

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

DISSERTATION

Sequentielle Gabe von Hochdosismethotrexat- und  
Hochdosiscytarabin-basierter Polychemotherapie bei älteren  
Patienten mit primärem ZNS-Lymphom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Melike Sümbül

aus Kiel

Datum der Promotion: 26. Juni 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>9</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 Primäre ZNS-Lymphome.....</b>	<b>11</b>
1.1.1 Definition .....	11
1.1.2 Epidemiologie .....	11
1.1.3 Pathologische Befunde .....	12
1.1.4 Diagnosestellung .....	12
1.1.5 Prognose.....	13
1.1.6 Therapie.....	15
<b>2 Zielsetzung .....</b>	<b>19</b>
<b>3 Methoden .....</b>	<b>20</b>
<b>3.1 Patientenkollektiv .....</b>	<b>20</b>
<b>3.2 Behandlungsprotokoll .....</b>	<b>20</b>
<b>3.3 Diagnostik und Remissionskontrolle .....</b>	<b>22</b>
<b>3.4 Therapiesicherheit.....</b>	<b>23</b>
<b>3.5 Therapieansprechen .....</b>	<b>23</b>
<b>3.6 Überlebenskriterien.....</b>	<b>24</b>
<b>3.7 Statistische Methoden .....</b>	<b>25</b>
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>26</b>
<b>4.1 Prätherapeutische Charakteristika .....</b>	<b>26</b>
<b>4.2 Therapiezyklen und Kumulativdosen .....</b>	<b>27</b>
<b>4.3 Therapieverlauf und -ansprechen.....</b>	<b>28</b>
<b>4.4 Dosismodifikationen .....</b>	<b>31</b>
<b>4.5 CTC Grad 3-4 Toxizität .....</b>	<b>32</b>
<b>4.6 Überlebensanalyse.....</b>	<b>33</b>
4.6.1 Progressionsfreies Überleben (PFS) .....	33

4.6.2	Gesamtüberleben (OS).....	34
<b>4.7</b>	<b>Einfluss von Prognosefaktoren auf das Gesamtüberleben .....</b>	<b>35</b>
<b>4.8</b>	<b>Rezidivtherapie .....</b>	<b>36</b>
<b>4.9</b>	<b>Todesursachen .....</b>	<b>37</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>38</b>
5.1	Das Patientenkollektiv .....	38
5.2	Das Protokoll: Effektivität.....	41
5.3	Das Protokoll: Toxizität.....	45
5.4	Stärken und Limitationen .....	46
5.5	Schlussfolgerung und Ausblick.....	47
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>49</b>
<b>7</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>52</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>54</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>55</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b>	PZNSL im MRT (T1, mit Kontrastmittel)	13
<b>Abbildung 2:</b>	Consortdiagramm	29
<b>Abbildung 3:</b>	Progressionsfreies Überleben insgesamt	33
<b>Abbildung 4:</b>	Progressionsfreies Überleben nach Alter	34
<b>Abbildung 5:</b>	Gesamtüberleben insgesamt	34
<b>Abbildung 6:</b>	Gesamtüberleben nach Alter	35

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Charakteristika des Patientenkollektivs vor Therapiebeginn	26
<b>Tabelle 2:</b> Anzahl der Therapiezyklen pro Patienten	28
<b>Tabelle 3:</b> Endansprechen auf die gesamte Therapie	30
<b>Tabelle 4:</b> Endansprechen nach Induktionstherapie (1.-3. Zyklus)	30
<b>Tabelle 5:</b> Endansprechen nach Konsolidierungstherapie (4.-7. Zyklus)	30
<b>Tabelle 6:</b> Ursachen der Abweichungen vom Therapieprotokoll	31
<b>Tabelle 7:</b> Therapietoxizität CTC Grad 3 und 4	32
<b>Tabelle 8:</b> Cox-Regressions-Analyse zum Einfluss bekannter Prognosefaktoren auf das OS	35
<b>Tabelle 9:</b> Rezidivtherapie	36
<b>Tabelle 10:</b> Größere Studien (n≥30) bei älteren PZNSL-Patienten	40

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>AE</b>	Adverse Event
<b>A /Ara-C</b>	Cytosin- Cytarabin
<b>ASCT</b>	Allogene /Autogene Stammzelltransplantation; engl. autologous stem-cell transplantation
<b>BCNU</b>	Carmustin
<b>BTK</b>	Bruton-Tyrosinkinase
<b>BUS</b>	Busulfan
<b>CCNU</b>	Lomustin
<b>cCT</b>	kraniale Computertomographie
<b>CD</b>	Cluster of Differentiation / Antigene auf der Zelloberfläche
<b>cMRT</b>	kraniale Magnetresonanztomographie
<b>CR</b>	Complete Remission / Komplette Remission
<b>CSF</b>	Cerebrospinalflüssigkeit
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>DLBCL</b>	engl. diffuse large B-cell lymphoma ; diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
<b>EBV</b>	Ebstein-Barr-Virus
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>ED</b>	Erstdiagnose
<b>EFS</b>	ereignisfreies Überleben
<b>FU</b>	Follow-up
<b>G-CSF</b>	granulocyte-colony stimulating factor
<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>HAART</b>	hochaktiven antiretroviralen Therapie

<b>HD</b>	Hochdosis
<b>HDARA C</b>	Hochdosis-Cytarabin (3g/m <sup>2</sup> pro Tag)
<b>HDMTX</b>	Hochdosis-Methotrexat (>1,5g/m <sup>2</sup> pro Tag)
<b>HDT</b>	high-dose chemotherapy
<b>HIV</b>	human immunodeficiency virus
<b>IDA</b>	Idarubicin
<b>IFO</b>	Ifosfamid
<b>IMiDs</b>	engl. Immunomodulatory imide drugs; immunomodulierende Medikamente
<b>IPCG</b>	International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group
<b>i.th.</b>	intrathekal
<b>i.v.</b>	intravenös
<b>J</b>	Jahre
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>LCP88</b>	lymphomes cérébraux primitifs trial
<b>LDH</b>	Laktat-Dehydrogenase
<b>LP</b>	Lumbalpunktion
<b>MBVP</b>	Chemotherapie mit M = Methotrexat; B = Carmustin; V = Teniposid; P = Prednisolon
<b>MP</b>	Chemotherapie mit M = Methotrexat; P = Prednisolon
<b>MPL</b>	Chemotherapie mit M = Methotrexat; P = Prednisolon; L=Lomustin
<b>MPV</b>	Chemotherapie mit M = Methotrexat; P = Prednisolon; V = Teniposid
<b>MRSA</b>	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MTX</b>	Methotrexat
<b>NHL</b>	Non-Hodgkin-Lymphome
<b>nd</b>	not done
<b>nk</b>	not known

<b>ORR</b>	objective response rate
<b>OS</b>	Gesamtüberleben (engl. overall survival)
<b>PCB</b>	Procarbazin
<b>PD</b>	Progressive disease / Progressive Tumorerkrankung
<b>PFS</b>	progressionsfreies Überleben (PFS; engl. progression-free survival)
<b>PR</b>	Partial Remission / Partielle Remission
<b>PZNSL</b>	Primäres ZNS-Lymphom
<b>R-CHOP</b>	R = Rituximab; C = Cyclophosphamid; H = Doxorubicin; O = Vincristin;
<b>P /PRED</b>	Prednisolon
<b>R /RTX</b>	Rituximab
<b>SD</b>	stable disease
<b>SZNSL</b>	Sekundäres ZNS-Lymphom
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>TEM</b>	Temozolomid
<b>TRM</b>	treatment-related mortality
<b>TT</b>	Thiotepa
<b>VDS</b>	Vindesin
<b>vs</b>	versus
<b>WBRT</b>	Ganzhirnbestrahlung; engl. whole-brain radiotherapy
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem

## Abstract

**Einleitung:** Das primäre ZNS-Lymphom (PZNSL) ist ein seltener und aggressiver Lymphom-Subtyp, der zum Zeitpunkt der Diagnose auf das zentrale Nervensystem (ZNS) beschränkt ist. Das Alter ist der wichtigste Prognosefaktor beim PZNSL. Für ältere PZNSL-Patienten ist noch keine Standardtherapie etabliert worden. Hier stellen wir eine Analyse der sequenziellen Gabe von auf hochdosiertem Methotrexat (HDMTX) - und hochdosiertem Cytarabin (HDARA-C) - basierten Chemotherapie bei älteren PZNSL-Patienten ( $\geq 65$  Jahre) an zwei deutschen Zentren (Universitätskliniken Berlin und Bochum) vor.

**Materialien und Methoden:** Insgesamt 54 konsekutive immunkompetente Patienten  $\geq 65$  Jahre, medianes Alter 74 Jahre (Bereich 65-83 J), medianer Karnofsky-Index 70 (Bereich 30-100) mit der Diagnose PZNSL wurden zwischen 2010 und 2016 behandelt. Die histologische Diagnose war bei allen Patienten ein aggressives B-Zell-Lymphom. Das Therapieschema bestand aus 3 Zyklen Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> d1, HDMTX 4g/m<sup>2</sup> d2 und Ifosfamid 800 mg/m<sup>2</sup> d4-6 (Induktion) und 2 Zyklen HDARA-C 3g/m<sup>2</sup> d1-2 sowie 1 Zyklus HDMTX und Ifosfamid dazwischen (Konsolidierung); fakultativ war die Gabe eines weiteren Therapiezyklus möglich.

**Ergebnisse:** Die Therapie mit  $\geq 6$  Zyklen insgesamt wurde bei 25 (46%) Patienten durchgeführt. Die häufigsten CTC Grad 3/4 Toxizitäten waren: Anämie bei 56%/7%, Leukopenie bei 24%/32% Infektionen bei 30%/6%, Transaminasenanstieg bei 26%/0% und Thrombozytopenie bei 17%/30% der Patienten. Bei 8 (15%) Patienten musste die Therapie wegen Toxizität vorzeitig abgebrochen werden. Ein Patient verstarb 38 Tage nach der Induktion an einer Sepsis. Das Endansprechen war wie folgt: komplette Remission bei 31 Patienten (57%), partielle Remission bei 11 (20%), stabile Erkrankung bei einem Patienten (2%) und Progress bei 9 Patienten (17%); bei 2 Patienten konnte kein Ansprechen ermittelt werden. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 15,9 Monate (95% KI 6,7-25,1), das mediane Gesamtüberleben 24,1 Monate (95% KI 15,0-33,2) mit einem 1-Jahres-PFS von 53% und einem 1-Jahres-OS von 67%.

**Zusammenfassung:** Die sequenzielle Gabe von HDMTX- und HDARA-C-basierter Chemotherapie ist bei älteren PZNSL-Patienten aktiv mit einer relativ hohen Ansprechrate bei einer mäßigen Toxizität. Das Langzeitoutcome ist zwar relativ gut

verglichen mit der Literatur, bestätigt jedoch die ungünstige Prognose älterer PZNSL-Patienten verglichen mit den Jüngeren.

## **Abstract**

**Introduction:** Primary CNS lymphoma (PCNSL) is a rare and aggressive lymphoma subtype confined to the CNS at time of diagnosis. Age is the most important prognostic factor in PCNSL. No standard therapy has been established for elderly PCNSL patients. Here, we present an analysis of a sequential administration of high-dose methotrexate (HDMTX) - and high-dose cytarabine (HD AraC) - based chemotherapy in PCNSL patients  $\geq 65$  years at two German centers (University Hospitals Berlin and Bochum).

**Materials and Methods:** A total of 54 consecutive immunocompetent patients  $\geq 65$  years, median age 74 years (range 65-83), median Karnofsky Performance Score 70 (range 30-100) diagnosed with PCNSL were treated between 2010 and 2016. All patients had aggressive B-cell lymphoma. The therapy regimen consisted of 3 courses Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> d1, HDMTX 4g/m<sup>2</sup> d2 and Ifosfamide 800 mg/m<sup>2</sup> d4-6 (induction) and 2 courses HD AraC 3g/m<sup>2</sup> d1-2 and one course HDMTX+ Ifosfamide in between (consolidation); one additional course could have been given optionally.

**Results:** The therapy planned (a total of  $\geq 6$  courses) were given to 25 (46%) patients. Most frequent CTC grade 3/4 toxicities were: anemia in 56%/7%, leukopenia in 24%/32% infections in 30%/6%, transaminases elevation in 26%/0 and thrombozytopenia in 17%/30% of patients. In 8 patients (15%) therapy was stopped prematurely due to toxicity. One patient died 38 days after induction due to sepsis. The final response was complete remission in 31 patients (57%), partial remission in 11 (20%), one patient had stable disease (2%) and 9 progressed (17%); there was no response evaluation in 2 patients. The median progression-free survival was 15.9 months (95% CI 6.7-25.1), the median overall survival 24 months (95% CI 15.0-33.2) with a 1-year-PFS of 53% and 1-year OS of 67%.

**Conclusions:** The sequential application of HDMTX- and HD AraC-based chemotherapy in elderly PCNSL patients is active with a relatively high response rate and acceptable tolerability. The long-term outcome seems relatively good as compared to the literature, however worse, than reported for younger patients, confirming the inferior prognosis of elderly PCNSL patients.

# **1 Einleitung**

## **1.1 Primäre ZNS-Lymphome**

### **1.1.1 Definition**

Das primäre Lymphom des zentralen Nervensystems (PZNSL) gehört zu den extranodalen Non-Hodgkin-Lymphomen. Es manifestiert sich bei der Erstdiagnose (ED) ausschließlich im zentralen Nervensystem (ZNS) sowie intraokulär im hinteren Augenabschnitt.

### **1.1.2 Epidemiologie**

Das PZNSL macht etwa 2% aller Hirntumore und etwa 3% aller Non-Hodgkin-Lymphome aus und gehört somit zu den seltenen malignen Tumoren. Nahezu jede Altersgruppe kann von einem PZNSL betroffen sein, der Häufigkeitsgipfel liegt jedoch im fünften bis siebten Lebensjahrzehnt. Im Jahr 2013 lag die Inzidenzrate des PZNSL in den USA bei 0,4 pro 100 000 Einwohner/Jahr (1). Trotz seiner Seltenheit ist zuletzt ein Anstieg der Inzidenz von PZNSL in der älteren Bevölkerung (über 60 Jahre) zu beobachten (1). Der Grund hierfür ist weitestgehend unbekannt. Eine mögliche Erklärung kann der stetige Fortschritt in der neuroradiologischen Bildgebung und anderer diagnostischer Verfahren, wie beispielsweise der stereotaktischen Biopsie (2), sein. Neben dem höheren Alter ist die Immunsuppression der einzige bekannte Risikofaktor. Bei den immunsupprimierten Patienten ist das PZNSL meist mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziiert. Allerdings tritt das PZNSL heute bei HIV-infizierten Patienten („human immunodeficiency virus“) in Deutschland praktisch nicht mehr auf, was mit der weiten Verbreitung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) begründet wird und die Rolle des Immunsystems in der Pathogenese des PZNSL unterstreicht (3).

### 1.1.3 Pathologische Befunde

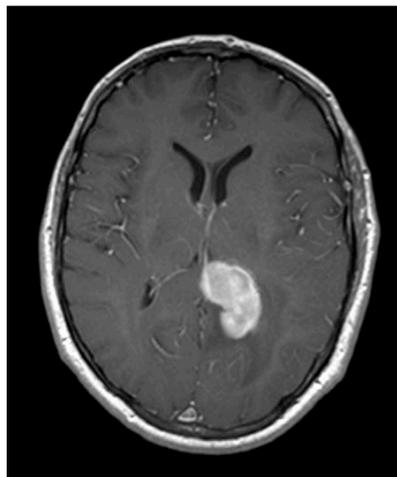
Die große Mehrzahl der PZNSL sind diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL) (4). Charakteristisch ist die Affinität zu Gefäßen, was zu einer perivaskulären Anhäufung von Tumorzellen führt (5). Wie alle DLBCL exprimieren PZNSL B-Zell-Antigene wie Cluster of Differentiation (CD) 79a, CD19 und CD20. Typisch ist eine sehr hohe proliferative Aktivität. In max. 10% der Fälle aller PZNSL handelt es sich um indolente B-Zell-Lymphome, periphere T-Zell-Lymphome oder Burkitt-Lymphome (6).

### 1.1.4 Diagnosestellung

Die Anamnese ist mit einigen Wochen bis zu wenigen Monaten meist relativ kurz. Die neurologischen Störungen sind von der Größe und Lokalisation der Raumforderungen abhängig. Relativ typisch - bei mind. etwa der Hälfte der Patienten mit einer PZNSL-Erkrankung – tritt ein organisches Psychosyndrom auf, welches sich durch kognitive Einschränkungen, Wesensänderung, psychomotorische Verlangsamung und Orientierungsstörungen äußert. Kopfschmerzen, Hirndruckzeichen und fokale neurologische Zeichen sind seltener zu beobachten. Im Falle eines okulären Befalls (max. 15% der Patienten) können verschwommenes Sehen sowie sogenannte „mouches-volantes“ auftreten (6).

Die diagnostische Methode der Wahl bei Verdacht auf ein PZNSL ist eine zerebrale Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie (MRT) mit Kontrastmittelgabe. Bildmorphologisch ist bei immunkompetenten Patienten typischerweise eine relativ stark und homogen kontrastmittelspeichernde, nekrosearme, geringgradig ödematöse periventrikuläre Raumforderung festzustellen (Abb. 1), während sich bei immunsupprimierten Patienten häufig eine ringförmige Kontrastmittelanreicherung mit zentraler Nekrose präsentiert (7). Das PZNSL tritt zu 60-70% unilokulär und zu 30-40% multilokulär auf. Etwa 75% aller PZNSL liegen supratentoriell (8). Andere Lokalisationen sind Kleinhirn (9%), Basalganglien und Thalamus (16%), Corpus callosum (14%) sowie seltener Hirnstamm und Rückenmark. Charakteristisch ist ein überwiegend periventrikulärer Befall (7). Die Meningen sind radiomorphologisch meist nicht betroffen (9). Zur Diagnosesicherung ist nahezu immer eine histologische Sicherung mittels stereotaktischer Biopsie einer befallenen Region notwendig. Nur

selten gelingt ein Nachweis von Lymphomzellen in der konventionellen Liquoranalyse. Ein prognostischer Einfluss einer meningealen Aussaat ließ sich in einer großen Serie retrospektiv nicht nachweisen (10). Ergänzend wird zum Ausschluss eines systemischen Lymphombefalls ein systemisches Staging empfohlen. Hierzu gehören eine körperliche Untersuchung mit Abtasten der Lymphknotenstationen, eine Knochenmarkspunktion, eine Bildgebung von Hals, Thorax und Abdomen mittels Computertomographie (CT) sowie eine sonographische Untersuchung der Hoden (11).



**Abbildung 1** PZNSL im MRT (T1, mit Kontrastmittel)

### **1.1.5 Prognose**

Die Prognose des PZNSL ist insgesamt ungünstiger als die der meisten anderen DLBCL mit Lokalisation außerhalb des ZNS. Unbehandelt führt das PZNSL binnen Wochen bis wenigen Monaten zum Tod. Mendez et al. zeigten in einer umfassenden retrospektiven Studie mit 19027 PZNSL-Patienten, dass das mediane Gesamtüberleben (OS; engl. overall survival) insgesamt von 12,5 Monaten in den 70er Jahren auf 26 Monate im letzten Jahrzehnt gestiegen ist, was laut den Autoren möglicherweise auf den therapeutischen Fortschritt beim PZNSL zurückzuführen ist (1). Kasenda et al. zeigten in ihrer umfassenden retrospektiven Analyse eine Verbesserung der Prognose des PZNSL unter einer Vielzahl von Behandlungsansätzen für ältere Patienten mit neu diagnostiziertem PZNSL in den

letzten zehn Jahren. So lag hier das mediane progressionsfreie Überleben (PFS; engl. progression-free survival) bei 10 Monaten, das mediane Überleben bei 19 Monaten (12). In einer prospektiven randomisierten Phase 3-Studie zur Hochdosis-Methotrexat (HDMTX) Therapie mit und ohne anschließender Ganzhirnbestrahlung (G-PCNSL-SG-1) zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich des Outcomes zwischen jüngeren und älteren Patienten. Bei älteren Patienten  $\geq 70$  Jahre ( $n=126$ ) wurden im Vergleich zu jüngeren Patienten ( $n=189$ ) häufiger Fälle von Tod unter Therapie (18% versus (vs.) 11%;  $p = 0,027$ ) beobachtet. Ebenfalls zeigten sich ein kürzeres medianes PFS (4,0 vs. 7,7 Monate,  $p = 0,014$ ) und OS (12,5 vs. 26,2 Monate,  $p < 0,001$ ) bei älteren Patienten. Besonders auffällig war in dieser Studie der Unterschied zwischen jüngeren und älteren Patienten bezüglich des PFS mit einer kompletten Remission (CR; engl. complete remission) von 35,0 Monaten bei den jüngeren vs. 16,1 Monate bei den älteren Patienten ( $p = 0,024$ ) (13).

Das Alter gilt aktuell als der wichtigste Prognosefaktor bei PZNSL. Darüber hinaus wurden zwei prognostische Scoring-Systeme speziell für das PZNSL entwickelt. Die „International Extranodal Lymphoma Study Group“ identifizierte in einer retrospektiven Analyse von 378 immunkompetenten PZNSL-Patienten neben höherem Alter ( $>60$  Jahre), reduzierten ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Zustand, erhöhte Serum-Laktat-Dehydrogenase (LDH) - Konzentration, erhöhte Cerebrospinalflüssigkeit(CSF)-Protein-Konzentration und eine tiefe Lokalisation der Hirnläsionen (Basalganglien, Corpus callosum, Gehirnstamm, Kleinhirn) als ungünstige Prognosefaktoren (14). Das „Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Prognostic Model“ ermittelte anhand einer ebenfalls retrospektiven Analyse von 338 PZNSL-Patienten ein höheres Alter ( $>50$  Jahre) sowie einen reduzierten Karnofsky-Index ( $< 70\%$ ) als ungünstige Prognosefaktoren (15).

Ein höheres Alter ist nicht nur mit einem schlechteren Outcome assoziiert, sondern auch mit einem erhöhten Risiko für verzögerte Neurotoxizität (16) (17).

## 1.1.6 Therapie

### 1.1.6.1 Allgemeine Prinzipien

Die optimale Therapie des PZNSL konnte bislang aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung und des Mangels an aussagekräftigen klinischen Studien nicht etabliert werden. Auch wenn die alleinige Ganzhirnbestrahlung (WBRT; engl. whole-brain radiotherapy,) bei einer Mehrzahl der Patienten zunächst zu einer Remission führt, kommt es meist relativ rasch zu Rezidiven. Das mediane Überleben nach einer alleinigen WBRT beträgt 12 bis 18 Monate (18). Eine alleinige WBRT wird heutzutage nur bei Patienten durchgeführt, die eine systemische Chemotherapie nicht vertragen. Eine zentrale Rolle in der Therapie des PZNSL spielt die systemische Chemotherapie mit HDMTX (19). Von Bedeutung ist dabei die ZNS-Gängigkeit des HDMTX; nicht ZNS-gängige Chemotherapeutika, wie z.B. das bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen als Standardtherapie geltende R-CHOP-Protokoll (R = Rituximab; C = Cyclophosphamid; H = Doxorubicin; O = Vincristin; P = Prednisolon), haben sich für das PZNSL als nicht effektiv erwiesen (20). Die HDMTX-Monotherapie gilt als weniger effektiv verglichen mit einer HDMTX-basierten Polychemotherapie (21). Die optimalen chemotherapeutischen Kombinationspartner für das HDMTX sind bisher allerdings nicht bekannt; am häufigsten verwendet werden Hochdosis Cytarabin (HD AraC), Thiotepa (TT) und/oder Ifosfamid (IFO)– auch hier handelt es sich ausschließlich um ZNS-gängige Zytostatika.

Bei Rituximab (RTX) handelt es sich um einen gegen das Zelloberflächenprotein CD20 gerichteten chimären monoklonalen Antikörper. RTX wird bereits als Teil des CHOP-Schemas in der Standardtherapie bei Non-Hodgkin-Lymphomen eingesetzt. Eine Verbesserung des ereignisfreien (EFS) und des Gesamtüberlebens (OS) um 15-20% ist bei Non-Hodgkin-Lymphomen unter dem R-CHOP-Schema bekannt (22). Bezüglich des PZNSL ist die Rolle von RTX jedoch noch nicht ausreichend geklärt. Aufgrund seiner Größe (145 kD) ist fraglich, ob das RTX die Blut-Hirn-Schranke passieren kann. In den vergangenen Jahren wurden einige Studien zur Wirksamkeit von RTX bei PZNSL veröffentlicht, unter ihnen zwei randomisierte Studien, allerdings mit widersprüchlichen Ergebnissen. Die doppelrandomisierte Phase-II-Studie IELSG 32 untersuchte bei 227 Patienten eine Polychemotherapie 1:1:1 mit

HDMTX+HDARA C (Arm A); HDMTX+HDARA C+RTX (Arm B) und HDMTX+HDARA C+RTX+TT (Arm C, MATRix-Schema). Bei Therapieansprechen oder einem stabilen Krankheitsverlauf wurde anschließend in einer zweiten Randomisierung eine Konsolidierung entweder mit WBRT oder Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzellentransplantation (ASCT) durchgeführt. Nur mit der Chemoimmuntherapie im Arm C (MATRix-Regimen) wurde eine Mindest-CR-Rate (> 45%) erreicht mit dem besten 2-Jahres-PFS von 61%. Die 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug in Arm A 42%, in Arm B 56% und in Arm C 69% (Arm A vs. B  $p=0,095$ ; Arm A vs. C  $p=0,0015$ ; Arm B vs. C  $p=0,12$ ). Die Autoren schlussfolgerten, dass das MATRix-Schema als Standard-Chemotherapie für PZNSL-Patienten bis 70 Jahre gelten sollte (23) (24). Eine Limitation stellt dennoch die Tatsache dar, dass kein Arm die Wirksamkeit von TT ohne RTX untersucht hat. Die Frage bleibt somit offen, welchen Beitrag RTX in diesem Schema tatsächlich geleistet hat.

Die randomisierte Phase-III-Studie HOVON 105/ALLG NHL 24 untersuchte die Effektivität von RTX bei 200 Patienten mit neu diagnostiziertem PZNSL, medianes Alter 61 Jahre (Range 18-70), die 1:1 randomisiert eine Behandlung mit auf HDMTX-basierenden Polychemotherapie mit oder ohne RTX erhielten. Bei Ansprechen erhielten die Patienten anschließend HDARA C und - waren sie jünger als 60J – zusätzlich eine niedrig dosierte WBRT (30 Gy). Das EFS nach 1 Jahr betrug 49% ohne und 52% mit RTX, mit einer Hazard Ratio (HR) von 1,0 (95% KI 0,7-1,43),  $p=0,99$ . Auch das 1-Jahres-PFS zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Armen mit 58% in der MBVP-Gruppe und 65% in der R-MBVP-Gruppe (25). Im Gegensatz zu den Ergebnissen in der IELSG 32 deutet diese Studie auf keinen Effekt von RTX hin. Seine relativ geringe Toxizität und seine bereits etablierte Anwendung beim systemischen DLBCL führen dennoch trotz widersprüchlicher Daten zur breiten Anwendung von RTX in der heutigen Routine-Versorgung des PZNSL (26). Somit bleibt die Wirksamkeit von RTX bei PZNSL noch zu klären.

Das therapeutische Konzept der Induktionstherapie gefolgt von einer Konsolidierung wird beim PZNSL seit den 90er Jahren verfolgt und heute vielerorts als die effektivste Therapie angesehen. In der bisher größten prospektiven Studie beim PZNSL, der randomisierten Phase III G-PCNSL-SG1 Studie ( $n=551$ ), wurde der Stellenwert einer

WBRT mit 45 Gy nach einer HDMTX-basierten Induktionstherapie untersucht: Patienten mit einer CR nach der Induktionstherapie erhielten eine konsolidierende WBRT oder keine weitere Therapie; Patienten ohne CR erhielten eine „salvage“ WBRT oder eine „salvage“ Chemotherapie mit HD AraC. Das mediane PFS betrug mit WBRT 18,3 Monate und ohne WBRT 11,9 Monate ( $p=0,14$ ). Es fand sich auch kein signifikanter Unterschied im OS: median 32,4 Monate vs. 37,1 Monate ( $p=0,71$ ). (16). Hinzu kam, dass die verzögerte ZNS-Toxizität nach WBRT größer war – eine Beobachtung, die durch weitere Studien bestätigt wurde (27). Die Autoren schlussfolgerten, dass, basierend auf diesen Ergebnissen, die konsolidierende WBRT nach HDMTX nicht als Standardtherapie beim PZNSL angesehen werden sollte.

Zur Konsolidierung nach HDMTX-basierter Polychemotherapie wird an zahlreichen Zentren heutzutage bei jüngeren Patienten (<65-70 Jahre) eine HD-Chemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (HD-ASCT) eingesetzt. Mit diesem Konzept konnten in einarmigen Studien vielversprechende Ergebnisse erreicht werden (28) (29). Allerdings fand sich in der randomisierten IELSG32-Studie, in der nach einer Induktion mit einer HDMTX-basierter Polychemotherapie die Konsolidierung mittels WBRT mit 36 Gy vs. HD (TT + BCNU)-ASCT verglichen wurde, kein signifikanter Unterschied im 2-Jahres PFS (76% nach WBRT vs. 75% nach ASCT;  $p=0,17$ ) (24).

#### **1.1.6.2 Therapie bei älteren PZNSL-Patienten**

Die optimale Therapie des PZNSL bei älteren Patienten ist noch weniger etabliert als bei jüngeren Betroffenen. HDMTX scheint bei Älteren ebenfalls effektiv und meist verträglich zu sein (30). In den bisher publizierten, meist relativ kleinen Studien bei älteren Patienten, die HDMTX als Monotherapie oder in verschiedenen Kombinationen benutzten, schwankte das mediane PFS stark zw. 5,9 und 25,8 Monaten, ebenso das mediane OS zw. 14 und 39,5 Monaten (31). Die möglichen akuten Nebenwirkungen von HDMTX, wie Transaminasenanstieg, Blutbildveränderungen, Kreatininanstieg bis hin zum Nierenversagen, Mukositis und Pneumonitis werden bei älteren Patienten häufiger beobachtet als bei den Jüngeren, ebenso die Todesrate unter Therapie (32). Gerade bei älteren PZNSL-Patienten ist

das Risiko einer verzögerten ZNS-Toxizität, die sich radiomorphologisch in Leukenzephalopathie und Hirnatrophie äußert und klinisch in Ataxie und kognitiven Defiziten bis hin zu schwerer Demenz mit Pflegebedürftigkeit, besonders hoch. Die Häufigkeit einer klinisch manifesten verzögerten ZNS-Toxizität betrug bis zu 80% bei Patienten >65 Jahre, die im Rahmen ihrer Behandlung eine WBRT erhielten (15). Ältere PZNSL-Patienten stellen somit im Hinblick auf die Wahl ihrer Therapie eine große Herausforderung dar.

## 2 Zielsetzung

Die Therapie des PZNSL ist, insbesondere bei älteren PZNSL-Patienten, nicht etabliert. Das Alter ist der wichtigste Prognosefaktor bei PZNSL, wobei eine allgemein akzeptierte Grenze, die jüngere PZNSL-Patienten von den älteren trennt, nicht etabliert werden konnte. In den bisherigen Publikationen liegt sie bei 50-70 Jahren. Ältere Patienten sprechen nicht nur auf die Therapie schlechter an und haben ein kürzeres PFS und OS. Auch die Toxizität ist in dieser Altersgruppe deutlich höher und dabei sowohl die akute Toxizität, einschließlich höherer Raten an therapiebedingter Mortalität, als auch die chronische, hier insbesondere die verzögerte ZNS-Toxizität, bis hin zu schwerer Demenz und sogar Tod. Bei den älteren Patienten gibt es somit die besondere Herausforderung, die Effektivität der existierenden therapeutischen Ansätze zu steigern, bei gleichzeitiger Senkung des Risikos einer akuten und verzögerten Toxizität.

Diese Promotion beschäftigt sich mit der Optimierung der Therapie von PZNSL bei Patienten  $\geq 65$  Jahre. Insbesondere wird dabei prospektiv ein eigens für ältere PZNSL-Patienten entworfenes Protokoll evaluiert, das aus einer sequentiellen Applikation von HDMTX und HD AraC – der beiden wichtigsten Zytostatika bei PZNSL – besteht. Die Chemotherapie wird in den ersten Zyklen mit RTX kombiniert, um die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke zeitlich optimal zu nutzen. Es wird komplett auf die WBRT verzichtet, um die ZNS-Toxizität zu minimieren.

## **3 Methoden**

### **3.1 Patientenkollektiv**

Alle immunkompetenten Patienten  $\geq 65$  Jahre, die sich wegen eines neu diagnostizierten PZNSL zwischen 2010 und 2016 an der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Universitätsmedizin Charité Berlin oder an der Klinik für Neurologie des Knappschaftskrankenhauses der Ruhr-Universität Bochum vorstellten und als fähig, HDMTX zu vertragen, eingestuft wurden (keine schwerwiegende Organfunktionseinschränkung, insbesondere Kreatinin-Clearance  $\geq 50$  ml/Min., keine schwere Leberschädigung), erhielten eine HDMTX- und HDARA-C-basierte Chemotherapie. Eingeschlossen in die vorliegende Analyse wurden alle konsekutiven Patienten mit: histologisch bestätigter Diagnose eines PZNSL  $\geq 65$  Jahre, die o.g. Therapie beginnen sollten. Für die Analyse wurden seitens der jeweiligen Behandler Daten den Datensystemen der jeweiligen Klinik entnommen und ggf. durch Daten aus Arztbriefen und durch Nachfragen bei den (weiter)behandelnden Ärzten ergänzt. Alle Patienten gaben für die Therapie und die anonymisierte Analyse ihrer Daten ihr schriftliches Einverständnis. Daten von Patienten aus Bochum wurden zur weiteren Verarbeitung anonymisiert nach Berlin transferiert. Alle Daten wurden anonymisiert ausgewertet. Für die Analyse der Daten lag ein positives Votum der Ethikkommission der Charité vor.

### **3.2 Behandlungsprotokoll**

Beide involvierten Kliniken verwenden das unten dargestellte Protokoll routinemäßig zur Erstbehandlung älterer PZNSL-Patienten, die als fähig eingeschätzt werden, eine HDMTX- und HDARA-C-basierte intravenöse (i.v.) Chemotherapie zu vertragen. Das Protokoll besteht aus 3-Induktionszyklen und einer Konsolidierung; die Chemotherapiezyklen werden alle 3 Wochen gegeben:

## **Induktions-Therapie (3 Zyklen drei-wöchentlich):**

### **Zyklus 1-3 R/HDMTX/IFO**

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> i.v.	Tag 0
Methotrexat	4g/m <sup>2</sup> i.v.* (4h)	Tag 1
(Folinsäure	30 mg alle 6h ab Std. 24 nach HDMTX-Start)	
Ifosfamid	0.8g/m <sup>2</sup> i.v. (1h)	Tag 3-5
Dexamethason	nur bei klinischem Bedarf	

\*Dosisreduktion nach Kreatinin-Clearance

### **Konsolidierungstherapie**

#### **Zyklus 4 (Tag 1=22 Tage nach 3. Zyklus R/HDMTX/IFO)**

Cytarabin	3g/m <sup>2</sup> i.v. (3h)	Tag 1-2
G-CSF	entsprechend dem lokalen Vorgehen	Tag 6-10

#### **Zyklus 5 (Tag 22)**

Methotrexat	4g/m <sup>2</sup> i.v.* (4h)	Tag 1
(Folinsäure	30 mg alle 6h ab Std. 24 nach HDMTX-Start)	
Ifosfamid	0.8g/m <sup>2</sup> i.v. (1h)	Tag 3-5

#### **Zyklus 6 (Tag 36)**

Cytarabin	3g/m <sup>2</sup> i.v. (3h)	Tag 1-2
G-CSF	entsprechend dem lokalen Vorgehen	Tag 6-10

### **Fakultativ:**

#### **Zyklus 7 (Tag 50)**

Methotrexat	4g/m <sup>2</sup> i.v. *(4h)	Tag 1
(Folinsäure	30 mg alle 6h ab Std. 24 nach HDMTX-Start)	
Ifosfamid	0.8g/m <sup>2</sup> i.v. (1h)	Tag 3-5

\*Dosisreduktion nach Kreatinin-Clearance

Die HDMTX-Dosis wurde entsprechend der prätherapeutischen Kreatinin-Clearance reduziert: 100% Dosis bei Kreatinin-Clearance  $\geq$  100 ml/Min., 80% Dosis bei Kreatinin-Clearance = 80 ml/Min., usw. Alle Supportivmaßnahmen (Hydrierung, Mesna, Folinsäuregabe, Alkalisierung, ggf. Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF)-Gabe, ggf. primäre Antibiotikaprophylaxe) wurden entsprechend den Standards des jeweiligen Zentrums durchgeführt.

### **3.3 Diagnostik und Remissionskontrolle**

Alle Untersuchungen entsprachen dem Standard, der in Deutschland bei der Versorgung von PZNSL-Patienten verwendet wird und sich nach den Kriterien der International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG) orientiert (11). Es sind keine darüber hinaus gehenden diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen durchgeführt worden.

Die Diagnose eines PZNSL musste bei jedem Patienten histologisch gesichert sein. Bei jedem Patienten wurde eine kontrastmittelgestützte kraniale MRT (cMRT), falls nicht durchführbar alternativ eine kraniale CT (cCT), sowie eine CT-Untersuchung von Hals/Thorax, Abdomen und eine Knochenmarkpunktion zum Ausschluss systemischer Lymphommanifestation durchgeführt. Eine Lumbalpunktion (LP) und augenärztliche Untersuchung erfolgten bei klinischem Verdacht entsprechend der Entscheidung des behandelnden Zentrums.

Die Remissionskontrolle beinhaltete bei jedem Patienten eine cMRT (bzw. cCT); weitere Untersuchungen, wie LP, augenärztliche Kontrollen, weitere Bildgebung usw. erfolgten nur bei initialem Befall oder entsprechendem klinischen Verdacht. Die erste Remissionskontrolle fand spätestens nach Ende der Induktionstherapie und die zweite – das Endansprechen – vier Wochen nach Abschluss der Konsolidierung statt. Die Beurteilung des Remissionsstands erfolgte lokal durch das jeweils behandelnde Zentrum.

Nach Abschluss der Primärtherapie schloss sich eine Nachbeobachtung (Follow Up, FU) an. Das FU wurde in der Regel in dreimonatigen Abständen im ersten Jahr,

viermonatigen im zweiten Jahr, danach in sechsmonatigen Abständen – durchgeführt – entsprechend dem Routinevorgehen in den beiden Kliniken. Dabei wurden folgende Untersuchungen gemacht: (1) Anamnese und klinische Untersuchung, (2) kraniale Bildgebung (i. d. R. cMRT), (3) ggf. weitere Untersuchungen entsprechend einem klinischen Verdacht (LP, augenärztliche Kontrolle, etc.).

### 3.4 Therapiesicherheit

Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen wurden entsprechend klinischer Routine kontinuierlich während der gesamten Therapie und bis zu vier Wochen nach deren Abschluss erfasst und für diese Analyse retrospektiv mithilfe der allgemeinen CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4, 2009) beurteilt. In der vorliegenden Analyse wurden nur schwere Ereignisse, die einem CTC Grad III und IV entsprachen, erfasst:

- **CTC G III:** Starke/ausgeprägte Nebenwirkungen, die oft eine stationäre Aufnahme zur Überwachung und medikamentösen Therapie nötig machen und eine Dosismodifikation oder Unterbrechung der onkologischen Therapie erfordern.
- **CTC G IV:** Lebensbedrohliche Nebenwirkungen, die eine Notfalleinweisung und intensive medizinische Interventionen erfordern. I. d. R. erfolgt ein Abbruch der onkologischen Therapie.

### 3.5 Therapieansprechen

Das Therapieansprechen wurde anhand der Vorgaben der Internationalen Arbeitsgruppe zur Standardisierung der Baseline-Evaluation und des Therapieansprechens bei PZNSL (11) bestimmt. Das Therapieansprechen wurde hier wie folgt definiert:

**Komplette Remission (CR):** vollständiger Rückgang der kontrastmittelanreichernden Raumforderungen im cMRT; kein Hinweis auf aktive okuläre Beteiligung: kein Nachweis einer vitrealen Infiltration durch Lymphomzellen, kein

Nachweis von Infiltration der Retina und des N. opticus durch Lymphomzellen; negativer CSF-Befund; Absetzen der Steroidtherapie mind. 2 Wochen vor Evaluation des Ansprechens.

**Partielle Remission (PR):** Rückgang der kontrastmittelanreichenden Raumforderung um mind. 50% seines Ursprungsvolumens; unabhängig von Dosis der Steroidtherapie; Rückgang zellulärer Infiltration des Corpus vitreum, der Retina und des N. opticus, dennoch Bestehen von malignen oder suspekten Zellen; CSF-Befund negativ oder mit persistierenden malignen bzw. suspekten Zellen bei fehlender Kontrastmittelanreicherung im cMRT.

**Stabiler Krankheitsverlauf (SD):** keine neuen Krankheitsherde; weniger als PR, aber noch nicht PD.

**Progrediente Erkrankung (PD):** Zunahme der kontrastmittelanreichernden Raumforderung um 25% des ursprünglichen Volumens bzw. des besten Tumoransprechens; Progression des okulären Befalls; neue Läsionen oder Krankheitsherde während oder zum Ende der Therapie.

**Rezidiv:** Erscheinen neuer Läsionen bei vorheriger CR.

### 3.6 Überlebenskriterien

**Gesamtüberleben (OS = overall survival):** Zeitraum zwischen Therapiebeginn bis zum Tod jeglicher Ursache; nicht verstorbene Patienten wurden beim letzten Patientenkontakt im Rahmen der Nachbeobachtung zensiert.

**Progressionsfreies Überleben (PFS = progression-free survival):** Zeitraum zwischen Therapiebeginn bis zum Datum des ersten Progress unter Primärtherapie oder Rezidiv nach Abschluss der Primärtherapie bzw. Tod jeglicher Ursache. Bei Fehlen von Progress, Rezidiv oder Tod wurden die Patienten in der Analyse zensiert.

### 3.7 Statistische Methoden

Die Daten wurden mithilfe des IBM SPSS®-Statistik-Programms (Scientific Package for Social Science, version 23.0) analysiert. Die Patientencharakteristika wurden mit deskriptiven Verfahren (Median, Minimum, Maximum) dargestellt und auf strukturelle Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson getestet. Als Beobachtungszeiträume wurden OS und PFS gewählt und die Wahrscheinlichkeiten mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Als signifikant wurde standardgemäß eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$  (zweiseitig) für alle statistischen Tests angesehen. Die Überlebenskurven wurden mit der Kaplan-Meier-Methode dargestellt und die dabei ermittelte Signifikanz mit Hilfe des Log Rank (Mantel-Cox) überprüft. Das Konfidenzintervall (KI) betrug für alle Tests 95%.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Prätherapeutische Charakteristika

Es wurden insgesamt 54 Patienten in die folgende Analyse eingeschlossen. 31 Patienten wurden in Bochum und 23 Patienten in Berlin behandelt. Das mediane Alter betrug bei Erstdiagnose 74 J (Spannweite 65-83 J). In **Tabelle 1** wurden die Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs zusammengetragen.

Charakteristikum	Anzahl der Patienten (%)
Anzahl	54 (100%)
Geschlecht	
Frauen	27 (50%)
Männer	27 (50%)
Medianes Alter in Jahren (Bereich)	74 (65-83)
Histologie bei ED:	
DLBCL	53 (98%)
Malignes B-Non-Hodgkin-Lymphom	1 (2%)
Karnofsky-Index bei ED:	
Median / Range	70/30-100
ECOG bei ED:	
Median / Range	1/0-3
2-3	24 (44%)
Serum-LDH erhöht (Referenzbereich: 135-225 U/L)	24 (44%)
GFR < 70ml/min/1,73m <sup>2</sup>	14 (26%)
Liquor-Zytologie:	
negativ (kein Nachweis von Lymphomzellen)	37 (69%)
positiv (Nachweis von Lymphomzellen)	1 (2%)
unklar	5 (9%)
kein Befund	11 (20%)
Liquor-Protein (Referenzbereich: 15-45 mg/dl):	

normal	19 (35%)
erhöht (>45 mg/dl)	26 (48%)
nicht untersucht	9 (17%)
Anzahl ZNS-Läsionen:	
eine	30 (56%)
zwei	8 (15%)
>zwei	16 (30%)
Tiefe Lokalisation der Läsionen*	
ja	20 (37%)
nein	34 (63%)
Diagnosesicherung über:	
stereotaktische Biopsie	33 (61%)
offene Biopsie	4 (7%)
totale Resektion	10 (19%)
Teilresektion	6 (11%)
Vitrektomie	1 (2%)

**Tabelle 1:** Charakteristika des Patientenkollektivs vor Therapiebeginn

# nicht näher klassifiziert

\* Definition nach Ferreri et al. Basalganglien, Corpus callosum, Gehirnstamm, Kleinhirn (14)

Abkürzungen: ED= Erstdiagnose, DLBCL= diffuses großzelliges B-Zell Lymphom, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, LDH= Lactatdehydrogenase, GFR= Glomeruläre Filtrationsrate, ZNS= Zentrales Nervensystem

## 4.2 Therapiezyklen und Kumulativdosen

### 4.2.1 Anzahl der Therapiezyklen

Die Mehrheit der Patienten (n=33, 61%) erhielt mindestens 6 Therapiezyklen, und 8 Patienten (15%) erhielten 7 Therapiezyklen. Bei einem Patienten war das oben beschriebene Protokoll zwar geplant; von der Klinik, die nach Verlegung auf Wunsch des Patienten die Therapie durchgeführt hat, wurde lediglich HDMTX-Monotherapie über 6 Zyklen verabreicht. Dieser Patient ist in die Analyse eingeschlossen. In **Tabelle 2** wird die Anzahl der Therapiezyklen pro Patienten aufgezeigt.

Anzahl Zyklen	Anzahl Patienten	Prozent
1	1	2%
2	3	6%
3	6	11%
4	3	6%
5	8	15%
6	25	46%
7	8	15%
<b>Gesamt</b>	54	100%

**Tabelle 2** Anzahl der Therapiezyklen pro Patienten

#### 4.2.2 Kumulativdosen der Chemotherapeutika

HDMTX: Alle Patienten (n=54) erhielten HDMTX, wobei 17 Patienten (31%) die Kumulativdosis von  $\geq 16\ 000$  mg/m<sup>2</sup> erhielten.

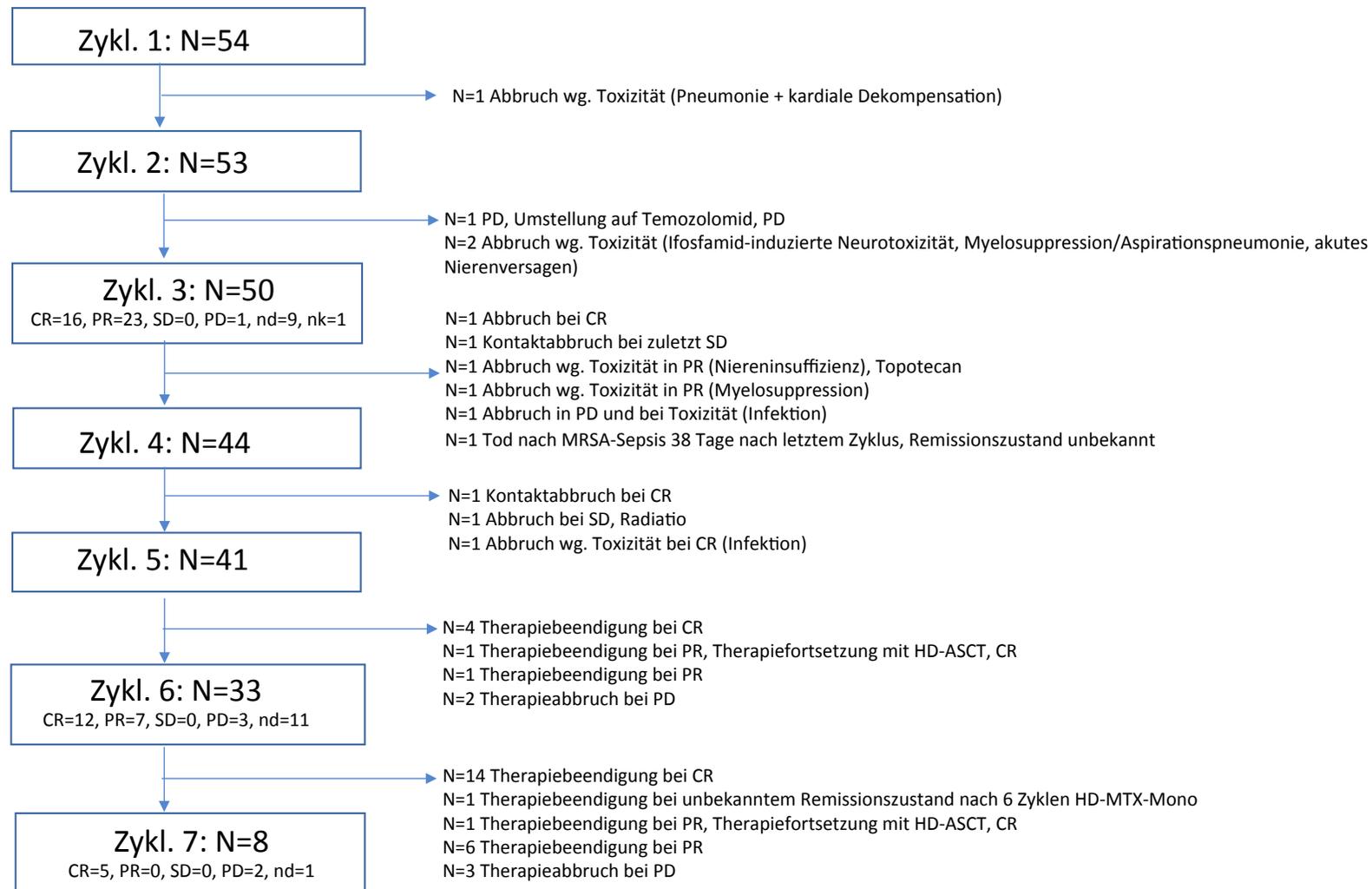
HDARA C: Von den 54 Patienten erhielten 39 (72%) HDARA C, davon 25 Patienten (46%) die Kumulativdosis von  $\geq 12\ 000$  mg/m<sup>2</sup>.

RTX: Alle 54 Patienten erhielten RTX und 44 erhielten die Gesamtgabenanzahl von  $\geq 3$ .

IFO: Alle Patienten (n=54) erhielten IFO, davon 28 Patienten (52%) die Gesamtdosis von  $\geq 9600$  mg/m<sup>2</sup>.

#### 4.3 Therapieverlauf und -ansprechen

Der Therapieverlauf in der gesamten Kohorte ist der **Abbildung 2** zu entnehmen.



Abkürzungen: CR= Complete Remission, PR= Partial Remission, SD= Stable Disease, PD= Progressive Disease, nd= not done, nk= not known, HD-ASCT= high-dose autologous stem-cell transplantation

Abbildung 2 Consortdiagramm

Das Ansprechen wurde bei allen Patienten mittels cMRT ermittelt. Bei einem Patienten erfolgte aufgrund von schweren Nebenwirkungen (kardiale Dekompensation, Pneumonie, neurologische Ausfälle) ein Therapieabbruch nach dem 1. Therapiezyklus, ohne dass das Ansprechen evaluiert wurde. Insgesamt 81% der Patienten (n=44) kamen in die Konsolidierungsphase.

Die ORR (objective response rate) am Ende der Therapie für das gesamte Patientenkollektiv lag bei 77% (57/20) (Tab. 3). Nach der Induktionstherapie lag die ORR bei 73% (30/43; Tab. 4), nach der Konsolidierungsphase bei 69% (54/15; Tab 5).

	Häufigkeit	Prozent
<b>CR</b>	31	57
<b>PR</b>	11	20
<b>SD</b>	1	2
<b>PD</b>	9	17
<b>unbekannt</b>	2	4
<b>Gesamt</b>	54	100

**Tabelle 3** Endansprechen auf die gesamte Therapie

	Häufigkeit	Prozent
<b>CR</b>	16	30
<b>PR</b>	23	43
<b>PD</b>	2	4
<b>Nicht evaluiert</b>	9	17
<b>Gesamt</b>	50	93
<b>unbekannt</b>	4	7
<b>Gesamt</b>	54	100.0

**Tabelle 4** Endansprechen nach Induktionstherapie (1.-3. Zyklus)

	Häufigkeit	Prozent
<b>CR</b>	29	54

<b>PR</b>	8	15
<b>PD</b>	7	13
<b>Gesamt</b>	44	81
<b>unbekannt</b>	10	19
<b>Gesamt</b>	54	100.0

**Tabelle 5** Endansprechen nach Konsolidierungstherapie (4.-7. Zyklus)

#### 4.4 Dosismodifikationen

Bei insgesamt 38 Patienten (70%) wurde die Therapie modifiziert (Reduktion der geplanten Dosen, Reduktion der Zyklen auf <6) oder abgebrochen. Die häufigste Therapieabweichung war eine HDMTX-Dosisreduktion aufgrund einer eingeschränkten GFR sowie einmalig aufgrund des fortgeschrittenen Alters (>80 Jahre). Bei 8 Patienten (15%) wurde die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen (Abb. 2). Bei fünf Patienten (9%) wurde die Therapie aufgrund eines Progresses vorzeitig beendet (Abb. 2). Bei 8 Patienten (15%) wurde aufgrund einer eingeschränkten GFR sowie HDMTX-Ausscheidung auf eine IFO-Gabe verzichtet. Bei 2 (5%) Patienten erfolgte aufgrund einer verzögerten HDMTX-Ausscheidung und aufgrund erhöhter Nierenretentionswerte die vorzeitige Umstellung auf HDARA-C. Ein Patient erhielt nur eine HDMTX-Monotherapie aufgrund der heimatnahen Behandlung in einer anderen Klinik.

Die Ursachen der Abweichungen vom Therapie-Protokoll sind in **Tabelle 6** dargestellt.

<b>Modifikation</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>%</b>	<b>Ursache</b>
<b>HDMTX-Dosisreduktion</b>	16	42	eingeschränkte GFR
	1	3	Patientenalter > 80 Jahre
<b>Therapieabbruch</b>	13	34	Toxizität, Progress
<b>Verzicht auf Ifosfamid</b>	6	16	eingeschränkte GFR
	2	5	eingeschränkte MTX-Ausscheidung

<b>Umstellung auf HDArac</b>	2	5	Verzögerte MTX-Ausscheidung und erhöhte Nierenretentionswerte
<b>HDMTX-Monotherapie</b>	1	3	Behandlung in heimatnaher Klinik

**Tabelle 6** Ursachen der Abweichungen vom Therapieprotokoll

#### 4.5 CTC Grad 3-4 Toxizität

Am häufigsten traten hämatologische Nebenwirkungen, wie Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie auf, gefolgt von Transaminasenanstieg. Ebenfalls häufig wurden Infektionen berichtet, insbesondere Harnwegsinfektionen, Pneumonien, und Port-Infektionen. Seltener schwere Komplikationen waren: hypertensive Entgleisung, Niereninsuffizienz, Thromboembolien und Ifosfamid-bedingte ZNS-Toxizität. Alle unter der gesamten Therapie erfassten CTC Grad 3-4 Toxizitäten sind in **Tabelle 7** aufgeführt.

<b>CTC</b>	<b>Grad 3</b>		<b>Grad 4</b>	
	Anzahl (von n=54)	%	Anzahl (von n=54)	%
<b>Anämie</b>	30	56	4	7
<b>Leukopenie</b>	13	24	17	32
<b>Thrombozytopenie</b>	9	17	16	30
<b>Transaminasenanstieg</b>	14	26	0	0
<b>Infektionen</b>	16	30	3	6 (inkl. Sepsis)
<b>Hypertensive Entgleisung</b>	3	6	0	0
<b>Niereninsuffizienz</b>	2	4	0	0
<b>Thromboembolien</b>	2	4	0	0
<b>Ifosfamid-bedingte Enzephalopathie</b>	1	2	0	0

**Tabelle 7** Therapietoxizität nach CTC Grad 3 und 4

Unter der Therapie sind keine Todesfälle aufgetreten. Ein Patient (65 Jahre) verstarb 38 Tage nach der Induktionsphase an einer Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA)-Sepsis.

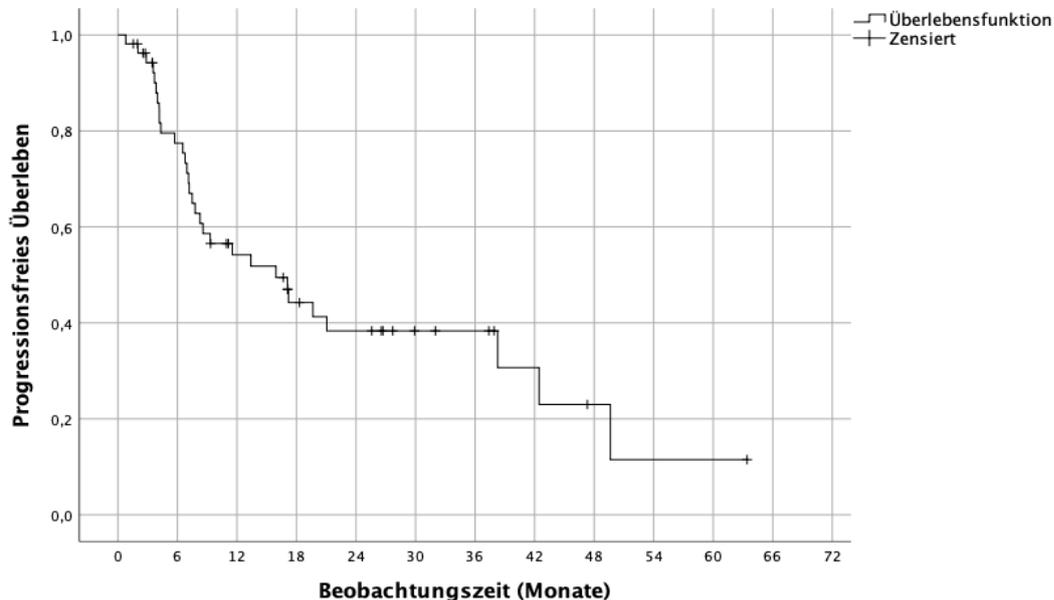
## 4.6 Überlebensanalyse

### 4.6.1 Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das mediane FU betrug für das gesamte Patientenkollektiv 17 Monate (9-28 Monate Interquartilsabstand).

Das geschätzte mediane PFS für das gesamte Patientenkollektiv betrug 15,9 Monate (95% KI 6,7-25,1). Das 1-Jahres-PFS betrug ca. 53% (**Abb. 3**).

Das geschätzte mediane PFS bei  $\leq 74$  Jahren ( $n=32$ ) betrug 13,4 Monate (95% KI 0,000-27,9), bei Patienten  $>75$  Jahre ( $n=22$ ) 15,9 Monate (95% KI 6,7-25,2) (**Abb. 4**).



**Abbildung 3** Progressionsfreies Überleben insgesamt

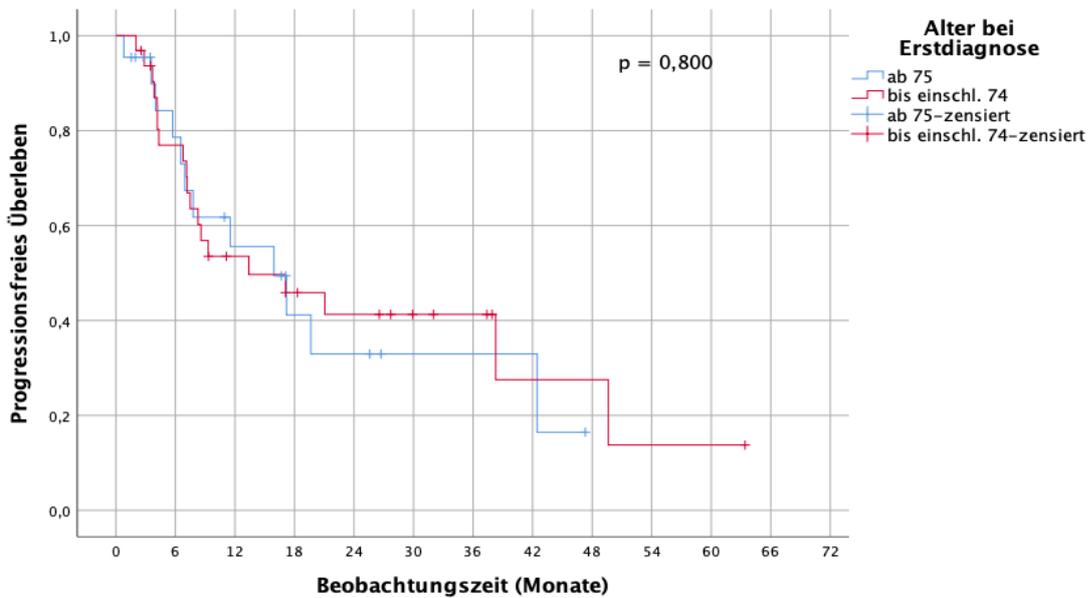


Abbildung 4 Progressionsfreies Überleben nach Alter

#### 4.6.2 Gesamtüberleben (OS)

Das mediane OS betrug 24 Monate (95% KI 15-33). Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug ca. 67% (Abb. 5). Die mediane Überlebenszeit für Patienten  $\leq 74$  J betrug 45 Monate, für die Älteren 19 Monate (Abb. 6).

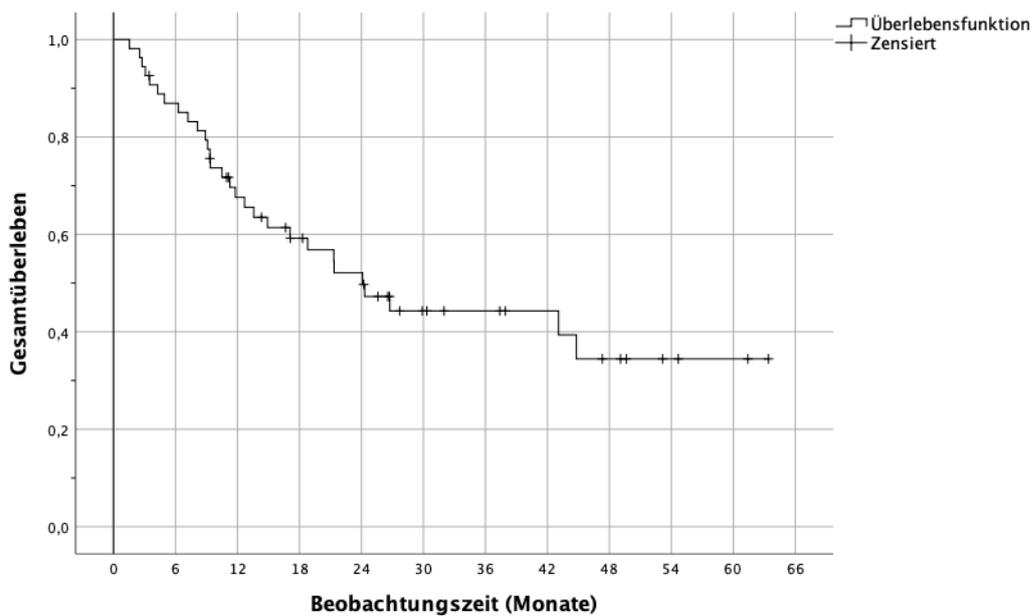
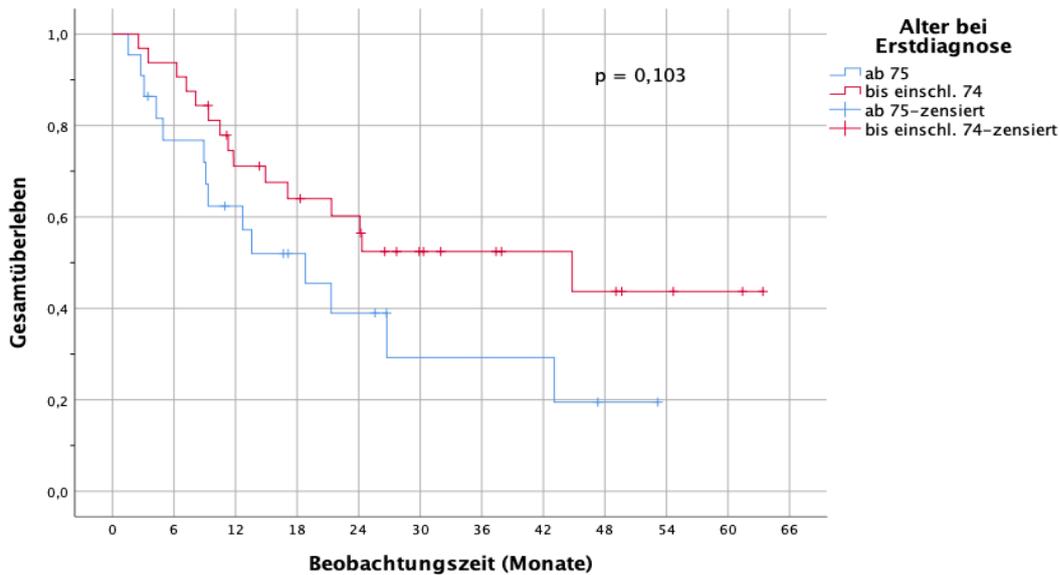


Abbildung 5 Gesamtüberleben insgesamt



**Abbildung 6** Gesamtüberleben nach Alter

#### 4.7 Einfluss von Prognosefaktoren auf das Gesamtüberleben

Alter, Allgemeinzustand, Serum-LDH-Konzentration, CSF-Proteinwert im Liquor und tiefe Lokalisation des PZNSL wurden als Prognosefaktoren bei PZNSL beschrieben (14). Anhand von Cox-Regressionsanalysen wurde deren Einfluss auf das OS untersucht. Ein signifikanter Zusammenhang konnte lediglich bei der Serum-LDH-Konzentration ermittelt werden ( $p=0,007$ ) (Tab. 8).

Prognosefaktor	P-Wert	Ergebnis
Alter	0,538	Nicht signifikant
Allgemeinzustand (Karnofsky-Index)	0,871	Nicht signifikant
Serum-LDH-Konzentration	0,007	HR=0,246; 95% KI 0,088-0,687
CSF-Proteinwert im Liquor	0,362	Nicht signifikant
Tiefe Lokalisation des PZNSL	0,280	Nicht signifikant

**Tabelle 8** Cox-Regressions-Analyse zum Einfluss bekannter Prognosefaktoren auf das OS

## 4.8 Rezidivtherapie

Insgesamt erlitten während der Beobachtungszeit 31 Patienten (57%) einen Progress. Die Lokalisation lag bei 25 Patienten (81%) im Gehirn, bei 4 Patienten (13%) okulär und jeweils bei einem Patienten (3%) im Gehirn und okulär sowie im Gehirn und meningeal. Bei 9 Patienten (29%) war die Krankheit unter der Therapie progredient. Bei 21 Patienten (68%) trat ein Rezidiv nach Therapieabschluss auf. Bei einem Patienten war der Zeitpunkt des Progresses nicht bekannt.

Die Rezidivtherapie wurde bei insgesamt 30/31 Rezidivpatienten durchgeführt und individuell festgelegt. Temozolomid sowie Temozolomid waren die häufigsten Chemotherapeutika, die in der Rezidivtherapie eingesetzt wurden. Ein Patient erhielt nur *best supportive care*. Eine detaillierte Übersicht ist in **Tabelle 9** abgebildet.

Protokoll	Häufigkeit	%
Temozolomid	5	9
Temozolomid	4	7
HDASCT + ASCT	5	9
Palliativ ( <i>best supportive care</i> )	1	2
WBRT+/- Dexamethason	2	4
HDARA+C+Topotecan+WBRT+Dexamethason	1	2
Topotecan+Temozolomid	1	2
Topotecan+Temozolomid+IFO+RTX+Eukleation	1	2
Topotecan+Temozolomid+RTX	1	2
Topotecan+Temozolomid+WBRT	1	2
Topotecan+Temozolomid+RTX	1	2
Temozolomid+Dexamethason	1	2
Temozolomid+Temozolomid	1	2
WBRT+Temozolomid+RTX	1	2
WBRT+Vitrektomie	1	2
HDMTX+Dexamethason	1	2

Dexamethason	1	2
WBRT+RTX+HDMTX+IFO	1	2
Radiatio Bulbus	1	2
Vitrektomie	1	2
Gesamt	31	57

**Tabelle 9** Rezidivtherapie

Nach der Rezidivtherapie erreichten 8 Patienten ein Ansprechen (CR n=5, PR n=3), bei 12 Patienten konnte keine Remission erreicht werden. Von den Patienten, die eine CR erreichten, erhielt jeweils ein Patient als Rezidivtherapie Temozolomid-Mono, HD-Chemotherapie (BCNU/TT) + ASCT, WBRT mit Dexamethason-Stoßtherapie, Topotecan, und Temozolomid mit anschließender WBRT. Eine PR erreichte jeweils ein Patient mit 4 Zyklen HDMTX und Dexamethason, mit Temozolomid und Dexamethason und mit Temozolomid/RTX und anschließender WBRT.

#### 4.9 Todesursachen

Insgesamt verstarben 29 Patienten im FU (Stand November 2016). Die häufigste Todesursache war mit 33% das PZNSL (n=18). Die zweithäufigste Ursache waren Therapienebenwirkungen: ein Patient verstarb 38 Tage nach der Induktionsphase an einer MRSA-Sepsis, ein Patient nach einem Rezidiv an einer pneumogenen Sepsis mit Nierenversagen, ein Patient nach einem Progress an einer Pneumonie mit respiratorischer Partialinsuffizienz. Bei 5 Patienten (9%) konnte die Todesursache nicht ermittelt werden.

Es gab keinen Todesfall unter Therapie (=unter laufender Therapie und bis zu 30 Tage nach dem letzten Chemotherapie-Zyklus).

## 5 Diskussion

### 5.1 Das Patientenkollektiv

Ältere PZNSL-Patienten sprechen nicht nur schlechter auf die Therapie an und haben ein kürzeres PFS und OS. Es besteht hier zudem die besondere Herausforderung, nicht nur die Effektivität der existierenden therapeutischen Ansätze zu steigern, sondern gleichzeitig das relativ hohe Risiko einer akuten und verzögerten Toxizität zu senken.

Die vortherapeutischen Charakteristika des vorliegenden Patientenkollektivs sind bezüglich Alter, Performancestatus und Risikoprofil vergleichbar mit vorbeschriebenen PZNSL-Patienten in der aktuellen Literatur – Tab. 10 fasst alle uns bekannten größeren (n=mind. 30) Studien bei älteren PZNSL-Patienten zusammen, die seit 2003 publiziert wurden.

Es gibt keine allgemeinakzeptierte Altersgrenze, ab dem ein PZNSL-Patient als älter gilt. Während in dieser Arbeit Patienten ab 65 Jahren analysiert werden, setzten andere Therapiestudien die Altersgrenze bereits bei 60 Jahren. Auch das mediane Alter unserer Patienten war mit 74 Jahren relativ hoch verglichen mit 65-73 Jahren in anderen Studien (Tab. 10). Eine gewisse Positivselektion der Patienten wurde dadurch vorgenommen, dass nur Patienten eingeschlossen wurden, die als fähig eingestuft wurden, eine relativ intensive Therapie basierend auf HDMTX und HD AraC zu vertragen. Dennoch war die Nierenfunktion bei 26% der Patienten mit < 70ml/min reduziert und der ECOG-Allgemeinzustand bei 24 (44%) Patienten mit 2-3 deutlich eingeschränkt. Als negative Prognosefaktoren fanden sich eine LDH-Erhöhung bei 44%, eine Liquorproteinerhöhung bei 48%, > 2 Läsionen bei 30% und eine tiefe Lokalisation der Hirnläsionen bei 37% unserer Patienten.

	Alter J Median( Range)	Protokoll	MTX g/m2	Toxizität CTC Grad 3-4	CR/PR %	1J PFS %	Med. PFS Mo	Med. OS Mo	Tod unter Therapie %
Hoang- Xuan 2003 (n=50)*	72 (60-81)	HDMTX, PCB, CCNU + i.t. MTX+AraC	1	Neutropenie 19% Hepatitis 16%	42/6	40	10,6	14,3	2
Illerhaus 2009 (n=30)*	70 (57-79)	HDMTX, PCB, CCNU	3	Neutropenie 64% Thrombozytopenie 29% Anämie 32% Transaminasen 7%	44/26	40	5,9	15.4	6,7
Zhu 2009 (n=31)	74 (70-85)	HDMTX	3.5-8	Hämatologisch allg. 6,5% Gastrointestinal 3,2% Kardial 3,2%	60/37	40	7,1	37	nk
Olivier 2014 (n=35)	65 (60-70)	HDMTX, VDS, IDA, PRED	3	Neutropenie 33%	17/34	50	13	19	8,6
Omuro 2015 (n=98)*	73 (60-85)	<sup>1</sup> 3xHDMTX, TEM (n=48) <sup>2</sup> 3xMPV-HDAraC (n=47)	5.5	Hepatisch <sup>1</sup> 44%/ <sup>2</sup> 38% Lymphopenie <sup>1</sup> 29%/ <sup>2</sup> 30% Infektionen <sup>1</sup> 13%/ <sup>2</sup> 15%	<sup>1</sup> 45/26 <sup>2</sup> 62/20	<sup>1</sup> 36 <sup>2</sup> 36	<sup>1</sup> 6,1 <sup>2</sup> 9,5	<sup>1</sup> 14 <sup>2</sup> 31	8,2
Fritsch 2017 (n=112)	73 (66-85)	3xR-MPL (n=69)/R- MP(n=38), P-Erhaltung	3	Leukopenie 55,1% Anämie 32,7% Infektionen 35,5%	36/14	46	10,3	20.7	8,4

				Transaminasen 25%					
Houillier 2017 (n=90)	<b>68</b> (60-87)	R-MPV-3xHDAraC+/-R	3.5	Neutropenie 54% Thrombozytopenie 51% Transaminasen 49%	55/8	4J: 22	10	28.1	13
Schorb 2017 (n=52)	<b>68,5</b> (65-77)	TT-based+HDT-ASCT	nk	nd	69/17	2J: 62	51,1	122,3	3,8
Farhi 2018 (n=35)	<b>70</b> (60-83)	MPV-AraC (n=12) HDMTX+HDAraC (n=11) MBVP+AraC (n=10) LCP88 (n=2)	3.5 3 3	Neutropenie 43% Thrombozytopenie 40% Anämie 32% Transaminasen 23%	73/1	2J: 52	25,8	39,5	6
<b>Sümbül</b> 2021 (n=54)	<b>74</b> (65-83)	R-HDMTX/Ifo, 2xHDAraC	4	Anämie 63% Leukopenie 56% Thrombozytopenie 47% Infektionen 36% Transaminasen 26%	57/20	53	15,9	24	0

**Tabelle 10** Größere Studien (n≥30) bei älteren PZNSL-Patienten

**Abkürzungen:** AraC=Cytarabin, ASCT= autologous stem cell transplantation, CCNU=Lomustin, HD=Hochdosis, HDT=high-dose chemotherapy, IDA=Idarubicin, Ifo=Ifosfamid, i.t.=intrathekal, LCP88= lymphomes cérébraux primitifs trial, MBVP= Chemotherapie mit M = Methotrexat; B = Carmustin; V = Teniposid; P = Prednisolon, MP= Chemotherapie mit M = Methotrexat; P = Prednisolon, MPL= Chemotherapie mit M = Methotrexat; P = Prednisolon; L=Lomustin, MPV= Chemotherapie mit M = Methotrexat; P = Prednisolon; V = Teniposid, MTX=Methotrexat, PCB=Procarbazin, PRED=Prednisolon, R=Rituximab, TEM=Temozolomid, TT=Thiotepa, VDS=Vindesin \*prospektive Studie

## 5.2 Das Protokoll: Effektivität

Das Therapieprotokoll war speziell für ältere PZNSL-Patienten so konzipiert, dass maximale Effektivität bei minimierter Toxizität erreicht werden sollte. Die Chemotherapie bestand ausschließlich aus ZNS-gängigen Substanzen, wobei HDMTX und HDARA C, um die Toxizität zu vermeiden, sequentiell und nicht zusammengegeben wurden, und auf die ZNS-toxische WBRT gänzlich verzichtet wurde.

In größeren Studien bei älteren PZNSL-Patienten (Tab. 10) fällt eine starke Heterogenität der verwendeten Chemotherapieprotokolle auf. Während das hier evaluierte Protokoll aus einer Induktions- und Konsolidierungsphase mit insgesamt mindestens 6 Zyklen Polychemotherapie besteht und die Mehrzahl der Patienten (33 von 54 = 61%) mit mindestens 6 Zyklen behandelt wurde, wurde in den meisten Studien eine verkürzte Therapie von lediglich drei bis 4 Zyklen Chemotherapie meist ohne Konsolidierung angewandt (33) (34) (35) (36). Die am häufigsten von anderen Gruppen verwendete HDMTX-Dosis von 3 g/m<sup>2</sup> war niedriger als in unserem Protokoll und HDARA C wurde seltener eingesetzt. RTX wurde nur in den neueren Studien eingesetzt; IFO war in keinem der anderen Protokolle enthalten. Ein mit dieser Studie am ehesten vergleichbares Protokoll, bestehend aus drei initialen Gaben HDMTX kombiniert mit Procarbazin und Vincristin sowie einer Konsolidierungstherapie mit drei Zyklen HDARA C (MPV-AAA), wurde in einer retrospektiven Studie von Houillier et al. (2017) (37) beschrieben.

Mit dem hier analysierten Protokoll konnte eine relativ hohe Gesamtremissionsrate von 77% erreicht werden, mit einer CR-Rate von 57%. Dies ist vergleichbar mit den anderen Studien, wo die Gesamtremissionsrate bei 48-97% lag, und die CR-Rate bei 17-73% (Tab. 10). Es ist allerdings nicht in allen Studien klar, nach welchen Kriterien das Ansprechen beurteilt wurde und ob es sich bei den Angaben um das beste oder das letzte Ansprechen handelte – gerade bei PZNSL ist es nicht selten, dass Patienten, die initial auf eine Therapie ansprechen, unter der Fortsetzung derselben Therapie kurze Zeit später progredient sind. Das PFS in unserer Studie mit median

15,9 Monaten liegt im oberen Bereich der diesbezüglichen Ergebnisse anderer Studien, wo das mediane PFS meist zwischen 6 und 13 Monaten lag (Tab. 10). Die besten Ergebnisse wurden in der retrospektiven Analyse von Schorb et al. berichtet, mit einer Gesamtremissionsrate von 86% und einem medianen PFS von 51 Monaten. Allerdings handelte es sich bei dem Protokoll überwiegend um eine Konsolidierung einer zuvor erreichten (1en oder 2en) Remission mit Hilfe von HD-ASCT; nur 5 (10%) Patienten hatten direkt vor der HD-ASCT eine PD. Außerdem waren diese Patienten deutlich jünger mit einem medianen Alter von 68,5 J bis maximal 77 J (29).

Auch in der kleineren retrospektiven Studie von Farhi et al war das mediane 2J-PFS mit 52 Monaten relativ lang. Allerdings waren diese Patienten im Median um vier Jahre jünger als Patienten in unserem Kollektiv, und es wurden hier vier verschiedene Protokolle mit HDMTX in Kombination mit Procarbazin, Vincristin, HDARA-C, RTX, Etoposid und Carmustin verwendet, so dass nicht klar wird, welches davon zu der Effektivität besonders beiträgt. Darüber hinaus wurde bei der statistischen Berechnung als Startpunkt das Datum der Biopsie vor Therapiebeginn bestimmt anstelle des Datums des Therapiebeginns.

Die höchste Gesamtremissionsrate von 97% wurde in der relativ kleinen Studie von Zhu et al. mit einer HDMTX Monotherapie erreicht, allerdings mit relativ hohen Dosen von 3,5-8g/m<sup>2</sup> (38). Die hohe Remissionsrate übersetzte sich leider nicht in gutes Langzeit-Outcome: das mediane PFS betrug nur 7,1 Monate. Auch Omuro et al. erzielten mit einer HDMTX-basierten Polychemotherapie in Kombination mit Vincristin, Procarbazin und HDARA-C eine relativ hohe Remissionsrate von 82% bei einem medianen PFS von nur 9,5 Monaten (34). Dagegen fällt auf, dass in Studien mit einer geringeren Ansprechrate von 48-51% ein medianes PFS von 10-12 Monaten erreicht wurde (39) (35) (40). Die höhere Ansprechrate scheint somit nicht unbedingt mit einer verbesserten Langzeiteffektivität zu korrelieren.

In ihrer retrospektiven Arbeit sahen Houillier et al. keinen Vorteil bezüglich des Ansprechens und des Überlebens, wenn statt einer einmaligen konsolidierenden Gabe von HDARA-C (MPV-A) eine mehrfache Gabe (R)-MPV-AAA erfolgte (37). Die Autoren verglichen die Ergebnisse ihres (R)-MPV-AAA-Regimes mit dem MPV-A-

Regime einer vorhergegangenen Studie (34). Beide Kohorten waren in Bezug auf Alter und Performancestatus ähnlich. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Ansprechrate (CR 55 vs. 62%;  $p = 0,5$ ), dem PFS (medianes PFS von 10 vs. 9,5 Monaten;  $p = 0,6$ ) oder dem OS (medianes OS von 28,1 Monaten vs. 31 Monaten;  $p = 0,7$ ) beobachtet. Allerdings wurde eine signifikant höhere Rate an hämatologischen Grad-3-4-Toxizitäten im (R)-MPV-AAA-Arm im Vergleich zum MPVA-Arm ermittelt.

Das mediane OS in unserem Kollektiv von 24 Monaten steht im Einklang mit den OS-Ergebnissen vergleichbarer Studien mit einem medianen OS zwischen 14 und 39 Monaten (Tab. 10). In einigen Studien (29) (34) (37) (38) fällt eine große Diskrepanz zwischen dem relativ kurzen medianen PFS von ab 6,1 und dem relativ langen medianen OS bis zu 122,3 Monaten auf. Da PZNSL-Patienten unbehandelt ein OS von nur wenigen Monaten haben, ist das lange OS in den o.g. Studien höchstwahrscheinlich auf die Effektivität von Salvage-Therapien zurückzuführen. Mit besonders langem medianen OS stechen wieder die Studien von Zhu et al (38), Farhi et al (33) und ins Besondere die von Schorb et al (29) (siehe oben) heraus. Bei Zhu et al (38) wurden die Patienten mit HDMTX-Monotherapie behandelt und hatten darunter ein nur kurzes medianes PFS von 7,1 Monaten. Hier wird die Effektivität der Salvage-Therapien deutlich, die bei relativ milder Vorbehandlung besonders ausgeprägt sein könnte. Auf die Besonderheiten der Analysen von Schorb et al (29) sowie Fahri et al (33) wurde bereits oben eingegangen. Sehr erfreulich war in unserer Studie das relativ lange mediane OS von 45 Monaten bei den 32 Patienten bis 74 Jahre. Dies suggeriert, dass die Prognose des PZNSL sich stetig mit steigendem Alter verschlechtert und dass „jüngere“ ältere PZNSL-Patienten von einer intensiven Therapie profitieren könnten.

Trotz einer relativ kurzen Beobachtungszeit von median 17 Monaten (9-28 Monate Interquartilsabstand) wurde ein Progress/Rezidiv bei 57% der Patienten festgestellt, was bestätigt, dass eine Langzeitkontrolle bei dem PZNSL gerade bei Älteren schwer zu erreichen ist. Bei Houillier et al. betrug die Rezidivrate bei einer medianen Beobachtungszeit von 49,5 Monaten 74%, bei Olivier et al. bei einer medianen Beobachtungszeit von 40 Monaten 53% (nur bezogen auf Patienten in CR), bei

Fritsch et al. bei einer medianen Beobachtungszeit von 33,7 Monaten 65% (37) (40) (35).

Das Rezidivmuster mit einer Lokalisation im Gehirn bzw. im hinteren Augenabschnitt bei 97% der 31 Patienten mit einem Rezidiv bestätigt die ausgesprochene Affinität des PZNSL zum ZNS mit sehr wenig Neigung, andere Organsysteme zu befallen. Allerdings gehörte eine systemische Bildgebung nicht zur Routine-Untersuchung in der Nachbeobachtung, sodass asymptomatische systemische Rezidive nicht ausgeschlossen werden können.

Eine optimale Salvage-Therapie kann anhand unserer Ergebnisse nicht benannt werden. Das Erreichen einer zweiten Remission mit einer mäßig aggressiven Salvage-Therapie scheint aber auch bei einigen älteren PZNSL-Patienten möglich.

In der vorliegenden Arbeit konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der *Serum-LDH-Konzentration* und dem OS ermittelt werden ( $p=0,007$ ). Ein erhöhter Serum-LDH-Spiegel ging mit einem kürzeren OS einher. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem OS und den anderen beim PZNSL vorbeschriebenen Risikofaktoren, wie Performancestatus, Liquorproteinkonzentration und tiefe Lokalisation der Hirnläsionen konnte nicht bestätigt werden. Eine mögliche Ursache könnte die geringe Fallzahl pro untersuchte Kategorie sein, die statistisch betrachtet für eine aussagekräftige Analyse nicht ausreichend ist.

Omuro et al. konnten in ihrem Kollektiv von 98 älteren Patienten einen signifikanten Einfluss von kognitiven Störungen bei Diagnosestellung ( $MMSE \leq 24$ ) auf das OS aufzeigen ( $p=0,04$ ). Prognostische Aussage weiterer Variablen, wie Performancestatus, Alter, Tumorlokalisierung sowie LDH- und Liquor-Protein-Spiegel konnten auch hier nicht bestätigt werden (34). Auch Houillier et al. konnten in ihrer retrospektiven Analyse von 90 älteren PZNSL-Patienten keinen signifikanten Einfluss des Alters und des Performancestatus auf das OS feststellen (37). Möglicherweise waren auch in diesen Studien die Kollektivgrößen nicht ausreichend.

### 5.3 Das Protokoll: Toxizität

Die häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen CTC Grad 3 und 4 waren hämatologische Nebenwirkungen. Schwere Infektionen wurden bei insgesamt 36% der Patienten beobachtet. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen anderer Studien bei älteren Patienten (Tab. 10), wo die schwerere (Grad 3 und 4) Anämie bei 32%, Leukopenie bei 29-55%, Neutropenie bei 19-64% und Thrombozytopenie bei 29-51% beschrieben wurden. Schwere Infektionen wurden, sofern berichtet, mit einer Häufigkeit von ca. 30% beschrieben, was vergleichbar mit unserer Studie ist. Eine geringere hämatologische Toxizität von 6,5% wurde nicht überraschenderweise unter HDMTX Monotherapie berichtet (38).

Eine weitere häufige Nebenwirkung in unserer Studie war der Transaminasenanstieg bei 26% der Patienten, der nicht von Bilirubinanstieg oder Leberfunktionsstörungen begleitet wurde. Es handelt sich damit um eine typische Nebenwirkung von HDMTX. Auch in den anderen Studien wurde häufig (bis 49%) über Transaminasenanstieg sowie Hepatitis berichtet, insbesondere wenn die Protokolle Temozolomid oder CCNU beinhalteten.

Eine schwere Nierenfunktionsstörung - eine gefürchtete Nebenwirkung von HDMTX – wurde in unserem Kollektiv trotz höheren Alters unserer Patienten selten (n=2; 4%) beobachtet. Eine Vermeidung dieser schwer zu behandelnden Nebenwirkung scheint also auch bei älteren Patienten in einem erfahrenen Zentrum unter strenger Einhaltung adäquater Supportivmaßnahmen inkl. HDMTX-Dosismodifikationen möglich. Das Fehlen einer schweren Stomatitis/Mukositis ist ebenfalls bemerkenswert und höchstwahrscheinlich auf die relativ kurze Infusionsdauer von HDMTX von 4h zurückzuführen. Auch die Ifosamid-assoziierte Enzephalopathie - eine gefürchtete Nebenwirkung bei hohen Ifosamiddosen - war mit 2% (n=1) sehr selten.

Thromboembolische Komplikationen gelten bei PZNSL-Patienten im Allgemeinen, verglichen mit anderen onkologischen Patienten, als häufiger. Die Häufigkeit dieser Komplikation Grad 1-2 wurde in dieser Studie nicht dokumentiert; schwere Thromboembolien wurden selten beobachtet (n=2; 4%).

Todesfälle unter Therapie wurden nicht beobachtet. Allerdings verstarb ein Patient im Alter von 65 Jahren 38 Tage nach dem 3. Zyklus der Induktionsphase bzw. 78 Tage nach Therapiebeginn an einer MRSA-Sepsis. Eine relativ hohe Rate von Todesfällen unter Therapie von bis zu 13% wurde in vielen anderen Studien bei älteren PZNSL-Patienten berichtet (Tab. 10).

#### **5.4 Stärken und Limitationen**

Eine Stärke der vorliegenden Studie ist die prospektive Erfassung der Daten. Das Studienprotokoll wurde eigens für ältere PZNSL-Patienten entworfen, zeigt mehr als zwei Messzeitpunkte zur Abbildung des Verlaufs auf und erfasst Outcome-Kriterien auf mehreren Ebenen. Das Patientenkollektiv ist, verglichen mit anderen Studien auf diesem Feld, relativ groß und die Behandlung relativ homogen. Dennoch weist die Arbeit wesentliche Limitation auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten.

Die wesentliche Limitation dieser Analyse liegt darin, dass die Daten nicht durch eine systematische Erhebung mit Hilfe von Dokumentationsbögen entstanden, sondern aus dem Klinikalltag, überwiegend aus den Arztbriefen, kamen, so dass viele Daten nicht für alle Patienten vorlagen. Eine kontrollierte prospektive Studie hätte den Vorteil einer sauberen Datenlage und daher besseren kausalen Zuordnung von Einfluss- und Zielgrößen sowie eine geringere Anfälligkeit für Verzerrungen und Fehlen von Daten.

Das Kollektiv, wenn auch für diese sehr seltene Erkrankung relativ groß, war nicht groß genug, um vollständig valide Daten zu liefern. Das mediane Follow-Up war relativ kurz. Dadurch waren die 95%ige Konfidenzintervalle für die Überlebenskurven im Log Rank Test breit gestreut (z.B. medianes PFS für alle Patienten mit 15,9 Monaten (95%- Konfidenzintervall 6,7-25,1). Auch die Ermittlung statistisch signifikanter Unterschiede war dadurch erschwert.

Schließlich kann eine Patientenselektion aufgrund der behandelnden Klinik (bei beiden Kliniken handelte es sich um große und in der Betreuung der PZNSL-

Patienten sehr erfahrene Universitätsklinik) nicht ganz ausgeschlossen werden. Allerdings ist es in Deutschland üblich, dass Patienten mit dieser sehr seltenen Erkrankung eher an große, mit der Erkrankung vertraute Kliniken überwiesen werden und nicht an Häusern der Primärversorgung vor Ort behandelt werden.

## **5.5 Schlussfolgerung und Ausblick**

Das von uns verwendete Protokoll scheint eine effektive therapeutische Alternative bei älteren PZNSL-Patienten zu sein. Die Ergebnisse bestätigen allerdings, dass es sich beim PZNSL um eine Lymphomerkrankung mit relativ ungünstiger Prognose handelt, insbesondere, wenn Ältere betroffen sind: bei diesen Patienten sind – trotz relativ hoher Ansprechraten vergleichbar mit Jüngeren – die Langzeitergebnisse deutlich schlechter.

Das Protokoll ist mit den für HDMTX-/HDARA-C-basierten Protokollen typischen Nebenwirkungen behaftet, wie Hämatoxizität/Infektionen und Transaminasenanstieg, wobei deren Häufigkeit mit der in anderen Studien bei älteren PZNSL-Patienten beobachteten Häufigkeiten vergleichbar ist. Andere schwere Nebenwirkungen einer HDMTX und hohe Dosen IFO beinhaltenden Therapie, wie Nierenfunktionseinschränkung und Stomatitis/Mukositis bzw. Enzephalopathie sind bei korrekter Durchführung und erfahrenem Behandlungszentrum sehr selten. Erfreulich ist das Ausbleiben von Todesfällen unter Therapie.

Das zu den seltenen malignen Tumoren zählende PZNSL bei älteren Patienten stellt weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar – es wurde bisher keine vergleichende randomisierte Studie bei dieser Patientengruppe durchgeführt und publiziert. Um eine optimale Therapie zu etablieren, wäre eine solche Studie dringend notwendig, allerdings nur in einer internationalen Initiative zu realisieren.

Neue Daten zu Pathophysiologie des PZNSL zeigen, dass zum einen der B-Zell-Rezeptor- und der Toll-like-Rezeptorweg und zum anderen die unmittelbare

Tumorumgebung (Microenvironment) in der Pathogenese des PZNSL eine wesentliche Rolle spielen. Somit eröffnen sich neue Ansatzmöglichkeiten für eine zielgerichtete Therapie mit den so genannten Biologika, die bereits bei Autoimmun- sowie chronisch entzündlichen Erkrankungen und Tumorerkrankungen zunehmend und erfolgreich zum Einsatz kommen. Wirkstoffe wie der Bruton-Tyrosinkinase-(BTK)-Inhibitor Ibrutinib oder immunmodulierende Medikamente (IMiDs) wie Pomalidomid und Lenalidomid sowie Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Nivolumab werden bereits in klinischen Studien bei therapierefraktären oder rezidierten PZNSL eingesetzt (41). Vor allem älteren PZNSL-Patienten mit durch konventionelle Chemotherapie assoziierten Komorbiditäten gibt die neue Therapiemöglichkeit mit so genannten „small molecules“ (zu deutsch: kleine Moleküle) eine Hoffnung.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Mendez JS, Ostrom QT, Gittleman H, Kruchko C, DeAngelis LM, Barnholtz-Sloan JS, et al. The elderly left behind-changes in survival trends of primary central nervous system lymphoma over the past 4 decades. *Neuro Oncol.* 2018;20(5):687-94.
2. Caroli E, Acqui M, Ferrante L. Primary cerebral lymphoma: a retrospective study in 22 immunocompetent patients. *Tumori.* 2004;90(3):294-8.
3. Hensel M, Goetzenich A, Lutz T, Stoehr A, Moll A, Rockstroh J, et al. HIV and cancer in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(8):117-22.
4. Deckert M, Engert A, Bruck W, Ferreri AJ, Finke J, Illerhaus G, et al. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia.* 2011;25(12):1797-807.
5. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(8):1281-8.
6. Korfel A, Schlegel U. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Nature reviews Neurology.* 2013;9(6):317-27.
7. Kuker W, Nagele T, Thiel E, Weller M, Herrlinger U. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI response criteria revised. *Neurology.* 2005;65(7):1129-31.
8. Hochberg FH, Baehring JM, Hochberg EP. Primary CNS lymphoma. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3(1):24-35.
9. Buhning U, Herrlinger U, Krings T, Thiex R, Weller M, Kuker W. MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology.* 2001;57(3):393-6.
10. Korfel A, Weller M, Martus P, Roth P, Klasen HA, Roeth A, et al. Prognostic impact of meningeal dissemination in primary CNS lymphoma (PCNSL): experience from the G-PCNSL-SG1 trial. *Ann Oncol.* 2012;23(9):2374-80.
11. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5034-43.
12. Kasenda B, Ferreri AJ, Marturano E, Forst D, Bromberg J, Ghesquieres H, et al. First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL)--a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1305-13.
13. Roth P, Martus P, Kiewe P, Mohle R, Klasen H, Rauch M, et al. Outcome of elderly patients with primary CNS lymphoma in the G-PCNSL-SG-1 trial. *Neurology.* 2012;79(9):890-6.
14. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol.* 2003;21(2):266-72.
15. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, Yahalom J, Berkey B, Curran W, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5711-5.
16. Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1036-47.

17. Panageas KS, Elkin EB, Ben-Porat L, Deangelis LM, Abrey LE. Patterns of treatment in older adults with primary central nervous system lymphoma. *Cancer*. 2007;110(6):1338-44.
18. Nelson DF. Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *J Neurooncol*. 1999;43(3):241-7.
19. Han CH, Batchelor TT. Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. *Cancer*. 2017;123(22):4314-24.
20. Kubuschok B, Held G, Pfreundschuh M. Management of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Cancer Treat Res*. 2015;165:271-88.
21. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009;374(9700):1512-20.
22. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):379-91.
23. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. 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*. 2016;3(5):e217-27.
24. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, La Rosée P, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(11):e510-e23.
25. Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, Minnema MC, Seute T, Durian M, et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):216-28.
26. Bromberg JEC, van der Meulen M, Doorduijn JK. The Role of Rituximab in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(8):78.
27. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(3):859-63.
28. Illerhaus G, Fritsch K, Egerer G, Lamprecht M, von Bubnoff N, Wolf H-H, et al. Sequential High Dose Immuno-Chemotherapy Followed by Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Patients with Untreated Primary Central Nervous System Lymphoma - a Multicentre Study by the Collaborative PCNSL Study Group Freiburg. *Blood*. 2012;120(21):302-.
29. Schorb E, Fox CP, Fritsch K, Isbell L, Neubauer A, Tzalavras A, et al. High-dose thiotepa-based chemotherapy with autologous stem cell support in elderly patients with primary central nervous system lymphoma: a European retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(8):1113-9.
30. Jahnke K, Korfel A, Martus P, Weller M, Herrlinger U, Schmittel A, et al. High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol*. 2005;16(3):445-9.

31. Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, Hottinger AF, Preusser M, Ruda R, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):e322-32.
32. Cobert J, Hochberg E, Woldenberg N, Hochberg F. Monotherapy with methotrexate for primary central nervous lymphoma has single agent activity in the absence of radiotherapy: a single institution cohort. *J Neurooncol.* 2010;98(3):385-93.
33. Farhi J, Laribi K, Orvain C, Hamel JF, Mercier M, Sutra Del Galy A, et al. Impact of front line relative dose intensity for methotrexate and comorbidities in immunocompetent elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Ann Hematol.* 2018;97(12):2391-401.
34. Omuro A, Chinot O, Taillandier L, Ghesquieres H, Soussain C, Delwail V, et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2015;2(6):e251-9.
35. Olivier G, Clavert A, Lacotte-Thierry L, Gardembas M, Escoffre-Barbe M, Brion A, et al. A phase 1 dose escalation study of idarubicin combined with methotrexate, vindesine, and prednisolone for untreated elderly patients with primary central nervous system lymphoma. The GOELAMS LCP 99 trial. *Am J Hematol.* 2014;89(11):1024-9.
36. Illerhaus G, Marks R, Muller F, Ihorst G, Feuerhake F, Deckert M, et al. High-dose methotrexate combined with procarbazine and CCNU for primary CNS lymphoma in the elderly: results of a prospective pilot and phase II study. *Ann Oncol.* 2009;20(2):319-25.
37. Houillier C, Ghesquière H, Chabrot C, Soussain C, Ahle G, Choquet S, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, vincristine and intensified cytarabine consolidation for primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in the elderly: a LOC network study. *J Neurooncol.* 2017;133(2):315-20.
38. Zhu JJ, Gerstner ER, Engler DA, Mrugala MM, Nugent W, Nierenberg K, et al. High-dose methotrexate for elderly patients with primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol.* 2009;11(2):211-5.
39. Hoang-Xuan K, Taillandier L, Chinot O, Soubeyran P, Bogdhan U, Hildebrand J, et al. Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: a multicenter phase II study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2726-31.
40. Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, Hau P, Bloehdorn J, Mohle R, et al. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). *Leukemia.* 2017;31(4):846-52.
41. Grommes C, Nayak L, Tun HW, Batchelor TT. Introduction of novel agents in the treatment of primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol.* 2019;21(3):306-13.

## 7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Melike Sümbül, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Sequentielle Gabe von Hochdosismethotrexat- und Hochdosiscytarabin-basierter Polychemotherapie bei älteren Patienten mit primärem ZNS-Lymphom / A sequential administration of high dose methotrexate (HDMTX) – and high dose cytarabin (HD AraC)-based chemotherapy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL)“ 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/innen 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.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/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 ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **8 Lebenslauf**

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

## 9 Danksagung

Mein Dank gilt meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. Agnieszka Korfel, die mich während der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt hat.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Sükran Sümbül und Hüseyin Sümbül sowie meiner Schwester Selin Sila Sümbül, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet und mich unermüdlich motiviert haben.

Schließlich möchte ich meiner kleinen Tochter Mila für ihre liebevolle Geduld mit Mama von ganzem Herzen danken.