderlich.

### **2.2 Studienablauf und Datenverwaltung**

Nach der schriftlichen Anmeldung des Patienten in der Studienzentrale wurden die Daten des Patienten pseudonymisiert und das Pseudonym dem Behandler mitgeteilt. Die unverschlüsselten Daten und die Pseudonyme wurden in eine Liste eingetragen, die nur wenigen autorisierten Personen zugänglich war. Das Vorbehalten der unverschlüsselten Daten war notwendig, um auch nach Jahren eine Nachbeobachtung zu ermöglichen.

Zur Erhebung der Daten wurde ein standardisierter Dokumentationsbogen benutzt, dieser wurde dem Behandler zugeschickt oder war über die Homepage der Studiengruppe herunterzuladen.

Es sollten folgende Informationen im Dokumentationsbogen dokumentiert werden:

- Stammdaten: Geburtsdatum, Geschlecht, Behandler
- Histologischer Subtyp des malignen Lymphoms
- Zeitpunkt der Erstdiagnose des malignen Lymphoms und des ZNS-Befalls

- Bei Patienten mit SZNSL im Rezidiv: Ann Arbor Stadium bei Diagnosestellung, Vortherapien, evtl. ZNS-Prophylaxe
- Wesentliche Vorerkrankungen und maligne Begleiterkrankungen
- Symptome bei Diagnosestellung des SZNSL, durchgeführte Diagnostik und Befunde
- Therapie des SZNSL
- Ansprechen auf Erstlinientherapie des SZNSL
- Zeitpunkt und Lokalisation des ersten Rezidivs oder Progresses
- Akute Toxizität der Therapie des Grades 3-5 – im Falle mehrerer toxischer Reaktionen wurde diejenige mit dem höchsten Grad nach *Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE)* angegeben
- letzter bekannter Status und ggf. Todesursache

Es erfolgte eine Überprüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität. Beim Fehlen wesentlicher Informationen oder unplausiblen Angaben erfolgte eine Rückfrage der Studienzentrale bei dem als Behandler gemeldeten Arzt.

### **2.3 Toxizitätsanalyse**

Auf Grundlage der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Version 5) des U.S. Department of Health and Human Services werden die Patientendaten im Hinblick auf Toxizität unter Therapie analysiert. Alle Komplikationen, die in zeitlicher Abhängigkeit zu einer erhaltenen Therapie auftreten, gelten als „Adverse Events“ (AE). Hierbei werden generell 5 Schweregrade unterschieden:

- Grad 1: Gering; asymptomatisch oder nur geringe Symptome, keine Intervention nötig
- Grad 2: Moderat; lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert
- Grad 3: Schwer; Therapierelevantes Ereignis, nicht lebensbedrohlich, verlängerter Krankenhausaufenthalt
- Grad 4: Lebensbedrohlich
- Grad 5: Tod

Erfasst wurden nach Studienprotokoll nur die mittelschweren bis schweren AE entsprechend Grad 3-5, die in einem eindeutigen zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie des SZNSL standen (von Beginn der Therapie bis drei Monate nach Therapieende).

Symptome/Zeichen/Laborwerte, die nach Einschätzung des Untersuchers und/oder der Studienzentrale in eindeutigem Zusammenhang mit einem nachgewiesenen Progress standen (z.B. Kopfschmerzen bei intrakraniellm Tumorprogress mit gesteigertem Hirndruck), wurden nicht als therapieassoziierte Toxizität erachtet.

Die Toxizität wurde entsprechend klinischer Routine nach jedem Therapiezyklus und ca. 3 Monate nach letzter Therapie beurteilt. Bei mehrfachem Auftreten derselben Nebenwirkung während eines Therapieprotokolls bei einem Patienten (zum Beispiel HD-MTX-basierte Chemotherapie) wurde nur diejenige mit dem höchsten Grad gezählt.

## **2.4 Effektivitätsanalyse**

Da es sich um eine nicht-interventionelle Studie handelt, sind die Untersuchungen und ihre Häufigkeit weder bei Erstdiagnose noch im Verlauf vorgeschrieben und liegen im Ermessen des Behandlers.

Zur Remissionsbeurteilung des SZNSL werden Kriterien verwendet, die bei den PZNSL international empfohlen werden (Abrey et al. 2005 siehe Tab. 4), ergänzt um die Beurteilung der gegebenenfalls vorhandenen systemischen Lymphom Manifestationen (Cheson et al. 2014). Dabei wurde die Remission wie folgt definiert:

Komplette Remission (CR): Eine CR der Erkrankung wurde erreicht, wenn alle Tumormanifestationen, sowohl die im ZNS als auch systemisch nicht mehr nachweisbar waren und keine neuen Lymphom Manifestationen auftraten. Kortikosteroide sollten mindestens 2 Wochen vor der Bildgebung abgesetzt werden.

Partielle Remission (PR): Eine PR wurde definiert als PR in beiden Kompartimenten oder PR in einem Kompartiment bei einer CR im anderen Kompartiment (bei ausschließlich leptomeningealem Befall entfiel die Einstufung in PR im ZNS).

Stabile Erkrankung (SD): Eine SD in beiden Kompartimenten oder eine SD in einem der Kompartimente bei PR oder CR im zweiten Kompartiment.

Progress (PD): Progress der Erkrankung in einem der beiden Kompartimente; Remissionszustand im anderen Kompartiment egal.

#### Überlebensanalysen:

OS: Das OS bezeichnete den Zeitraum von Diagnosestellung des ZNS-Befalls bis zum Tod des Patienten (unabhängig von der Todesursache). Bei nicht verstorbenen Patienten wurde der Patient zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

PFS: Das PFS wurde als Zeitraum zwischen Diagnosestellung des ZNS-Befalls und Eintritt eines Progresses, eines Rezidivs oder dem Tod (unabhängig von der Todesursache) definiert.

## **2.5 Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung der vorliegenden Daten erfolgt mit dem Analyseprogramm „SPSS Statistics“ (Version 24.0) von IBM.

Dabei werden die Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Histologie, ...) mit Hilfe von deskriptiven Verfahren, wie absolute und relative Häufigkeiten, Mittelwert und Median untersucht. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse werden Balkendiagramme erstellt. Unter Anwendung der Kaplan-Meier Analyse können Überlebenswahrscheinlichkeiten analysiert und graphisch dargestellt werden. Die univariate Varianzanalyse wird nach dem Cox Model durchgeführt. Eine statistische Signifikanz wird bei einem p-Wert von kleiner 0,05 festgelegt und mit Hilfe des Log-Rank-Tests ermittelt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Von 2011 bis April 2018 wurden in das SZNSL insgesamt 206 Patienten eingeschlossen. Bei 25 Patienten fehlten zum Zeitpunkt dieser Auswertung Informationen, die als relevant eingestuft wurden, so dass die vorliegende Analyse sich auf 181 Patienten beschränkt, für die ausreichende Daten vorlagen, um nach Einschätzung der Studienzentrale den Verlauf ausreichend beurteilen zu können.

Die Mehrheit der Patienten, nämlich 150 (83%) hatte einen ZNS-Befall im Rezidiv des malignen Lymphoms und wurde der Kohorte II zugeordnet, während 31 (17%) einen ZNS-Befall bei Erstdiagnose des Lymphoms hatten und der Kohorte I zugeordnet wurden. Charakteristika der Kohorte II zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des malignen Lymphoms sind in Tab. 1 zusammengefasst, Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des SZNSL, getrennt nach den jeweiligen Kohorten, sind in Tab. 2 dargestellt.

Insgesamt waren 118 (65%) Patienten männlich und 63 (35%) weiblich. Das mediane Alter beim Auftreten des SZNSL betrug 65 (Spannweite 23-86) Jahre. Bei insgesamt 146 (81%) Patienten lag ein simultaner (zum ZNS-Befall) Befall von extranodalen Organen vor.

Daten zum IPI Score beim Auftreten des SZNSL lagen nur bei 100 Patienten vor; die Mehrzahl mit 55 (55%) Patienten hatte einen mittelhohen bis hohen Wert von 3-4. Daten zu ECOG-PS beim Auftreten des SZNSL lagen bei 124 Patienten (69%) vor, die Mehrzahl von 70 (56%) hatte einen niedrigen Wert von 0-1.



Tabelle 1: Patientencharakteristika der Kohorte II bei Erstdiagnose des systemischen Lymphoms

<b>Kohorte II (n=150)</b>		
	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Alter bei ED des Lymphoms (Jahre)</b>		
Median	63	
Range	22-83	
<b>Zeit bis zum ZNS-Rezidiv (Monate)</b>		
Median	12	
Range	2-282	
<b>Stadium nach Ann Arbor</b>		
I-II	32	21
III-IV	93	62
Fehlend	25	17
<b>Erst-Therapie des Lymphoms</b>		
R-CHOP	74	49
CHOP	4	3
(R)-CHOP mit anderen Zytostatika	49	33
Andere Therapie	17	11
Keine	5	3
Fehlende Angabe	1	1
<b>ZNS-Prophylaxe</b>		
<b>Insgesamt</b>	<b>31</b>	<b>21</b>
Intrathekal MTX	15	48
Systemisch HD-MTX	7	23
Andere*	7	23
Fehlende Angabe	2	6

\* Ganzhirnbestrahlung (n=1); MTX intrathekal und Radiotherapie ZNS (n=2); HD-MTX und MTX intrathekal (n=4)

ED: Erstdiagnose; ZNS: Zentrales Nervensystem

Tabelle 2: Patientencharakteristika bei Erstdiagnose des SZNSL

	Kohorte I (n=31)		Kohorte II (n=150)		Gesamtpopulation (n=181)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	22	71	96	64	118	65
Weiblich	9	29	54	36	63	35
<b>Alter (Jahre)</b>						
Median	62		66		65	
Range	35-83		23-86		23-86	
≤60	14	45	46	31	60	33
>60	17	55	104	69	121	67
<b>B-Symptome</b>						
Ja	10	32	58	39	68	37
Nein	13	42	50	33	63	35
Fehlende Angabe	8	26	42	28	50	28
<b>IPI</b>						
0-2	2	6	34	23	36	20
3-4	14	45	41	27	55	30
5	2	6	7	5	9	5
Fehlende Angabe	13	42	68	45	81	45
<b>ECOG Performance</b>						
<b>Status</b>						
0-1	16	52	54	36	70	39
2-3	4	23	41	27	45	25
4	0	0	9	6	9	5
Fehlende Angaben	11	35	46	31	57	31

Fortsetzung Tabelle 2: Patientencharakteristika bei Erstdiagnose des SZNSL

<b>Extranodaler Befall#</b>						
Vorhanden	27	87	116	77	143	79
Hoden	5	16	17	11	22	12
Knochenmark	7	23	37	25	44	24
Knochen	6	19	15	10	21	12
Niere/Nebenniere	4	13	20	13	24	13
Leber	2	6	11	7	13	7
Lunge	5	16	10	7	15	8
Haut	2	6	14	9	16	9
Andere*	9	29	61	41	70	39
Nicht vorhanden/ Fehlende Angabe	4	13	34	23	38	21

# Zusätzlich zum ZNS Befall

\* Mamma (n=3); Herz (n=3); Gastrointestinal (n=19); Glandulae salivariae (n=4); Prostata (n=1); Nasopharynx (n=3); Thyroidea (n=3); Weichteile (n=4); Tonsilla palatina (n=3); Pleura (4), Orbita (n=1); Gingiva (n=1); Gaumen (n=1); Milz (n=3); Pleura (n=5); Pankreas (n=3); Sinus paranasales (n=4); Muskulatur (n=4); PNS (n=1)

ZNS: Zentrales Nervensystem; SZNSL: Sekundäres ZNS Lymphom; IPI: Internationaler Prognostischer Index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen den beiden Kohorten nur beim ECOG-PS ( $p=0,009$ ).

### 3.1.1 Pathologische Diagnose

In Kohorte II wurde die Lymphom-Histologie bei allen Patienten aus einer peripheren Läsion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bestimmt. In Kohorte I wurde die Histologie entweder aus einer ZNS-Läsion, einer peripheren Manifestation (zum Zeitpunkt der ED des Lymphoms oder im Rezidiv) oder aus beiden Kompartimenten bestimmt.

Von den insgesamt 181 Patienten mit histologischem Befund aus einer systemischen oder zentralen Läsion war die Verteilung der einzelnen Histologien wie folgt:

• DLBCL	125	(69%)
• anderes hochmalignes B-Zelllymphom	12	(7%)
• Follikelzentrumslymphom Grad IIIB	1	(1%)
• Mantellzelllymphom	7	(4%)
• T-Zelllymphom	4	(2%)
• Chronische lymphatische Leukämie (CLL)	8	(4%)
• anderes indolentes B-Zelllymphom	21	(12%)
• anderes aggressives NHL	3	(2%)

Eine Biopsie aus einer ZNS-Läsion wurde bei 48 (32%) Patienten in Kohorte II durchgeführt, dabei fanden sich bei 7/48 (15%) Patienten, bezogen auf die periphere Histologie, folgende abweichende Befunde:

- Bei drei Patienten mit indolentem B-Zell Lymphom peripher zeigte sich in der zentralen Biopsie ein DLBCL
- Zwei Patienten mit einer CLL peripher hatten zentral ein DLBCL
- Ein Patient mit einem indolentem B-Zell Lymphom peripher hatte zentral ein hochmalignes T-Zell Lymphom
- Ein Patient mit einem DLBCL der Leber hatte zwei Jahre später ein systemisches Rezidiv, histologisch ein Follikelzentrumslymphom IIIA; 6 Jahre später zeigte sich im ZNS histologisch am ehesten ein Follikelzentrumlymphom IIIB mit fraglichem Übergang in ein DLBCL

Bei zwei Patienten mit einem peripheren aggressiven B-Zell Lymphom (ohne weitere Angaben) wurde im ZNS ein DLBCL diagnostiziert und bei drei Patienten mit einem peripheren DLBCL wurde zentral ein aggressives B-Zell Lymphom (ohne weitere Angaben) diagnostiziert. Ob ein Abgleich peripher mit zentral erfolgte, konnte nicht verifiziert werden.

### 3.1.2 Ausbreitung im ZNS

Bezogen auf das gesamte Kollektiv fand sich ein isolierter parenchymatöser Befall bei 103 (57%) Patienten und ein isolierter Befall der Meningen (entsprechend cMRT und/oder Liquoruntersuchung) bei 43 (24%) Patienten; bei 33 (18%) Patienten fand sich ein kombinierter Befall des Parenchyms, der Meningen oder der Medulla und bei 2 (1%) fand sich ein alleiniger medullärer Befall. In einem Fall wurde zusätzlich eine okuläre Mitbeteiligung (vitreo-retinal) beschrieben.

In Tab. 3 ist die Lokalisation des ZNS-Befalls nach Kohorten getrennt aufgelistet. Die Unterschiede zwischen den Kohorten sind nicht signifikant ( $p=0,9$ ).

Tabelle 3: Lokalisation des ZNS-Befalls

	Kohorte I (n=31)		Kohorte II (n=150)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Parenchymal	18	58	85	57
Meningeal	7	23	36	24
Medullär	-	-	2	1
Kombiniert	6	19	27	18

Bei 123 (92%) Patienten mit einem isolierten oder kombinierten parenchymalen Befall lagen Daten zur Anzahl der ZNS Läsionen vor. Bei 51 Patienten (42%) lag eine Läsion vor, bei 25 (20%) zwei Läsionen und bei 47 (38%) konnten drei oder mehr Herde radiologisch dargestellt werden. Eine tiefe Infiltration des Hirnparenchyms, definiert von uns als Befall im Corpus callosum, Basalganglien oder Kleinhirn, wurde bei 59 (48%) Patienten festgestellt.

In Kohorte II konnte bei Erstdiagnose des SZNSL bei 66 (44%) Patienten ein simultanes systemisches Rezidiv diagnostiziert werden, 76 (51%) hatten ein isoliertes ZNS-Rezidiv und bei 8 (5%) lagen keine Angaben dazu vor.

### 3.2 Therapie des SZNSL

Insgesamt konnten 180 Patienten hinsichtlich ihrer Therapie des zentralen Befalls evaluiert werden, bei einem Patienten lagen diesbezüglich keine Daten vor (siehe Tab. 4).

Tabelle 4: Behandlungsansätze in der Primärtherapie des SZNSL

	<b>Gesamte Kohorte (n=180)</b>	
	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Systemische Chemotherapie*	79	44
Systemische + intrathekale Therapie#	88	49
Alleinige intrathekale Therapie	2	1
Intrathekal + Radiotherapie ZNS	2	1
Alleinige Radiotherapie ZNS	3	2
Best supportive Care/Keine Therapie	6	3

\* in 8 Fällen kombiniert mit einer Radiotherapie (WBRT oder fokal); # bei 5 Patienten zusätzlich mit Radiotherapie (WBRT oder fokal)

### 3.2.1 Therapieprotokolle

In Kohorte I (n=31) erhielten als initiale Therapie:

- N=21 (68%) Patienten die Kombination von R-CHOP- Protokoll (Rituximab, Cyclophosphamid, Daunorubicin, Vincristin, Prednisolon) und HD-MTX
  
- N=8 (26%) Patienten eine andere Therapie:
  - N=2 HD-MTX als Monotherapie
  - N=1 R-CHOP + Etoposid (CHOEP) alternierend mit HD-MTX
  - N=1 CHOP-Protokoll
  - N=1 das GMALL B-ALL/NHL Protokoll (Dexamethason, Vincristin, Ifosfamid, MTX, AraC, Etoposid, Cyclophosphamid, Doxorubicin)
  - N=1 das IELSG- 32 Protokoll (HD-MTX, HD-AraC, Rituximab (Ferreri et al. 2016))
  - N=1 DA-EPOCH-R (dosisadaptiert Etoposid, Prednisolon, Cyclophosphamid, Daunorubicin, Vincristin, Rituximab) + HD-MTX
  - N=1 Rituximab, HD-AraC und Cisplatin (R-DHAP)
  
- N=1 (3%) Patient nach vollständiger Exstirpation einer verdächtigen ZNS-Läsion erhielt keine weitere Therapie - bei inkohärenter Histologie aus der ZNS-Läsion (fragliche maligne Zellen) und fehlender Therapieindikation für die systemischen Manifestationen. Dieser Patient wies nach drei Jahren eine erneute ZNS-Läsion (DLBCL) auf.
  
- N=1 (3%) Patient erhielt bei einem palliativen Setting keine Therapie.

Die initiale Therapie in Kohorte II (n=149) war sehr heterogen, wobei die Mehrheit der Patienten als ein Therapieelement HD-MTX und/oder HD-AraC erhielt (Abb. 2).

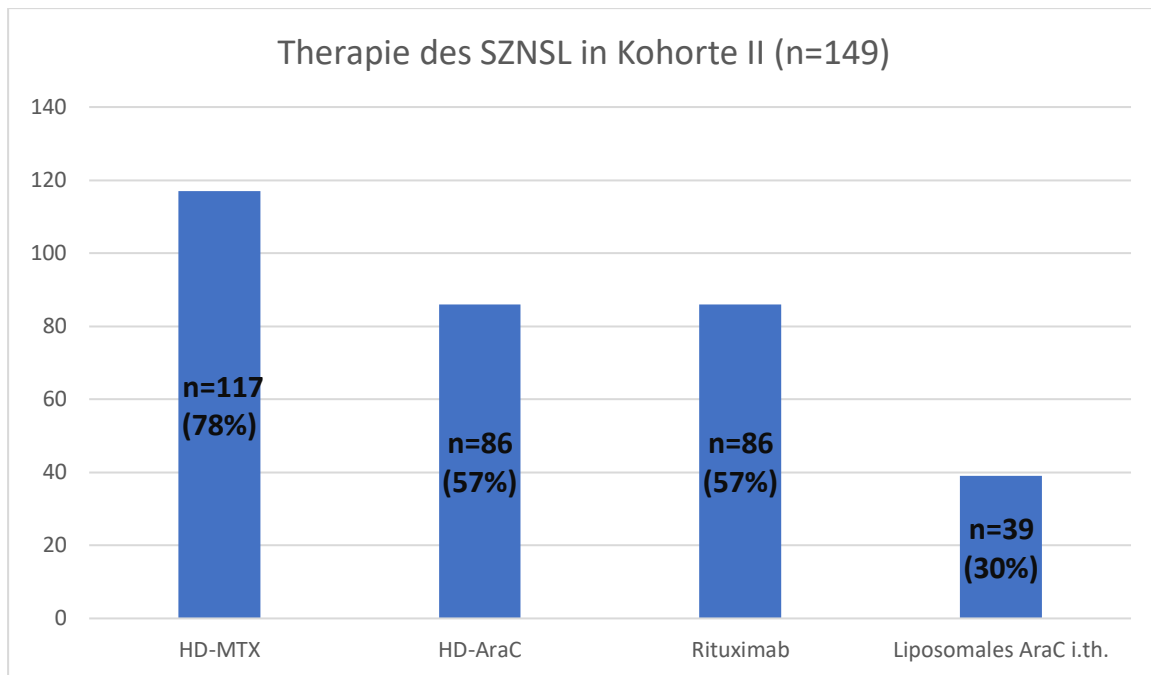


Abbildung 2: Am häufigsten verwendete Chemotherapeutika zur Therapie des SZNSL in Kohorte II

HD-MTX: Hochdosis Methotrexat; HD-AraC: Hochdosis Cytarabin; i.th.: Intrathekal

HD-MTX wurde am häufigsten mit Ifosfamid (N=73, 62% von 117) und Rituximab kombiniert (n=42, 36%), HD-AraC am häufigsten mit Thiotepa (n=60, 70% von 86) und Rituximab (N=31, 36%).

Bei insgesamt 56 Patienten (31%) wurde eine Konsolidierungstherapie in Form einer HD-ASCT durchgeführt: bei 13 (42%) in Kohorte I und bei 43 (29%) in Kohorte II. Das HD-Chemotherapieprotokoll bestand aus BCNU, Thiotepa, Etoposid, Rituximab bei 43 Patienten (77% der HD-ASCT-behandelten Patienten), während 13 (23%) Patienten ein anderes Regime erhielten, wie das BEAM- (BCNU, Etoposid, AraC, Melphalan) oder das TEAM-Protokoll (Thiotepa, Etoposid, AraC, Melphalan).

Das Alter bei Erstdiagnose der Patienten, die eine Konsolidierung mit HD-ASCT erhielten, war wie folgt: 29% ≤ 50 Jahre, 71% > 50 Jahre; im median waren diese Patienten 8 Jahre jünger als Patienten, die keine Stammzelltransplantation erhielten (61 vs. 69 Jahre).



### 3.2.2 Therapieansprechen

Die Remissionskontrolle nach abgeschlossener Primärtherapie des ZNS-Befalls konnte bei 159 der 175 Patienten (91%, die sechs nur palliativ behandelten Patienten wurden in diese Analyse nicht eingeschlossen) evaluiert werden.

Insgesamt erreichten 51 (32%) Patienten eine CR und 37 (23%) eine PR. Dementsprechend lag das Gesamtansprechen (ORR) bei 55%. Eine SD oder PD fanden sich in 71 (45%) Fällen. In Tab. 5 wird das Ansprechen nach Kohorten dargestellt. Die ORR in Kohorte I lag mit 74% tendenziell höher als in Kohorte II mit 52%. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ( $p=0,15$ ).

Tabelle 5: Therapieansprechen

	<b>Kohorte I (n=27)</b>		<b>Kohorte II (n=132)</b>	
	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
CR	13	48	38	29
PR	7	26	30	23
SD	1	4	7	5
PD	6	22	57	43

CR: Komplette Remission; PR: Partielle Remission; SD: Stabile Erkrankung; PD: Progress

### 3.2.3 Nachbeobachtung (Follow-Up)

Die mediane FU-Zeit ab Erstdiagnose des ZNSL betrug im gesamten Kollektiv 7 Monate (Range 0-84). In dieser Zeit traten bei 102 Patienten ein Progress oder Rezidiv auf: bei 14 Patienten (45% von 31) in Kohorte I und bei 88 (von 150, 59%) in Kohorte II. Die Lokalisation des Rezidivs ist in Tab. 6 dargestellt.

Tabelle 6: Lokalisation des Rezidivs/Progresses

	<b>Kohorte I (n=14)</b>		<b>Kohorte II (=88)</b>	
	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
ZNS	10	72	57	65
Systemisch	3	21	18	20
Kombiniert	1	7	13	15

ZNS: Zentrales Nervensystem

In 57 (56%) Fällen wurde eine Behandlung des Rezidivs durchgeführt. Die häufigste Therapie bestand aus einer RT des ZNS oder systemisch (n=40), in Kombination mit einer Chemotherapie - systemisch oder i.th.- oder allein. Eine Transplantation im Sinne einer HD-ASCT wurde bei 12 (21%) Patientendurchgeführt.

Zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes, beziehungsweise beim Todeszeitpunkt der Patienten, standen bei 165 (91% von 181) Ergebnisse der letzten Remissionskontrollen zur Verfügung: 28 in Kohorte I (90%) und 137 (91%) in Kohorte II. In 55 (33%) Fällen konnte eine CR und in 19 (12%) eine PR dokumentiert werden, während bei 9 (5%) Patienten eine SD vorlag und bei 82 (50%) ein Progress. In der Tab. 7 ist der Remissionsstand, getrennt nach den jeweiligen Kohorten, zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle aufgeführt.

Tabelle 7: Remissionsstand letzter Follow-Up

	Kohorte I (n=28)		Kohorte II (n=137)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
CR	14	50	41	30
PR	4	14	15	11
SD	1	4	8	6
PD	9	32	73	53

CR: Komplette Remission; PR: Partielle Remission; SD: Stabile Erkrankung; PD: Progress

### 3.3 Überlebensanalyse

#### 3.3.1 Gesamtüberleben (OS)

Beim letzten Follow-up waren von den 181 Patienten 78 (43%) am Leben und 103 (67%) waren verstorben.

Für das gesamte Patientenkollektiv (n=175, exklusive der sechs Patienten mit einer palliativen Therapie) betrug das mediane OS 14,8 Monate (95% Konfidenzintervall (CI) 7,7-22,0). Das 1-Jahr-OS betrug 53% (SE 4%), das 2-Jahre-OS 37% (SE 4%). Für Patienten, die keine Therapie, beziehungsweise Best supportive care erhielten, lag das mediane OS bei 1,08 Monaten (95% CI 0,4-1,7).

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im OS zwischen den beiden Kohorten (Abb. 3a): Das 2-Jahre-OS lag in Kohorte I bei 67% und bei 31% bei Patienten in Kohorte II (p<0,001; HR 0,31; 95% CI 0,15-0,64).

Wir haben den Einfluss verschiedener Therapieelemente (HD-AraC, HD-ASCT, Rituximab, i.th. Therapie) auf das OS univariat analysiert (Tab. 8).

Es fand sich ein signifikanter Unterschied im OS für Patienten, die eine konsolidierende HD-ASCT erhielten versus Patienten ohne konsolidierende HD-ASCT (Abb. 3b): 2-Jahr-OS von 51% (SE 7%) versus 27% (SE 5%) bei Patienten ohne HD-ASCT Konsolidierung ( $p < 0,001$ ; HR 0,40; 95% CI 0,25-0,63).

Des weiteren ging eine Therapie mit HD-AraC ( $p = 0,027$ ; HR 0,63, 95% CI 0,42-0,95) und Rituximab ( $p = 0,031$ ; HR 0,64, 95% CI 0,42-0,96) mit einem signifikant verlängertem OS einher (Abb. 3c-d). Eine i.th. Therapie ging mit einem kürzeren OS einher, dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant.

HD-MTX und RT wurde nicht analysiert, da nur sehr wenige Patienten kein HD-MTX bzw. RT bekamen.

Tabelle 8: Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Therapie

Therapie	Anzahl (n=)	Gesamtüberleben		P-Wert
		Median (Monate)	95% CI	
HD-ASCT				
Ja	56	30,6	-	<0,001
Nein	102	6,6	8,2-20,9	
HD-AraC				
Ja	100	18,7	9,6-27,9	0,027
Nein	72	9,9	2,5-17,3	
Rituximab				
Ja	111	17,1	4,9-29,4	0,031
Nein	60	9,9	1,5-18,4	
I.th. Therapie				
Ja	60	11,4	3,1-19,7	0,064
Nein	115	17,0	5,4-28,7	

HD-ASCT: Hochdosis mit autologer Stammzelltransplantation; HD-AraC: Hochdosis AraC; 95% CI: 95% Konfidenzintervall; i.th.: Intrathekal

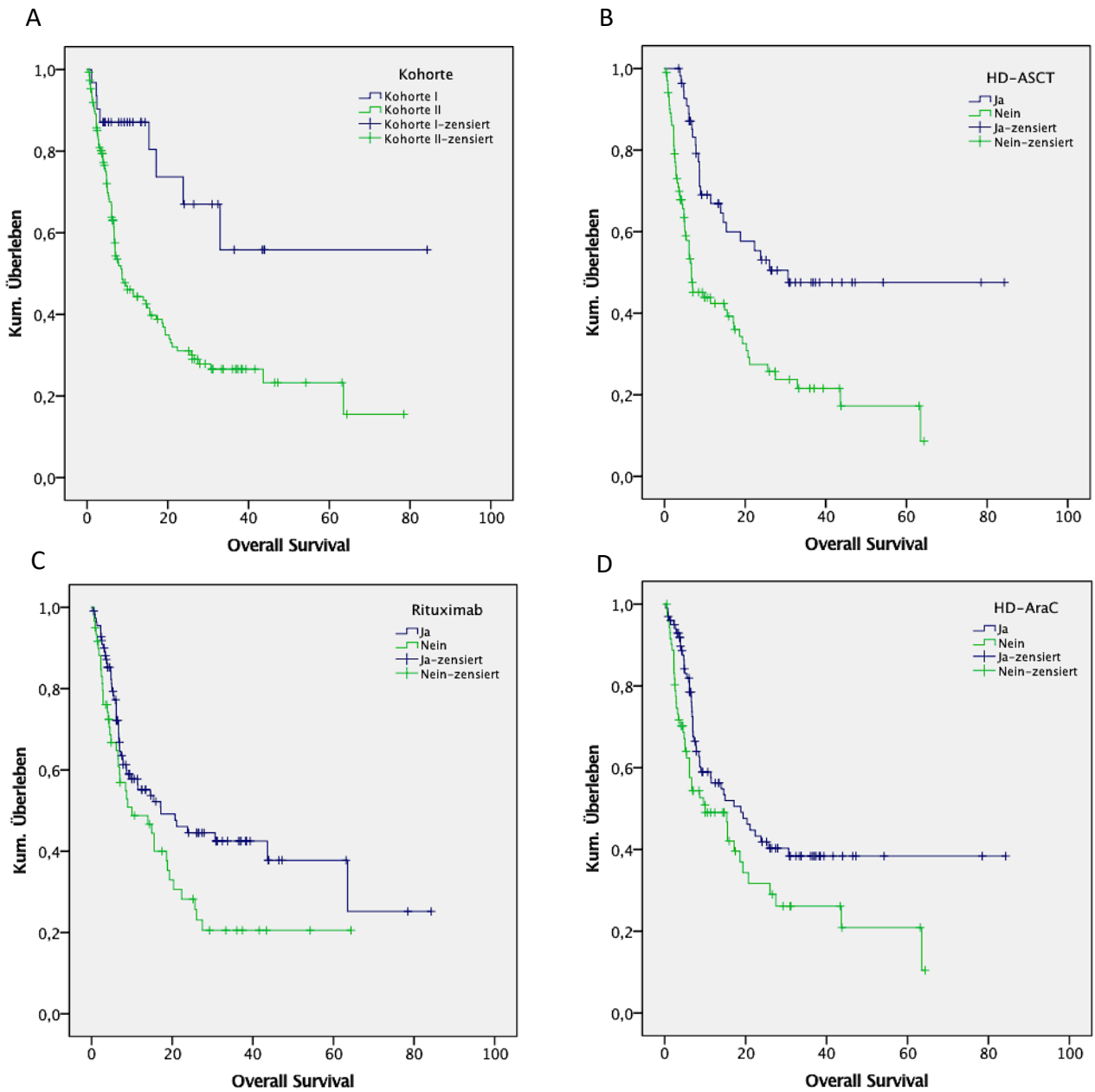


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens in Monaten  
Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Kohorte (A), HD-ASCT (B), Rituximab (C) und HD-AraC (D).  
HD-AraC: Hochdosis Cytarabin; HD-ASCT: Hochdosis mit autologer Stammzelltransplantation

### 3.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Von 167 Patienten mit diesbezüglich verfügbaren Daten, wurden in 102 Fällen während des Beobachtungszeitraums ein Progress oder Rezidiv des SZNSL festgestellt.

Wie in Abb. 4A dargestellt, lag das mediane PFS für das Gesamtkollektiv (n=181) bei 7,9 Monaten (95% CI 6,1-9,7). Das 1-Jahr-PFS betrug 35% (SE 4%), das 2-Jahre-PFS 27% (SE 4%).

Das mediane PFS in Kohorte I betrug 13,3 Monate (95% CI 0-28,7) vs. 6,8 Monate (95% CI 5,5-8,1) in Kohorte II (Abb. 4B). Der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen stellte sich im Log-Rank-Test als signifikant dar ( $p=0,021$ ; HR 0,51, 95% CI 0,29-0,91).

In der univariaten Analyse fand sich ein signifikanter Vorteil für Patienten mit HD-ASCT versus ohne HD-ASCT ( $p<0,001$ ; HR 0,44, 95% CI 0,28-0,69) (Abb. 4C). Eine Behandlung mit Rituximab sowie eine i.th. Therapie erbrachte keine signifikante PFS-Verlängerung.

HD-MTX und RT wurde auch hier nicht analysiert, da nur sehr wenige Patienten kein HD-MTX bzw. RT bekamen.

In Tab. 9 ist das PFS in Abhängigkeit von der erhaltenen Therapie aufgeführt.

Tabelle 9: Progressionsfreies Überleben nach Kaplan Meier in Abhängigkeit der Therapie

Therapie	Verfügbare Daten (n=)	Progressionsfreies Überleben		P-Wert
		Median (Monate)	95% CI	
HD-ASCT				
Ja	56	13,2	1,4-25	<0,001
Nein	90	5,1	3,9-6,3	
HD-AraC				
Ja	96	8,6	4,7-12,5	0,019
Nein	65	6,9	4,3-9,5	
Rituximab				
Ja	102	8,1	5,7-10,5	0,533
Nein	58	7,3	4,1-10,5	
I.th. Therapie				
Ja	57	8,6	5,3-11,8	0,537
Nein	106	7,3	5,8-8,9	

HD-ASCT: Hochdosis mit autologer Stammzelltransplantation; HD-AraC: Hochdosis AraC; 95% CI: 95% Konfidenzintervall; I.th.: Intrathekal

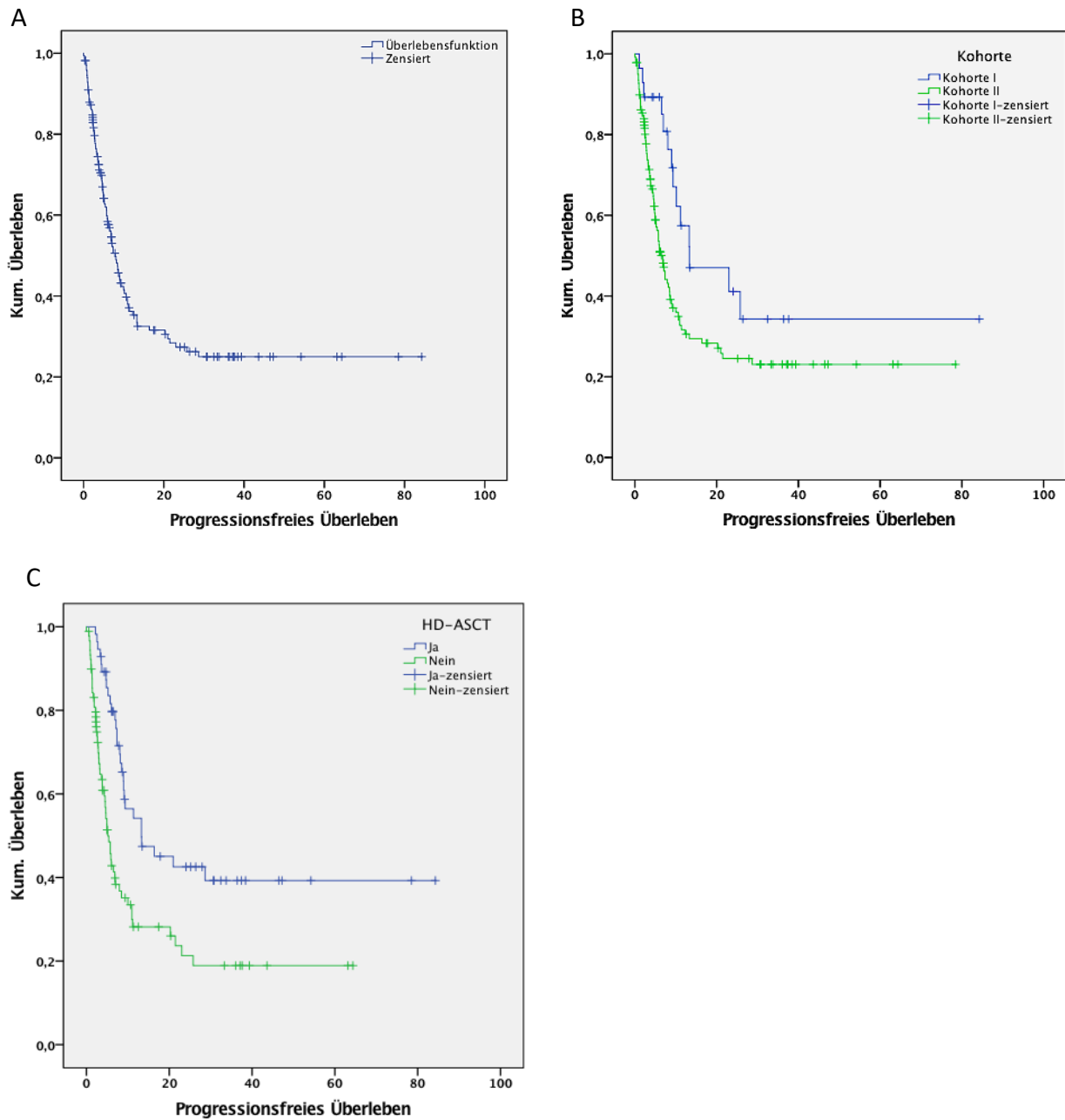


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens in Monaten Progressionsfreies Überleben der gesamten Population (A), in Abhängigkeit von der Kohorte (B), und HD-ASCT (C).  
HD-ASCT: Hochdosis mit autologer Stammzelltransplantation



### 3.4 Toxizitätsanalyse

In der vorliegenden Arbeit konnten 147 Patienten hinsichtlich ihrer therapieassoziierten Toxizität des Grades 3-5 untersucht werden.

Die weitaus häufigste Komplikation während der gesamten Erstlinientherapie des ZNS-Befalls (Induktion und Konsolidierung) stellten Infektionen Grad 3-5 dar, welche bei 92 (63%) Patienten aufgetreten sind, insbesondere Sepsis in 46 Fällen (50%) und Pneumonie in 43 (47%) Fällen. Weitere Infektionen waren: Harnwegsinfekt (HWI/ Zystitis in 20 (22%), Colitis in 16 (17%) und Soormukositis/Ösophagitis in 8 (9%) Fällen.

Eine Hämatotoxizität Grad 3-4 unter der Induktionstherapie konnte bei 71 (48%) Patienten beobachtet werden, darunter bei 43 (61%) Patienten eine Thrombozytopenie, bei 36 (51%) Patienten eine Anämie, bei 23 (32%) eine Lymphopenie, bei 20 (28%) eine Neutropenie und bei 19 (27%) Patienten eine Leukopenie.

Bei 31 (21%) Patienten wurde unter der Gesamttherapie eine toxisch bedingte Mukositis Grad 3-4 dokumentiert.

In Tab. 10 ist die hämatologische Toxizität, je nach Schweregrad, für die gesamte Therapie aufgelistet, in Tab. 11 die nicht-hämatologische Toxizität.

Tabelle 10: Hämatotoxizität bezogen auf die Gesamttherapie (n=147)

<b>Hämatotoxizität</b>	<b>Grad 3</b>		<b>Grad 4</b>	
	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Anämie	36	24	-	-
Thrombozytopenie	16	11	27	18
Leukopenie	9	6	10	7
Neutropenie	7	5	13	9
Lymphopenie	14	16	9	6

Tabelle 11: Nicht-hämatologische Toxizität bezogen auf die Gesamttherapie (n=147)

<b>Nicht-hämatologische Toxizität</b>	<b>Grad 3</b>		<b>Grad 4</b>		<b>Grad 5</b>	
	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Pneumonie	34	23	6	4	3	2
Sepsis	-	-	39	27	7	5
Mukositis	35*	24	4*	3	-	-
Colitis	16	11	-	-	-	-
Harnwegsinfekt/Zystitis	20	14	-	-	-	-
Akutes Nierenversagen	7	5	-	-	-	-
HSV-Reaktivierung	9	6	-	-	-	-
CMV-Reaktivierung	3	2	-	-	-	-
Arachnoiditis	2	1	-	-	-	-
Psychose	4	3	-	-	-	-
Fatigue	7	5	-	-	-	-

\* sowohl infektiös (n=8) bedingter als auch toxischer (n=31) Schleimhautschaden  
 HSV: Herpes-Simplex-Virus; CMV: Cytomegalie-Virus

Die therapieassoziierte Mortalität der gesamten Erstlinientherapie des SZNSL lag bei 8% (n=14) im gesamten Kollektiv (exklusive der sechs Patienten ohne Therapie). Neun Patienten von 147 (6%) starben während der Induktionstherapie und fünf von 56 (9%) unter der Konsolidierung mittels HD-ASCT.

### 3.4.1 Toxizität unter HD-MTX-basierter Therapie

Insgesamt wurden 143 Patienten (26 aus Kohorte I und 117 aus Kohorte II) mit einer HD-MTX-basierten Chemotherapie behandelt. Darunter traten bei 32 (22%) Patienten eine akute Hämatotoxizität Grad 3-4 auf. Eine Infektion entwickelte sich bei 60 (42%) Patienten: drei dieser Patienten hatten eine Sepsis mit einem Multiorganversagen und verstarben und zwei verstarben an einer Pneumonie (einer dieser Patienten erhielt die Kombination aus HD-MTX und HD-AraC). Weitere vier Patienten verstarben an einem Infekt mit unklarem Fokus. Die Mortalitätsrate unter HD-MTX lag somit bei 6% (siehe Tab. 12).

Tabelle 12: Therapieassoziierte Toxizität unter HD-MTX-basierter Therapie

Therapietoxizität	Grad 3		Grad 4		Grad 5	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Anämie	14	10	-	-	-	-
Thrombozytopenie	4	3	8	6	-	-
Leukopenie	9	6	-	-	-	-
Sepsis	-	-	22	15	3	2
Pneumonie	13	9	1	1	2	1
Mukositis*	10	7	-	-	-	-
Harnwegsinfekt/Zystitis	9	6	-	-	-	-

Fortsetzung Tabelle 12: Therapieassoziierte Toxizität unter HD-MTX-basierter Therapie

Colitis	6	4	-	-	-	-
Akutes Nierenversagen	5	3	-	-	-	-
Enzephalopathie	2	1	-	-	-	-
Epileptischer Anfall	2	1	-	-	-	-
TIA	2	1	-	-	-	-
Delir	3	2	-	-	-	-
HSV-Reaktivierung	3	2	-	-	-	-
CMV-Reaktivierung	1	1	-	-	-	-
Andere**	15	10	-	-	4#	3

\* inklusive Soorösophagitis (n=1) # Infekt mit unklarem Fokus

\*\* Diabetes insipidus (n=1); Vorhofflimmern (n=1); Faszialisparese (n=1); Polyneuropathie (n=1); Mesenterialischämie (n=1); Milzruptur (n=2); Epistaxis (n=1); Anorexie (n=1); generalisierte Schwäche (n=2); Sturz (n=2); Fatigue (n=1); Nebennierenrinden-Insuffizienz (n=1)  
TIA: Transischämischer Schlaganfall; HSV: Herpes-Simplex-Virus; CMV: Cytomegalievirus

### 3.4.2 Toxizität unter HD-AraC-basierter Therapie

87 Patienten erhielten während der Induktionstherapie eine HD-AraC basierte Chemotherapie (ein Patient aus Kohorte I und 86 aus Kohorte II). Eine hämatologische Toxizität trat in 24 (28%) Fällen auf, infektionsbedingte Komplikationen bei 20 (23%) Patienten. Todesfälle traten nicht auf (siehe Tab. 13).

Tabelle 13: Therapieassoziierte Toxizität unter HD AraC-basierter Therapie

Therapietoxtizität	Grad 3		Grad 4	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Anämie	6	7	-	-
Thrombozytopenie	5	6	10	11
Leukopenie	6	7	-	-
Sepsis	-	-	10	11
Pneumonie	4	5	2	2
Harnwegsinfekt/Zystitis	4	5	-	-
Epileptischer Anfall	3	3	-	-
HSV-Reaktivierung	1	1	-	-
HBV-Reaktivierung	1	1	-	-
Andere*	5	6	-	-

HSV: Herpes-Simplex Virus; HBV: Hepatitis-B Virus

\* Mukositis (n=1); Aszitis (n=1); Kopfschmerz (n=1); Epididymitis (n=1); Epistaxis (n=1)

### 3.4.3 Toxizität unter HD-ASCT

Eine Konsolidierung mit einer HD-ASCT erhielten 56 Patienten (13 aus Kohorte I und 43 aus Kohorte II). Alle diese Patienten hatten erwartungsgemäß eine Grad 3-4 Hämatotoxizität.

Infektionen Grad 3-5 traten bei 41 (73%) dieser Patienten auf, darunter bei vier Patienten eine Sepsis mit der Folge eines akuten Organversagens mit tödlichem Ausgang (siehe Tab. 14). Ein Patient verstarb zwei Monate nach der HD-ASCT an einem „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) bei vorausgegangener Pneumonie. Die Mortalität in dieser Patientengruppe lag somit bei 9%.

Tabelle 14: Therapieassoziierte Toxizität unter HD-ASCT

Therapietoxtizität	Grad 3		Grad 4		Grad 5	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Infekt unklarer Fokus	11	20	-	-	-	-
Mukositis*	24	43	3	5	-	-
Pneumonie	11	20	4	7	-	-
Sepsis	-	-	10	18	4	7
Colitis	5	9	-	-	-	-
Harnwegsinfekt/Zystitis	1	2	-	-	-	-
TTP	1	2	-	-	-	-
Enzephalitis	1	2	-	-	-	-
Andere**	10	18	-	-	1#	2

\* inklusive Soorösophagitis/Mukositis (n=3) # Patient mit ARDS

\*\* Meningitis (n=1); Konjunktivitis (n=1); Tachykardie (n=1); Vorhofflimmern (n=1); Ileus (n=1); Herpes-Simplex-Reaktivierung (n=2); NSTEMI (n=1); Gewichtsabnahme  $\geq 20\%$  (n=1); Sturz (n=1)

TTP: Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

#### 3.4.4 Toxizität in Abhängigkeit vom Alter

Ein signifikanter Einfluss des Alters (> vs.  $\leq 60$  Jahre) auf die Frequenz der vier häufigsten therapieassoziierten Nebenwirkungen konnte nicht gezeigt werden ( $p > 0,05$ ) (siehe Tab. 15).

Tabelle 15: Therapietoxizität in Abhängigkeit des Alters bei Erstdiagnose des SZNSL

Toxizität	Alter > 60 Jahre (n=121)		Alter ≤ 60 Jahre (n=60)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Mukositis				
Grad 3-4	21	17	18	30
Pneumonie				
Grad 3-4	26	21	14	23
Grad 5	2	2	1	2
Sepsis				
Grad 4	22	18	16	27
Grad 5	6	5	2	3
Hämatotoxizität				
Grad 3-4	45	37	26	43

### 3.5 Todesursachen im Follow-up

Bei einer medianen Follow-up Zeit von 7 Monaten (letzter Stand April 2018) waren 103 (57%) Patienten verstorben, darunter 8 (26%) aus Kohorte I (n=31) und 95 (63%) aus Kohorte II (n=150).

Der häufigste Grund des Ablebens im gesamten Patientenkollektiv war ein Progress/Rezidiv des Lymphoms (n=60, 58%), die anderen Ursachen waren: Tod unter Therapie (n=14, 14%) und bei 29 (28%) Patienten waren andere Gründe ursächlich für den Tod, oder die Todesursache unbekannt.

## 4. Diskussion

Ein SZNSL ist eine seltene Komplikation systemischer NHL. Bei unzureichender Datenlage konnte bis heute noch kein optimales Therapiekonzept etabliert werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Patienten aus dem SZNSL-R auf die erhaltene Therapie und das Outcome hin zu analysieren, unter Berücksichtigung der therapieassoziierten Toxizität. Diese Analyse bezieht sich auf das bisher größte Kollektiv von SZNSL-Patienten. Die Ergebnisse können vor dem Hintergrund nur weniger und meist retrospektiver Studien betrachtet werden (siehe Tab. 16).



Tabelle 16: SZNSL-Studien (≥30 Patienten)

Studie	SZNSL (n=)	Alter median	Häufigste Histologie (%)	Zeit ED malignes Lymphom bis ZNSL (Monate)	Lokalisation im ZNS Parenchym/Meningen/kombinierter Befall	Induktionstherapie	% der Patienten, die HD-ASCT bekamen	Überleben (OS)
Korfel et al. 2013	30	59	DLBCL (90)	8,6	57% / 23% / 20%	100% HD-MTX/ Ifosamid/Depo 93% HD-AraC/ TT/Depo	80%	2y 63% 2y 68% mit ASCT
Ferreri et al. 2015	38	58	DLBCL (84)	1	53% / 13% / 29%	100% HD-MTX/ HD-AraC/ Rituximab/liposomales AraC i.th.	53%	5y 41% 5y 68% mit ASCT
Doorduyn et al. 2017	36	57	DLBCL (97)	12	50% / 31% / 19%	100% R-DHAP-MTX 94% i.th. Rituximab	42%	2y 22%
Bromberg et al. 2013	92	59	DLBCL (76)	9	43% / 40% / 8%	74% HD-MTX 41% HD-AraC 25% Rituximab	29%	1y 35% 1y 62% mit ASCT
Williams et al. 1994	62	-	Burkitt Lymphom (34)/ Lymphoblastisches NHL (33)	-	-	56% HD-MTX oder HD-AraC	100%	Med. PFS 17 Monate***
Maziarz et al. 2013	151	46*	DLBCL (55)	-	-	unbekannt	100%	1y 64% 1y 73%****

Fortsetzung Tabelle 16: SZNSL-Studien (≥30 Patienten)

Kasamon et al. 2005	37	23**	DLBCL (43)	-	-	70% i.th. Chemotherapie und RT 24% alleinigen i.th. Chemotherapie 6% i.th Chemotherapie und HD-MTX	100% (59% autolog; 41% allogene)	5y 39%
------------------------	----	------	---------------	---	---	---	--	--------

\* Alter bei Stammzelltransplantation; \*\* Alter bei Erstdiagnose systemisches Lymphom; \*\*\* Für Patienten in Remission vor ASCT  
DLBCL: Diffuses B-Zell-Lymphom; y: Jahre; Med: Median; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; PFS: Progressionsfreies Überleben; HD:  
Hochdosis; MTX: Methotrexat; Depo: Depocyte; TT: Thiotepa; i.th.: Intrathekal; RT: Radiotherapie; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason,  
Cisplatin, Cytarabin; NHL: Non-Hodgkin Lymphom, SZNSL: Sekundäres ZNS-Lymphom

#### 4.1 Patientenkollektiv

Unser Patientenkollektiv ist in vielen Punkten vergleichbar mit anderen Studien bei SZNSL-Patienten (Tab. 16). Die Mehrheit mit 65% der Patienten war männlich verglichen mit 59-76% Männer in anderen Studien (Kasamon et al. 2005; Bromberg et al. 2013; Williams et al. 1994). Ein gleichzeitiges systemisches Rezidiv (Kohorte II) hatten 46% Patienten verglichen mit 30-56% in anderen Analysen (Korfel et al. 2013; Doorduijn et al. 2017). Eine gleichzeitige extranodale Ausbreitung, bezogen auf beide Kohorten, war mit 79% sehr häufig, was auch der Beobachtung anderer Studien mit 57-86% (Korfel et al. 2013; Maziarz et al. 2013) entspricht. Der häufigste histologische Subtyp war in 69% das DLBCL, während eine indolente Histologie mit 16% selten war; in den meisten anderen Serien war ebenfalls das DLBCL mit 55-84% häufig (Ferreri et al. 2015; Maziarz et al. 2013; Bromberg et al. 2013). Eine leichte Mehrheit der Patienten (57%) hatte einen Befall des Hirnparenchyms; der isolierte meningeale Befall war seltener mit 24%; in anderen Serien war diese Verteilung ähnlich mit einem parenchymalen Befall von 43-57% sowie einem meningealen Befall von 13-40% (Bromberg et al. 2013; Korfel et al. 2013; Ferreri et al. 2015).

Mit einem medianen Alter von 65 Jahren beim Auftreten des SZNSL war unsere Patientengruppe älter als in anderen Serien mit im median 23-59 Jahren (Ferreri et al. 2015; Korfel et al. 2013; Doorduijn et al. 2017; Kasamon et al. 2005). Lediglich Chen et al. und Oh et al. berichteten über kleine Patientenkollektive die im median älter als 60 Jahre waren (Chen et al. 2015; Oh et al. 2016).

Nur wenige andere Studien (Ferreri et al. 2015; Nijland et al. 2017; Qualls et al. 2017) schlossen auch Patienten mit einem ZNS-Befall bereits bei Erstdiagnose des malignen Lymphoms ein. Die vorliegende Analyse umfasst mit n=31 eine relativ große Gruppe solcher Patienten. Bezüglich der wesentlichen Charakteristika, wie Geschlecht, Alter, extranodaler Befall und IPI scheinen sich Patienten mit ZNS-Befall bei ED und im Rezidiv nicht wesentlich zu unterscheiden. Lediglich beim ECOG-PS wiesen Patienten in Kohorte I einen niedrigeren Score auf.

## 4.2 Zeit bis zum Auftreten des SZNSL

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des SZNSL liegt in den meisten Publikationen bei unter einem Jahr (Korfel et al. 2013; Ferreri et al. 2015; Bromberg et al. 2013; Oh et al. 2016). In unserer Analyse war die Zeit zwischen Erstdiagnose des systemischen Lymphoms und dem SZNSL (nur Kohorte II) mit 12 Monaten vergleichsweise lang. Möglicherweise hat der relativ hohe Anteil von 20% von Patienten mit einem indolenten NHL dazu beigetragen; die mediane Zeit zwischen Erstdiagnose Lymphom und SZNSL lag in dieser Gruppe bei 27 Monaten, bei Patienten mit einem aggressiven Lymphom dagegen bei 8 Monaten.

Bernstein et al. berichtete über 899 Patienten mit einem systemischen NHL, von denen 25 Patienten ein späteres ZNS-Rezidiv erlitten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des SZNSL betrug 5,4 Monate. Ein Großteil der Patienten (52%) rezidierte schon während der Therapie des systemischen Lymphoms, obwohl die systemischen Manifestationen auf die Behandlung ansprachen. Die Autoren postulierten daraufhin, dass sich die Tumorzellen bereits bei Erstdiagnose des Lymphoms im ZNS befänden. Diese mikroskopische Tumorausat könnte hinter der Blut-Hirn-Schranke ungeachtet der Therapie, die diese nicht überwinden kann, weiterwachsen und sich im Verlauf von Monaten zu einem manifesten Befall entwickeln (Bernstein et al. 2009). Würde man solche Patienten bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose identifizieren, könnten diese möglicherweise von einer frühen ZNS-gängigen Chemotherapie profitieren.

Die Arbeit von Hegde et al. unterstützt dies Theorie der sehr frühen ZNS-Aussat bei Patienten mit späterem ZNS-Rezidiv, jedoch ohne die Wertigkeit einer frühen ZNS-gerichteten Therapie zu bestätigen. Bei 51 Patienten mit neu-diagnostiziertem NHL wurde eine Durchflusszytometrie des Liquors durchgeführt und bei 22% eine Liquor-Beteiligung des Lymphoms gefunden. Diese Patienten wurden als Hochrisiko Kandidaten für einen ZNS-Befall eingestuft und mit Ausnahme eines Patienten mit ZNS-gerichteter Therapie behandelt; dennoch entwickelten später 45% ein ZNS-Rezidiv (Hegde et al. 2005).

### 4.3 Therapie des SZNSL

Eine große Mehrheit unserer Patienten (86%) wurde initial relativ intensiv mit ZNS-gängiger HD-MTX und HD-AraC-basierter systemischer Therapie, zur Hälfte in Kombination mit i.th. Therapie, behandelt; nur wenige Patienten erhielten eine alleinige i.th. Therapie, RT oder nur Best supportive Care. Dies könnte auf eine Selektion von Patienten mit geschätzt besserer Prognose und einem Nicht-Einschluss von Patienten, die für eine intensive Therapie nicht in Frage kamen, zurückzuführen sein. Andererseits könnte sich darin auch der allgemeine Trend widerspiegeln, SZNSL-Patienten intensiver zu behandeln, gestützt auf neueren Publikationen, wie die kurz nach dem Start des Registers publizierte Arbeit unserer Arbeitsgruppe (Korfel et al. 2013).

Andere neuere Studien berichteten ebenfalls über die häufige Verwendung eines intensiven Therapieregimes. So analysierten Scordo et al. retrospektiv ein Kollektiv von 43 Patienten, die alle mit HD-MTX behandelt wurden, 58% erhielten HD-AraC und 21% wurden mit einer WBRT therapiert (Scordo et al. 2017). Auch in der retrospektiven Analyse von Bromberg et al. (n= 92) war der Anteil der mit HD-MTX (74%) und HD-AraC (41%) behandelten Patienten relativ hoch. Die Ansprechrate des SZNSL in unserem Kollektiv von 55% war niedriger, als von den nodalen aggressiven Lymphomen bekannt und die PD-Rate mit 40% relativ hoch, insbesondere in Kohorte II mit einer ORR von 52% und PD-Rate von 43%, was nicht verwunderlich ist, da es sich hier um eine Rezidivsituation handelte. In den bisher berichteten prospektiven Studien lag die Ansprechrate mit 63-100% (Ferreri et al. 2015; Chen et al. 2015; Korfel et al. 2013) tendenziell höher.

Das mediane PFS von 7,9 und das mediane OS von 14,8 Monaten im Gesamtkollektiv unterstreichen erneut, dass es sich bei SZNSL um eine Erkrankung mit einer ungünstigen Prognose handelt. Allerdings sind diese Ergebnisse besser, als in historischen Vergleichskollektiven mit einem OS von circa 6 Monaten. Dies kann an der Patientenselektion liegen, aber auch daran, dass unser Kollektiv überwiegend intensiv mit ZNS-gängiger systemischer Therapie behandelt wurde.

Was die Wertigkeit der einzelnen Therapien betrifft, so ging die Therapie mit HD-AraC und Rituximab in der univariaten Analyse mit einem signifikant verlängerten OS von im median 18,7

und 17,1 Monaten, beziehungsweise einem PFS von 8,6 und 8,1 Monaten einher. Ob dies tatsächlich der Effekt dieser Therapien war, oder ob für diese Therapie nur Patienten mit aufgrund ihrer Charakteristika besserer Prognose ausgewählt wurden, kann in einer retrospektiven Analyse nicht geklärt werden.

Die als potentiell kurativ angesehene HD-ASCT wird von den meisten Experten nur für Patienten mit einem Ansprechen auf die vorausgegangene Induktionstherapie empfohlen. Eine HD-ASCT erhielten in unserem Kollektiv 31% aller Patienten nach der Induktionstherapie, jedoch war nicht immer bekannt, in welchem Remissionszustand sich die Patienten befanden. Einer der Gründe für diese Entscheidung war offensichtlich ein jüngeres Alter: im median waren diese Patienten 61 Jahre alt. In der vergleichbaren Studie von Bromberg et al. betrug der Anteil an Patienten, die konsolidierend eine HD-ASCT erhielten 29%, diese Patienten waren alle  $\leq 65$  Jahren. Das Outcome der Patienten nach HD-ASCT war in unserem Kollektiv besser verglichen mit denen ohne HD-ASCT mit einem medianen PFS von 13,2 Monaten und einem 2-Jahres-OS von 51% im Vergleich zu 8 Monaten, beziehungsweise 27% für Patienten ohne eine HD-ASCT. Auch in der Analyse von Bromberg et al. betrug das 1-Jahres-OS der Patienten nach HD-ASCT 62% und war damit höher als bei denen ohne HD-ASCT mit 25% (Bromberg et al. 2013). Eine weitere Studie evaluierte retrospektiv 151 Patienten, die alle eine intensive Konsolidierung nach unterschiedlich gearteter Induktion erhielten (BEAM 46%, TBI 23%, Cyclophosphamid, BCNU und Etoposid 13%, Busulfan mit Melphalan/Cyclophosphamid 10%, andere 7%). Das 1-Jahres-PFS lag bei 47%, das OS bei 64%, somit sind die Ergebnisse vergleichbar mit denen in unserer Arbeit nach einer HD-ASCT. Patienten die sich zum Zeitpunkt der ASCT in Remission befanden (n=95), hatten bemerkenswerterweise ein signifikant besseres 3-Jahres-PFS/OS von 46%/58% im Vergleich zu denen ohne Remission mit 19%/31% (Maziarz et al. 2013).

In prospektiven Studien wurden – nicht unerwartet - höhere Überlebensraten beschrieben mit einem 2-Jahres-OS nach HD-ASCT von 68% bis 83% (Korfel et al. 2013; Oh et al. 2016; Chen et al. 2015). In der größten prospektiven Studie von Ferreri et al. mit 38 Patienten wurde mit einer Konsolidierung mittels BCNU und Thiotepa mit anschließender ASCT bei 20 (53%) Patienten mit Remission ein 5-Jahres OS nach HD-ASCT von 68% erreicht, während die gesamte Kohorte ein 5-Jahres OS von 41% aufwies. Das Gesamtkollektiv war im median 6 Jahre jünger als in unserer Analyse, zudem wiesen nur 29% einen ECOG PS über 1 auf (Ferreri et al. 2015).

Korfel et al. untersuchte in einer prospektiven Studie 30 Patienten. Zeigte sich ein Ansprechen auf die Induktionstherapie, erfolgte eine HD-ASCT (n=24) mit BCNU, Thiotepa und Etoposid, hierunter konnte das 2-Jahres-OS auf 68% erhöht werden, verglichen mit 63% bei Patienten ohne HD-ASCT (Korfel et al. 2013).

#### **4.4 Vergleich Kohorte I und II**

Ein Vergleich der beiden Kohorten I und II zeigte einen deutlichen Vorteil für Patienten in Kohorte I bezüglich des Outcomes mit einem 2-Jahres-OS von 67% und einem medianen PFS von 13,3 Monaten, vs. 31% und 6,8 Mo in Kohorte II. Allerdings waren Patienten in Kohorte I etwas jünger und schienen eher einen besseren ECOG-PS zu haben. Auch wurde hier häufiger die HD-ASCT verwendet: 46% vs. 30%. Der offensichtliche Grund für das bessere Outcome in dieser Gruppe ist jedoch wohl die Tatsache, dass es sich hier um nicht vorbehandelte (therapienaive) Patienten handelte, während sich alle Patienten in Kohorte II in einer Rezidivsituation nach Vorbehandlung befanden.

Williams et al. berichteten über 62 Patienten mit einem SZNSL, bei der es sich in der Mehrzahl (n=40, 65%) um ein SZNSL bei Erstdiagnose des Lymphoms handelte. Bei allen Patienten erfolgte eine Konsolidierung mit einer HD-ASCT (alleinige Chemotherapie in 55%, Chemotherapie und TBI in 45%). Hier zeigte sich ein signifikant verlängertes PFS bei Patienten mit einem initialen ZNS Befall: Nach einem medianen FU von 43 Monaten zeigten sich 37% dieser Patienten ohne Rezidiv, verglichen mit 23% bei einem FU von 64 Monaten für Patienten mit einem ZNS-Befall im Rezidiv (Williams et al. 1994).

Auch Kasamon et al. beschreiben in ihrer retrospektiven Studie mit 37 Patienten, davon 41% mit einem ZNS-Befall bei Erstdiagnose des Lymphoms und 59% mit einem SZNSL im Rezidiv, ein tendenziell schlechteres Outcome bei Patienten mit einem SZNSL im Rezidiv. Bei einem medianen OS von 10 Monaten für das gesamte Kollektiv, lag die HR für das OS für SZNSL-Patienten im Rezidiv bei 1,65, jedoch ohne statistische Relevanz (p=0,25) (Kasamon et al. 2005). In der prospektiven Studie von Ferreri et al. erhielten 38 SZNSL-Patienten eine Induktionstherapie mit HD-MTX, HD-AraC, Rituximab und liposomalen AraC i.th.; es folgte im Anschluss bei 20 Patienten mit Ansprechen eine HD-ASCT mittels BCNU und Thiotepa. Das Outcome der 16 Patienten mit initialem ZNS-Befall war hier nicht signifikant unterschiedlich

von den 22 im Rezidiv (Ferreri et al. 2015), was jedoch möglicherweise auf die sehr kleinen Patientenzahlen zurückzuführen ist.

Qualls et al. untersuchte retrospektiv 20 NHL-Patienten mit einem ZNS-Befall bei Erstdiagnose eines malignen Lymphoms. Nach der Induktionstherapie betrug die CR-Rate 100% und alle Patienten erhielten anschließend eine HD-ASCT mit TBC (Thiotepa, Bulsufan und Cyclophosphamid). Das 4-Jahres-OS lag bei 82% (Qualls et al. 2017). Das sehr gute Outcome kann hier allerdings zusätzlich durch das relativ junge Alter der Patienten von im median 53 Jahren, sowie den 100%-Anteil von Patienten, die eine HD-ASCT bekamen, bedingt sein.

#### **4.5 Toxizität**

Nicht unerwartet war die Rate der Grad 3-5 Toxizität nicht unerheblich. Die häufigste Toxizität waren Infektionen (63% aller Patienten und 73% der Patienten unter HD-ASCT), gefolgt von Hämatotoxizität und Mukositis. Beim Vergleich der Induktionstherapie gegenüber der HD-ASCT zeigte sich eine Häufung an schwerwiegenden Nebenwirkungen bei der HD-ASCT: darunter eine Sepsis/ Pneumonie Grad 4-5 in 25%/7% vs. 17%/2% unter HD-MTX, beziehungsweise 11%/2% unter HD-AraC. Die Mortalitätsrate lag bei 6% unter HD-MTX und bei 0% unter HD-AraC basierter Therapie, möglicherweise, weil die Letztere erst im Verlauf (nicht initial) und nur bei mehr selektierten Patienten durchgeführt wurde. Unter HD-ASCT lag die Mortalitätsrate sogar bei 9%. Die meisten Todesfälle waren auf eine Sepsis zurückzuführen.

Auch in anderen Studien war die Toxizität der SZNSL-Therapie erheblich. Erwartungsgemäß wurde in prospektiven Studien mit selektierten Patienten eine niedrigere Rate an Toxizität berichtet. Korfel et al. berichteten bei 30 Patienten vorwiegend über eine therapieassoziierte Hämatotoxizität Grad 3-4, darunter eine Leukopenierate von 36% unter einer HD-MTX basierten Therapie und 61% unter HD-AraC, eine Anämierate von 16% unter HD-MTX und 50% unter HD-AraC und eine Thrombozytopenierate von 14% unter HD-MTX und 57% unter HD-AraC. Eine Infektion Grad 3-4 trat nach HD-MTX in 12% der Zyklen auf, nach HD-AraC in 21% (nur Grad 3) und unter einer HD-ASCT in 4%. Insgesamt verstarb ein Patient unter Therapie an einer Divertikulitis mit nachfolgender Sepsis (Korfel et al. 2013).

In einer weiteren prospektiven Studie mit 30 (18 mit PZNSL und 12 mit SZNSL) Patienten wurde keine wesentliche höhergradige Toxizität nach einer Therapie mit HD-R-AraC berichtet, mit



Ausnahme von hämatologischer Toxizität, wobei jedoch genauere Angaben fehlten. Nach einer Konsolidierung mittels Rituximab-TBC und einer ASCT erlitt die Mehrzahl der Patienten eine Mukositis und Diarrhö (Grad unbekannt). Die Infektionsrate von 37%, darunter vor allem bakterielle Infektionen, lag deutlich unter unseren Ergebnissen mit 73% nach einer HD-ASCT. Lediglich ein Patient verstarb fünf Monate nach ASCT an Komplikationen eines kognitiven Verfalls (Chen et al. 2015).

In einer weiteren prospektiven Studie mit 36 SZNSL-Patienten fanden sich Infektionen Grad 3-4 bei 55% der Patienten, eine Nephrotoxizität Grad 3 zeigte sich bei einem (3%) Patienten, bei keinem Patienten trat eine Grad 4 Neurotoxizität auf. Insgesamt verstarben zwei Patienten (6%) unter der Induktionstherapie, darunter einer (3%) an einem septischen Geschehen (Doorduijn et al. 2017).

Ferreri et al. berichtete über eine therapieassoziierte Mukositis Grad 3-4 nach einer HD-MTX basierter Behandlung von 2%, sowie eine Grad 3 Nephrotoxizität bei 3% der Patienten. Eine Hämatotoxizität Grad 3-4 im Sinne einer Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie zeigten sich in 28%, 67% und 78% der erhaltenen Chemotherapiezyklen. Eine Infektion/neutropenes Fieber trat in 24% der Zyklen auf. Unter der HD-ASCT wurde laut den Autoren keine „unerwartete“ Toxizität beobachtet, die „erwartete“ Toxizität wurde nicht berichtet. Die Mortalitätsrate betrug insgesamt 11%, zwei Patienten verstarben an einer Sepsis, ein Patient an einem Apoplex und einer erlitt eine Aspiration (Ferreri et al. 2015).

Scordo et al. untersuchte retrospektiv bei 43 Patienten (27 mit PZNSL, 16 mit SZNSL) die Toxizität nach einer HD-ASCT mit TBC. Die am häufigsten vorkommenden AE Grad 3-5 waren neutropenes Fieber bei 95% der Patienten, orale/gastrointestinale Mukositis bei 81%, neurologische/psychische Komplikationen (wie Delir, Depression, Neuropathie) bei 47%, Infektionen bei 44% (darunter 27% Pneumonie, 12% Sepsis) und Elektrolytstörungen bei 44%. Die Mortalitätsrate unter der HD-ASCT betrug 7% (Scordo et al. 2017).

#### **4.6 Limitationen**

Unsere Analyse hat einige Limitationen, die sich insbesondere aus der retrospektiven Auswertung ergeben.

Das Register ist naturgemäß keine randomisierte, kontrollierte Studie; durch die starke Heterogenität des Patientenkollektivs und der Behandlung ist eine genaue Differenzierung,

beziehungsweise ein Vergleich einzelner Regime/Chemotherapeutika hinsichtlich des Ansprechens, Toxizität und Outcomes und somit qualitative Aussagen nur eingeschränkt möglich.

Das mediane FU von sieben Monaten ist relativ kurz. Auch bestand kein vorgeschriebener Standard für die Remissionskontrollen, sodass das Ansprechen vor und nach erhaltener Therapie sehr heterogen evaluiert und beschrieben wurde.

Die Evaluation der Toxizität war stark erschwert durch die zahlreichen Dokumentationslücken. Es ist daher nicht auszuschließen, dass einige Komplikationen nicht erfasst wurden. Auch erhielten mehrere Patienten Kombinationstherapien mit HD-MTX und HD-AraC in einem Therapiezyklus, sodass eine klare Zuordnung der Toxizität nicht immer vorgenommen werden konnte, meist wurden diese dann zur HD-MTX Therapie zugeordnet. Zudem wurden besonders neurologische Spätschäden meistens nicht standardisiert erhoben.

#### **4.7 Fazit und Ausblick**

Im Vergleich zu insbesondere älteren historischen Serien war das Outcome der SZNSL-Patienten in dieser Analyse verbessert, insbesondere wenn eine konsolidierende HD-ASCT durchgeführt werden konnte. Die Patienten wurden in der Mehrheit relativ intensiv behandelt, allerdings kann ein gewisser Selektionseffekt nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Basierend auf den Ergebnissen kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass das Outcome der SZNSL-Patienten wesentlich verbessert werden kann, wenn eine intensive systemische Therapie einschließlich HD-ASCT durchgeführt werden kann. Ohne die HD-ASCT scheint gegenwärtig eine längerfristige Kontrolle des SZNSL eher nicht möglich. Um die Rolle der einzelnen Therapieelemente klarer beurteilen zu können, werden adäquat geplante prospektive Studien benötigt, die idealerweise randomisiert einzelne Regime miteinander vergleichen.

Eine wichtige Erkenntnis ist, dass der ZNS-Befall bei Erstdiagnose des Lymphoms mit einem längeren Überleben vergesellschaftet zu sein scheint.

Die Toxizität der hier angewandten Therapien ist nicht unerheblich, insbesondere unter HD-ASCT, vor allem Infektionen und toxische Schleimhautschäden sind häufig. Um diese zu erwartenden Komplikationen zu vermeiden/abzumildern, sind eine gute Selektion der

Patienten für die richtigen Therapien, genaues Monitoring und sehr gute supportive Maßnahmen notwendig.

Ob moderne Therapieoptionen wie beispielsweise Nivolumab oder Lenalidomid, die in verschiedene Signalwege eingreifen und/oder die „Tumormikroumgebung“ verändern, beim SZNSL erfolgreich sind, muss in weiteren Studien evaluiert werden (Rubenstein 2017).

## A. Abkürzungsverzeichnis

AE Adverse Event

AraC Cytarabin

ARDS Acute Respiratory Distress Syndrome

BCNU Carmustin

CAM zelluläre Adhäsionsmoleküle

CI Konfidenzintervall

CLL chronisch lymphatische Leukämie

CR komplette Remission

CT Computertomographie

*CTCAE* Common Terminology Criteria for Adverse Events

DLBCL diffus großzelliges B-Zell Lymphom

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

FU Follow-up

G-PCNSL-SG1 Deutsche Studiengruppe für primäre ZNS-Lymphome

HD-ASCT Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

HDMTX Hochdosis MTX

HWI Harnwegsinfekt

i.th. intrathekal

i.v. intravenös

IPI International Prognostic Index

LDH Laktatdehydrogenase

MRT Magnetresonanztomographie

MTX Methotrexat

NHL Non-Hodgkin Lymphom

ORR Gesamtansprechen

PD Progress

PFS progressionsfreies Überleben

PR partielle Remission

PS Performance Status

PZNSL Primäres ZNS-Lymphom

RT Radiotherapie

SD stabile Erkrankung

SZNSL sekundäre ZNS-Lymphome

SZNSL-R sekundäres ZNS-Lymphom Register

TBC Thiotepa, Busulfan, Cyclophosphamid

v.s versus

WBRT Ganzhirnbestrahlung

ZNS zentrales Nervensystem

## B. Literaturverzeichnis

- Abrey, L. E., T. T. Batchelor, A. J. Ferreri, M. Gospodarowicz, E. J. Pulczynski, E. Zucca, J. R. Smith, A. Korfel, C. Soussain, L. M. DeAngelis, E. A. Neuwelt, B. P. O'Neill, E. Thiel, T. Shenkier, F. Graus, M. van den Bent, J. F. Seymour, P. Poortmans, J. O. Armitage, and F. Cavalli. 2005. 'Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma', *Journal of Clinical Oncology*, 23: 5034-43.
- Aho, R., S. Vaittinen, K. Jahnukainen, and H. Kalimo. 1994. 'Spread of malignant lymphoid cells into rat central nervous system with intact and disrupted blood-brain barrier', *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 20: 551-61.
- Begemann, Martin, Martin Schabet, and Lisa M. DeAngelis. 2003. 'Chapter 63 - Primary and Secondary Lymphoma of the Central Nervous System A2 - Brandt, Thomas.' in Louis R. Caplan, Johannes Dichgans, H. Christoph Diener and Christopher Kennard (eds.), *Neurological Disorders (Second Edition)* (Academic Press: San Diego).
- Bernstein, Steven H., Joseph M. Unger, Michael LeBlanc, Jonathan Friedberg, Thomas P. Miller, and Richard I. Fisher. 2009. 'Natural History of CNS Relapse in Patients With Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A 20-Year Follow-Up Analysis of SWOG 8516—The Southwest Oncology Group', *Journal of Clinical Oncology*, 27: 114-19.
- Bromberg, J. E., J. K. Doorduijn, G. Illerhaus, K. Jahnke, A. Korfel, L. Fischer, K. Fritsch, O. Kuittinen, S. Issa, C. van Montfort, and M. J. van den Bent. 2013. 'Central nervous system recurrence of systemic lymphoma in the era of stem cell transplantation--an International Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group project', *Haematologica*, 98: 808-13.
- Chen, Y. B., T. Batchelor, S. Li, E. Hochberg, M. Brezina, S. Jones, C. Del Rio, M. Curtis, K. K. Ballen, J. Barnes, A. S. Chi, J. Dietrich, J. Driscoll, E. R. Gertsner, F. Hochberg, A. S. LaCasce, S. L. McAfee, T. R. Spitzer, L. Nayak, and P. Armand. 2015. 'Phase 2 trial of high-dose rituximab with high-dose cytarabine mobilization therapy and high-dose thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide autologous stem cell transplantation in patients with central nervous system involvement by non-Hodgkin lymphoma', *Cancer*, 121: 226-33.
- Cheson, Bruce D., Richard I. Fisher, Sally F. Barrington, Franco Cavalli, Lawrence H. Schwartz, Emanuele Zucca, T. Andrew Lister, Australasian Leukaemia Alliance, Group Lymphoma, Group Eastern Cooperative Oncology, Consortium European Mantle Cell Lymphoma, Foundation Italian Lymphoma, Research European Organisation for, Group Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology, Ósea Grupo Español de Médula, Group German High-Grade Lymphoma Study, Group German Hodgkin's Study, Group Japanese Lymphoma Study, Association Lymphoma Study, Ncic Clinical Trials Group, Group Nordic Lymphoma Study, Group Southwest Oncology, and Institute United Kingdom National Cancer Research. 2014. 'Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification', *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32: 3059-68.

- Colocci, Natalia, Michael Glantz, and Lawrence Recht. 2004. 'Prevention and Treatment of Central Nervous System Involvement by Non-Hodgkin's Lymphoma: A Review of the Literature', *Seminars in Neurology*, 24: 395-404.
- Cote, Gregory M., Ephraim P. Hochberg, Alona Muzikansky, Fred H. Hochberg, Jan Drappatz, Steven L. McAfee, Tracy T. Batchelor, Ann S. LaCasce, David C. Fisher, Jeremy S. Abramson, Philippe Armand, and Yi-Bin Chen. 2012. 'Autologous Stem Cell Transplantation with Thiotepa, Busulfan, and Cyclophosphamide (TBC) Conditioning in Patients with CNS Involvement by Non-Hodgkin Lymphoma', *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 18: 76-83.
- Doolittle, N. D., L. E. Abrey, T. N. Shenkier, S. Tali, J. E. Bromberg, E. A. Neuwelt, C. Soussain, K. Jahnke, P. Johnston, G. Illerhaus, D. Schiff, T. Batchelor, S. Montoto, D. F. Kraemer, and E. Zucca. 2008. 'Brain parenchyma involvement as isolated central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin lymphoma: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report', *Blood*, 111: 1085-93.
- Doorduyn, J. K., G. W. van Imhoff, B. van der Holt, H. C. Schouten, M. R. Schaafsma, M. A. MacKenzie, J. W. Baars, M. J. Kersten, P. J. Lugtenburg, M. J. van den Bent, R. H. Enting, F. M. Spoelstra, P. Poortmans, and J. E. C. Bromberg. 2017. 'Treatment of secondary central nervous system lymphoma with intrathecal rituximab, high-dose methotrexate, and R-DHAP followed by autologous stem cell transplantation: results of the HOVON 80 phase 2 study', *Hematological Oncology*, 35: 497-503.
- El-Galaly, T. C., C. Y. Cheah, M. D. Bendtsen, G. S. Nowakowski, R. Kansara, K. J. Savage, J. M. Connors, L. H. Sehn, N. Goldschmidt, A. Shaulov, U. Farooq, B. K. Link, A. J. M. Ferreri, T. Calimeri, C. Cecchetti, E. J. Dann, C. A. Thompson, T. Inbar, M. J. Maurer, I. L. Gade, M. B. Juul, J. W. Hansen, S. Holmberg, T. S. Larsen, S. Cordua, N. G. Mikhaeel, M. Hutchings, J. F. Seymour, M. R. Clausen, D. Smith, S. Opat, M. Gilbertson, G. Thanarajasingam, and D. Villa. 2018. 'Treatment strategies, outcomes and prognostic factors in 291 patients with secondary CNS involvement by diffuse large B-cell lymphoma', *European Journal of Cancer*, 93: 57-68.
- Ferreri, A. J., K. Cwynarski, E. Pulczynski, M. Ponzoni, M. Deckert, L. S. Politi, V. Torri, C. P. Fox, P. L. Rosee, E. Schorb, A. Ambrosetti, A. Roth, C. Hemmaway, A. Ferrari, K. M. Linton, R. Ruda, M. Binder, T. Pukrop, M. Balzarotti, A. Fabbri, P. Johnson, J. S. Gorlov, G. Hess, J. Panse, F. Pisani, A. Tucci, S. Stilgenbauer, B. Hertenstein, U. Keller, S. W. Krause, A. Levis, H. J. Schmoll, F. Cavalli, J. Finke, M. Reni, E. Zucca, and G. Illerhaus. 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: e217-27.
- Ferreri, Andrés J. M., Andrea Assanelli, Roberto Crocchiolo, and Fabio Ciceri. 2009. 'Central nervous system dissemination in immunocompetent patients with aggressive lymphomas: incidence, risk factors and therapeutic options', *Hematological Oncology*, 27: 61-70.
- Ferreri, Andrés J.M., Giovanni Donadoni, Maria Giuseppina Cabras, Caterina Patti, Michael Mian, Renato Zambello, Corrado Tarella, Massimo Di Nicola, Alfonso M. D'Arco, Gianluca

- Doa, Marta Bruno-Ventre, Andrea Assanelli, Marco Foppoli, Giovanni Citterio, Alessandro Fanni, Antonino Mulè, Federico Caligaris-Cappio, and Fabio Ciceri. 2015. 'High Doses of Antimetabolites Followed by High-Dose Sequential Chemoimmunotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Systemic B-Cell Lymphoma and Secondary CNS Involvement: Final Results of a Multicenter Phase II Trial', *Journal of Clinical Oncology*, 33: 3903-10.
- Fischer, L., A. Korfel, P. Kiewe, M. Neumann, K. Jahnke, and E. Thiel. 2009. 'Systemic high-dose methotrexate plus ifosfamide is highly effective for central nervous system (CNS) involvement of lymphoma', *Annals of Hematology*, 88: 133-9.
- Glantz, M. J., B. F. Cole, L. Recht, W. Akerley, P. Mills, S. Saris, F. Hochberg, P. Calabresi, and M. J. Egorin. 1998. 'High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: is intrathecal chemotherapy necessary?', *Journal of Clinical Oncology*, 16: 1561-67.
- Glantz, M. J., S. LaFollette, K. A. Jaeckle, W. Shapiro, L. Swinnen, J. R. Rozental, S. Phuphanich, L. R. Rogers, J. C. Gutheil, T. Batchelor, D. Lyter, M. Chamberlain, B. L. Maria, C. Schiffer, R. Bashir, D. Thomas, W. Cowens, and S. B. Howell. 1999. 'Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis', *Journal of Clinical Oncology*, 17: 3110-6.
- Gregory, G., A. Arumugaswamy, T. Leung, K. L. Chan, M. Abikhair, C. Tam, A. Bajel, L. Cher, A. Grigg, D. Ritchie, and S. Opat. 2013. 'Rituximab is associated with improved survival for aggressive B cell CNS lymphoma', *Neuro-Oncology*, 15: 1068-73.
- Grossman, S A, D M Finkelstein, J C Ruckdeschel, D L Trump, T Moynihan, and D S Ettinger. 1993. 'Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group', *Journal of Clinical Oncology*, 11: 561-69.
- Hegde, Upendra, Armando Filie, Richard F. Little, John E. Janik, Nicole Grant, Seth M. Steinberg, Kieron Dunleavy, Elaine S. Jaffe, Andrea Abati, Maryalice Stetler-Stevenson, and Wyndham H. Wilson. 2005. 'High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology', *Blood*, 105: 496-502.
- Hochman, Jacob, Nirit Assaf, Martina Deckert-Schlüter, Otmar D. Wiestler, and Jacob Pe'er. 2001. 'Entry Routes of Malignant Lymphoma into the Brain and Eyes in a Mouse Model', *Cancer Research*, 61: 5242-47.
- Holdhoff, M., P. Ambady, A. Abdelaziz, G. Sarai, D. Bonekamp, J. Blakeley, S. A. Grossman, and X. Ye. 2014. 'High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma', *Neurology*, 83: 235-9.
- Kasamon, Yvette L., Richard J. Jones, Steven Piantadosi, Richard F. Ambinder, Ross A. Abrams, Michael J. Borowitz, Candis Morrison, B. Douglas Smith, and Ian W. Flinn. 2005. 'High-dose therapy and blood or marrow transplantation for non-Hodgkin lymphoma with



- central nervous system involvement', *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 11: 93-100.
- Kleine, T. O., and L. Benes. 2006. 'Immune surveillance of the human central nervous system (CNS): different migration pathways of immune cells through the blood-brain barrier and blood-cerebrospinal fluid barrier in healthy persons', *Cytometry A*, 69: 147-51.
- Korfel, A., T. Elter, E. Thiel, M. Hanel, R. Mohle, R. Schroers, M. Reiser, M. Dreyling, J. Eucker, C. Scholz, B. Metzner, A. Roth, J. Birkmann, U. Schlegel, P. Martus, G. Illerhaus, and L. Fischer. 2013. 'Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas', *Haematologica*, 98: 364-70.
- Korfel, A., M. Nowosielski, J. Pardo-Moreno, F. J. Penalver, G. Buda, H. Bennani, M. Costopoulos, M. Le Garff-Tavernier, C. Soussain, M. Schmid, J. A. Orfao, and M. Glantz. 2016. 'How to facilitate early diagnosis of CNS involvement in malignant lymphoma', *Expert Review of Hematology*, 9: 1081-91.
- Lee, M. Y., H. S. Kim, J. Y. Lee, S. H. Lim, E. S. Kang, Y. H. Ko, S. J. Kim, and W. S. Kim. 2015. 'Efficacy and feasibility of autologous stem cell transplantation in patients with diffuse large Bcell lymphoma with secondary central nervous system involvement', *International Journal of Hematology*, 102: 678-88.
- Lemma, S. A., M. Kuusisto, K. M. Haapasaari, R. Sormunen, T. Lehtinen, T. Klaavuniemi, M. Eray, E. Jantunen, Y. Soini, K. Vasala, J. Bohm, N. Salokorpi, P. Koivunen, P. Karihtala, J. Vuoristo, T. Turpeenniemi-Hujanen, and O. Kuittinen. 2017. 'Integrin alpha 10, CD44, PTEN, cadherin-11 and lactoferrin expressions are potential biomarkers for selecting patients in need of central nervous system prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma', *Carcinogenesis*, 38: 812-20.
- Lemma, S. A., A. K. Pasanen, K. M. Haapasaari, A. Sippola, R. Sormunen, Y. Soini, E. Jantunen, P. Koivunen, N. Salokorpi, R. Bloigu, T. Turpeenniemi-Hujanen, and O. Kuittinen. 2016. 'Similar chemokine receptor profiles in lymphomas with central nervous system involvement - possible biomarkers for patient selection for central nervous system prophylaxis, a retrospective study', *European Journal of Haematology*, 96: 492-501.
- Liang, R., E. Chiu, and S. L. Loke. 1990. 'Secondary central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the risk factors', *Hematological Oncology*, 8: 141-5.
- Louveau, Antoine, Tajie H. Harris, and Jonathan Kipnis. 2015. 'Revisiting the Mechanisms of CNS Immune Privilege', *Trends in Immunology*, 36: 569-77.
- Malikova, H., M. Burghardtova, E. Koubska, V. Mandys, T. Kozak, and J. Weichet. 2018. 'Secondary central nervous system lymphoma: spectrum of morphological MRI appearances', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14: 733-40.
- Maziarz, Richard T., Zhiwei Wang, Mei-Jie Zhang, Brian J. Bolwell, Andy I. Chen, Timothy S. Fenske, Cesar O. Freytes, Robert P. Gale, John Gibson, Brandon M. Hayes-Lattin, Leona Holmberg, David J. Inwards, Luis M. Isola, Hanna J. Khoury, Victor A. Lewis, Dipnarine

- Maharaj, Reinhold Munker, Gordon L. Phillips, David A. Rizzieri, Philip A. Rowlings, Wael Saber, Prakash Satwani, Edmund K. Waller, David G. Maloney, Silvia Montoto, Ginna G. Laport, Julie M. Vose, Hillard M. Lazarus, and Parameswaran N. Hari. 2013. 'Autologous haematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma with secondary CNS involvement', *British Journal of Haematology*, 162: 648-56.
- Milgrom, Sarah A., and Joachim Yahalom. 2015. 'The role of radiation therapy in the management of primary central nervous system lymphoma', *Leukemia and Lymphoma*, 56: 1197-204.
- Nagpal, S., M. J. Glantz, and Lawrence Recht. 2010. 'Treatment and Prevention of Secondary CNS Lymphoma', *Seminars in Neurology*, 30: 263-72.
- New, Pamela. 2001. 'Radiation injury to the nervous system', *Current Opinion in Neurology*, 14: 725-34.
- Nijland, M., A. Jansen, J. K. Doorduyn, R. H. Enting, J. E. C. Bromberg, and H. C. Kluin-Nelemans. 2017. 'Treatment of initial parenchymal central nervous system involvement in systemic aggressive B-cell lymphoma', *Leukemia and Lymphoma*, 58: 1-6.
- Oh, D. H., N. Chua, L. Street, and D. A. Stewart. 2016. 'Treatment of patients with secondary central nervous system lymphoma with high-dose busulfan/thiotepa-based conditioning and autologous stem cell transplant', *Leukemia and Lymphoma*, 57: 28-33.
- Qualls, David, Andrew Sullivan, Shuli Li, Andrew M. Brunner, Kerry Collier, Ephraim Hochberg, Philippe Armand, Tracy T. Batchelor, Yi-Bin Chen, and Zachariah DeFilipp. 2017. 'High-dose Thiotepa, Busulfan, Cyclophosphamide, and Autologous Stem Cell Transplantation as Upfront Consolidation for Systemic Non-Hodgkin Lymphoma With Synchronous Central Nervous System Involvement', *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 17: 884-88.
- Rubenstein, J. L. 2017. 'Biology of CNS lymphoma and the potential of novel agents', *Hematology: The Education Program of the American Society of Hematology*, 2017: 556-64.
- Schmid, Mathias. 2012. *Leptomeningeale Metastasen* (UNI-MED Verlag AG).
- Schmitz, N., and H. S. Wu. 2015. 'Advances in the Treatment of Secondary CNS Lymphoma', *Journal of Clinical Oncology*, 33: 3851-3.
- Schmitz, N., Samira Zeynalova, Maike Nickelsen, Roopesh Kansara, Diego Villa, Laurie H. Sehn, Bertram Glass, David W. Scott, Randy D. Gascoyne, Joseph M. Connors, Marita Ziepert, Michael Pfreundschuh, Markus Loeffler, and Kerry J. Savage. 2016. 'CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP', *Journal of Clinical Oncology*, 34: 3150-56.
- Scordo, M., V. Bhatt, M. Hsu, A. M. Omuro, M. J. Matasar, L. M. DeAngelis, P. B. Dahi, C. H. Moskowitz, S. A. Giralt, and C. S. Sauter. 2017. 'A Comprehensive Assessment of Toxicities in Patients with Central Nervous System Lymphoma Undergoing Autologous Stem Cell

Transplantation Using Thiotepa, Busulfan, and Cyclophosphamide Conditioning', *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 23: 38-43.

Sethi, Tarsheen K., and Nishitha M. Reddy. 2018. 'Treatment of newly diagnosed primary central nervous system lymphoma: current and emerging therapies', *Leukemia and Lymphoma*: 1-13.

Thiel, E., A. Korfel, P. Martus, L. Kanz, F. Griesinger, M. Rauch, A. Roth, B. Hertenstein, T. von Toll, T. Hundsberger, H. G. Mergenthaler, M. Leithauser, T. Birnbaum, L. Fischer, K. Jahnke, U. Herrlinger, L. Plasswilm, T. Nagele, T. Pietsch, M. Bamberg, and M. Weller. 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 Oncology*, 11: 1036-47.

van Besien, Koen, Chul S. Ha, Sandy Murphy, Peter McLaughlin, Alma Rodriguez, Kamal Amin, Arthur Forman, Jorge Romaguera, Fredrick Hagemester, Anas Younes, Carlos Bachier, Andreas Sarris, Kathleen S. Sobocinski, James D. Cox, and Fernando Cabanillas. 1998. 'Risk Factors, Treatment, and Outcome of Central Nervous System Recurrence in Adults With Intermediate-Grade and Immunoblastic Lymphoma', *Blood*, 91: 1178-84.

Weller, Michael. 2003. 'Chapter 65 - Leptomeningeal Metastasis A2 - Brandt, Thomas.' in Louis R. Caplan, Johannes Dichgans, H. Christoph Diener and Christopher Kennard (eds.), *Neurological Disorders (Second Edition)* (Academic Press: San Diego).

Williams, C D, R Pearce, G Taghipour, E S Green, T Philip, and A H Goldstone. 1994. 'Autologous bone marrow transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma and CNS involvement: those transplanted with active CNS disease have a poor outcome--a report by the European Bone Marrow Transplant Lymphoma Registry', *Journal of Clinical Oncology*, 12: 2415-22.

### **C. Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Lea Carina May, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

*Effektivität und Toxizität der aktuellen Therapien des sekundären ZNS-Befalls bei malignen Lymphomen: Daten aus einem internationalen prospektiven Register*

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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Lea Carina May hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**e- abstract Deutscher Krebskongress Berlin, 2018:** *“Multicenter prospective international registry for secondary CNS involvement in malignant lymphoma”*

A. Korfel; L. May; R. Schroers; U. Schlegel; S. Hofer; O. Bairey; N. Schmitz; F. Griesinger; M. Schmidt-Hieber; F. Weißender; P. Reimer; P. le Coutre; P. Fix; O. Hopfer; C. Junghans; H. Höffkes; B. Heilmeier; R. Möhle; E. Lange; P. Martus

Beitrag im Einzelnen: Vorstellung der vorläufigen Ergebnisse als Vortrag im Plenum Lymphome; Datenverwaltung- und Aufarbeitung für die statistische Analyse.

**e-abstract Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Wien, 2018:** „Multicenter prospective international registry for secondary CNS involvement in malignant lymphoma: An update“

Strehlow F.; May L.; Martus P.; Schroers R.; Schlegel U.; Hofer S.; Bairey O.; Schmitz N.; Griesinger F.; Schmidt-Hieber M.; Weißinger F.; Reimer P.; Le Coutre P.; Fix P.; Hopfer O.; Junghanß C.; Höffkes H.- G.; Heilmeier B.; Möhle R.; Lange E.; Korfel A.

Beitrag im Einzelnen: Vorstellung der vorläufigen Ergebnisse als Poster; Datenverwaltung- und Aufarbeitung; Statistische Auswertung der prätherapeutischen Merkmale, der erhaltenen Therapien und des Outcomes.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **E. Lebenslauf**

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

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## F. Publikationsliste

- 02/2018 e-abstract Deutscher Krebskongress Berlin: "Multicenter prospective international registry for secondary CNS involvement in malignant lymphoma"
- 10/2018 e-abstract Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Wien: „Multicenter prospective international registry for secondary CNS involvement in malignant lymphoma: An update“



## **G. Danksagung**

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Doktormutter, PD Dr. Agnieszka Korfel, für die Überlassung des interessanten Themas und die außerordentliche Unterstützung während der gesamten Zeit. Ihr Ideenreichtum hat die Arbeit maßgeblich mitgestaltet.

Des weiteren danke ich Frau Niemer und Dr. Lammer für die tolle Betreuung und Unterstützung bei der Datenerhebung. Danke auch, dass ihr immer ein offenes Ohr für mich hattet.

Ein weiteres ganz besonderes Dankeschön geht an meine Familie und Freunde, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen. Die viele Zeit, die ihr auch in mich investiert habt und eure tollen Ratschläge haben sich hoffentlich gelohnt.