

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt
Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie,
Campus Benjamin Franklin
der Charité Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Diagnostik und Therapie des vitreoretinalen Lymphoms (VRL) in der klinischen Routine: Daten
aus einem multizentrischen bundesweiten Register (PIOL-R)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Melina Bärbel Ulique
aus Rostock

Datum der Promotion: 26.06.2022

Ich widme diese Dissertation meinen Eltern.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	8
Abstrakt.....	9
Abstract.....	11
Einleitung.....	12
Definition	12
Epidemiologie	12
Histologie und Molekulargenetik	13
Klinische Präsentation	13
Diagnostik	14
Therapie und Prognose	17
Fragestellung.....	20
Methodik.....	21
Allgemeines Konzept	21
Einschluss-/Ausschlusskriterien für das PIOL-R	21
Studienablauf und Datenverwaltung	21
Statistische Auswertung	23
Ergebnisse.....	24
Patient*innen- und Krankheitscharakteristika	24
Erstlinientherapie des VRL	29
Unerwünschte Ereignisse unter der VRL-Erstlinientherapie	33
Rezidive, Progressionsfreies und Gesamtüberleben	34
Therapie nach Progress/Rezidiv	41
Fallbeschreibungen	41
Fall 1 – VRL als Rezidiv eines primären Hodenlymphoms	41
Fall 2 – VRL als Rezidiv eines systemischen B-Zell NHL	42
Diskussion.....	43
Vergleich mit bisher publizierten Daten	43
Limitationen	51
Antwort auf die Leitfrage	51
Ausblick	52
Literaturverzeichnis.....	53

Eidesstattliche Versicherung	61
Curriculum Vitae	62
Danksagung	63

Abkürzungsverzeichnis

AraC	Cytarabin
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (engl. autologous stem cell transplantation)
BBB	Blut-Hirn-Schranke (engl. blood brain barrier)
BRS	Blut-Retina-Schranke
cCT	Craniale Computertomographie
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (Therapieschema)
CR	Komplette Remission (engl. complete remission)
CT	Computertomographie
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (engl. diffuse large B-cell lymphoma)
ED	Erstdiagnose
G-PCNSL-SG	Deutsche Studiengruppe für Primäre ZNS-Lymphome
HD-MTX	Hochdosis-Methotrexat
HIV	Humane Immundefizienz-Virusinfektion
IL	Interleukin
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomographie
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OS	Gesamtüberleben (engl. overall survival)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (engl. progression free survival)
PIOL	Primäres intraokuläres Lymphom
PIOL-R	PIOL-Register
PPV	Pars plana Vitrektomie
PR	Partielle Remission
PZNSL	Primäres ZNS Lymphom
RPE	Retinales Pigmentepithel
VRL	Vitreoretinales Lymphom
WBRT	Ganzhirnbestrahlung (engl. whole brain radiation therapy)
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fundoskopische Aufnahmen bei VRL mit pathognomonischen multiplen, diffusen, weißlich-gelben subretinalen Infiltrationen (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Pleyer, Augenklinik Charité Virchow Klinikum)	15
Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben aller Patient*innen.....	35
Abbildung 3: Gesamtüberleben aller Patient*innen.....	36
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve PFS – in Abhängigkeit vom VRL-Typ	37
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve OS – in Abhängigkeit von VRL-Typen	37
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve Progressionsfreies Überleben – in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie	38
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben – in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie	39
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben – in Abhängigkeit von der Dauer bis Diagnosestellung	39
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben – in Abhängigkeit von Geschlecht	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patient*innen- und Krankheitscharakteristika.....	24
Tabelle 2: Therapie der Lymphomerkrankung in der Vorgeschichte.....	27
Tabelle 3: Diagnostik bei Erstdiagnose des VRL– Übersicht.....	28
Tabelle 4: Kreuztabelle Ort der Gewebeentnahme und VRL-Typen	29
Tabelle 5: Kreuztabelle Erstlinientherapie des VRL in Abhängigkeit vom VRL-Typ.....	29
Tabelle 6: Erstlinientherapie bei isoliertem VRL versus VRL mit simultanem PZNSL.....	30
Tabelle 7: Systemische VRL-Erstlinien-Chemotherapie.....	31
Tabelle 8: Remission unter Erstlinientherapie.....	33
Tabelle 9: Unerwünschte Ereignisse unter Erstlinientherapie des VRL.....	33
Tabelle 10: Kreuztabelle Lokalisation erster Progress/erstes Rezidiv in Abhängigkeit vom VRL-Typ.....	35
Tabelle 11: Studienübersicht und Gegenüberstellung.....	44

Abstrakt

Einleitung: Das vitreoretinale Lymphom (VRL) ist ein seltenes Malignom, das sich durch seine häufige Assoziation mit dem primären ZNS Lymphom (PZNSL) auszeichnet. Die vorliegende retrospektive Analyse stellt Ergebnisse aus einem multizentrischen, prospektiv angelegten Register (PIOL-R) vor. Ziel der Arbeit ist es, eine Übersicht über Diagnostik, Therapie und Prognose dieses Krankheitsbildes zu liefern.

Methodik: Für die vorliegende Analyse wurden Daten von Patient*innen aus 14 Zentren ausgewertet. Die Datenerhebung erfolgte mittels standardisierter Dokumentationsbögen. Es wurden immunkompetente Patient*innen mit histo- bzw. zytologisch gesicherter Lymphom-Diagnose eingeschlossen. Das Einverständnis aller Patient*innen lag vor.

Ergebnisse: 43 Patient*innen, 26 weiblich, medianes Alter bei Erstdiagnose von 68 Jahren, wurden von August 2008 bis Januar 2018 eingeschlossen. Die mediane Zeit von Beginn okulärer Symptome wie Visusminderung und Verschwommensehen bis Diagnosestellung betrug 6 Monate. Das mediane Follow-Up betrug 27 Monate. In 100% lag ein DLBCL vor. 37 (86%) Patient*innen zeigten bei Erstdiagnose ein okulär isoliertes VRL, bei 6 (14%) Patient*innen lag eine simultane ZNS-Beteiligung vor. In 2 Fällen wurde ein VRL als Rezidiv eines systemischen non-ZNS Lymphoms (primäres Hoden-Lymphom und systemisches DLBCL) diagnostiziert. Eine Spaltlampenuntersuchung wurde in 100%, eine PPV in 72,1% der Fälle durchgeführt. ZNS-Bildgebung erhielten nur 48,8% der Patient*innen. Das VRL wurde zu etwa gleichen Teilen mittels lokaler (32,6%), systemischer (39,5%) und kombiniert lokaler und systemischer (27,9%) Therapie behandelt. Die systemische Chemotherapie war am häufigsten HD-MTX-basiert (32,5%). Die medikamentöse okuläre Therapie wurde am häufigsten mittels Rituximab (39,5%) durchgeführt. Okuläre Radiatio erhielten 18,6%. Die unterschiedlichen Therapiemodalitäten hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf Outcome. Das mediane PFS aller Patient*innen betrug 10 Monate (95% 8-13 Monate), das mediane OS 27 Monate (95% KI 15-36 Monate). Beim isolierten VRL zeigte sich ein längeres OS (31 Monate vs. 29,5 Monate bei VRL+PZNSL). Statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des OS wurden in den Punkten Geschlecht sowie Zeit bis Diagnosestellung beobachtet. Rezidive traten in 52,6% okulär, 42,1% zerebral und in 5,3% in beiden Kompartimenten auf. Die Zweitlinientherapie wurde in 58,5% systemisch und in 23,5% kombiniert systemisch und okulär durchgeführt.

Schlussfolgerung: Die Diagnosestellung des VRL erfolgte trotz oft unspezifischer Symptomatik vergleichsweise zügig unter Einsatz etablierter Verfahren. Heterogene Therapiekonzepte

erschweren therapeutische Empfehlungen. Die Prognose bleibt ungünstig, Rezidive beschränken sich dabei auf das okuläre und ZNS-Kompartiment. Eine längere Nachbeobachtung und größere Kollektive, sowie prospektive Studien mit einheitlichen Therapieschemata sind notwendig, um das klinische Management des VRL zu verbessern. ZNS-Bildgebung sollte in allen Fällen durchgeführt werden, um eine ZNS-Beteiligung nicht zu übersehen.

Abstract

Introduction: Vitreoretinal lymphoma (VRL) is a rare malignancy commonly associated with primary CNS lymphoma (PCNSL). This retrospective analysis presents results from a multicentre, prospective register study (PIOL-R) with the goal to provide an overview of diagnosis, therapy and prognosis of VRL.

Methods: Patient data from 14 different centres was compiled using a standardized questionnaire. Only immunocompetent patients with histologically or cytologically diagnosed lymphoma were eligible. Written informed consent was obtained in all patients.

Results: 43 patients, 26 female, 68 years median age at time of VRL diagnosis, were included between August 2008 and January 2018. Median time from first occurrence of symptoms like visual loss and blurred vision to diagnosis of VRL was 6 months. Median follow-up time was 27 months. DLBCL was diagnosed in 100% of patients. At first diagnosis 37 (86%) patients had VRL with isolated ocular involvement and 6 (14%) patients showed CNS involvement. 2 cases of VRL as relapse of systemic non-CNS lymphoma (primary testicular lymphoma and systemic DLBCL) are presented. Vitrectomy was performed in most cases (72,1%), all patients received a slit lamp exam. CNS imaging was only performed in 48,8%. First line treatment consisted to almost equal parts of local (32,6%), systemic (39,5%) and combined local and systemic (27,9%) treatment. Systemic chemotherapy was mainly based on HD-MTX (32,5%), local ocular drug treatment mainly used rituximab (39,5%). Ocular radiation was used in 18,6%. Different types of therapy had no significant influence on the outcome. Median PFS of all patients was 10 months (95% CI 8-13 months), median OS was 27 months (95% CI 15-36 months). Isolated VRL had a longer OS (31 months vs. 29,5 months for VRL+PCNSL). Statistically significant differences regarding OS were reported for sex and time to first VRL diagnosis. Relapse was seen in the following compartments: ocular 52,6%, cerebral 42,1% and both 5,3%. Second line treatment was only systemic (58,5%) or combined with ocular treatment (23,5%).

Conclusion: Time from symptom presentation to VRL diagnosis was relatively short in spite of unspecific symptoms. Diagnosis was made using established procedures. The various therapies used to treat VRL limit clear therapeutical recommendations. Prognosis is unfavourable with relapses limited to ocular and cerebral compartment. A longer follow up period, larger patient collectives and well organised prospective studies with uniform treatment plans are needed for a better clinical management of VRL. CNS imaging should be performed on all patients to find possible CNS involvement.

Einleitung

Definition

Bei dem vitreoretinalen Lymphom (VRL) handelt es sich um eine seltene maligne, lymphatische Neoplasie des hinteren Augenabschnittes, insbesondere der Retina, des Nervus opticus und des Glaskörpers¹. Erstmals beschrieben Cooper und Riker 1951 das okuläre „reticulum cell sarcoma“^{2,3}. Die spätere Erkenntnis, dass die Neoplasie ihren Ursprung in Lymphozyten hatte^{1,2,4,5}, führte zur Änderung der ursprünglichen Bezeichnung. Nun lautet der geläufige Begriff „primäres intraokuläres Lymphom“ (PIOL)^{1,4,6-9}. Dieser Begriff umfasst allerdings ein recht breites Spektrum und beinhaltet neben der häufigsten Form des PIOL, dem VRL¹, auch das choroidale, iridiale und ziliäre Lymphom¹⁰. Die folgende Arbeit beschäftigt sich nur mit dem VRL.

Das VRL kann entweder isoliert okulär oder mit Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) auftreten, es wird als eine besondere Manifestation des primären ZNS-Lymphoms (PZNSL) verstanden¹ und daher auch als „okulozerebrales Lymphom“ bezeichnet¹¹. Das VRL kann als Rezidiv eines PZNSL bzw. eines anderen Lymphoms auftreten oder von einem ZNS-Rezidiv gefolgt sein^{1,4,10,12-14}. Bei 13-25% der PZNSL-Patient*innen liegt bei der Erstdiagnose ein simultaner okulärer Befall vor⁴.

Epidemiologie

Die genaue Prävalenz des VRL ist unbekannt, da es sich um eine sehr seltene Neoplasie handelt. Levasseur et al. ermittelten 2013 in einer retrospektiven kanadischen Studie über einen Zeitraum von 20 Jahren (1990-2010) eine steigende Inzidenz von 0,023/100.000 jährlich auf 0,048/100.000 jährlich¹⁵. Für VRL und PZNSL wird insbesondere bei Älteren eine steigende Inzidenz beobachtet, deren Ursache bisher unklar ist¹.

Bezüglich der Geschlechterverteilung sind publizierte Daten widersprüchlich. Mehreren Quellen zufolge erkranken Frauen doppelt so häufig an einem VRL^{2,4,16}. Es wurden jedoch auch höhere Anteile männlicher VRL-Patienten beschrieben^{1,12}. Das mediane Erkrankungsalter liegt im Bereich der fünften bis sechsten Lebensdekade^{5,17}, der jüngste beschriebene Patient erkrankte im Alter von 27 Jahren³.

Histologie und Molekulargenetik

In > 95% der Fälle^{2,18} handelt es sich bei dem VRL histologisch um ein diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (engl. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), gemäß der WHO-Lymphom-Klassifikation (2008)¹⁹. Das VRL-DLBCL exprimiert in der Regel cluster of differentiation 20 (CD20)¹⁸ und präsentiert sich histologisch mit hohem Zellgehalt, großen atypisch und unregelmäßig geformten lymphoiden Zellen^{20,21} sowie vielen nekrotischen Zellbestandteilen und reaktiven T-Zellen im Tumorgewebe^{4,22}. T-Zell-reiche B-Zell-Lymphome wurden bereits als eigene Entität mit eventuell besonderen klinische Merkmalen diskutiert²².

Zur Pathogenese des VRL ist wenig bekannt, möglicherweise spielen hier Zytokine eine Rolle. Das VRL befällt bevorzugt den Raum zwischen retinalem Pigmentepithel (RPE) und der Bruch-Membran^{1,4,23}, womöglich durch die Bindung von C-X-C chemokine receptor 5 (CXCR5) und CXCR4, die von VRL-Zellen exprimiert werden, an RPE-Chemokine^{1,24}. CXCR5 wird auch von Zellen des PZNL exprimiert²⁵. Die molekulargenetische Korrelation zwischen VRL und PZNSL zeigt sich in der gemeinsamen hohen Mutationsfrequenz im variablen Bereich der Immunglobulinschwerkettengene (heavy chain variable, VH), insbesondere VH3 und VH4²⁶.

T-Zell-Lymphome machen einen kleinen Anteil der VRL-Erkrankungen aus. Häufig haben Betroffene andere T-Zell-assoziierte Erkrankungen wie systemische T-Zell-Lymphome oder T-Zell-Leukämien in ihrer Vorgeschichte²⁷.

Der einzige bekannte Risikofaktor für das mit VRL vergesellschaftete PZNSL ist eine chronische Immunsuppression, z.B. im Rahmen einer HIV-Infektion oder iatrogen nach Organtransplantation²⁸.

Klinische Präsentation

VRL-Patient*innen können über unspezifische okuläre Symptome berichten; diese äußern sich als Visusminderung und Verschwommensehen, Mouches volantes und selten Schmerzen, als Ursache hierfür wird eine begleitende Entzündungsreaktion vermutet¹. Es kann zur Ablatio retinae, zu retinalen Infarkten oder Hämorrhagien und gelegentlich zum Makulaödem kommen¹⁰. Außerdem wurden Fälle von erhöhtem Augeninnendruck (Glaukom) durch Tumorzellen und Zelldebris im Schlemm-Kanal beschrieben²⁹. Auch asymptomatische Verläufe sind möglich. Bei ZNS-Beteiligung kann sich eine Vielzahl neurologischer Symptome in Abhängigkeit des betroffenen Arealen entwickeln: u.a. Wesensveränderung, Hemiparese, Krampfanfälle, Ataxie⁴.

Der okuläre Befund des VRL ähnelt, durch häufig ausgeprägte zelluläre Infiltration des Corpus vitreum, der idiopathischen Uveitis intermedia^{30,31,32,33} bzw. bei begleitender Inflammation des hinteren Augenabschnittes der Uveitis posterior^{1,10,16,17,32}. Dies wird auch als „Maskeradesyndrom“^{2,17,31,33} bezeichnet, da sich verschiedene Krankheitsbilder hinter der klinischen Manifestation des VRL verbergen können. An dieser Stelle soll auch das Aderhautlymphom (primäres bzw. sekundäres choroidales Lymphom) Erwähnung finden, denn es geht ähnlich wie das VRL zumeist mit einer schmerzlosen Visusverschlechterung einher und kann durch eine subretinale Infiltration des hinteren Augenabschnittes als Uveitis posterior imponieren^{34,35}. Jedoch ist, insbesondere beim niedrig malignen primären choroidalen Lymphom in der Regel der Glaskörper nicht beteiligt (bei dem aggressiven sekundären choroidalen Lymphom im Rahmen eines systemischen Lymphoms, wie DLBCL, Multiples Myelom u.a., wird eine Glaskörperinfiltration gelegentlich beschrieben)^{34,35}.

Das Problem liegt im häufigen Verkennen des VRL, nicht zuletzt aufgrund der Seltenheit und weitgehenden Unbekanntheit dieses Krankheitsbildes. Wird fälschlicherweise eine idiopathische Uveitis diagnostiziert und mit Glucocorticoiden therapiert, sind die malignen Lymphozyten histologisch nicht mehr nachweisbar und die VRL-Diagnosestellung verzögert sich^{8,30,36}. Die mediane Dauer bis zur Diagnosestellung des VRL kann bis zu 25 Monate betragen¹⁷. Das VRL sollte daher bei einer Uveitis differentialdiagnostisch immer bedacht werden. Um die Diagnosesicherung nicht zu erschweren, sollte eine Glucocorticoid-Therapie mindestens zwei Wochen vor Biopsie beendet werden^{4,13}.

Diagnostik

Die wichtigste Diagnostik für das VRL ist die Spaltlampenuntersuchung. Sie ist auch bei neu-diagnostizierten PZNSL-Patient*innen ohne okuläre Symptome indiziert, um ein möglicherweise begleitendes VRL frühzeitig zu erkennen³⁷.

Während der anteriore Augenabschnitt meist unauffällig ist, lässt sich im typischen Fall eine Vitritis mit Glaskörpertrübung feststellen, die die Einsicht des Fundus erschweren kann^{5,38}. Fundoskopisch zeigen sich beim VRL im klassischen Fall weißlich gelb-orangene, subretinale Läsionen (siehe Abbildung 1), die unifokal oder multipel verteilt auftreten können^{4,10}. Diese Läsionen ermöglichen eine bessere Abgrenzung zur Differentialdiagnose der idiopathischen Uveitis posterior¹⁷. Auch der atypische fundoskopische Befund einer vitelliformen Subretinopathie wurde in der Literatur beschrieben³⁹.

Das primäre bzw. sekundäre choroidale Lymphom, wenngleich noch seltener als das VRL, präsentiert sich ebenfalls in Form weiß-gelblicher choroidaler Infiltrationen, die typischerweise multifokal, ähnlich dem klinischen Befund bei Birdshot-Chorioretinopathie, auftreten³⁴.

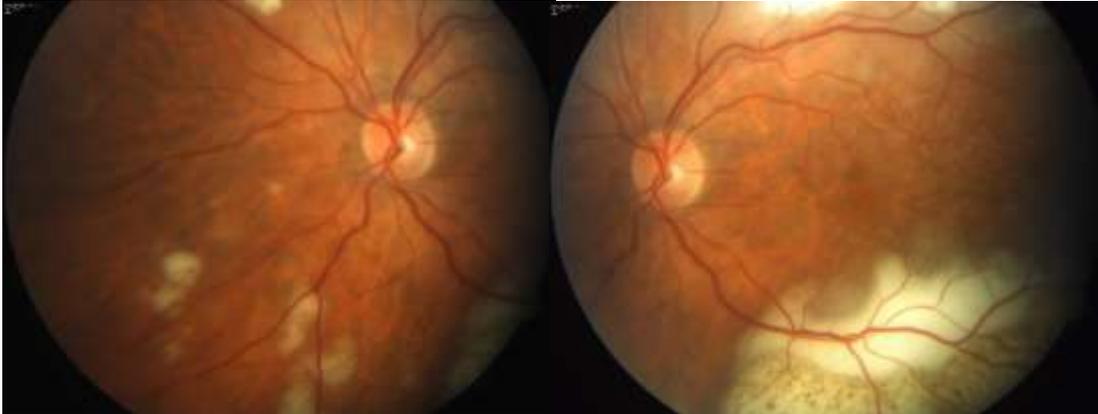


Abbildung 1: Fundoskopische Aufnahmen bei VRL mit pathognomonischen multiplen, diffusen, weißlich-gelben subretinalen Infiltrationen (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Pleyer, Augenklinik Charité Virchow Klinikum)

Obwohl die Spaltlampenuntersuchung unerlässlich für die VRL-Diagnostik ist, ist für die endgültige Diagnosestellung und Abgrenzung zu oben genannten Differentialdiagnosen eine histopathologische Sicherung notwendig, die in der Praxis aus dem am besten zugänglichen Gewebe erfolgt. Die Pars plana Vitrektomie (PPV) ist der Goldstandard zur Diagnosesicherung aus dem Auge¹. In auf die Erkrankung spezialisierten Zentren, wie z.B. in der Augenklinik der Charité Universitätsmedizin Berlin, wird dabei der Glaskörper über einen Zugang durch die ziliäre Pars plana entfernt. Es werden 1,5-2 ml unverdünnt zur zytologischen und immunhistochemischen Untersuchung entnommen, während der verbleibende Anteil des Glaskörpers verdünnt für die Durchflusszytometrie (Immunphänotypisierung⁶) und ggf. auch für die Polymerase Kettenreaktion (engl. polymerase chain reaction, PCR) verwendet wird³⁸. Die PPV ist nicht nur diagnostisch wertvoll, sondern hat auch einen therapeutischen Effekt, da der getrübe Glaskörper mitsamt Entzündungszellen entfernt wird. Dies hat häufig einen temporär positiven Effekt auf den Visus^{4,40}.

Für die Diagnostik aus der Glaskörperbiopsie ist ein schneller Transport essentiell, da die fragilen Lymphomzellen unfixiert nur circa 60 Minuten vital sind^{2,4,41}. Eine geeignete Fixation, beispielsweise mit HOPE (Herpesglutamicacid buffer mediated organic solvent protection effect), ermöglicht ein breiteres Zeitfenster für die folgenden Untersuchungen⁴. Für die immunhistochemische Untersuchung wird eine Giemsa- oder Papanicolaou-Färbung empfohlen⁴².

Alternativ zur PPV kann an spezialisierten Zentren Gewebe durch eine chorioretinale Biopsie (CB)⁴³ gewonnen werden, diese ist das diagnostische Mittel der Wahl, um die Differenzialdiagnose des choroidalen Lymphoms auszuschließen³⁴. Das durch CB gewonnene Material eignet sich besser zur immunhistochemischen Untersuchung⁷. Es wird allerdings nach CB häufiger über Komplikationen wie Katarakt, Phtisis bulbi, Ablatio retinae und Glaskörperblutungen berichtet⁴⁴.

Nur im Falle eines erblindeten und schmerzhaften Auges sollte zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken eine Enukleation in Erwägung gezogen werden⁴.

Weitere diagnostische Maßnahmen beim Verdacht auf ein VRL sind die Fundus Autofluoreszenz (FAF) und die Fluoreszenzangiographie (FA). Maligne B-Zellen haben die Fähigkeit zur Autofluoreszenz und mittels FAF und FA lassen sich pathognomonische, granuläre Hypofluoreszenzmuster darstellen. Sie zeigen Lymphom-infiltrierte, nekrotische Läsionen in der Retina an und werden als „Leopardenfleck“-Muster bezeichnet^{4,24}. In der optischen Kohärenztomografie (engl. optical coherence tomography – OCT) erscheinen dieselben Läsionen hyperreflektiv⁶.

Die Vorderkammerpunktion ist eine weitere komplikationsarme Diagnostik, die der Bestimmung von Interleukin 10 und 6 aus dem Vorderkammerwasser dient¹⁶. Aus den Interleukinen (IL) 10 und 6 wird der IL10/6-Quotient errechnet. Ein IL10/6-Wert > 1 weist auf ein VRL hin, da IL10 von malignen B-Zellen und IL6 von inflammatorischen Zellen sezerniert wird; so kann der Quotient der Unterscheidung zwischen VRL und Uveitis dienen^{10,16,42,45}. Es handelt sich um einen Screening-Test, der zur Wahrscheinlichkeitsbestimmung eines VRL genutzt werden kann. Alternativ zum IL10/6-Quotienten ist auch die alleinige Bestimmung von IL10 möglich. Ein möglicher Grenzwert wird in der Literatur bei 50 pg/ml genannt¹⁶. Es gilt jedoch zu beachten, dass das VRL vom Typ T-Zell-Lymphom keine stark erhöhten IL10-Werte aufweist und dieser Test daher nur zur Diagnostik der häufigeren B-Zell-Lymphome geeignet ist⁷.

Die Untersuchung des ZNS wird aufgrund der engen Beziehung des VRL zum PZNSL empfohlen^{1,4,8,37}. In der Bildgebung wird hier die Magnetresonanztomografie (MRT) der Computertomografie (CT) vorgezogen, da die MRT zur Darstellung von ZNS-Lymphomen sensitiver ist⁴. Im Falle einer ZNS-Beteiligung finden sich in typischen Fällen meist unifokale, in einem Drittel der Fälle jedoch auch multifokale, stark und relativ homogen

kontrastmittelanreichernde Läsionen^{4,6}. Relativ typisch ist der Befall der periventrikulären, subependymalen Region⁶.

Zusätzlich zur Bildgebung sollte eine Liquorpunktion durchgeführt werden, da bei 11-25% der VRL-Patient*innen ein Liquorbefall diagnostiziert werden kann^{6,8,37,44}.

Therapie und Prognose

Die Daten zur Therapie und Prognose sind aufgrund der Seltenheit des VRL limitiert und stammen überwiegend aus retrospektiven Analysen sowie wenigen kleinen einarmigen prospektiven Studien.

Die Prognose der VRL ist verglichen mit nodalen malignen Lymphomen ungünstig. Das mediane progressionsfreie Überleben (engl. progression free survival – PFS) wird mit 8-29 Monaten und das mediane Gesamtüberleben (engl. overall survival – OS) mit 31-60 Monaten angegeben⁴. Das isolierte VRL hat wahrscheinlich eine bessere Prognose^{13,46}: Sahoo et al. berichten hier ein medianes OS von 60 Monaten⁴ und bei Ma et al. wurde in einer Serie mit 19 Patient*innen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 68,8% bei isoliertem VRL beobachtet⁴⁷. Eine manifeste ZNS-Beteiligung wirkt sich prognostisch ungünstig aus¹³. Das mediane OS wurde hier mit ca. 3 Jahren berichtet⁴. Die Sterblichkeit an VRL wird, je nach Beobachtungszeit, zwischen 9 und 81% angegeben⁴.

Die Therapie des PZNSL, ob allein oder mit manifester ZNS-Beteiligung, wurde bisher nicht etabliert. In der Literatur findet sich eine gewisse Anzahl der Publikationen, die unterschiedliche Therapieansätze in meist sehr kleinen Kollektiven mit häufig auch sehr kurzen Beobachtungszeiten beschreiben.

Der erste Behandlungsansatz für VRL war die lokale Radiotherapie⁴⁸. Die lokale Radiatio der Bulbi mit Dosen von 35-40 Gray (Gy) bewirkt initial meist gutes Ansprechen^{1,48,49}. Allerdings kommt es danach in der Regel zu Rezidiven, die okulär oder im ZNS lokalisiert sind^{1,48}. Hinzu kommen, insbesondere bei älterer Bestrahlungstechnik, Nebenwirkungen wie trockene Augen, Katarakt und Radioretinopathie⁴⁸. Die lokale Radiatio wurde mit der Zeit weniger häufig eingesetzt. In jüngeren Studien mit moderneren Bestrahlungstechniken werden in sehr kleinen Serien günstigere Ergebnisse berichtet, mit langfristiger okulärer Kontrolle, geringen Rezidiv-Raten und weniger Nebenwirkungen^{9,50}.

Eine weitere Möglichkeit der lokalen, okulären Therapie stellt die intraokuläre Medikationsinstillation dar. So können Methotrexat (MTX), Cytarabin (AraC) oder der Anti-

CD20 Antikörper Rituximab intravitreal injiziert werden^{4,45,51}. Um Konzentrationsschwankungen zu vermeiden und therapeutische Spiegel über einen Zeitraum von bis zu einem Monat aufrecht zu erhalten, wurde bereits der Einsatz eines MTX-Microimplantats versucht, diese Behandlungsmethode hat sich allerdings noch nicht etabliert⁵². Intravitreal injiziertes MTX kann Keratitis hervorrufen⁴⁰. Rituximab und AraC sind möglicherweise nebenwirkungsärmer^{51,53,54}. Allerdings wirkt Rituximab gegen das häufige DLBCL, nicht jedoch gegen das seltener auftretende T-Zell-NHL, weshalb die genaue histopathologische Identifizierung des vorliegenden Falles von VRL so wichtig ist⁵⁴.

Wegen der engen Verbindung zum PZNSL werden beim VRL auch die beim PZNSL üblichen Therapiestrategien verwendet. Sowohl das VRL als auch das PZNSL befinden sich in Organen, die durch besondere Barrieren von dem systemischen Blutkreislauf und somit vor der systemischen Therapie geschützt werden: Die Blut-Retina-Schranke (BRS) – gebildet aus den tight junctions der retinalen Pigmentepithelzellen und der kapillären Endothelzellen - und die Blut-Hirn-Schranke (engl. blood brain barrier, BBB)^{1,6,13}. Wird für die Therapie des VRL eine systemische Therapie verwendet, ist daher auf die ZNS-/Retina-Gängigkeit zu achten; man orientiert sich dabei an Protokollen, die sich beim PZNSL als effektiv herausgestellt haben. Insbesondere das ZNS-gängige hochdosierte (HD) MTX (Dosen > 1,5 g/m²) gilt hier als Standard¹.

Ein Ansprechen von VRL auf HD-MTX, allein oder in Kombination mit anderen ZNS-gängigen Zytostatika, wird bei 50-80% der Patienten berichtet^{1,13,55,56,57}. HD-MTX wird hier in der Regel in einer Dosis von > 3 g/m² pro Zyklus verabreicht¹³. Ein Ansprechen des VRL ist auch auf andere, in der Therapie des PZNSL verwendete Zytostatika, wie hochdosierte AraC, Ifosfamid und Trofosfamid, berichtet worden^{1,3,18,53,58}. In einer prospektiven Serie von Jahnke et al. (2008) wurden 10 VRL-Patient*innen mit Ifosfamid oder Trofosfamid behandelt. In allen Fällen konnte ein Ansprechen auf die Therapie beobachtet werden – komplette Remission (engl. complete remission, CR) in neun Fällen, sowie partielle Remission (PR) in einem Fall. In sieben Fällen kam es jedoch zum Rezidiv (fünf okuläre und zwei ZNS-Rezidive); das mediane PFS betrug 18 Monate und das mediane OS 32 Monate⁵⁸.

Auch der Einsatz intrathekaler (i.th.) Chemotherapie beim VRL wurde beschrieben^{57,59,60}. Mason et al. (2003) berichteten über zwei Fälle von VRL als Rezidiv nach PZNSL, die u.a. eine i.th. Chemotherapie mit MTX und AraC erhielten und darunter eine CR erreichten, wobei in einem Fall ein PFS und OS von je über fünf Jahren erreicht werden konnte⁶⁰. In einer Single-Center-

Studie mit 11 Patient*innen beschrieben Soussain et al. (2009) den Einsatz von i.th. Chemotherapie mit MTX, AraC und Methylprednisolon in 10 Fällen, zweimal wöchentlich appliziert mittels Lumbalpunktion oder Ommaya-Reservoir, begleitend zur systemischen Erstlinienchemotherapie bei VRL; sechs Patient*innen wiesen bei Diagnosestellung eine ZNS-Beteiligung auf, in keinem Fall konnte durch die kombinierte systemische und i.th. Erstlinienchemotherapie eine anhaltende CR (> 2 Monate) erzielt werden, in einem Fall wurde jedoch eine PR erreicht⁵⁹.

Die Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (engl. autologous stem cell transplantation – ASCT) wird – in Analogie zu Therapie des PZNSL - bei Progress/Rezidiv eines VRL eingesetzt⁵⁹. Soussain et al. (2009) beschrieben den Einsatz von Hochdosischemotherapie mit Thiothepa, Busulfan und Cyclophosphamid in Kombination mit ASCT als Drittlinientherapie bei fünf Patient*innen mit isoliertem okulärem Rezidiv nach Zweitlinientherapie mit HD-MTX; es konnte in allen fünf Fällen eine CR erzielt werden, in zwei Fällen kam es nach je 6 Monaten zum Rezidiv (unilateral okulär), in drei Fällen konnte eine langfristige CR erzielt werden, d.h. je 26 Monate nach Diagnosestellung bzw. 15, 15 und 14 Monate nach ASCT⁵⁹.

Da dem ZNS-Befall bezüglich der Prognose die bestimmende Rolle zugeschrieben wird, sind bereits Versuche beschrieben, dieses Kompartiment möglichst frühzeitig prophylaktisch zu behandeln: Isobe et al. (2006) berichteten in einer multizentrischen Serie mit 15 VRL-Patient*innen mit isoliertem okulärem VRL von dem Einsatz prophylaktischer WBRT (engl. whole brain radiation therapy, Ganzhirnbestrahlung) in neun Fällen; zwei dieser neun Patient*innen zeigten im Verlauf ein Rezidiv mit ZNS-Beteiligung, während es in der Gruppe ohne prophylaktische WBRT in 1 von 4 Fällen zum ZNS-Rezidiv kam⁴⁹. Im Vergleich zu systemischer Chemotherapie ist bei WBRT ein höheres Risiko für ZNS-Toxizität, insbesondere späte Neurotoxizität zu beobachten^{1,46,49,50,55,61}.

Die einzelnen Therapieansätze – lokale Radiatio, lokale intravitreale Chemo-/Immuntherapie, systemische Chemotherapie (+ ASCT) +/- i.th. Chemotherapie, +/- WBRT – wurden getrennt eingesetzt oder miteinander kombiniert^{12,46,57,59,62,63}. Ein Vergleich der therapeutischen Optionen wurde in relativ kleinen retrospektiven Studien vorgenommen^{8,9,37,50}. Bei 83 Patient*innen mit isoliertem VRL berichteten Grimm et al. (2007) über ein medianes PFS von 29,6 Monaten und ein medianes OS von 58 Monaten, ohne einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der nur lokal versus systemisch chemotherapeutisch und/oder mittels WBRT behandelten Gruppe⁸. Zudem zeigte sich eine ähnliche Rezidivrate in den einzelnen Therapiegruppen: 56% der lokal

okulär Behandelten versus 60% der mit Chemotherapie/WBRT Behandelten entwickelten ein Rezidiv ($p = 0.8$), es zeigte sich zudem kein erhöhtes Risiko für ein zerebrales Rezidiv bei den rein okulär Behandelten ($p = 0.4$); die Rezidive waren insgesamt in 22 Fällen zerebral (47%), in 14 Fällen okulär (30%), in sieben Fällen okulär und zerebral (15%), sowie in vier Fällen systemisch (8%) lokalisiert⁸.

In einer weiteren retrospektiven Analyse mit 221 Patient*innen mit gleichzeitigem VRL und PZNSL von Grimm et al. (2008) zeigte sich bei Patient*innen, die eine systemische + lokale Therapie erhielten ein signifikant längeres PFS im Vergleich zu denen, die keine lokale Therapie erhielten: das mediane PFS betrug 19 vs. 15 Monate ($p = 0,01$), PFS war hier definiert als der Zeitraum von Diagnosestellung des VRL bis zum ersten Progress bzw. Tod³⁷.

Aus den in diesem Kapitel dargestellten Informationen lässt sich folgende Schlussfolgerung ziehen: Es handelt sich beim VRL um eine sehr seltene maligne Erkrankung mit schlechter Prognose, für die es heterogene Therapieempfehlungen und eine eingeschränkte Datenlage gibt. Die optimale Therapie ist daher nicht bekannt.

Fragestellung

Das Management des VRL in der klinischen Routine ist aufgrund der fehlenden Kenntnis über die Existenz dieses seltenen Krankheitsbildes und der mangelhaften Datenlage eine große Herausforderung für die Behandelnden. Eine frühe Diagnosestellung könnte einerseits das Entstehen irreversibler Defizite verhindern und andererseits dem Voranschreiten der Erkrankung im ZNS vorbeugen, was wiederum mit großer Wahrscheinlichkeit zu einer Prognoseverbesserung führen würde. Es ist daher wichtig, Ärzt*innen für das Krankheitsbild VRL zu sensibilisieren. Des Weiteren würde mehr Erkenntnis über die bisher angewandten Therapien und deren Effektivität möglicherweise erlauben, die Therapie des VRL zu optimieren.

Aufgrund der Rarität des VRL ist die Durchführung von klinischen Studien auf diesem Gebiet nicht einfach zu realisieren. Verfügbare Daten stammen aus Fallberichten, kleinen retrospektiven Analysen und sehr wenigen prospektiven Studien mit geringer Fallzahl. Das in Deutschland seit 2008 laufende PIOL-Register der *Deutschen Studiengruppe für Primäre ZNS- Lymphome (G-PCNSL-SG)*⁶⁴ bietet eine Möglichkeit, Daten zu Diagnosestellung, Therapie und Verlauf von möglichst vielen VRL-Patient*innen aus der klinischen Routine in Deutschland zu erfassen.

Diese Arbeit wertet Daten der letzten zehn Jahre aus dem PIOL-R aus, um einen möglichst umfassenden Überblick über die seltene Entität VRL zu generieren. Ziel dieser Untersuchung ist es damit, der Struktur einer klinischen Routine bei diesem Krankheitsbild nachzugehen.

Methodik

Allgemeines Konzept

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Daten zu Diagnostik und Behandlungspraxis des VRL in Deutschland. Dafür wurden die Daten einer prospektiven Registerstudie (Register für Primäre Intraokuläre Lymphome, PIOL-R) ausgewertet, die 2008 von der G-PCNSL-SG initiiert und deutschlandweit durchgeführt wird (Sponsor: Charité Universitätsmedizin Berlin). In der vorliegenden Arbeit werden verfügbare Daten mit dem Stand Januar 2018 ausgewertet.

Die Daten stammen aus 13 Kliniken bundesweit (sieben Universitätskliniken und sechs akademische Lehrkrankenhäuser), sowie einem ambulanten ophthalmologischen Zentrum.

Einschluss-/Ausschlusskriterien für das PIOL-R

Einschlusskriterien für das PIOL-R waren erwachsenes Alter (≥ 18 Jahre) und die Diagnose eines VRL durch eine ophthalmologische Untersuchung. Die Diagnose eines malignen Lymphoms musste histologisch oder zytologisch aus Lymphomgewebe, unabhängig von der Lokalisation (Auge, Liquor, Hirngewebe, usw.), gesichert sein.

Außerdem musste ein schriftliches Einverständnis der Patient*innen zum Einschluss in das Register sowie zur Weitergabe und Verarbeitung ihrer Daten vorliegen.

Ausschlusskriterium war eine chronische Immundefizienz zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, da für diese Patient*innen ein anderes Register existierte.

Studienablauf und Datenverwaltung

Zur Durchführung des PIOL-R lag ein Votum der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin vor. Potentielle Zentren wurden rekrutiert über;

- die Homepage der Charité Universitätsmedizin Berlin
- die Homepage der G-PCNSL-SG
- die Homepage und Veranstaltungen des Kompetenznetzes Maligne Lymphome

- die Homepage und Veranstaltungen der Deutschen Gesellschaft für Ophthalmologie

Der Einschluss erfolgte über einen standardisierten Anmeldebogen, der von dem einschließenden Zentrum auszufüllen und an die Studienzentrale der G-PCNSL-SG an der Charité Universitätsmedizin Berlin einzusenden war. Dort erfolgte eine Pseudonymisierung. Persönliche Daten der Patient*innen wurden in eine nur wenigen Personen aus der Studienzentrale der G-PCNSL-SG zugänglichen Liste eingetragen, die auch die Pseudonyme der jeweiligen Patient*in enthielt. Die Kenntnis der persönlichen Daten war notwendig um die Nachbeobachtung auch über längere Zeiträume zu ermöglichen.

Zur Erhebung der Daten wurde ein standardisierter Dokumentationsbogen verwendet. Dieser wurde nach Anmeldung der Patient*innen in der Studienzentrale den Behandlern zugeschickt, alternativ konnte der Dokumentationsbogen auch über o.g. Homepages heruntergeladen werden. Darin waren folgende Informationen zu dokumentieren:

- Stammdaten: Geburtsdatum, Alter, Alter bei Erstdiagnose des VRL, Alter bei Erstdiagnose der ersten malignen Lymphomkrankung und Geschlecht (entsprechend dem binären Geschlechtermodell mit den Optionen „männlich“ und „weiblich“, daher kann in dieser Arbeit leider keine Aussage zu sich nicht-binär identifizierenden Personen gemacht werden)
- Zeitpunkt der Erstdiagnose des VRL und ggf. anderer maligner Lymphome in der Vorgeschichte
- maligne Begleit- und Vorerkrankungen, wesentliche andere Vorerkrankungen
- ggf. Therapie der malignen Begleit- und Vorerkrankungen
- initiale Symptome und Symptombdauer bis Diagnosestellung des VRL
- histologischer Subtyp des Lymphoms
- durchgeführte Diagnostik und Art der Diagnosestellung des VRL
- Therapie des VRL: Art der Erstlinientherapie, Therapiedauer, Zyklusanzahl, Kombinationen und Dosis
- Ansprechen auf Erstlinientherapie
- Zeitpunkt und Lokalisation des ersten Rezidivs oder Progresses
- Art der Zweitlinientherapie, Therapiedauer, Zyklusanzahl, Kombinationen und Dosis
- Ansprechen auf Zweitlinientherapie
- Höhergradige (Grad 3-5) Toxizität der Therapie nach *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0* (CTC AE)

- letzter bekannter Status und ggf. Sterbedatum und Todesursache

Alle Daten wurden auf ihre Plausibilität überprüft und unplausible bzw. fehlende wesentliche Informationen wurden mittels Rückfrage der G-PCNSL-SG Studienzentrale bei den als Behandelnden Gemeldeten eruiert. Die Daten wurden pseudonymisiert in einer elektronischen Datenbank mittels *Microsoft Excel* verwaltet.

Initial wurden 52 Patient*innen für einen Einschluss in das Register erwogen, allerdings konnte in 9 Fällen das erforderliche Einverständnis nicht eingeholt werden. Zum Zeitpunkt dieser Auswertung konnten 43 Patient*innen erfolgreich in das PIOL-R eingeschlossen werden: 21 aus der Charité Universitätsmedizin Berlin und 22 aus 12 weiteren Institutionen.

Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde die Software *IBM SPSS Statistics Version 24* verwendet.

Die deskriptive Analyse der intervallskalierten Werte wie „Alter“, sowie der ordinal oder nominal skalierten Parameter wie „Typ des vitreoretinalen Lymphoms“ wurde detailliert mit Häufigkeiten, Median und entsprechendem 95% Konfidenzintervall, Spannweite und Standardabweichung berechnet.

Für den Vergleich von Mittelwerten verschiedener Fallgruppen dienten der T-Test (zwei Variablen) bzw. die einfaktorielle Varianzanalyse (mehr als zwei Variablen) für unabhängige und normalverteilte, parametrische Variablen, sowie der Mann-Whitney-U-Test (zwei Variablen) bzw. Kruskal-Wallis-Test (mehr als zwei Variablen) für unabhängige und nicht-normalverteilte, nicht-parametrische Variablen. Der Mittelwertvergleich bei abhängigen Variablen wurde mit dem gepaarten T-Test für normalverteilte und dem Wilcoxon Paarvergleichstest für nicht-normalverteilte Werte durchgeführt. Alle Parameter wurden zuvor einer Testung auf Normalverteilung unterzogen. Dafür wurde die optische Beurteilung des entsprechenden Histogramms verwendet. Die Zusammenhänge kategorialer Parameter wurden mittels Kreuztabelle festgestellt. Die Signifikanztestung erfolgte hierbei durch Verwendung des exakten Chi-Quadrat- beziehungsweise Fisher-Tests.

Für die Analyse von Zusammenhängen intervallskalierter, normalverteilter Parameter wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Der Kendalls-Tau-b-Korrelationskoeffizient diente der Korrelationsanalyse ordinalskalierter, normalverteilter Werte. Die nicht-normalverteilten Werte hingegen wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman auf

Zusammenhänge getestet. Dabei wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit durch zweiseitige Signifikanztestung bestimmt. Als Signifikanzniveau für alle statistischen Tests wurde $p \leq 0,05$ festgelegt.

Das Ansprechen wurde in komplette Remission (engl. complete remission – CR), partielle Remission (engl. partial remission – PR), stabile Krankheit (engl. stable disease, SD), progressive Krankheit (engl. progressive disease, PD) und Rezidiv eingeteilt. Die genaue Einteilung und Definition von CR, PR, SD und PD bzw. Rezidiv wurde lokal von den Behandelnden vorgenommen, ohne einheitliche Kriterien und ohne zentrale Überprüfung.

Mittels der Kaplan-Meier-Methode wurden die Wahrscheinlichkeiten für das Gesamtüberleben (Overall Survival – OS) und das Progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival – PFS) berechnet und dargestellt. Das PFS war dabei definiert als Zeitraum von der Erstdiagnose des VRL bis zum ersten durch radiologische Bildgebung, Spaltlampenuntersuchung oder Vitrektomie nachgewiesenen Progress bzw. Rezidiv. Kam es nicht zum Progress oder Rezidiv, wurde der Zeitraum bis zum Tod (jedweder Ursache) betrachtet. Außerdem wurde in der Analyse die Rezidiv-Lokalisation zur Unterscheidung zwischen okulärem PFS vs. gesamtem PFS berücksichtigt. Das OS war definiert als Zeitraum von der Erstdiagnose des VRL bis zum Todeseintritt. Im Fall des Nichteintretens der primären Endpunkte Progress/Rezidiv bzw. Tod zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups wurden die Daten zensiert.

Ergebnisse

Patient*innen- und Krankheitscharakteristika

Es wurden Daten von insgesamt 43 Patient*innen aus insgesamt 14 nationalen Zentren ausgewertet, die im Zeitraum von August 2008 bis Januar 2018 in das PIOL-R eingeschlossen wurden; ihre Charakteristika sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

	n	% (von n = 43)
Geschlecht		
- weiblich	26	60,5
- männlich	17	39,5

VRL-Typ (Anzahl)		
- isoliertes VRL bei ED:	37	86,0
- kein malignes Lymphom in der Vorgeschichte (de novo)	21	48,8
- malignes Lymphom in der Vorgeschichte:		
Rezidiv eines PZNSL/eines peripheren Lymphoms*	16	37,2
Zusammenhang ausgeschlossen/unklar	8/2	18,6 / 4,6
- VRL und PZNSL simultan bei ED	6	14,0
Uni-/Biokulärer Befall	23/20	53,5 / 46,5
Okuläre Symptomatik (Mehrfachnennung möglich)	35	81,4
- Visusminderung ohne Erblinden	28	65,1
- Verschwommenes Sehen	13	30,2
- Schmerzen oder Fremdkörpergefühl	8	18,6
- Erblinden	1	2,3
- Wahrnehmung von Lichtblitzen	1	2,3
Neurologische Symptome (Ataxie und/oder Aphasie, epileptische Anfälle, Kopfschmerz, Gangunsicherheit, Hemiplegie, Wesensveränderung)	5	11,6

Tabelle 1: Patient*innen- und Krankheitscharakteristika

*n=1 Hodenlymphom und n=1 systemisches Lymphom, in beiden Fällen wurde der Zusammenhang mit dem VRL molekulargenetisch bestätigt

Abkürzungen: n = Anzahl; o. = oder; VRL= vitreoretinales Lymphom; ED = Erstdiagnose; PZNSL= primäres Lymphom des zentralen Nervensystems

Das mediane Alter bei Erstdiagnose des VRL betrug 68 Jahre (Range = 41-89, Standardabweichung 12,6). Das mediane Alter bei Erstdiagnose eines vorangegangenen malignen Lymphoms bei Patient*innen mit VRL als Rezidiv (n = 9) betrug 60 Jahre (Range = 30-75, Standardabweichung 12,9). Von 6 Patient*innen (14,0%) mit simultanem VRL/PZNSL wurde in einem Fall (16,6%) nach der Diagnosestellung PZNSL (Hirnbiopsie und cCT) im Rahmen der Staging-Untersuchungen der okuläre Befall diagnostiziert und in zwei Fällen (33,3%) wurde nach der Diagnosestellung VRL (Vitrektomie) im Rahmen der Staging-Untersuchungen der ZNS-Befall nachgewiesen. Bei den übrigen 3 Patient*innen (50%) wurde bei Verdacht auf Vorliegen eines VRL aufgrund okulärer Symptomatik sowohl das okuläre als auch das zentralnervöse Kompartiment zeitgleich untersucht und so ein simultaner okulärer und zentralnervöser Befall diagnostiziert.

Okuläre Symptome wurden insgesamt bei 35 (81,4%) Patient*innen berichtet (davon 31 (88,6%) mit einem isolierten VRL und 4 (11,4%) mit simultanem VRL+PZNSL). Bei 7 (16,3%) Patient*innen fehlte die Angabe bzgl. der okulären Symptomatik. In einem Fall wurde bei einer

Patientin ohne okuläre Symptomatik bei der Nachsorge nach vorangegangenem PZNSL mittels Spaltlampenuntersuchung eine okuläre Beteiligung im Sinne eines VRL diagnostiziert.

Von den 35 Patient*innen, bei denen okuläre Symptome zur Diagnosestellung führten, fanden sich bei 3 Patient*innen (8,6%) simultan neurologische Symptome. ZNS-Diagnostik wurde bei all diesen 3 Patient*innen durchgeführt (1 Hirnbiopsie, 1 MRT + Hirnbiopsie, 1 PET-CT). Ein ZNS-Befall wurde dadurch bei allen 3 Patient*innen bestätigt. Neurologische Symptome zeigten also nur 3 von 6 Patient*innen (50%) mit simultanem VRL+PZNSL.

Die Zeit zwischen Erstauftreten von okulären Symptomen (ES) und ED des VRL betrug im Median 6 Monate (Range 0-92, Standardabweichung 19,2). Hier zeigte sich, dass die insgesamt 13 Patient*innen, deren okuläre Symptome zunächst fälschlicherweise zur Diagnose einer Uveitis führten, eine signifikant längere Zeit von ES bis ED des VRL hatten als die restliche Kohorte (n=30): im Median 10,5 Monate (Standardabweichung 28,4) versus im Median 4 Monate (Standardabweichung 6,6), $p = 0,001$.

Bei den 6 (14%) Patient*innen mit malignem non-PZNSL Lymphom in der Vorgeschichte, bei denen der Zusammenhang mit dem VRL ausgeschlossen oder unklar war, wurde in einem Fall mit einem Follikelzentrumslymphom des Duodenums 2013 und Erstdiagnose VRL 2015 molekulargenetisch der Zusammenhang mit dem VRL nicht bestätigt (unterschiedliche Klone) und in fünf Fällen (11,6%) gab es keine Informationen zu einem potentiellen Zusammenhang:

- Fall 1: primäres Hodenlymphom 2008, VRL 2008
- Fall 2: Kieferlymphom unklarer Histologie 1992, fragliches ZNS-Rezidiv 2010, VRL 2011
- Fall 3: DLBCL des Magens 2005, VRL 2011
- Fall 4: Systemisches Lymphom unklarer Histologie und Lokalisation 2004, VRL 2016
- Fall 5: Systemisches Lymphom unklarer Histologie und Lokalisation simultan mit VRL 2013

Eine maligne Vorerkrankung mit nicht-lymphatischer Histologie fand sich bei sechs (14%) Patient*innen: Onkozytom der Parotis (n=1), Basaliom (n=2), Meningeom (n=1), Nierenzell-Karzinom (n=1) und Prostata-Karzinom (n=1).

In Tabelle 2 sind Therapien aufgeführt, die bei den 16 Patient*innen mit einer Lymphomerkkrankung in der Vorgeschichte zur Therapie des vorausgehenden malignen Lymphoms verwendet wurden. Insgesamt beinhaltete die systemische Chemotherapie in 6 von 16

(37,5%) Fällen HD-MTX, in 4 Fällen (25%) das CHOP -Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin u. Prednisolon) und in 1 Fall (6,3%) das Schema der German Multicenter ALL (Akute lymphatische Leukämie) Study Group (GMALL-Schema). Bei vier (25%) Patient*innen war die Therapie des vorangegangenen Lymphoms unbekannt.

	n	%
Lymphomerkkrankung in der Vorgeschichte	16	37,2
Therapie bei VRL als Rezidiv eines PZNSL:	8	18,6
HDMTX-basierte systemische Chemotherapie	3	37,5
Systemische Chemotherapie nach CHOP-Schema	1	12,5
HDMTX-basierte systemische Chemotherapie und i.th. Chemotherapie	1	12,5
HDMTX-basierte systemische Chemotherapie und HD-ASCT	1	12,5
chirurgische Tumorexzision	1	12,5
Unbekannt	1	12,5
Therapie bei VRL als Rezidiv eines nicht okulären oder ZNS-Lymphoms:	2	4,7
Systemische Chemotherapie nach CHOP-Schema, Radiatio des Primarius und prophylaktische WBRT	1	50
Systemische Chemotherapie nach CHOP-Schema, Radiatio des Primarius und i.th. Chemotherapie	1	50
Therapie bei VRL mit non-ZNS-Lymphom in der Vorgeschichte (Zusammenhang unklar):	6	14,0
Systemische Chemotherapie nach CHOP-Schema	1	16,7
HD-MTX-basierte Chemotherapie und chirurgische Tumorexzision	1	16,7
Systemische Chemotherapie nach GMALL-Schema	1	16,7
unbekannt	3	50

Tabelle 2: Therapie der Lymphomerkkrankung in der Vorgeschichte

Abkürzungen: n = Anzahl; VRL= vitreoretinales Lymphom; PZNSL= primäres ZNS-Lymphom; HDMTX= Hochdosis-Methotrexat; CHOP = Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin u. Prednisolon; i.th. = intrathekal; HD-ASCT = Hochdosis-Chemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation; ZNS = zentrales Nervensystem; WBRT= engl. whole brain radiation therapy/ Ganzhirnbestrahlung; GMALL = German Multicenter ALL (Akute lymphatische Leukämie) Study Group

Diagnosestellung des VRL

Das Vorliegen eines malignen Lymphoms wurde bei allen Patient*innen histopathologisch oder zytologisch gesichert –aus okulären und/oder anderen Manifestationen. In 100 % der Fälle lag der

histologische Typ eines DLBCL vor. Bildgebende und/oder histopathologische ZNS-Diagnostik wurde in 32 Fällen (74,4%) durchgeführt. Die Details aller angewendeten diagnostischen Verfahren bei ED des VRL sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Der Ort der zur histologischen Sicherung führenden Gewebeentnahme ist in Tabelle 4 nach VRL-Typ eingeteilt.

	n	% (von n=43)
Ort der Gewebeentnahme für Histopathologie mit positivem Lymphomnachweis (Mehrfachnennung möglich):		
Pars plana Vitrektomie	31	72,1
Hirnbiopsie	11	25,6
Enukleation	4	9,3
Vorderkammerpunktat	3	7
Chorioretinale Biopsie	1	2,3
Knochenmarkpunktion	1	2,3
Sonstige Diagnostik:		
Spaltlampenuntersuchung:	43	100
- Befund: Glaskörpertrübung und/oder Entzündungszeichen und/oder positives Tyndall-Phänomen und/oder VRL in loco	30	69,8
- Befund nicht vorliegend	13	30,2
Serum-LDH:	6	14
- Erhöht	3	7
- Normal	3	7
Vorderkammerpunktat mit Bestimmung des IL-10/6-Quotienten:	11	25,6
- IL-10/6-Quotienten erhöht (>1)	11	25,6
Liquorpunktion:	23	53,5
- kein pathologischer Befund	19	44,2
- leichte Pleozytose (ohne Lymphomzellen)	4	9,3
ZNS-Bildgebung:	21	48,8
- cMRT	19	44,2
- cCT	1	2,3
- PET-CT	1	2,3

Tabelle 3: Diagnostik bei Erstdiagnose des VRL– Übersicht
(Mehrfachnennungen möglich)

Abkürzungen: n = Anzahl; VRL = vitreoretinales Lymphom, LDH = Laktatdehydrogenase, IL = Interleukin, cMRT = craniale Magnetresonanztomographie, cCT = craniale Computertomographie

		VRL isoliert (n=21) (%)	VRL und PZNSL simultan (n=6) (%)	VRL mit voran- gegangenem systemischem Lymphom (n=6) (%)	VRL als Rezidiv eines PZNSL (n=8) (%)	VRL als Rezidiv eines systemischen Lymphoms (n=2) (%)	Gewebe- Entnahme Gesamt (%)
Gewebe- Entnahme	Auge	21 (48,8)	5 (10,6)	4 (9,3)	6 (14,0)	2 (4,6)	38 (88,4)
	Gehirn	0 (0)	3 (6,9)	2 (4,6)	6 (14,0)	0 (0)	11 (25,6)

Tabelle 4: Kreuztabelle Ort der Gewebeentnahme und VRL-Typen (% von n=43)

(Mehrfachnennungen möglich)

Abkürzungen: n = Anzahl; VRL = vitreoretinales Lymphom; PZNSL = primäres Lymphom des zentralen Nervensystems

Erstlinientherapie des VRL

In der Erstlinientherapie des VRL erhielten:

- 17 (39,5%) der Patienten nur eine systemische Therapie
- 14 (32,6%) eine rein lokale okuläre Therapie,
- 12 (27,9%) eine kombinierte lokale und systemische Therapie.

Tabelle 5 zeigt die Erstlinientherapie des VRL in Abhängigkeit vom VRL-Typ.

	Nur okuläre Therapie (n=14) (%)	okulär + systemisch (n=12) (%)	Nur systemische Therapie (n=17) (%)	Gesamt (%)
VRL isoliert bei ED	14 (37,8)	9 (24,3)	14 (37,8)	37 (100)
VRL + PZNSL simultan	0 (0)	3 (50)	3 (50)	6 (100)

Tabelle 5: Kreuztabelle Erstlinientherapie des VRL in Abhängigkeit vom VRL-Typ

Abkürzungen: n = Anzahl; VRL = vitreoretinales Lymphom; PZNSL = primäres Lymphom des zentralen Nervensystems; ED = Erstdiagnose

Tabelle 6 zeigt die Einzelheiten der verwendeten Therapiemodalitäten bei isoliertem VRL und bei VRL mit simultanem PZNSL.

	n	%
Patient*innen mit isoliertem VRL:	37	86,0
Lokale okuläre Therapie	23	53,5
- Rituximab intravitreal	15	34,9
- Radiatio	8	18,6
- MTX intravitreal	4	9,3
- Bevacizumab intravitreal	1	2,3
- Ranibizumab intravitreal	1	2,3
Systemische Chemotherapie	23	53,5
- HD-MTX basiert	10	23,2
- HD-AraC basiert	6	14
- Ifosfamid basiert	6	14
- Trofosfamid	2	4,6
- CHOP	1	2,3
- GMALL-Schema	1	2,3
- Andere (Procarbazin, Thiotepa, Topotheacan, Trofosfamid)	3	7
Rituximab systemisch ((kombiniert / Monotherapie)	24 / 1	55,8 / 2,3
Andere:		
- HD-Chemotherapie und ASCT	6	14
- Intrathekale Tripletherapie (MTX, AraC, Cortison)	1	2,3
Patient*innen mit VRL + PZNSL simultan:	6	11,6
Systemische Chemotherapie	6	11,6
- HD-MTX basiert	4	9,3
- HD-AraC basiert	2	4,6
Rituximab systemisch (kombiniert / Monotherapie)	3 / 1	7 / 2,3
WBRT	1	2,3
Lokale okuläre Therapie:	3	7
- Rituximab intravitreal	2	4,6
- unbekannt	1	2,3
Andere:		
- HD-Chemotherapie mit ASCT	2	4,6
- Chirurgische Tumorexzision ZNS	2	4,6
- Intrathekale Tripletherapie (MTX, AraC, Cortison)	1	2,3

Tabelle 6: Erstlinientherapie bei isoliertem VRL versus VRL mit simultanem PZNSL

(Mehrfachnennungen möglich)

Abkürzungen: n = Anzahl; VRL = vitreoretinales Lymphom; (HD-)MTX = (Hochdosis)-Methotrexat; (HD)-AraC = (Hochdosis)-Cytarabin; CHOP = Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin u. Prednisolon; GMALL = German Multicenter ALL (Akute lymphatische Leukämie) Study Group; ASCT = allogene Stammzelltransplantation; PZNSL = primäres Lymphom des zentralen Nervensystems; WBRT = whole brain radiation therapy; ZNS = zentrales Nervensystem

Die mediane Dosis für intravitreales MTX betrug 0,4 mg/Zyklus, für Rituximab 1 mg/Zyklus. Die mediane Behandlungsdauer für die intravitreale Chemotherapie betrug 3 Monate (Standardabweichung 3,1), mit 5 MTX-Injektionen (Standardabweichung 5,9) und 6 Rituximab-Injektionen (Standardabweichung 2,9) im Median.

Die mediane Strahlendosis bei okulärer Radiatio betrug 39,6 Gy (Standardabweichung 3,5), die mediane Behandlungsdauer 1 Monat. In 3 von 4 Fällen wurde die Bestrahlung einseitig, in einem Fall beidseitig durchgeführt. Bei den 4 übrigen Patient*innen, die eine okuläre Radiatio erhielten, ist unbekannt, ob sie ein- oder beidseitig bestrahlt wurden.

Die Strahlendosis in einem Fall von WBRT betrug 30 Gy bei einer Therapiedauer von 1 Monat. Die systemische Chemotherapie, die insgesamt 29 (67,4%) Patient*innen erhielten, war sehr heterogen. Die genauen Chemotherapeutika sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Bei zwei (6,9%) der 29 systemisch behandelten Patient*innen war die genaue Therapie unbekannt.

Tabelle 7 lässt sich entnehmen, welche Chemotherapeutika in Monotherapie bzw. in Kombination zur VRL-Therapie angewendet wurden.

Monotherapie:	n= 5	100%
Trofosfamid	2	40%
Rituximab	2	40%
Ifosfamid	1	20%
Kombinationstherapie:	n= 22	100%
HD-MTX-basiert:	14	63,6%
HD-MTX + Ifosfamid + Rituximab (+ Procarbazin)	8	22,7%
HD-MTX + Rituximab	2	9,1%
HD-MTX + Ifosfamid	1	4,5%
HD-MTX + Ifosfamid + Rituximab + Thiohepa	1	4,5%
HD-MTX + Rituximab + HD-AraC	1	4,5%
HD-MTX + Ifosfamid + HD-AraC + Rituximab + Etoposid + Vincristin + Dexamethason (GMALL)	1	4,5%

Nicht-HD-MTX-basiert:	14	63,6%
Ifosfamid + Rituximab	5	22,7%
Rituximab + HD-AraC + Thiotepa	5	22,7%
Topotecan + Trofosfamid	1	4,5%
Rituximab + HD-AraC	1	4,5%
Rituximab + CHOP	1	4,5%
Rituximab + Thiotepa	1	4,5%

Tabelle 7: Systemische VRL-Erstlinien-Chemotherapie

(Mehrfachnennungen möglich)

Abkürzungen: n = Anzahl; HD-MTX = Hochdosis-Methotrexat; AraC = Cytarabin; GMALL = German Multicenter ALL (Akute lymphatische Leukämie) Study Group; CHOP = Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin u. Prednisolon

Eine HD-ASCT wurde bei 8 (18,6%) der insgesamt 43 Patient*innen in der Erstlinientherapie durchgeführt, siehe Tabelle 5. Das am häufigsten verwendete Hochdosisprotokoll war die Kombinationstherapie von BCNU und Thiotepa (5 von 8), gefolgt von Busulfan+Thiotepa+Cyclophosphamid (1 von 8). In den verbleibenden 2 Fällen war die genaue Hochdosischemotherapie vor ASCT nicht bekannt.

Die mediane Behandlungsdauer für die systemische Chemotherapie betrug 3 Monate (Standardabweichung 1,2), mit 5 Zyklen im Median (Standardabweichung 1,3). Die mediane Behandlungsdosis für MTX betrug 4000 mg/m²/Zyklus (Standardabweichung 783,3), für Rituximab 375 mg/m²/Zyklus (Standardabweichung 36,1), für Ifosfamid 800 mg/m²/Zyklus (Standardabweichung 361,5), für Trofosfamid 150 mg/m²/Zyklus (Standardabweichung 0,0) und für AraC 3000 mg/m²/Zyklus (Standardabweichung 383,7).

Ansprechen auf die Erstlinientherapie

Insgesamt konnte bei 19 (44,2%) Patient*innen nach Erstlinientherapie eine CR erreicht werden, in 12 (27,9%) Fällen wurde eine PR erreicht. In einem (2,3%) Fall wurde nach Erstlinientherapie eine SD beobachtet, in sieben (16,3%) Fällen kam es zum Progress. In fünf (11,6%) Fällen war das Ansprechen auf Erstlinientherapie unbekannt. Die Remissionen – CR oder PR – in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie, getrennt für Patient*innen mit isoliertem VRL vs. VRL mit simultanem PZNSL, lassen sich der Tabelle 8 entnehmen.

	Nur okuläre Therapie (n=14) (%)	okulär + systemisch (n=12) (%)	Nur systemische Therapie (n=17) (%)	Gesamt
VRL isoliert n=37 (%)	8 (57,1) CR; 4 (28,6) PR	4 (33,3) CR; 4 (33,3) PR	7 (41,1) CR; 4 (23,5) PR	19 (51,3) CR; 12 (32,4) PR
VRL + PZNSL simultan n=6 (%)	- -	- 2 (16,6) PR	4 (23,5) CR -	4 (66,6) CR; 2 (33,3) PR
Gesamt n=43 (%)	8 (57,2) CR; 4 (28,6) PR	4 (33,3) CR; 6 (50) PR	11 (64,6) CR; 4 (23,5) PR	23 (53,5) CR; 14 (32,5) PR

Tabelle 8: Remission unter Erstlinientherapie

Abkürzungen: n = Anzahl; VRL = vitreoretinales Lymphom; CR = engl. complete remission (komplette Remission); PR = engl. partial remission (partielle Remission)

Unerwünschte Ereignisse unter der VRL-Erstlinientherapie

Daten über unerwünschte Ereignisse unter der VRL-Therapie lagen bei 28 von 43 (65,1%) Patient*innen vor. Nach lokaler Therapie kam es in 7 von 28 (25%) Fällen, nach systemischer Therapie in 13 von 28 (46,4%) und nach kombinierter Therapie in 8 (28,6%) Fällen zu toxischen Nebenwirkungen. Die berichteten schwerwiegenden (\geq CTC G3) unerwünschten Ereignisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Unerwünschte Ereignisse	Anzahl	% (von 28)
Nach systemischer Therapie		
Neutropene Sepsis	6	21,4
Non-febrile Infektion in der Neutropenie	5	17,6
Mukositis (Stomatitis und/oder Colitis)	5	17,6
Übelkeit/Erbrechen	3	3,6
Fieber in der Neutropenie	3	10,7
Panzytopenie	2	7,1
Reduzierter mentaler Status	2	7,1
Thrombozytopenie	1	3,6
Leukenzephalopathie	1	3,6
Angina pectoris und Vorhofflimmern	1	3,6
Nach lokaler okulärer Therapie		
Katarakt nach Radiatio	3	10,7
Trockenheit der Augen nach Radiatio	1	3,6
Kapsel fibrose nach Radiatio	1	3,6

Phtisis bulbi nach Radiatio	1	3,6
Glaukom	1	3,6

Tabelle 9: Unerwünschte Ereignisse unter Erstlinientherapie des VRL
(Angaben für 28 Patient*innen vorhanden, Mehrfachnennungen möglich)

Darüber hinaus wurde unter HD-MTX-Therapie bei 3 von 12 (25%) Fällen ein akutes Nierenversagen unbekanntes Grades berichtet. Außerdem wurde bei 1 von 12 (8,3%) mit HD-MTX behandelten Patient*innen ein Anstieg der Transaminasen berichtet, der zum Therapieabbruch führte. Bei den 8 in der Erstlinientherapie mit HD-ASCT behandelten Patient*innen wurde in 5 (62,5%) Fällen über eine Sepsis in Neutropenie bzw. eine schwere febrile Infektion berichtet.

Insgesamt 4 (9,3%) Patient*innen verstarben während der VRL-Therapie, alle an den Folgen einer schwerwiegenden Infektion in der Neutropenie.

Rezidive, Progressionsfreies und Gesamtüberleben

Die mediane Follow-Up Zeit ab ED des VRL betrug 27 Monate (Standardabweichung 28,9).

Neunzehn (44,2%) Patient*innen erlitten im Verlauf einen Progress oder ein Rezidiv des VRL: 16 von 37 Patienten (43,2%) mit einem initial isolierten VRL und 3 von 6 (50%) mit simultanem VRL + PZNSL. Die Lokalisation der Rezidive in Abhängigkeit von dem initialen VRL-Typ ist in Tabelle 10 dargestellt.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Rezidiv-Lokalisation und der Art der Erstlinientherapie nachgewiesen werden ($p = 0,367$). In der Gruppe isoliertes VRL ($n = 16$) fand sich ein Rezidiv bei 4 Patient*innen (25 %), die zuvor nur lokal okuläre Therapie erhalten hatten, bei 6 (37,5 %), die nur systemisch und bei 6 (37,5 %), die kombiniert okulär und systemisch behandelt worden waren. Bei Patient*innen mit VRL+PZSNL, die ein Rezidiv erlitten ($n = 3$) waren zuvor 2 (66,7 %) nur systemisch und 1 Patient*in (33,3 %) kombiniert behandelt worden.

Rezidivlokalisierung	Isoliertes VRL n=16 (%)	VRL + PZNSL n=3 (%)	Gesamt n=19 (%)
Zerebral	7 (43,7)	1 (33,3)	8 (42,1)
Okulär	8 (50)	2 (66,7)	10 (52,6)
Zerebral + okulär	1 (6,3)	0 (0)	1 (5,3)

Tabelle 10: Kreuztabelle Lokalisation erster Progress/erstes Rezidiv in Abhängigkeit vom VRL-Typ
Abkürzungen: n = Anzahl; VRL = vitreoretinales Lymphom; PZNSL = primäres Lymphom des zentralen Nervensystems

Das PFS aller Patient*innen betrug im Median 10 Monate (Standardabweichung 26,9; 95% Konfidenzintervall (KI) 8-13 Monate), siehe Abbildung 2. Das OS betrug im Median 27 Monate (Standardabweichung 29,3; 95% KI 15-36 Monate), s. Abbildung 3.

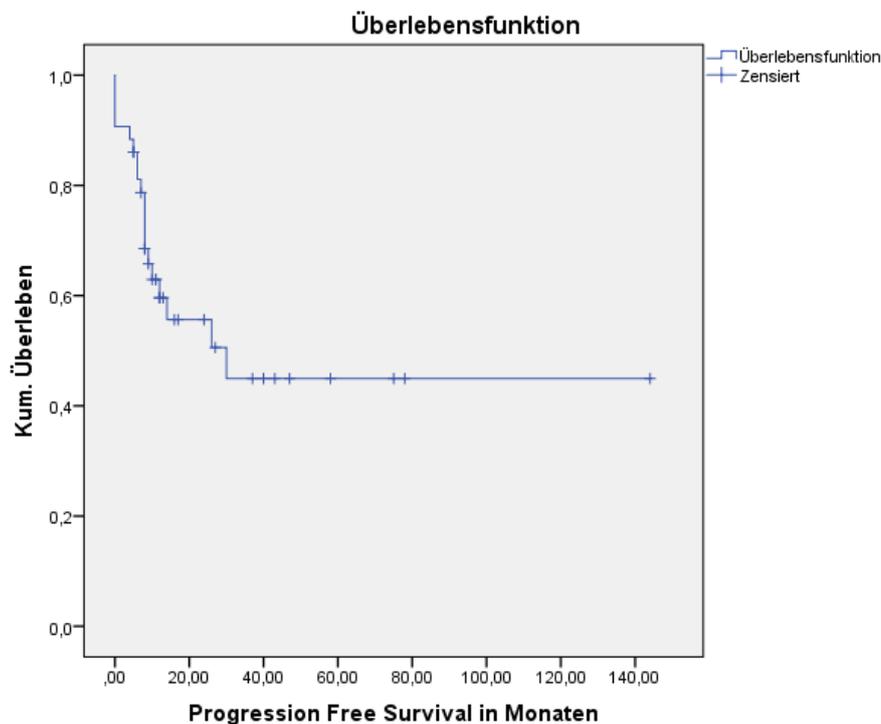


Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben aller Patient*innen; n = 43
Abkürzungen: n = Anzahl

Das mediane PFS von Patient*innen mit initial isoliertem VRL betrug 10 Monate (Standardabweichung 19,2; 95% KI 8-17 Monate), das der Patient*innen mit initialem VRL + PZNSL ebenfalls 10 Monate (Standardabweichung 29,1; 95% KI 5-61 Monate), siehe Abbildung

4 ($p = 0,847$). Patient*innen mit einem malignen Lymphom in der Vorgeschichte hatten ein medianes PFS von 9,5 Monaten (Standardabweichung 43,3; 95% KI 2,5-40 Monate): 5,5 Monate (Standardabweichung 7,8; 95% KI 5,5-5,5 Monate) für VRL als Rezidiv eines systemischen non-ZNS Lymphoms, 10,5 Monate (Standardabweichung 47,8; 95% KI 5-30 Monate) für VRL als Rezidiv eines PZNSL.

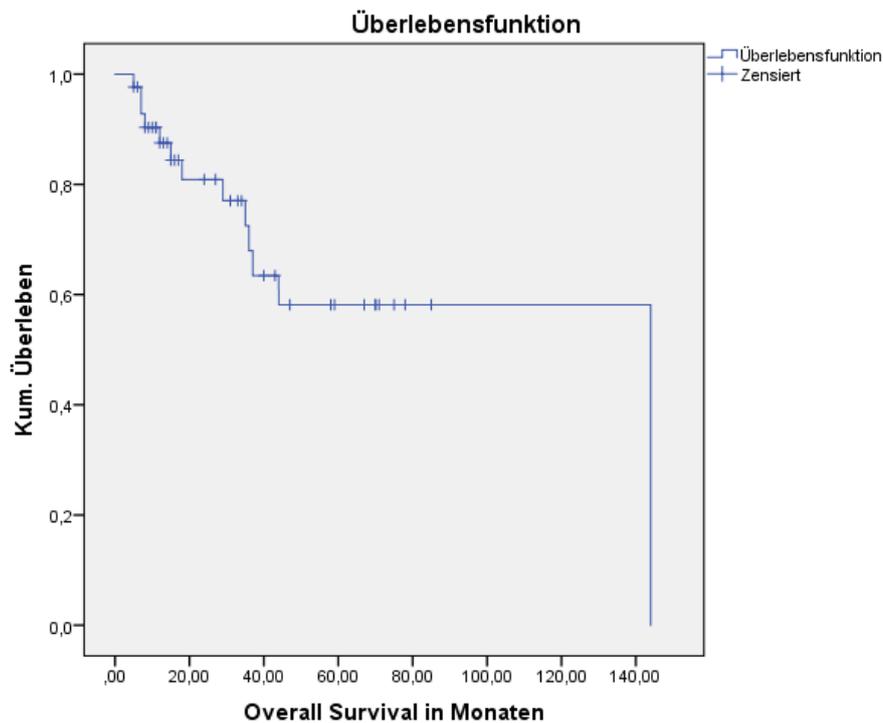


Abbildung 3: Gesamtüberleben aller Patient*innen; n = 43
Abkürzungen: n = Anzahl

Das mediane OS von Patient*innen mit initial isoliertem VRL betrug 31 Monate (Standardabweichung 25,2; 95% KI 15-43 Monate), das der Patient*innen mit initialem VRL+PZNSL 29,5 Monate (Standardabweichung 31,9; 95% KI 6,5-72,5 Monate), siehe Abbildung 5 ($p = 0,876$). Patient*innen mit einem malignen Lymphom in der Vorgeschichte hatten ein medianes OS von 21,5 Monaten (Standardabweichung 40,9; 95% KI 4,5-63 Monate): 20 Monate (Standardabweichung 12,7; 95% KI 11-29 Monate) für das VRL als Rezidiv eines systemischen non-ZNS Lymphoms, 24,5 Monate (Standardabweichung 45,4; 95% KI -1-75 Monate) für das VRL als Rezidiv eines PZNSL.

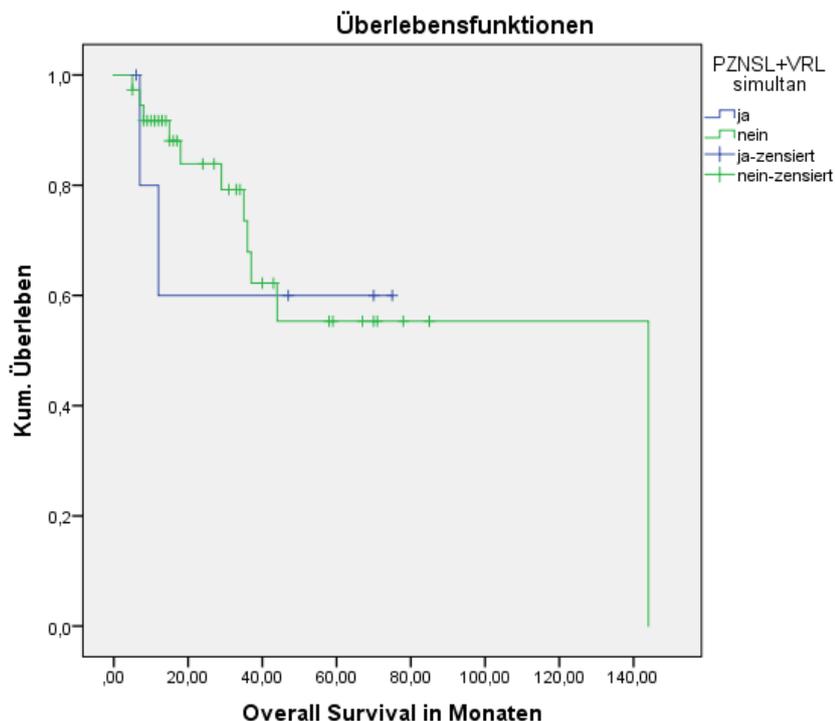


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve OS – in Abhängigkeit von VRL-Typen
 PZNSL und VRL simultan n = 6; PZNSL und VRL nicht simultan n = 37
 Abkürzungen: n = Anzahl, OS = Gesamtüberleben (engl. overall survival); PZNSL = primäres Lymphom des zentralen Nervensystems; VRL = Vitreoretinales Lymphom

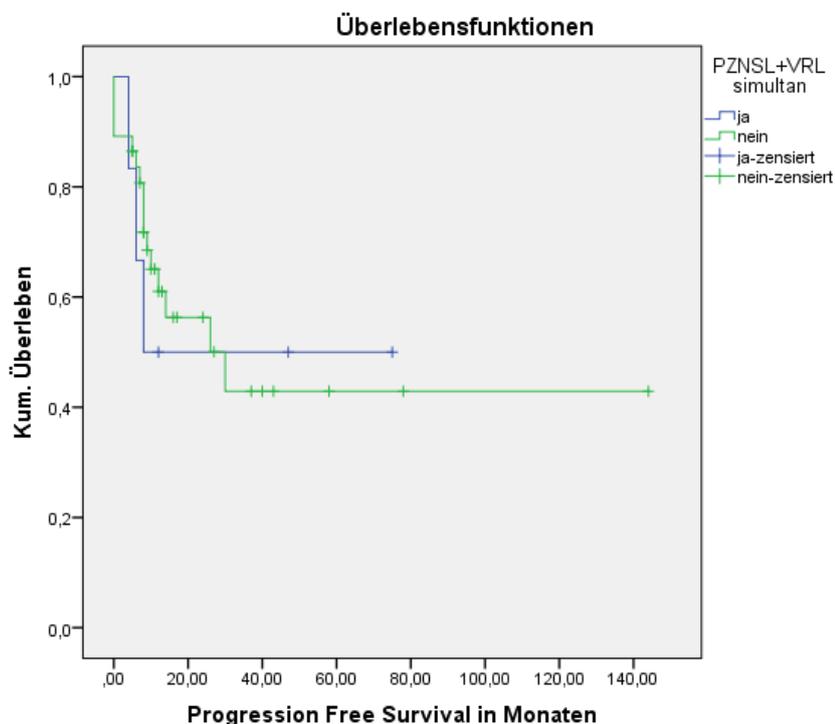


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve PFS – in Abhängigkeit vom VRL-Typ
 PZNSL und VRL simultan n = 6; PZNSL und VRL nicht simultan n = 37
 Abkürzungen: n = Anzahl; PFS = Progressionsfreies Überleben (engl. progression free survival); PZNSL = primäres Lymphom des zentralen Nervensystems; VRL = Vitreoretinales Lymphom

Das mittlere PFS in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie betrug 33,7 Monate (Standardabweichung 39,6; 95% KI 53-133 Monate) bei nur lokal okular behandelten Patient*innen, 11 Monate (Standardabweichung 10,8; 95% KI 13-34,5 Monate) bei nur systemisch behandelten Patient*innen und 17 Monate (Standardabweichung 18,9; 95% KI 14-43 Monate) bei Patient*innen, die kombiniert lokal und systemisch behandelt wurden, siehe Abbildung 6 (p = 0,179).

Das mittlere OS in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie betrug 40 Monate (95% KI 43-140 Monate) bei nur lokal okular behandelten Patient*innen, 34,5 Monate (95% KI 46-81 Monate) bei nur systemisch behandelten Patient*innen und 26 Monate (95% KI 26,5-60,5 Monate) bei Patient*innen, die kombiniert lokal und systemisch behandelt wurden, siehe Abbildung 7 (p = 0,514).

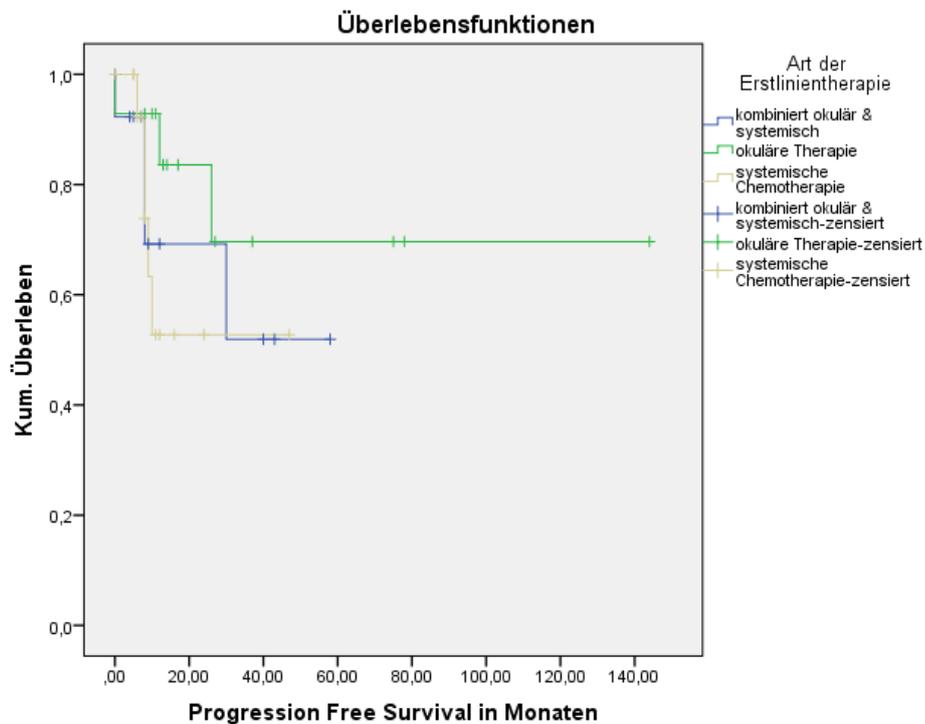


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve Progressionsfreies Überleben – in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie
 Kombiniert okular & systemisch n = 12; Okuläre Therapie n = 13; Systemische Chemotherapie n = 18
 Abkürzungen: n = Anzahl

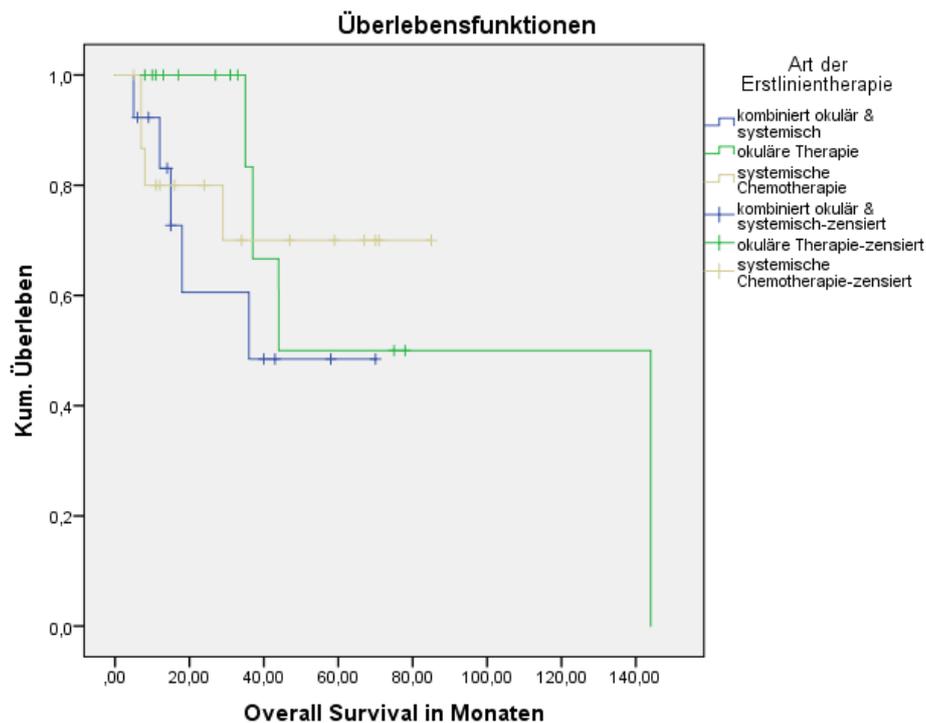


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben – in Abhängigkeit von der Erstlinientherapie. Kombiniert okulär & systemisch n = 12; Okuläre Therapie n = 13; Systemische Chemotherapie n = 18
Abkürzungen: n = Anzahl

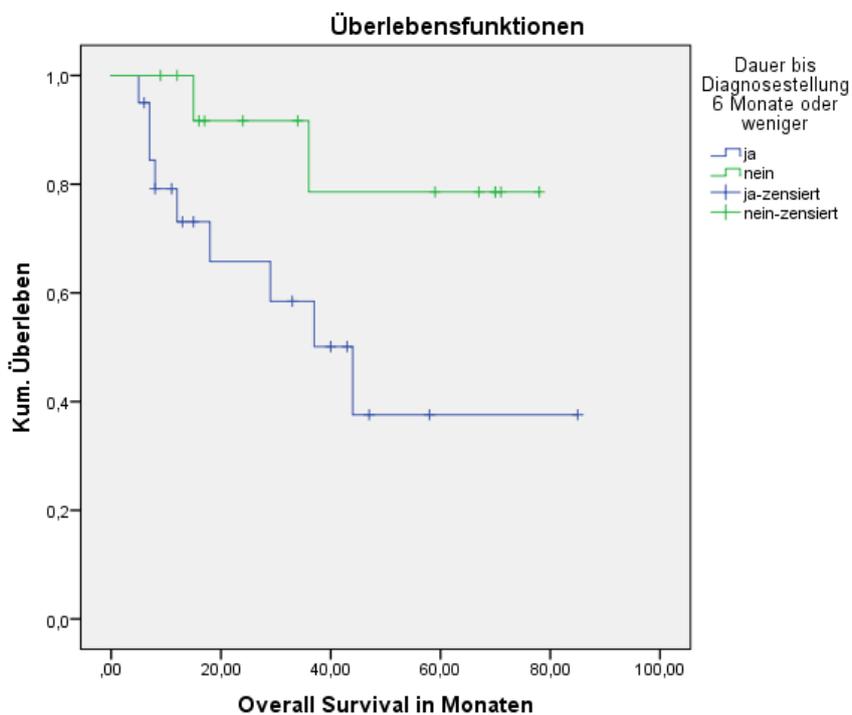


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben – in Abhängigkeit von der Dauer bis Diagnosestellung. 6 Monate oder weniger n = 20; Länger als 6 Monate n = 14; Dauer unbekannt = 9
Abkürzungen: n = Anzahl

Patient*innen mit einer medianen Zeit ab Erstaufreten der okulären Symptome bis Diagnosestellung von ≤ 6 Monate ($n = 20$) zeigten ein medianes OS von 16,5 Monaten (Standardabweichung 21,6; 95% KI 9,5-38,5 Monate), Patient*innen mit einer Dauer bis Diagnosestellung von mehr als 6 Monaten ($n = 13$) ein medianes OS von 35 Monaten (Standardabweichung 26,4; 95% KI 16-68,5 Monate), siehe Abbildung 8. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,046$).

Das mediane OS bei einem biokulären Befall durch VRL betrug 35 Monate (Standardabweichung 33,1; 95% KI 15-51 Monate), während das OS bei einseitigem VRL-Befall im Median nur 17 Monate betrug (Standardabweichung 25,1; 95% KI 12-35 Monate) ($p = 0,776$).

Es zeigte sich bei einem Alter ≥ 68 Jahren bei ED des VRL (= medianes Alter der Patient*innen dieser Serie bei ED) ein medianes OS von 17 Monaten (Standardabweichung 26,2; 95% KI 12-37 Monate), während bei Patient*innen, die zum Zeitpunkt der VRL-ED jünger als 68 Jahre waren, ein medianes OS von immerhin 34,5 Monaten (Standardabweichung 32,6; 95% KI 15-47 Monate) erreicht wurde ($p = 0,669$).

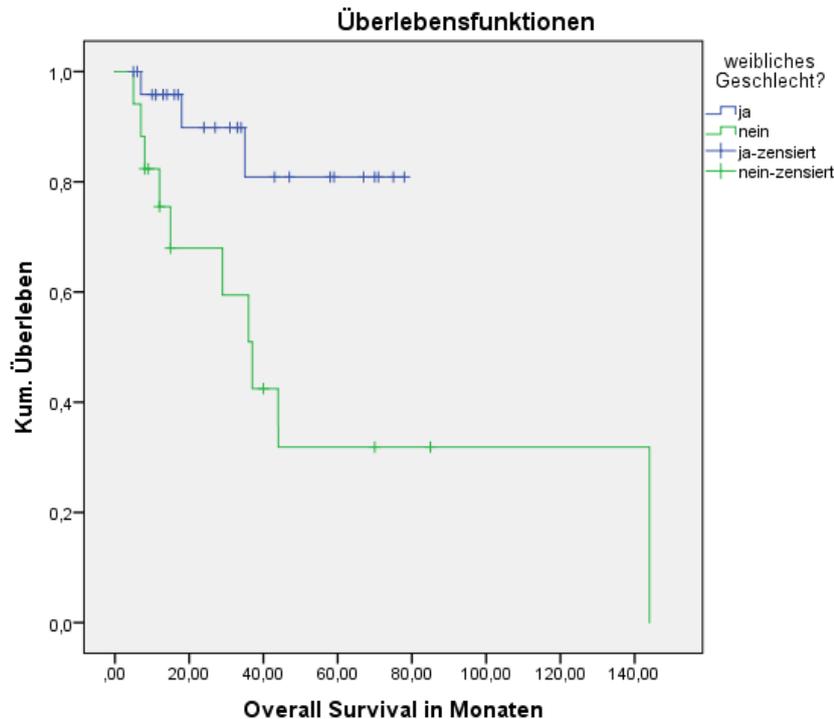


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben – in Abhängigkeit von Geschlecht.
Weiblich $n = 26$; Männlich $n = 17$
Abkürzungen: n = Anzahl

Bei den Patientinnen dieser Serie betrug das mediane OS 29 Monate (Standardabweichung 24,2; 95% KI 15-45 Monate), während bei den Patienten das mediane OS nur 15 Monate (Standardabweichung 36,6; 95% KI 9-40 Monate) betrug, siehe Abbildung 9. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,009$).

Dreizehn (30,2%) Patient*innen sind während der Beobachtungszeit verstorben. Davon verstarben 4 (30,7%) Patient*innen während der VRL-Therapie und 9 (69,2%) > 30 Tage nach Beendigung der letzten VRL-Therapie: 4 (44,4%) am Lymphom-Progress und 5 (55,5%) an unbekannter Ursache.

Therapie nach Progress/Rezidiv

Siebzehn von 19 (89,5%) Patient*innen mit Progress oder Rezidiv erhielten eine Zweitlinientherapie: 10 der 17 (58,8%) Patient*innen erhielten eine rein systemische Chemotherapie und 4 (23,5%) erhielten eine kombinierte systemische und lokale Therapie und. Des Weiteren erhielten 2 (11,7%) Patient*innen eine lokale Therapie – in beiden Fällen handelte es sich um isoliert okuläre Rezidive – und in 2 (11,7%) Fällen wurde keine Zweitlinientherapie durchgeführt. Ein*e Patient*in mit simultanem okulären und ZNS-Rezidiv erhielt nur lokale zerebrale Therapie (WBRT). Eine ASCT wurde in 3 von 17 (18,6%) Fällen als Zweitlinientherapie durchgeführt.

Fallbeschreibungen

Bei zwei Patient*innen war das VRL ein nachgewiesenes Rezidiv eines systemischen NHL, was eine Rarität darstellt. Diese zwei besonderen Fälle werden im Folgenden näher beschrieben.

Fall 1 – VRL als Rezidiv eines primären Hodenlymphoms

Bei einem 65-jährigen Patienten wurde im Mai 2007 ein hochmalignes NHL des Hodens (DLBCL, Stadium unbekannt) diagnostiziert und mit 6 Zyklen systemischer Chemotherapie nach dem CHOP-Schema plus Rituximab, sowie 2 Zyklen Rituximab in Monotherapie behandelt; darunter wurde eine partielle Remission erreicht. Nach einer lokalen Radiotherapie des Hodens konnte insgesamt eine CR erzielt werden. Anschließend wurde eine ZNS-Prophylaxe mit einer WBRT durchgeführt (32 Gy). Im Februar 2010 wurde im Rahmen der Tumornachsorge mittels MRT der Verdacht auf ein ZNS-Rezidiv gestellt. Dieses wurde ohne weitere histologische Sicherung mit HD-MTX in Monotherapie behandelt. Diese Behandlung wurde bei Nephrotoxizität nach 5 Zyklen beendet und mit 3 Zyklen HD-AraC fortgesetzt. Darunter kam es zunächst zur kompletten

Remission. Okuläre Symptome, insbesondere verschwommenes Sehen, traten erstmals im Oktober 2010 auf. Die umgehend durchgeführte Spaltlampenuntersuchung ergab den Verdacht auf ein beidseitiges VRL, welches durch eine PPV bestätigt werden konnte. Es lag ein VRL vom Typ DLBCL vor, welches dieselbe Klonalität wie das Hoden-NHL aufwies. Zum Zeitpunkt der VRL-Diagnose waren Liquorpunktion und cMRT unauffällig, sodass von einem isolierten okulären Rezidiv auszugehen war. Es wurde ab Oktober 2010 eine systemische Immuntherapie mit Rituximab (4 Zyklen) über einen Zeitraum von 3 Monaten durchgeführt, worunter im Januar 2011 ein okulärer Progress zu verzeichnen war. Als Zweitlinientherapie wurde Trofosamid gegeben, worunter es schließlich zum weiteren okulären Progress kam. Im Februar 2012 wurde mittels MRT ein ZNS-Rezidiv diagnostiziert. Komplizierend wurde eine ausgeprägte Leukenzephalopathie festgestellt, möglicherweise als späte Folge der prophylaktischen WBRT. Eine histologische Diagnosesicherung erfolgte nicht. Gemeinsam mit dem Patienten fiel die Entscheidung gegen eine weitere onkologische Therapie. Im März 2013 verstarb der Patient 29 Monate nach Erstdiagnose des VRL am Ehesten an einem zerebralen Lymphomprogress.

Fall 2 – VRL als Rezidiv eines systemischen B-Zell NHL

Bei einer 76-jährigen Patientin wurde im Januar 2015 ein systemisches DLBCL – Manifestation retroperitoneal und pelvin links sowie mit Infiltration der Rücken- und Interkostalmuskulatur – diagnostiziert. Sie erhielt in einem Zeitraum von 2 Monaten 4 Zyklen CHOP und Rituximab, sowie eine prophylaktische i.th. Tripelchemotherapie mit MTX, AraC und Dexamethason. Bei partieller Remission wurde daraufhin eine Radiotherapie der Restmanifestationen durchgeführt, ohne dass eine CR erreicht werden konnte. Im Januar 2016 bemerkte die Patientin erstmals eine Visusminderung, verschwommene Sicht und Schmerzen beider Augen. In der Spaltlampenuntersuchung zeigte sich ein auffälliger Befund mit Glaskörpertrübung und positivem Tyndall-Phänomen beidseits. Sechs Monate später, im Juli 2016, wurde mittels PPV die Diagnose eines VRL gestellt. Histopathologisch handelte es sich um ein DLBCL von derselben Klonalität wie das systemische DLBCL. Eine Liquor-Beteiligung wurde mittels Liquorpunktion ausgeschlossen, bedauerlicherweise lagen jedoch keine Daten zur zerebralen Bildgebung vor. Ab August 2016 wurde eine systemische Therapie mit HD-MTX in Kombination mit Rituximab durchgeführt, die jedoch wegen Leberwerterhöhung nach 5 Zyklen abgebrochen werden musste. Daraufhin wurde eine systemische Therapie mit Thiotepa und Rituximab über 2 Zyklen bis Dezember 2016 verabreicht, worunter eine CR erreicht werden konnte, die bis zum letzten Follow-Up, 11 Monate nach Erstdiagnose des VRL, weiterhin anhielt.

Diskussion

Vergleich mit bisher publizierten Daten

Um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in die bisherige Datenlage einordnen zu können, folgt in diesem Kapitel ein Überblick über andere Studien und deren Ergebnisse, die als Quellen in diese Arbeit eingeflossen sind. Die Tabelle 11 stellt eine Übersicht über 8 Studien vor, die in den letzten 15 Jahren publiziert wurden und eine Mindestanzahl von 10 Patient*innen aufweisen.

Die bisher größten retrospektiven Studien zum VRL wurden 2007 (n=83) und 2008 (n=221) von Grimm et al. veröffentlicht^{8,37}. Neuere retrospektive Analysen erreichen diese Fallzahlen bei weitem nicht (n=18⁹, n=22⁴⁶). Prospektive Studien weisen eine noch geringere Patient*innenzahl von 10-17 auf^{44,47,61}. Die vorliegende Arbeit verfügt mit n= 43 über eine vergleichsweise hohe Fallzahl.

Im Hinblick auf Patient*innen-Charakteristika sind unsere Ergebnisse weitgehend vergleichbar mit denen anderer Studien: Das relativ hohe mediane Alter von 68 Jahren (vgl. 58-73 Jahre, Tabelle 11), und der höhere Anteil von Frauen (60,5%, vgl. 47-81 %, Tabelle 11) wurde auch in anderen Serien beobachtet. Auch die Zeit vom Beginn okulärer Symptome bis zur Diagnosestellung (6 Monate median) ist vergleichbar mit den o.g. Studien (vgl. 3-11 Monate, Tabelle 11). Ein längeres Zeitintervall bis Diagnosestellung (> 6 Monate) war in der vorliegenden Arbeit mit einem besseren Outcome assoziiert. Für diese paradoxe Beobachtung gibt es unterschiedliche Erklärungsansätze: Zum einen könnte bei Patient*innen, die eine längere Symptombdauer bis zu ihrer Diagnosestellung haben, eine weniger aggressive Form des VRL vorgelegen haben, die ggf. auch mildere oder unspezifische Symptome hervorgerufen hat. Hier wäre eine detaillierte Erhebung von Daten zu der Symptomstärke nötig.

Des Weiteren könnte es sich hier um einen Selektionsbias handeln. In einigen Fällen wurde die Diagnose VRL zwar kurz nach Symptombeginn, aber auch nicht lange vor Todeseintritt gestellt, während in der Gruppe der Patient*innen mit längerem Beobachtungszeitraum selektiert diejenigen enthalten sind, die schon einen gewissen Zeitraum mit der Krankheit überlebt haben.

Bei längerer Zeit bis zur Diagnosestellung lag im Median auch ein längeres Follow-Up von 58 Monaten (vs. 21 Monate) vor, die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume werden jedoch in der Survivalanalyse berücksichtigt.

	Kaburaki et al. ⁶¹ 2017	Akiyama et al. ⁴⁴ 2016	Tropinskaya et al. ⁵⁰ 2016	Kim et al. ⁴⁶ 2016	Cheah et al. ⁶³ 2016	Teckie et al. ⁹ 2014	Jahnke et al. ⁵⁸ 2009	Grimm et al. ³⁷ 2008	Grimm et al. ⁸ 2007
Studientyp	P/I	P/I	P/I	R	P/I	R	P/I	R	R
n	17	10	12	22	11	18	10	221	83
Med. Alter (Jahre)	63	68,5	58	65	66	64	73	60	63
Weiblich (%)	47	60	58,3	64	81	61	-	57	57
VRL-Typ	11 isoliert 6 VRL + PZNSL	isoliert	VRL+PZ NSL	13 isoliert 9VRL+PZ NSL	isoliert	isoliert	isoliert	VRL+ PZNSL	isoliert
Med. Zeit vom Symptombeginn bis zur Dianosestellung (Monate)	-	8	-	5,5 - 11	-	-	-	3	6
Histologie (B-/T-Zell-Lymphom)	unb.	80 / - / unb.	100 / -	100 / -	100 / -	38,3 / - / unb.	unb.	72,8 / 2 / unb.	66,3 / 6 / unb.
1st line lokal (%)	-	-	83,3	18,2	-	66,6	-	3,9	30,2
1st line syst. (%)	-	-	-	9,1	-	-	100	42	28,9
1st line kombi. (%)	100	100	16,6	72,7	100	33,3	-	53,9	40,8
Art der lokalen Therapie (%)	iMTX 100	iMTX 100	RTX 100	RTX 77,3	RTX 100	RTX 100	-	RTX 44,7	RTX 69,1
Art der syst. Therapie (%)	R-MPV	HD MTX 100	-	HD MTX 68,2	R-MPV	unb.	Ifosfamid 60	HD MTX 70	HD MTX 70
Med. Follow-Up	48,9	29,5	unb.	29	50,4	25	32,2	36	32
Rezidiv zerebral (%)	11,7	40	-	22,7	36,4	22,2	20	52	47
Rezidiv okulär (%)	17,7	20	50	22,7	27,3	5,5	50	19	30
Rezidiv kombi. (%)	-	-	-	-	-	16,6	0	12	15
Medianes PFS	4-JÜ 74,9%	-	1-24 Mo.	21-34 Mo.	45,6 Mo.	13 Mo.	18 Mo.	18 Mo.	30 Mo.
Medianes OS	4-JÜ 86,3%	CNSLFS 51,1 Mo.	-	30-43 Mo.	4-JÜ 75,8 %	2-JÜ 94 %	32 Mo.	31 Mo.	58 Mo.

Tabelle 11: Studienübersicht und Gegenüberstellung

Abkürzungen: n = Anzahl; Med. = Median; R = retrospektive Analyse; P/I = prospektive Interventionsstudie; VRL = vitreoretinales Lymphom; PZNSL = primäres ZNS-Lymphom; unb. = unbekannt; RTX = Radiatio; iMTX = intravitreal appliziertes Methotrexat; HD-MTX = Hochdosis-Methotrexat; R-MPV = Rituximab, Methotrexat, Procarbazin und Vincristin (Schema); Mono = Monotherapie; PFS = progressionsfreies Überleben; OS = Gesamtüberleben; CNSLFS= ZNS-Lymphom-freies Überleben; Mo.= Monate; JÜ= Jahresüberleben

Okuläre Symptome zeigten insgesamt 81,4% unserer Patient*innen. Auch in anderen Studien traten okuläre Symptome vergleichsweise häufig auf (z.B. 62%³⁷ und 85%⁴⁶). Visusminderung war dabei das häufigste initiale Symptom (65,1%), gefolgt vom verschwommenen Sehen (30,2%). Grimm et al.⁸ beobachteten ebenfalls verschwommenes Sehen und Visusminderung als die häufigsten Symptome des VRL (52% bzw. 37%), während Cheah et al.⁶³ als häufigste okuläre Symptomatik Mouches volantes beschrieben (73%). In dieser Arbeit war in 16,3% der Fälle unklar, ob eine okuläre Symptomatik vor Diagnosestellung bestand. Fehlende Daten zu okulären Symptomen fanden sich auch in anderen Studien (24-95%^{8,37,46}). Wir beobachteten jedoch auch einen Fall ohne okuläre Symptomatik. Hier konnte die Diagnose VRL im Rahmen der Nachsorge nach vorangegangenem PZNSL mittels Spaltlampenuntersuchung gestellt werden. Es ist aktuell ein Konsens, dass in der Nachsorge eines PSZNSL eine ophthalmologische Untersuchung nur bei entsprechend symptomatischen Patient*innen durchzuführen ist. Angesichts der Daten erscheint es jedoch sinnvoll, sowohl bei initialem Staging einer PZSNL-Erkrankung als auch in der Nachsorge des VRL und PZNSL – auch in Abwesenheit okulärer Symptome – das okuläre Kompartiment mittels ophthalmologischer Untersuchung erneut zu kontrollieren. Dies gilt insbesondere für klinische Studien, die eine korrekte und vollständige Datenerfassung zum Ziel haben sollten.

Uni- vs. biokulärer Befall war in unserer Serie etwa gleich verteilt (biokulär 46,5%). In den anderen Serien, die eine Angabe zu uni- vs. biokulärem VRL machten, überwog der bilaterale Befall (61-77%)^{9,44,46}.

Von unseren 38 Patient*innen mit isoliertem okulärem Befall bei ED hatten 16 (45,7%) ein zuvor bekanntes malignes Lymphom, wobei in 10 (28,5%) Fällen der Zusammenhang zwischen VRL und vorherigem Lymphom bestätigt werden konnte. Bei Jahnke et al. (2009) hatten immerhin 4 von 10 (40%) Patient*innen ein VRL als Rezidiv eines vorherigen PZNSL, bei Grimm et al. (2007) wurden lediglich nicht-lymphomatöse vorherige Malignome beschrieben (31%). Patient*innen mit VRL als Rezidiv eines systemischen nicht-ZNS-Lymphoms, wie in dieser Studie beschrieben, sind in der Literatur äußerst selten vorbeschrieben. Einige Serien schlossen diese Patient*innen sogar von der Teilnahme aus^{8,44,46}. Näheres zum Vergleich mit anderen Studien, die Fälle von

VRL als Rezidiv eines systemischen Lymphoms beschreiben, wird unter dem Abschnitt *Besonderheiten der Arbeit* diskutiert.

Histologisch handelte es sich in dieser Serie in 100% der Fälle um ein DLBCL – dies war auch die häufigste Histologie in den meisten anderen Studien, in denen sich aber auch kleine Zahlen von Patient*innen mit einem T-Zell-Lymphom fanden (z.B. 2,2%³⁷ und 6%⁸).

Die histologische Diagnosesicherung des VRL erfolgte in unserer Serie in der Mehrzahl der Fälle durch die als Goldstandard in der VRL-Diagnostik geltende PPV (72%) und/oder mittels Hirnbiopsie (25,6%). Andere invasive diagnostische Maßnahmen wie die chorioretinale Biopsie oder gar die Enukleation wurden äußerst selten verwendet. Nur in einem Fall (2,3%) erfolgte die diagnostische Sicherung eines Lymphoms mittels Knochenmarkbiopsie. In anderen Studien wurde die PPV mit einer großen Streubreite in 16,6-100% der Fälle durchgeführt^{8,9,35,37,50,58,61,63}, während andere okuläre invasive Untersuchungsmethoden wie die choroidale Feinnadelaspiration/Retina-Biopsie seltener verwendet wurden^{8,9}. Der IL-10/6-Quotient aus der Vorderkammer stellt eine deutlich einfachere, weniger invasive diagnostische Methode dar, die daher zunehmend Eingang in die Routinediagnostik der VRL findet. Dieser Quotient wurde bei 11 Patient*innen (25,6%) in unserer Serie bestimmt und war in allen untersuchten Fällen erhöht, was auf das Vorliegen eines VRL wies. Die Bestimmung des IL-10/6-Quotienten aus Vorderkammerpunktat wurde auch in anderen Studien beschrieben^{44,61}. Akiyama et al.⁴⁴ berichteten von einer Erhöhung des IL-10/6-Quotient > 1 in 90% der Fälle. Bei Kaburaki et. al⁶¹ wurde unter Zuhilfenahme des Quotienten die Diagnose eines VRL gestellt, wenn mind. 3 der folgenden 4 Merkmale vorlagen: IL-10/6-Quotient erhöht, zytologischer Lymphomnachweis, positives IgH-Rearrangement (Immunglobulin H) und/oder Leichtkettenrestriktion in der Flusszytometrie.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen den Wert der PPV für die Diagnosestellung des VRL. Bei Patient*innen mit IL-10/6-Quotienten > 1 , typischem Spaltlampenbefund und entsprechender Anamnese (z.B. vorausgegangenes oder simultanes PZNSL) könnten diese Befunde für die Diagnosestellung des VRL ausreichend sein, ohne dass weitere invasive diagnostische Maßnahmen notwendig wären.

Simultane neurologische Symptomatik fand sich in dieser Serie bei 8,6% der Patient*innen, die sich initial wegen okulärer Symptomatik vorstellten. Bei all diesen Patient*innen konnte mittels ZNS-Diagnostik ein simultaner ZNS-Befall nachgewiesen werden. Das zentralnervöse

Kompartiment wurde in unserer Studie entgegen der aktuellen Empfehlungen nicht bei allen, sondern bei nur 74,4% der Patient*innen untersucht, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass in Fällen, die als isoliertes VRL galten, doch bereits ein ZNS-Befall vorlag. Nur 50% der Patient*innen mit simultanem ZNS-Befall zeigten bei VRL-Diagnose auch neurologische Symptome. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der ZNS-Diagnostik (beispielsweise mittels cMRT, cCT oder auch Liquorpunktion) in jedem Fall von neu diagnostiziertem VRL, um einen möglichen asymptomatischen ZNS-Befall nicht zu übersehen. In anderen Serien wurde das ZNS mittels bildgebender und invasiver Diagnostik in 62-100% der Fälle berücksichtigt^{9,37,61,63}.

Geschuldet der Tatsache, dass beim VRL bisher keine therapeutischen Standards etabliert werden konnten, war die Therapie in unserem Kollektiv sehr heterogen und umfasste zu ähnlichen Anteilen nur okuläre lokale Maßnahmen (32,6% der Patient*innen), nur systemische Behandlung (39,5%) und kombiniert okuläre und systemische Behandlung (27,9%). Auch in den anderen Serien war die Behandlung sehr heterogen: nur lokal (3,8-83%), nur systemisch (9,1-100%) und kombiniert lokal und systemisch (16,6-100%). Der Anteil von Patient*innen, die in unserer Serie mit HD-MTX-basierter systemischer Chemotherapie behandelt wurden, ist mit 32,6% niedriger als in den anderen Serien (68,2-100%, Tabelle 11). Zudem lässt sich feststellen, dass in keiner der o.g. Studien intravitreales Rituximab zur okulären Therapie verwendet wurde, während in dieser Studie 39,5% der lokal Therapierten Rituximab intravitreal erhielten. Die okuläre Radiatio hingegen wurde in o.g. Studien im Vergleich zu dieser Serie häufiger als lokale Therapieoption genutzt (44,7-100% vs. 18,6% in unserer Analyse, vgl. Tabelle 11). Es bleibt offen, ob dies einen Trend in den letzten Jahren in Deutschland mit Abwendung von der okulären Radiatio hin zu lokaler Rituximab-Therapie darstellt, oder ob es sich lediglich um eine Patient*innenselektion handelt.

Rezidive waren am häufigsten okulär mit 52,6% oder zerebral mit 42,1%, während die Lokalisation in beiden Kompartimenten mit 5,3% eher selten diagnostiziert wurde. Es wurden jedoch nicht in jedem Fall beide Kompartimente untersucht. In anderen Studien variierten die Häufigkeiten der Rezidiv-Lokalisationen stark: 5,5-50% der Rezidive waren okulär, 11,7-52% zerebral und 12-16,5% in beiden Kompartimenten, siehe Tabelle 11. Dabei ist zu vermerken, dass die medianen Nachbeobachtungszeiten 25-50,4 Monate betragen. In unserer Studie beobachteten wir ein vergleichsweise kurzes medianes Follow Up von 27 Monaten.

Das mediane PFS von 10 Monaten in unserem Gesamtkollektiv ist vergleichsweise kurz, wobei sich kein Unterschied zwischen Patient*innen mit isoliertem VRL und denen mit VRL+PZNSL (jeweils 10 Monate) zeigte. In anderen Studien betrug das mediane PFS 13-34 Monate (vgl. Tabelle 11). Das OS betrug im Median 27 Monate (31 Monate isoliert vs. 29,5 Monate bei PZNSL+VRL simultan), womit es, verglichen mit dem Gesamtüberleben, das in anderen Serien berichtet wurde (vgl. 30-58 Monate, Tabelle 11), ebenfalls als verhältnismäßig kurz zu bewerten ist. Das beste Outcome fand sich in den prospektiven Studien von Kaburaki et al.⁶¹ und Cheah et al.⁶³ mit einem progressionsfreien 4-Jahres-Überleben von 74,9%⁶¹ bzw. einem PFS von 45,6 Monaten⁶³ und einem 4-Jahres-Gesamtüberleben von 86,3%⁶¹ vs. 75,8%⁶³. Beide Studien waren relativ klein mit jeweils 17⁶¹ und 11⁶³ Patient*innen, mit 64,7%⁶¹ bzw. 100%⁶³ rein okulärem Befall. Die Therapie des VRL bestand in beiden Studien bei allen Patient*innen aus einer kombinierten systemischen HD-MTX-basierten Chemotherapie nach dem R-MPV-Schema (Rituximab, MTX, Procarbazin und Vincristin) in Kombination mit lokaler okulärer Therapie (intraokuläres MTX⁶¹ vs. okuläre Radiatio⁶³). Es kann nur spekuliert werden, inwieweit diese Therapie zu dem Outcome beitrug und welche Rolle hier die Patient*innenselektion spielte.

Eine in Fachkreisen interessante Frage ist die nach dem Einfluss der Lokalisation (nur okulär vs. okulär+ZNS) auf die Prognose des VRL. Wir fanden keinen Unterschied des Outcomes zwischen Patient*innen mit isoliertem VRL und denen mit VRL+PZNSL (medianes PFS betrug jeweils 10 Monate, medianes OS betrug 31 Monate vs. 29,5 Monate). Kim et al.⁴⁶ berichteten dagegen über längeres PFS und OS in der Gruppe der Patient*innen mit lediglich okulärem Befall (n=13) mit medianem PFS von 34 Monaten und medianem OS von 43,4 Monaten vs. Patient*innen mit ZNS-Beteiligung (n=9) mit medianem PFS von 21,3 Monaten und medianem OS von 30,3 Monaten. Diese Unterschiede erwiesen sich als statistisch nicht signifikant, was allerdings bei einer so kleinen Fallzahl zu erwarten ist. Auch die Betrachtung der beiden größten retrospektiven Analysen von Grimm et al.^{8,37}, die jeweils Patient*innen mit isoliertem VRL⁸ bzw. mit VRL+PZNSL³⁷ untersuchten, zeigt ein besseres Outcome in der ersten Studie: Das mediane PFS betrug hier 30 Monate, das mediane OS 58 Monaten⁸ vs. 18 bzw. 31 Monate in der Studie mit simultanem ZNS-Befall³⁷. In den anderen Studien aus Tabelle 11, die ausschließlich Patient*innen mit okulärem Befall untersuchten, lag das Outcome in einem Bereich, der mit unserer Analyse vergleichbar ist^{9,46,58}. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass trotz gewisser Hinweise auf eine bessere Prognose bei isoliertem VRL die Daten insgesamt keine eindeutige Aussage zum prognostischen Wert der Krankheitslokalisierung erlauben.

Interessanterweise fand sich in unserer Studie ein Einfluss der Symptombdauer bis Diagnosestellung (längere Symptombdauer war mit besserer Prognose assoziiert) und des Geschlechts (weibliches Geschlecht war mit besserer Prognose assoziiert) auf das Outcome. Eine mögliche Erklärung für den Einfluss der Symptombdauer wäre, dass bei weniger aggressiven Tumoren auch mildere, langsam progrediente Beschwerden auftreten könnten. Es kann sich hier jedoch auch um einen Selektionsbias handeln. Bei den anderen untersuchten Patient*innen- und Krankheitscharakteristika fanden wir keine Assoziation mit der Prognose. Bei Grimm et al.³⁷ wurde das Alter als prädiktiver Faktor für das Gesamtüberleben beschrieben. Der prognostische Einfluss des Geschlechts wurde bisher in keiner anderen Studie berichtet.

Ein Hinweis auf den Einfluss unterschiedlicher Therapiemodalitäten konnte in dieser Studie nicht gefunden werden. In anderen Serien wurde eine Assoziation folgender Therapien mit dem Überleben beschrieben: Grimm et al.³⁷ beobachteten bei kombiniertem VRL+PZNSL ein signifikant längeres medianes PFS – ohne Einfluss auf das OS – bei Patient*innen, die eine fokale okuläre Therapie erhielten. In der Serie mit isoliertem VRL von Grimm et al.⁸ wurden hingegen kein signifikant unterschiedlicher Einfluss der Therapieformen auf das Überleben beschrieben. Teckie et al.⁹ beschrieben bei isoliertem VRL ein längeres OS bei rein mittels Radiatio behandelten Patient*innen, im Vergleich zu den Patient*innen, die eine systemische Chemotherapie vor Radiotherapie erhielten. Hier stellt sich erneut die Frage, ob eine systemische Therapie bei Patient*innen mit einem auf das okuläre Kompartiment limitierte VRL vorteilhaft ist, oder ob in Anbetracht möglicher Toxizität einer extensiven Therapie die lokale Behandlung zu bevorzugen wäre. Die erhoffte ZNS-Prophylaxe durch ZNS-gängige systemische Chemotherapie könnte nicht den erwünschten Vorteil in Bezug auf das Langzeitüberleben der Patient*innen bringen.

Die G3-4 Toxizität der bei unseren Patient*innen verwendeten systemischen Therapien war häufig und die Mortalitätsrate unter Therapie mit knapp 10% nicht unerheblich. Es handelte sich dabei überwiegend um Infektionen in der Neutropenie-Phase. Insbesondere unter HD-ASCT (n=11) kam es häufig zu Neutropenie-assoziiierter Infektion und Sepsis (72,7%). In Anbetracht dieser Tatsache ist die Frage nach der Notwendigkeit einer systemischen Chemotherapie bei Patient*innen mit isoliertem VRL von besonderer Bedeutung. Sollte es nicht ausreichend Hinweise für die Überlegenheit der kombinierten lokalen und systemischen Therapie im Vergleich zu rein lokaler Therapie geben, wäre – v.a. bei älteren oder vorerkrankten Patient*innen – die initiale Therapie

mit rein lokalen Verfahren und das Aufsparen der systemischen Chemotherapie bis zum Progress/Rezidiv eine mögliche therapeutische Vorgehensweise.

Da nur insgesamt 8 Patient*innen eine lokale Radiatio erhielten, ist hier eine Aussage zu der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen nur eingeschränkt möglich. Katarakt war hier die häufigste beobachtete Komplikation (3 von 8 Patient*innen).

Besonderheiten der Arbeit

Das PIOL-R ist nicht nur das erste und bisher einzige Register zur deutschlandweiten Erfassung des VRL, sondern auch ein Beispiel einer gelungenen interdisziplinären Zusammenarbeit der internistischen Onkologie, Neurologie und Ophthalmologie in der akademischen klinischen Forschung. Gemessen an der Rarität des Krankheitsbildes ist die analysierte Serie mit 43 Patient*innen relativ groß. Zudem konnten vergleichsweise viele Daten bezüglich Vorgeschichte, Diagnosestellung, Therapie und Verlauf gesammelt werden, die wertvolle Informationen zu der bisher noch wenig bekannten Erkrankung liefern. Die beiden hier erfassten Fälle eines VRL als molekulargenetisch nachgewiesenes Rezidiv von systemischen malignen Lymphomen stellen eine absolute Rarität dar. Rodriguez et al.²¹ berichten von drei VRL-Patient*innen mit systemischer nicht-ZNS-Beteiligung. Jahnke et al.⁵⁸ berichten von zwei Patient*innen mit VRL als Rezidiv eines systemischen Lymphoms (ein systemisches B-Zell-Lymphom mit initialem Knochenmark-Befall und ein epipharyngeales B-Zell-Lymphom).

Bei den beiden Fällen, die in dieser Arbeit präsentiert werden, handelte es sich initial jeweils um ein extranodales Lymphom. Insbesondere das vorgestellte VRL als Rezidiv eines Hodenlymphoms mit anschließendem ZNS-Rezidiv könnte auf den Pathomechanismus dieser Erkrankung und die besondere Affinität zu extranodalen bzw. immunprivilegierten Organen (wie Hoden und Auge) hinweisen. Das Risiko eines Rezidivs im ZNS-Kompartiment (zu dem evolutionstechnisch auch die Retina gehört) wurde bei der Therapie beider systemischer Lymphome erkannt, dementsprechend wurde eine ZNS-Prophylaxe in Form von i.th. Therapie bzw. WBRT durchgeführt. Diese erwies sich jedoch in beiden Fällen als unwirksam. Es ist unbekannt, ob das VRL als Rezidiv eines systemischen nicht-ZNS-Lymphoms eine eigene Lymphom-Entität darstellt, die gegebenenfalls besondere Behandlungskonzepte und Strategien erfordern könnte. Die Beantwortung dieser Frage bedarf jedoch weiterer wissenschaftlicher Arbeiten mit diesem Fokus.

Limitationen

Da die Mittel des PIOL-R als rein akademisch durchgeführte Studie ohne wesentliche externe Unterstützung sehr begrenzt waren, waren die Maßnahmen zur Bekanntmachung des Registers nicht ausreichend, um eine bundesweit flächendeckende Datensammlung zu ermöglichen. Es ist daher davon auszugehen, dass die Kenntnis über das PIOL-R auf universitäre Zentren und große, auf onkologische Ophthalmologie spezialisierte Kliniken beschränkt war, was zu einem Bias in der Patient*innenselektion geführt haben könnte.

Obwohl das Register ursprünglich als prospektive Studie angelegt wurde, erfolgte die Dokumentation einiger Patient*innen retrospektiv, was zu Datenlücken führte, die nur unvollständig geschlossen werden konnten. Insbesondere ist bei der Dokumentation der Therapietoizität (inklusive okulärer, aber auch neurologischer Spätfolgen wie Demenz) von erheblichen Lücken auszugehen. Es liegen leider keine ausreichenden Informationen bezüglich einer Symptombesserung nach Therapie vor; Fragen nach der Verbesserung der Lebensqualität durch VRL-Therapie wurden nicht erhoben.

Für die relativ lange Rekrutierungszeit von 10 Jahren ist die mediane Follow-Up Zeit von 27 Monaten relativ kurz, die Spannweite für das Follow-Up ist mit 139 (5-144) Monaten sehr breit und erschwert den Vergleich der unterschiedlichen Krankheitsverläufe.

Das Patient*innenkollektiv ist – gemessen an der Seltenheit des VRL - relativ groß, trotzdem aber natürlich zu klein, um valide prognostische Aussagen zu erlauben. Hinzu kommt, dass weder die Diagnostik noch die Therapie vorgeschrieben waren und allein durch die Behandelnden bestimmt wurden – somit wurden sehr heterogene Therapiekonzepte angewandt, was die Aussagen zu deren Wertigkeit zusätzlich limitiert. Auch wurde vorab keine einheitliche Definition für das Ansprechen auf die Therapie festgelegt, sodass in diesem Punkt von einer eingeschränkten Vergleichbarkeit auszugehen ist. Dies erschwert selbstverständlich die Festlegung klarer Empfehlungen für den klinischen Umgang mit VRL. Es zeigt sich erneut, dass bei so seltenen Erkrankungen wie dem VRL eine internationale und ausreichend finanzierte Studie notwendig ist.

Antwort auf die Leitfrage

Die in das PIOL-Register eingeschlossenen Patient*innen wurden überwiegend an universitären Zentren betreut. Das Bewusstsein für das VRL scheint hier – trotz seiner Seltenheit – vorhanden und die Diagnostik weitgehend standardisiert zu sein, was sich in einer medianen Zeit von ersten okulären Symptomen bis zur Diagnosestellung von lediglich 6 Monaten zeigt. Auch das Bewusstsein für den Zusammenhang des VRL mit dem PZNSL war in den behandelnden Kliniken

weitgehend vorhanden, was sich in der Häufigkeit der ZNS-Diagnostik widerspiegelt. Hier wurden überwiegend ZNS-Bildgebung und auch invasive Gewebeentnahmen durchgeführt, deutlich seltener eine Liquoruntersuchung (die letztere erwies sich in allen Fällen als negativ).

Die Heterogenität der Therapie – zu jeweils ca. einem Drittel nur lokal, nur systemisch und kombiniert – lässt sich wahrscheinlich auf das Fehlen einer standardisierten Therapieempfehlung zurückführen. Die häufige Wahl von ZNS-gängiger systemischer Therapie anstatt der bei nodalen Lymphomen üblichen Therapie lässt auf Kenntnisse der Pathophysiologie des VRL einerseits und die Pharmakokinetik des ZNS-/Retina-Kompartiments andererseits schließen. Leider erlaubt die Heterogenität der Therapie in dem relativ kleinen Patient*innenkollektiv keine fundierten Rückschlüsse auf die Effektivität der verschiedenen Behandlungen.

Die Prognose des VRL bleibt ungünstig, wobei weibliches Geschlecht und die Dauer von Symptombeginn bis Diagnosestellung einen möglichen Einfluss auf das OS haben. Es konnten keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen verschiedenen Therapiemodalitäten in Hinblick auf das Überleben gezeigt werden. Rezidive bleiben auf das okuläre bzw. ZNS-Kompartiment beschränkt und werden häufig mit einer – sehr heterogenen Salvagetherapie – behandelt.

Ausblick

Zunehmendes Bewusstsein für das VRL wird wahrscheinlich zu einer weiteren Verkürzung der Zeit vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung und zur weiteren Optimierung der Diagnostik führen. Die Diagnosestellung wird möglicherweise durch häufigere Verwendung verfeinerter molekulargenetischer Verfahren erleichtert. Der therapeutische Fortschritt, der bei systemischen malignen Lymphomen in den letzten Jahren erzielt wurde, insbesondere durch die *targeted therapy*, wird möglicherweise auch beim VRL Einzug halten und hoffentlich zu einer Prognoseverbesserung führen. Für das optimale Management der VRL-Patient*innen wird eine enge Zusammenarbeit zahlreicher Disziplinen, wie Pathologie, internistische Onkologie, Neurologie, Ophthalmologie und Strahlentherapie notwendig sein. Eine Optimierung der Therapie und Schaffung von Evidenz wäre nur mittels einer gut geplanten und ausreichend dimensionierten, idealerweise randomisierten klinischen Studie möglich, die aufgrund der Seltenheit des VRL nur in internationaler Kooperation möglich sein dürfte.

Literaturverzeichnis

1. Chan, C.-C., Rubenstein, J., Coupland, S. & Pulido, J. Primary Vitreoretinal Lymphoma: A Report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Symposium. *The Oncologist* **16**, 1589–1599 (2011).
2. Coupland, S. E., Bechrakis, N. E., Anastassiou, G., Foerster, A. M. H., Heiligenhaus, A., Pleyer, U., Hummel, M. & Stein, H. Evaluation of vitrectomy specimens and chorioretinal biopsies in the diagnosis of primary intraocular lymphoma in patients with Masquerade syndrome. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* **241**, 860–870 (2003).
3. Siegel, M. J., Dalton, J., Friedman, A. H., Strauchen, J. & Watson, C. Ten-year experience with primary ocular ‘reticulum cell sarcoma’ (large cell non-Hodgkin’s lymphoma). *Br. J. Ophthalmol.* **73**, 342–346 (1989).
4. Sagoo, M. S., Mehta, H., Swampillai, A. J., Cohen, V. M. L., Amin, S. Z., Plowman, P. N. & Lightman, S. Primary intraocular lymphoma. *Surv. Ophthalmol.* **59**, 503–516 (2014).
5. Coupland, S. E., Heimann, H. & Bechrakis, N. E. Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **242**, 901–913 (2004).
6. Chan, C.-C. & Wallace, D. J. Intraocular Lymphoma: Update on Diagnosis and Management. *Cancer Control J. Moffitt Cancer Cent.* **11**, 285–295 (2004).
7. Coupland, S. E., Anastassiou, G., Bornfeld, N., Hummel, M. & Stein, H. Primary intraocular lymphoma of T-cell type: report of a case and review of the literature. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **243**, 189–197 (2005).
8. Grimm, S., Pulido, J., Jahnke, K. & Abrey, L. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann. Oncol.* **18**, 1851–1855 (2007).
9. Teckie, S. & Yahalom, J. Primary intraocular lymphoma: treatment outcomes with ocular radiation therapy alone. *Leuk. Lymphoma* **55**, 795–801 (2014).

10. Coupland, S. & Damato, B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* **36**, 564–578 (2008).
11. Helbig, H., Cerny, T. & Smet, M. D. de. Intravitreale Chemotherapie bei okulozerebralem Lymphom. *Ophthalmol.* **100**, 145–149 (2003).
12. Hoffman, P. M., McKelvie, P., Hall, A. J., Stawell, R. J. & Santamaria, J. D. Intraocular lymphoma: a series of 14 patients with clinicopathological features and treatment outcomes. *Eye* **17**, 513–521 (2003).
13. Korfel, A., Schlegel, U. & Schroers, R. Hämatologische Spezialdiagnostik und Therapieoptionen bei okulären Lymphomen unter Berücksichtigung einer ZNS-Beteiligung. *Ophthalmologe* **112**, 231–236 (2015).
14. Fend, F., Ferreri, A. J. M. & Coupland, S. E. How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma. *Br. J. Haematol.* **173**, 680–692 (2016).
15. Levasseur, S.D., Wittenberg, L.A. & White, V.A. Vitreoretinal Lymphoma: A 20-Year Review of Incidence, Clinical and Cytologic Features, Treatment, and Outcomes. *JAMA Ophthalmol.* **131(1)**, 50–55 (2013)
16. Cassoux, N., Giron, A., Bodaghi, B., Tran, T.H.C., Baudet, S., Davy, F., Chan, C.-C., Lehoang, P. & Merle-Béral, H. IL-10 Measurement in Aqueous Humor for Screening Patients with Suspicion of Primary Intraocular Lymphoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **48**, 3253–3259 (2007).
17. Cimino, L., Coassin, M., Chan, C.-C., Marchi, S., Belpoliti, M., Fanti, A., Iovieno, A. & Fontana, L. Vitreoretinal lymphomas misdiagnosed as uveitis: Lessons learned from a case series. *Indian J. Ophthalmol.* **64**, 369–375 (2016).
18. Itty, S. & Pulido, J. S. Rituximab for Intraocular Lymphoma. *Retina* **29**, 129–132 (2009).
19. Kluin, P.M., Deckert, M. & Ferry, J.A. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS. In: Swerdlow S.H., Campo E. & Harris N.L. (Hrsg) WHO classification of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. *IARC Press*, S 240–241 (2008).

20. Kanno-Okada, H., Takakuwa, E., Tagawa, Y., Kase, S., Hatanaka, K. C., Hatanaka, Y., Namba, K., Mitsuhashi, T. & Matsuno, Y. Cytopathologic findings of cell block materials from the vitreous: Diagnostic distinction between intraocular lymphoma and non-lymphomatous diseases. *Pathol. Int.* **67**, 342–349 (2017).
21. Rodriguez, E. F., Sepah, Y. J., Jang, H. S., Ibrahim, M., Nguyen, Q. D., & Rodriguez, F. J. Cytologic features in vitreous preparations of patients with suspicion of intraocular lymphoma. *Diagn. Cytopathol.* **42**, 37–44 (2014).
22. Davis, J. L., Ruiz, P., Shah, M. & Mandelcorn, E. D. Evaluation of the Reactive T-Cell Infiltrate in Uveitis and Intraocular Lymphoma with Flow Cytometry of Vitreous Fluid (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* **110**, 117–129 (2012).
23. Casady, M., Faia, L., Nazemzadeh, M., Nussenblatt, R., Chan, C.-C. & Sen, H. N. Fundus Autofluorescence Patterns In Primary Intraocular Lymphoma. *Retina* **34**, 366–372 (2014).
24. Chan, C.-C., Shen, D., Hackett, J. J., Buggage, R. R. & Tuailon, N. Expression of chemokine receptors, CXCR4 and CXCR5, and chemokines, BLC and SDF-1, in the eyes of patients with primary intraocular lymphoma. *Ophthalmology* **110**, 421–426 (2003).
25. Smith, J. R., Braziel, R. M., Paoletti, S., Lipp, M., Ugucconi, M. & Rosenbaum, J. T. Expression of B-cell-attracting chemokine 1 (CXCL13) by malignant lymphocytes and vascular endothelium in primary central nervous system lymphoma. *Blood* **101**, 815–821 (2003).
26. Coupland, S. E., Hummel, M., Müller, H.-H. & Stein, H. Molecular Analysis of Immunoglobulin Genes in Primary Intraocular Lymphoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **46**, 3507–3514 (2005).
27. Saenz, A. D., Amador, A., Ruiz, B. M., Davis, J. & Ruiz, P. Cytofluorographic and molecular identification of a CD8-positive, TCR- α/β -negative intraocular T cell lymphoma: a case report and review of the literature. *J. Med. Case Reports* **1**, 114 (2007).
28. Lukas, R. V., Stupp, R., Gondi, V. & Raizer, J. J. Primary Central Nervous System Lymphoma-PART 1: Epidemiology, Diagnosis, Staging, and Prognosis. *Oncology.* **32**(1), 17-22 (2018).

29. Oterendorp, C. van, Ness, T., Illerhaus, G., Neuburger, M. & Jordan, J. F. The Trabectome as Treatment Option in Secondary Glaucoma Due to Intraocular Lymphoma. *J. Glaucoma* **23**, 482–484 (2014).
30. Reichstein, D. Primary Vitreoretinal Lymphoma: An Update on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Current Opinion in Ophthalmology* **27**, 177–84 (2016).
31. Stübiger, N., Kakkassery, V., Gundlach, E., Winterhalter, S. & Pleyer, U. Diagnostics and treatment of primary vitreoretinal lymphoma. *Der Ophthalmologe* **112**, 223–30 (2015).
32. Morara, M., Foschi, F., Veronese, C., Torrazza, C., Bacci, F., Stefoni, V. & Ciardella, P.A. Two cases of primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic challenge. *Int. Ophthalmol.* **38**, 353–361 (2018).
33. Jaehne, D. & Coupland, S.E. Primäre vitreoretinale Lymphome. *Der Ophthalmologe* **115**, 343–356 (2018).
34. Doycheva, D., Zierhut, M., Süsskind, D., Bartz-Schmidt, K.U. & Deuter, C. Diagnostik und Therapie der choroidalen Lymphome. *Der Ophthalmologe* **112**, 217–222 (2015).
35. Coupland, S.E. & Damato, B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin Exp Ophthalmol.* **36**, 564-78 (2008).
36. Gonzales, J., Doan, T., Shantha, J. G., Bloomer, M., Wilson, M. R., DeRisi, J. L. & Acharya, N. Metagenomic deep sequencing of aqueous fluid detects intraocular lymphomas. *Br. J. Ophthalmol.* **102**, 6–8 (2018).
37. Grimm, S., McCannel, C., Omuro, A. & Abrey, L. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology* **71**, 1355–1360 (2008).
38. Hwang, C. S., Yeh, S. & Bergstrom, C. S. Diagnostic Vitrectomy for Primary Intraocular Lymphoma: When, Why, How? *Int. Ophthalmol. Clin.* **54**, 155–171 (2014).
39. Komatsu, K., Sakai, T., Kaburaki, T., Tsuji, H. & Tsuneoka, H. Atypical presentation of primary intraocular lymphoma. *BMC Ophthalmol.* **16**, (2016).
40. Iaccheri, B., Fiore, T., Cerquaglia, A., Lupidi, M. & Cagini, C. Transient therapeutic effect of vitrectomy in primary intraocular lymphoma. *Int. Ophthalmol.* **37**, 1333–1335 (2017).

41. Kinoshita, Y., Takasu, K., Kobayashi, T. K., Yuri, T., Tsubura, A. & Shikata, N. Diagnosis of intraocular lesions using vitreous humor and intraocular perfusion fluid cytology: Experience with 83 Cases. *Diagn. Cytopathol.* **43**, 353–359 (2015).
42. Costopoulos, M., Touitou, V., Golmard, J.-L., Darugar, A., Fisson, S., Bonnemye, P., Le Lez, M.-L., Soussain, C., Cassoux, N. & Lamy, T. ISOLD: A New Highly Sensitive Interleukin Score for Intraocular Lymphoma Diagnosis. *Ophthalmology* **123**, 1626–8 (2016).
43. Mastropasqua, R., Thaug, C., Pavesio, C., Lightman, S., Westcott, M., Okhravi, N., Aylward, W., Charteris, D. & Da Cruz, L. The Role of Chorioretinal Biopsy in the Diagnosis of Intraocular Lymphoma. *Am. J. Ophthalmol.* **160**, 1127-1132.e1 (2015).
44. Akiyama, H., Takase, H., Kubo, F., Miki, T., Yamamoto, M., Tomita, M., Mochizuki, M., Miura, O. & Arai, A. High-dose methotrexate following intravitreal methotrexate administration in preventing central nervous system involvement of primary intraocular lymphoma. *Cancer Sci.* **107**, 1458–1464 (2016).
45. Wolf, L. A., Reed, G. F., Buggage, R. R., Nussenblatt, R. B. & Chan, C.-C. Vitreous cytokine levels. *Ophthalmology* **110**, 1671–1672 (2003).
46. Kim, M. M., Dabaja, B. S., Medeiros, J., Kim, S., Allen, P., Chevez-Barrios, P., Gombos, D. S., & Fowler, N. Survival Outcomes of Primary Intraocular Lymphoma: A Single-institution Experience. *Am. J. Clin. Oncol.* **39**, 109–113 (2016).
47. Ma, W.-L., Hou, H.-A., Hsu, Y.-J., Chen, Y.-K., Tang, J.-L., Tsay, W., Yeh, P.-T., Yang, C.-M., Lin, C.-P. & Tien, H.-F. Clinical outcomes of primary intraocular lymphoma patients treated with front-line systemic high-dose methotrexate and intravitreal methotrexate injection. *Ann. Hematol.* **95**, 593–601 (2016).
48. Berenbom, A., Davila, R. M., Lin, H.-S. & Harbour, J. W. Treatment outcomes for primary intraocular lymphoma: implications for external beam radiotherapy. *Eye* **21**, 1198–1201 (2007).

49. Isobe, K., Ejima, Y., Tokumaru, S., Shikama, N., Suzuki, G., Takemoto, M., Tsuchida, E., Nomura, M., Shibamoto, Y. & Hayabuchi, N. Treatment of primary intraocular lymphoma with radiation therapy: A multi-institutional survey in Japan. *Leuk. Lymphoma* **47**, 1800–1805 (2006).
50. Tropinskaya, O. F., Vetlova, E. R., Serova, N. K., Golanov, A. V. & Fil'chenkova, N. A. [Radiotherapy of primary intraocular lymphoma associated with primary central nervous system lymphoma]. *Zh. Vopr. Neurokhir. Im. N. N. Burdenko* **80**, 74–81 (2016).
51. Kitzmann, A. S., Pulido, J. S., Mohny, B. G., Baratz, K. H., Grube, T., Marler, R. J., Donaldson, M. J., O'Neill, B. P., Johnston, P.B., Johnson, K. M., Dixon, L. E., Salomao, D. R. & Cameron, J. D. Intraocular use of rituximab. *Eye* **21**, 1524–1527 (2007).
52. Manna, S., Augsburg, J. J., Correa, Z. M., Landero, J. A. & Banerjee, R. K. Development of Chitosan and Polylactic Acid Based Methotrexate Intravitreal Micro-Implants to Treat Primary Intraocular Lymphoma: An In Vitro Study. *J. Biomech. Eng.* **136**, 021018-021018–15 (2014).
53. Baumann, M. A., Ritch, P. S., Hande, K. R., Williams, G. A., Topping, T. M. & Anderson, T. Treatment of intraocular lymphoma with high-dose Ara-C. *Cancer* **57**, 1273–1275 (1986).
54. Mineo, J.-F., Scheffer, A., Karkoutly, C., Nouvel, L., Kerdraon, O., Trauet, J., Bordron, A., Dessaint, J.-P., Labalette, M., Berthou, C. & Labalette, P. Using Human CD20-Transfected Murine Lymphomatous B Cells to Evaluate the Efficacy of Intravitreal and Intracerebral Rituximab Injections in Mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **49**, 4738–4745 (2008).
55. Batchelor, T., Carson, K., O'Neill, A., Grossman, S. A., Alavi, J., New, P., Hochberg, F., & Priet, R. Treatment of Primary CNS Lymphoma with Methotrexate and Deferred Radiotherapy: A Report of NABTT 96–07. *J. Clin. Oncol.* **21**, 1044–1049 (2003).
56. Ferreri, A. J. M., Cwynarski, K., Pulczynski, E., Ponzoni, M., Deckert, M., Politi, L. S., Torri, V., Fox, C. P., La Rosée, P., Schorb, E., Ambrosetti, A., Roth, A., Hemmaway, C., Ferrari, A., Linton, K. M., Rudà, R., Binder, M., Pukrop, T., Balzarotti, M., Fabbri, A., Johnson, P., Sønderskov Gørløv, J., Hess, G., Panse, J., Pisani, F., Tucci, A., Stilgenbauer, S., Hertenstein, B., Keller, U., Krause, S. W., Levis, A., Schmol H. J., Cavalli, F., Finke, J., Reni, M., Zucca, E. & Illerhaus, G. 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–e227 (2016).
57. Sandor, V., Stark-Vancs, V., Pearson, D., Nussenblat, R., Whitcup, S. M., Brouwers, P., Patronas, N., Heiss, J., Jaffe, E., deSmet, M., Kohler, D., Simon, R. & Wittes, R. Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS and intraocular lymphoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **16**, 3000–3006 (1998).
58. Jahnke, K., Thiel, E., Bechrakis, N. E., Willerding, G., Kraemer, D. F., Fischer, L., Korfel, A. Ifosfamide or trofosfamide in patients with intraocular lymphoma. *J. Neurooncol.* **93**, 213 (2009).
59. Soussain, C., Merle-Béral, H., Reux, I., Sutton, L., Fardeau, C., Gerber, S., Othman, T. B., Binet, J.-L., Lehoang, P. & Leblond, V. A single-center study of 11 patients with intraocular lymphoma treated with conventional chemotherapy followed by high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in 5 cases. *Leuk. Lymphoma* **23**, 339–345 (1996).
60. Mason J.O. & Fischer D.H. Intrathecal chemotherapy for recurrent central nervous system intraocular lymphoma. *Ophthalmology.* **110**(6), 1241-1244 (2003).
61. Kaburaki, T., Taoka, K., Matsuda, J., Yamashita, H., Matsuda, I., Tsuji, H., Tanaka, R., Nakazaki, K., Nakamura, F., Kamiya, K., Kurokawa, M. Ohtomo, K. & Aihara, M. Combined intravitreal methotrexate and immunochemotherapy followed by reduced-dose whole-brain radiotherapy for newly diagnosed B-cell primary intraocular lymphoma. *Br. J. Haematol.* **179**, 246–255 (2017).
62. Hormigo, A., Abrey, L., Heinemann, M.-H. & DeAngelis, L. M. Ocular presentation of primary central nervous system lymphoma: diagnosis and treatment. *Br. J. Haematol.* **126**, 202–208 (2004).
63. Cheah, C. Y., Milgrom, S., Chihara, D., Gombos, D. S., Pinnix, C. C., Dabaja, B. S. & Fowler, N. H. Intensive chemoimmunotherapy and bilateral globe irradiation as initial therapy for primary intraocular lymphoma. *Neuro-Oncol.* **18**, 575–581 (2016).

64. https://lymphome.de/studien/znslymphom/detail/?tx_lymphome_trials%5Btrial%5D=32&tx_lymphome_trials%5Baction%5D=show&tx_lymphome_trials%5Bcontroller%5D=Trials&cHash=6c1d18592460bde58526c0987523d37a#/ - Webseite am 24.10.2020 um 21:20 Uhr aufgerufen.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Melina Bärbel Ulique, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Diagnostik und Therapie des vitreoretinalen Lymphoms (VRL) in der klinischen Routine: Daten aus einem multizentrischen bundesweiten Register (PIOL-R) / Clinical routine of diagnosis and treatment of vitreoretinal lymphoma (VRL): Data from a multicentre national registry (PIOL-R)“ 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.

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) 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

Curriculum Vitae

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

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Frau PD Dr. Agnieszka Korfel für ihre kompetente Betreuung, ihren differenzierten Rat und ihre Unterstützung danken. Ich habe viele Lernprozesse im Rahmen der Erarbeitung dieser Dissertation mit Ihrer Hilfe durchlaufen, dafür möchte ich Ihnen vielmals danken.

Ein herzlicher Dank gebührt auch Herrn Prof. Dr. Uwe Pleyer, der mit unermüdlicher Motivation und Ausdauer die Entwicklung der Promotionsarbeit vorantrieb und mit Rat und Tat zur Verfügung stand. Frau Julia Gogolok bin ich besonders dankbar die Vernetzung mit der Arbeitsgruppe, deren Teil ich sein durfte und natürlich für ihre langjährige Freundschaft und ihre inspirierende Integrität.

Meinen Eltern, Ulrike und Augusto Ulique, ist diese Arbeit gewidmet und ihnen gebührt mein ewiger Dank. Sie haben mich mit den Eigenschaften und Mitteln ausgestattet, diese Welt erfolgreich zu navigieren und stehen unerschütterlich hinter mir. Ich hoffe, dass ich Ihnen auch nur einen Teil dessen zurückgeben kann, was sie mir geschenkt haben. Sie sind meine Vorbilder. Meinen Schwestern, Nhima, Mayema und Nandi, und meinen Brüdern, Malam, José, Luis und Jimmy, danke ich für ihre Liebe, ihren Glauben an mich und dafür, dass sie für immer zu mir gehören. Sie sind meine Begleiter.

Meinen Nichten und Neffen, Larayumi, Maleeq und der ganzen Crew, danke ich, dass sie mich anspornen weiter zu wachsen und größer zu träumen. Sie sind meine Zukunft und mein Antrieb. Meinen Großeltern danke ich für ihre Anekdoten, ihre Beständigkeit, ihre stetige Unterstützung und dafür, dass ich bei ihnen immer Kraft tanken und zur Ruhe kommen kann. Meiner Dona danke ich für ihr Lachen. Meinen Vorfahren danke ich dafür, dass sie Wege vor mir geebnet haben, die ich heute nicht mehr sehen kann. Die Verbindung bleibt dennoch bestehen. Sie sind meine Wurzeln. Mangal'u.

Last but surely not least möchte ich meinen Freund*innen Marina Hussain, Lilith Anna Else Tiefenbacher und Maximilian Peter Dao Yi Krafft für das schnelle Fehlerlesen danken. Ich bin sehr dankbar für euch und für Freund*innen wie Diane, Liliane, Lena und Lena, Niklas und Max, Tiffany, Sara, Familie Yang-Kim und für alle anderen, die mich schon so viele Jahre begleiten und mich immer daran erinnern, wie schön es ist und wie viel wir schaffen können. Gemeinsam.