

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

DISSERTATION

Prognosefaktoren und Prognosepunktwertsysteme für Akuttoxizitäten der Hochdosis-
Methotrexat-Therapie bei Patienten mit primären Lymphomen des zentralen
Nervensystems

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tim Rose

aus Neuruppin

Datum der Promotion: 14.02.2014

Meinen Schwestern

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	iv
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Abstrakt	viii
1 Einleitung	1
1.1 Primäre Lymphome des zentralen Nervensystems (PCNSL)	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese	2
1.1.4 Pathologie	3
1.1.5 Klinisches Bild	3
1.1.6 Diagnostik	4
1.1.7 Therapie und Prognose.....	5
1.2 Methotrexat (MTX).....	7
1.2.1 Historie und klinische Einsatzgebiete.....	7
1.2.2 Pharmakodynamik	8
1.2.3 Pharmakokinetik.....	8
1.2.4 Toxizität und präventive Supportivmaßnahmen	9
1.3 Stand der Forschung zu Prognosefaktoren	12
2 Motivation und Zielsetzung	13
3 Material und Methoden	14
3.1 Phase 3-Studie zum Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie primärer ZNS-Lymphome mit Hochdosis-Methotrexat (G-PCNSL-SG-1).....	14
3.1.1 Studiendesign	14
3.1.2 Studienergebnisse	19

3.2	WHO-Empfehlung zur Graduierung (sub-)akuter Toxizitäten	19
3.3	Variablenauswahl.....	22
3.3.1	Variablen vor Therapiebeginn (Baseline-Variablen).....	22
3.3.2	Toxizitäten.....	25
3.4	Statistische Methoden.....	26
3.4.1	Analyse der Studienpopulation.....	26
3.4.2	Identifikation von Toxizitätsprognosefaktoren	26
3.4.3	Entwicklung von Prognosepunktwertsystemen	27
4	Ergebnisse	29
4.1	Analyse der Studienpopulation	29
4.1.1	Variablen vor Therapiebeginn (Baseline-Variablen).....	29
4.1.2	Hochdosis-Methotrexat und Toxizitätsereignisse	31
4.2	Identifikation von Prognosefaktoren.....	34
4.2.1	Univariate Analysen	34
4.2.2	Multivariate Analysen	36
4.3	Entwicklung von Prognosepunktwertsystemen für die Toxizitäten Hämatotoxizität und Infektion	40
4.3.1	Berechnung von Toxizitätsprognosepunktwerten (TPS)	40
4.3.2	Bildung von Risikogruppen	43
5	Diskussion	46
5.1	Analyse der Studienpopulation	46
5.1.1	Variablen vor Therapiebeginn (Baseline-Variablen).....	46
5.1.2	Hochdosis-Methotrexat und Toxizitätsereignisse	47
5.1.3	Vergleich mit Vorstudien	48
5.2	Identifikation von Prognosefaktoren.....	49
5.3	Entwicklung von Prognosepunktwertsystemen für die Toxizitäten Hämatotoxizität und Infektion	54

5.3.1	Vorschlag für die Anwendung der Prognosepunktwertssysteme im klinischen Alltag	56
5.4	Kritik an der G-PCNSL-SG-1 und Grenzen der vorliegenden Arbeit.....	57
5.5	Schlussfolgerungen und Anregungen für zukünftige Studien	60
6	Literaturverzeichnis	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Flussdiagramm zur G-PCNSL-SG-1 in Anlehnung an das Studienprotokoll [48].....	18
Abbildung 2. Verteilung Toxizitätsereignisse innerhalb der Studienpopulation.....	31
Abbildung 3. Häufigkeitsverteilung der Toxizitätskategorien je Toxizität innerhalb der Studienpopulation.....	33
Abbildung 4. Odds Ratios und p-Werte der multivariaten Analysen für die Baseline-Variablen Alter, Karnofsky-Index und Geschlecht.....	37
Abbildung 5. Odds Ratios und p-Werte der multivariaten Analysen für die Baseline-Variablen BMI, LDH i.S. erhöht, Lungenfunktionsstörung und Kardiovaskuläre Erkrankung.....	38
Abbildung 6. Odds Ratios und p-Werte der multivariaten Analysen für die Baseline-Variablen Kreatinin-Clearance, Einnahme von Kortikosteroiden und Therapieregime.....	39
Abbildung 7. Häufigkeitsverteilung der Toxizitätsprognosepunktwerte (TPS) für die Toxizität Hämatotoxizität innerhalb der Studienpopulation	42
Abbildung 8. Häufigkeitsverteilung der Toxizitätsprognosepunktwerte (TPS) für die Toxizität Infektion innerhalb der Studienpopulation.....	43
Abbildung 9. Verteilung der Toxizität Hämatotoxizität je Risikogruppe innerhalb der Studienpopulation.....	45
Abbildung 10. Verteilung der Toxizität Infektion je Risikogruppe innerhalb der Studienpopulation.....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Ein- und Ausschlusskriterien der G-PCNSL-SG-1 [48]	15
Tabelle 2. WHO-Empfehlung zur Graduierung (sub-)akuter Toxizitäten [56]	20
Tabelle 3. Vergleich von Karnofsky-Index und ECOG-Leistungsstatus in Anlehnung an Hacke [59].....	23
Tabelle 4. Auswahl und Kategorisierung der vor Therapiebeginn verfügbaren Variablen (Baseline-Variablen)	24
Tabelle 5. Analysierte therapieassoziierte Toxizitäten.....	25
Tabelle 6. Verteilung der Baseline-Variablen innerhalb der Studienpopulation	29
Tabelle 7. Häufigkeitsverteilung maximaler Schweregrade nach WHO je Toxizität innerhalb der Studienpopulation	32
Tabelle 8. p-Werte der univariaten Analysen für die Baseline-Variablen und Toxizitäten	35
Tabelle 9. Odds Ratios und p-Werte der multivariaten Analysen für Toxizitäten Hämatotoxizität und Infektion (ohne Baseline-Variable Therapieregime) ...	40
Tabelle 10. Kodierung der Prognosefaktorkategorien und Rundung der Regressionskoeffizienten für die Toxizitäten Hämatotoxizität und Infektion (ohne Baseline-Variable Therapieregime)	41
Tabelle 11. Bildung von Risikogruppen zur vereinfachten Beurteilung des Auftrittsriskos der Toxizität Hämatotoxizität	44
Tabelle 12. Bildung von Risikogruppen zur vereinfachten Beurteilung des Auftrittsriskos einer schweren Ausprägung der Toxizität Infektion	44
Tabelle 13. Tabelle zur Bestimmung der Risikogruppe für das Auftreten einer Hämatotoxizität unter HD-MTX bei neu diagnostiziertem PCNSL	57
Tabelle 14. Tabelle zur Bestimmung der Risikogruppe für das Auftreten einer schweren Infektion unter HD-MTX bei neu diagnostiziertem PCNSL	57

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefizienzsyndrom)
Ara-C	Cytarabin
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BCA-1	B-cell attracting chemokine 1
BCL-6	B-cell lymphoma 6 protein
BMI	Body Mass Index
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Oncovin (Vincristin), Prednison
CR	Complete response (Komplettansprechen)
CT	Computertomographie
CXCR5	CXC chemokine receptor type 5
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G-PCNSL-SG	German Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group (Deutsche Studiengruppe Primäre ZNS-Lymphome)
G-PCNSL-SG-1	Phase 3-Studie zum Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie primärer ZNS-Lymphome mit Hochdosis-Methotrexat der G-PCNSL-SG
HD	Hochdosis
HHV-8	Humanes Herpesvirus 8
HIV	Human immunodeficiency virus (humanes Immundefizienz-Virus)
i.S.	im Serum
i.v.	intravenös
IFO	Ifosfamid
IL-4	Interleukin 4

KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
Mesna	2-Mercaptoethansulfonat-Natrium
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
MUM-1	Multiple myeloma oncogene 1
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
p.o.	per os
PCNSL	Primary central nervous system lymphoma (primäres Lymphom des zentralen Nervensystems, primäres ZNS-Lymphom)
PD	Progressive disease (Krankheitsprogression)
PR	Partial response (partielle Remission)
RCT	Radiochemotherapie
SD	Stable disease (stabile Erkrankungssituation)
STAT6	Signal transducer and activator of transcription 6
TPS	Toxizitätsprognosescore (Toxizitätsprognosepunktwert)
WBRT	Whole brain radiation therapy (Ganzhirnbestrahlung)
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abstrakt

Einleitung: Hochdosis-Methotrexat (HD-MTX) gilt als wirksamste Primärtherapieoption primärer Lymphome des zentralen Nervensystems (PCNSL). Oftmals treten in diesem Kontext potenziell prognoselimitierende schwere Akuttoxizitäten auf. Es wurden jedoch noch keine Prognosefaktoren etabliert, mit denen eine individuell risikoadaptierte HD-MTX-Therapie planbar ist. Diese Arbeit verfolgte zwei Ziele: 1. Erstmalige Identifizierung unabhängiger Prognosefaktoren für Akuttoxizitäten der HD-MTX-Therapie bei PCNSL, 2. Entwicklung von Prognosefaktor basierten Prognosepunktwertsystemen zur prätherapeutischen Beurteilung des individuellen Patientenrisikos für ausgewählte Akuttoxizitäten.

Methodik: Datengrundlage dieser Arbeit war eine Phase 3-Studie mit 526 auswertbaren immunkompetenten PCNSL-Patienten unter Therapie mit HD-MTX oder HD-MTX+Ifosfamid (G-PCNSL-SG-1-Studie). Zur Identifizierung von Prognosefaktoren wurden patientenassoziierte, vor Therapiebeginn verfügbare Variablen (Baseline-Variablen) sowie Akuttoxizitäten der HD-MTX-Therapie (Einteilung nach WHO) mittels univariater und multivariater Analysen auf statistische Signifikanz hin überprüft. Die Entwicklung von Prognosepunktwertsystemen erfolgte durch Berechnung eines individuellen Toxizitätsprognosepunktwertes für jeden Studienpatienten und eine anschließende Zusammenfassung der Studienpatienten in drei Risikogruppen für jede Toxizität.

Ergebnisse: Folgende Baseline-Variablen konnten als Prognosefaktoren für die jeweiligen Toxizitäten identifiziert werden ($p < 0,1$): Alter ≥ 60 vs. < 60 Jahre für Hämoglobin, Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Hämatotoxizität (Hämoglobin, Leukozyten, Granulozyten und Thrombozyten kombiniert), Mukositis und Infektion; Karnofsky-Index < 70 vs. ≥ 70 % für Thrombozyten und Vigilanz; Geschlecht weiblich vs. männlich für Hämoglobin, Granulozyten und Hämatotoxizität; Body Mass Index (BMI) > 25 vs. ≤ 25 kg/m² für Hämoglobin; BMI ≤ 25 vs. > 25 kg/m² für Vigilanz; Laktatdehydrogenase im Serum erhöht ja vs. nein für Lunge und Infektion; Lungenfunktionsstörung vorhanden ja vs. nein für Thrombozyten, Hämatotoxizität und Vigilanz; kardiovaskuläre Erkrankung vorhanden ja vs. nein für Herzfunktion; kardiovaskuläre Erkrankung vorhanden nein vs. ja für Granulozyten und Transaminasen; Therapieregime HD-MTX+Ifosfamid vs. HD-MTX für Hämoglobin,

Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Hämatoxizität, Lunge, Infektion und Herzfunktion. Die Prognosepunktwertsysteme ergaben für die Hämatoxizität ein Auftrittsrisiko von 20,0 %, 34,2 % und 44,4 % für die Niedrig-, Intermediär- und Hochrisikogruppe und für die Toxizität Infektion respektive 17,5 %, 27,1 % und 45,3 %.

Schlussfolgerung: Erstmalig wurden für das Auftreten schwerer Akuttoxizitäten der HD-MTX-Therapie bei PCNSL valide Prognosefaktoren identifiziert und darauf aufbauend für zwei Akuttoxizitäten Prognosepunktwertsysteme entwickelt. Diese Ergebnisse könnten zukünftig für die Entwicklung individualisierter HD-MTX basierter Therapieansätze bei PCNSL-Patienten hilfreich sein.

Abstract

Introduction: High-dose methotrexate (HD-MTX) is commonly accepted as the most effective option for first-line therapy in primary central nervous system lymphoma (PCNSL). In this context, patients often suffer from acute toxicities potentially limiting their prognosis. However, prognostic factors that may be helpful for developing individual risk-adapted HD-MTX-based treatment strategies have not been established yet. This study focused on two aspects: 1. Identification of independent prognostic factors for acute HD-MTX-related toxicities in PCNSL for the first time ever, 2. Development of prognostic scoring systems to assess the individual risk of the patient for selected acute toxicities before treatment implementation.

Methods: This study was based on a phase 3 trial with 526 evaluable immunocompetent PCNSL patients undergoing therapy with HD-MTX or HD-MTX+ifosfamide (G-PCNSL-SG-1 study). Patient-related, pre-therapeutic variables (baseline variables) and acute HD-MTX toxicities were included in univariate and multivariate analyses to identify prognostic factors. The prognostic scoring systems were developed by calculating individual prognostic scores for each patient, followed by deployment of three patient risk groups for each toxicity.

Results: The following baseline variables were identified as prognostic factors for the respective toxicities ($p < 0.1$): age ≥ 60 vs. < 60 years for hemoglobin, leukocytes, granulocytes, platelets, hematologic toxicity (leukocytes, granulocytes, hemoglobin and platelets combined), mucositis and infection; Karnofsky performance status < 70 vs. ≥ 70 % for platelets and state of consciousness; gender female vs. male for

hemoglobin, granulocytes and hematologic toxicity; body mass index (BMI) > 25 vs. ≤ 25 kg/m² for hemoglobin; BMI ≤ 25 vs. > 25 kg/m² for state of consciousness; elevated serum lactate dehydrogenase yes vs. no for pulmonary toxicity and infection; preexisting pulmonary disease yes vs. no for platelets, hematologic toxicity and state of consciousness; preexisting cardiovascular disease yes vs. no for cardiac function; preexisting cardiovascular disease no vs. yes for granulocytes and transaminases; therapeutic regimen (HD-MTX+ifosfamide vs. HD-MTX) for hemoglobin, leukocytes, granulocytes, platelets, hematologic toxicity, pulmonary toxicity, infection and cardiac function. The prognostic scoring systems demonstrated a risk to develop hematologic toxicity of 20%, 34.2% and 44.4% in the low, intermediate and high risk group. The respective percentages for infection were 17.5%, 27.1% and 45.3%.

Conclusion: For the first time ever, valid prognostic factors were identified and prognostic scoring systems were developed for acute toxicities from HD-MTX-based treatment in PCNSL. These findings could be of high relevance for the development of individualized HD-MTX-based treatment approaches for PCNSL patients in the future.

1 Einleitung

1.1 Primäre Lymphome des zentralen Nervensystems (PCNSL)

1.1.1 Definition

Das primäre Lymphom des zentralen Nervensystems (Primary central nervous system lymphoma, PCNSL) ist eine seltene, hochmaligne Neoplasie mit schlechter Prognose aus der Gruppe der extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Es kann mit den Augen, dem Gehirn, den Leptomeningen und dem Rückenmark alle Abschnitte des zentralen Nervensystems (ZNS) befallen und bleibt in der Mehrzahl der Fälle auf das ZNS beschränkt. Als eigenständige Entität ist es von einer sekundären ZNS-Beteiligung bei disseminierter systemischer Lymphom-Erkrankung abzugrenzen [1;2].

1.1.2 Epidemiologie

Das PCNSL ist mit einer Inzidenz von 0,48 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr eine seltene Erkrankung [3]. Es macht aktuell 2-5 % aller primären intrakraniellen Tumore aus und stellt ca. 3 % aller extranodalen NHL [4;5]. Werden diese Daten aus den USA auf Deutschland projiziert, ist hierzulande mit ca. 390 Neuerkrankungen pro Jahr zu rechnen. Die Inzidenz der PCNSL steigt seit den 1970er-Jahren an, epidemiologisch und pathogenetisch muss diesbezüglich jedoch zwischen PCNSL bei immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten unterschieden werden.

Zu der Gruppe der Immunsupprimierten gehören hauptsächlich am Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) erkrankte PCNSL-Patienten. Das Patientenalter bei Diagnosestellung liegt im Median bei 38 Jahren mit einem Geschlechterverhältnis von ca. 7,4:1 (m:w) [6;7]. Die Inzidenzrate in diesem Kollektiv stagniert bzw. sinkt seit Ende der 1990er-Jahre, kürzlich publizierte Daten demonstrieren für Deutschland nur einen registrierten Fall eines PCNSL in den Jahren 2001 bis 2007 [8].

Im Gegensatz zu dieser Entwicklung steigt die Zahl der Neuerkrankungen bei nicht immunsupprimierten Individuen kontinuierlich an [9]. Der Häufigkeitsgipfel liegt hier im 5.-7. Lebensjahrzehnt mit einem medianen Alter bei Diagnosestellung von 60 Jahren [4;5]. Das Geschlechterverhältnis ist mit 1,2-1,7:1 (m:w) nahezu ausgeglichen [10].

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Ätiologie und Pathogenese des PCNSL sind noch nicht endgültig verstanden. Die PCNSL-Zellen weisen bei ca. 95 % der Patienten phänotypisch B-Lymphozyten-Charakter auf. Aufgrund des in der Regel hoch exprimierten B-cell lymphoma 6 protein (BCL-6) kann ein ätiologischer Zusammenhang zu Follikelzentrumzellen vermutet werden [11;12]. Zusätzlich wurde über eine hohe Expression von nukleärem multiple myeloma oncogene 1 (MUM-1) in > 84 % der Fälle berichtet. MUM-1 ist ein Marker für den finalen Entwicklungsschritt von der intrafollikulären B-Zelle zur Plasmazelle. Somit lässt sich ein Zusammenhang zwischen der Herkunft von PCNSL-Zellen und diesem Zeitpunkt der physiologischen B-Lymphozyten-Differenzierung postulieren [13;14].

Unklar sind ebenfalls die Ursachen und Mechanismen der Migration von Lymphomzellen in das ZNS. Smith et al. konnten bei 24 von 24 PCNSL-Patienten das B-cell attracting chemokine 1 (BCA-1) im Tumorgewebe nachweisen, welches physiologisch in menschlichem Hirngewebe nicht vorhanden ist. BCA-1 spielt eine wichtige Rolle im Migrationsprozess von B-Zellen in sekundäre lymphatische Organe. Da in dieser Studie zusätzlich eine Überexprimierung des auf B-Zellen lokalisierten BCA-1-Rezeptors CXC chemokine receptor type 5 (CXCR5) demonstriert wurde, könnte der Chemokin-Rezeptor-Bindung eine wichtige pathophysiologische Bedeutung hinsichtlich der ZNS-Manifestation des Tumors zukommen [15].

Weiterhin wurde über eine ektopische Expression von Interleukin 4 (IL-4) in PCNSL berichtet. IL-4 ist ein wichtiger Faktor für die Proliferation und das Überleben von B-Lymphozyten sowie für die Angiogenese. Sowohl von Tumorzellen als auch vom Endothel wird dieses Zytokin in erkranktem Hirngewebe synthetisiert, während es im ZNS von gesunden Personen nicht nachgewiesen werden kann. Ebenso verhält es sich mit dem Transkriptionsfaktor signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6), einem Mediator der intranukleären IL-4-Wirkung. Diese Erkenntnisse lassen darauf schließen, dass IL-4 eine wichtige Bedeutung in der Pathogenese und Progression der Erkrankung zukommt [16].

Diskutiert wird ebenfalls eine virale Beteiligung in der Pathogenese der Erkrankung. Das als onkogen bekannte Epstein-Barr-Virus (EBV) konnte in über 95 % der PCNSL bei immunsupprimierten Patienten nachgewiesen werden. Diese Assoziation war jedoch nur in 5 % der Fälle bei immunkompetenten Patienten gegeben [17]. Das 1994 entdeckte Humane Herpesvirus 8 (HHV-8) konnte 1998 von Corboy et al. in 56 % von

36 PCNSL-Fällen nachgewiesen werden [18]. Es ist u. a. mit der Entstehung von Kaposi-Sarkomen assoziiert und verfügt über einen ausgeprägten Lymphtropismus. In einer Folgestudie gelang der Nachweis von HHV-8 jedoch nur in einer von 46 PCNSL-Hirngewebsproben [19].

1.1.4 Pathologie

Der Tumor kann als gut begrenzte Masse mit homogener Schnittfläche imponieren oder so diffus wachsen, dass makroskopisch eine Unterscheidung von normalem Hirngewebe kaum möglich ist [20]. Nekrotische und hämorrhagische Areale im Inneren der Neoplasie sind eher selten, jedoch typisch für HIV assoziierte Fälle [21].

Histologisch präsentieren sich PCNSL zu ca. 95 % als diffus-großzellige B-Zell-Lymphome. Diese stellen die häufigste systemische NHL-Entität dar und werden den aggressiven NHL zugerechnet [22]. Mikroskopisch unterscheiden sich PCNSL von systemischen NHL durch die Ausbreitung der Lymphomzellen entlang von Gefäßen. Hierdurch entsteht in PCNSL ein angiozentrisches Bild, welches bei systemischen NHL nicht vorkommt [12]. Das angiozentrische Wachstumsmuster der PCNSL kann einer Vaskulitis oder Enzephalitis gleichen und überschreitet häufig signifikant die makroskopisch bestimmbaren Grenzen des Tumors [21;23]. In den Infiltraten finden sich perivaskulär mittelgroße bis große Blasten, kleine Lymphozyten und Monozyten, die als „Sternenhimmelbild“ imponieren können [21]. Die Zellkern-Plasma-Relation der Tumorzellen ist zugunsten des Zellkerns verschoben und es findet sich eine hohe Anzahl von Mitosefiguren und apoptotischen Zellen [20].

Weitere histologische Varianten des PCNSL sind das niedrig maligne B-Zell-Lymphom, das T-Zell-Lymphom und anaplastische Varianten, die jedoch mit einer Häufigkeit von insgesamt < 10 % vorkommen [12;21].

1.1.5 Klinisches Bild

Zu 65 % tritt die Erkrankung supratentoriell und periventrikulär auf, bevorzugt im Frontallappen, in den Basalganglien und im Corpus callosum. Es können aber auch Mesencephalon, Pons und Cerebellum initial befallen sein [21;24]. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind die Leptomeningen in 40 % und das Myelon in 1 % der Fälle infiltriert. Ebenfalls kann eine okuläre Primärmanifestation oder Beteiligung bei ca. 20 % der Patienten diagnostiziert werden. Hierzu zählt eine Infiltration des Glaskörpers, der Retina, des Nervus opticus und/ oder der Chorioidea. Systemische Manifestationen

außerhalb des ZNS treten im Krankheitsverlauf lediglich bei ca. 5 % aller PCNSL-Patienten auf, per definitionem jedoch nie bei Erstdiagnose [22].

In einer Fallstudie von Bataille et al. mit 248 immunkompetenten PCNSL-Patienten litten bei Diagnosestellung 70 % an fokal-neurologischen Defiziten, 43 % an neuropsychiatrischen Symptomen, 33 % an Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen als Symptome für erhöhten Hirndruck, 14 % an epileptischen Anfällen und 4 % an Sehstörungen [25]. Häufig vorkommende fokal-neurologische Defizite sind Aphasie, Ataxie und seltener Hirnnervenausfälle. Die neuropsychiatrische Symptomatik präsentiert sich zumeist als Apathie, Verwirrung, Depression und Schlaflosigkeit [26]. Ein Meningealbefall ist klinisch oft asymptomatisch [27]. Okuläre Beteiligungen gehen häufig mit einem Uveitis-Syndrom einher [28]. Radiologisch imponiert das PCNSL bei ca. 65 % der immunkompetenten Patienten als unifokale Raumforderung mit homogener Kontrastmittelanreicherung. Nur in etwa 6 % der Fälle ist in der Bildgebung eine zentrale Nekrose nachweisbar [24].

Die klinische Präsentation der Erkrankung bei AIDS-Patienten als Hauptgruppe des immunsupprimierten PCNSL-Kollektivs ist insofern different, als die Symptomatik eher encephalopathisch imponiert. Insbesondere epileptische Anfälle treten ca. doppelt so häufig auf wie bei immunkompetenten Patienten. Jedoch präsentieren AIDS-Patienten seltener Symptome eines erhöhten intrakraniellen Drucks [6]. Das Wachstumsmuster bei immunsupprimierten Patienten ist deutlich heterogener als beim immunkompetenten PCNSL, präsentiert sich radiologisch oft multifokal und kann die Differentialdiagnose zu anderen AIDS-assoziierten Erkrankungen (z.B. Toxoplasmose) erschweren [29].

Vom Auftreten der neurologischen Symptomatik bis zur Diagnosestellung vergehen in beiden Patientenkollektiven gewöhnlich weniger als drei Monate [6].

1.1.6 Diagnostik

Für das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf ein PCNSL wurden von der internationalen PCNSL-Arbeitsgruppe Empfehlungen erarbeitet [30].

Diese beinhalten zunächst eine vollständige klinische Untersuchung mit Erfassung des peripheren Lymphknotenstatus und einer Palpation des Hodens, eine Labordiagnostik mit Bestimmung eines großen Blutbildes, der Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum (i.S.) und der Leber- und Nierenfunktionsparameter sowie den Ausschluss einer HIV-Infektion.

Für die Evaluation der Erkrankungssituation ist eine umfangreiche Diagnostik obligat. Zur Darstellung des ZNS sollte als „Goldstandard“ eine Magnetresonanztomographie (MRT) mit gadoliniumhaltigem Kontrastmittel durchgeführt werden. Kontrastmittelgestützte Computertomographien (CT) sollten nur zum Einsatz kommen, wenn MRT-Untersuchungen kontraindiziert oder nicht verfügbar sind. Um ein systemisches Lymphom auszuschließen, müssen CT-Untersuchungen von Thorax, Abdomen und Becken sowie eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden. Bei Verdacht auf ein primäres Lymphom des Hodens ist zusätzlich die Durchführung einer entsprechenden Sonographie indiziert. Zur Evaluation eines okulären Befalls muss zwingend eine detaillierte augenärztliche Untersuchung durchgeführt werden. Eine Lumbalpunktion mit anschließender Untersuchung des Liquor cerebrospinalis sollte zum Ausschluss eines Meningealbefalls bei allen Patienten erfolgen, bei denen keine Kontraindikation besteht. Die Methode der Wahl zur definitiven Sicherung der Diagnose stellt die stereotaktische Biopsie mit anschließender histopathologischer Untersuchung des Gewebes dar.

1.1.7 Therapie und Prognose

Für die Therapie des PCNSL stehen aktuell Kortikosteroide, Chemotherapie, Immuntherapie und Bestrahlung, jeweils einzeln oder in Kombination, als wirksame Optionen zur Verfügung. Ein einheitlicher Therapiestandard ist aktuell noch nicht etabliert.

Eine chirurgische Resektion des PCNSL ist nur in den seltenen Fällen einer drohenden Herniation indiziert, da das häufig infiltrative Wachstum und multifokale Auftreten eine Komplettresektion in der Mehrzahl der Fälle unmöglich macht [31]. Weiterhin wird das Gesamtüberleben nicht verlängert: Die mediane Überlebenszeit nach alleiniger chirurgischer Therapie beträgt lediglich einen Monat [32].

Die Gabe von Kortikosteroiden führt häufig sehr schnell zu einer Rückbildung des Tumors und der tumorassoziierten Symptomatik. Dieser Effekt ist aber meist nur von kurzer Dauer. Aufgrund ihres lymphozytolytischen Effektes sollte mit der Gabe von Kortikosteroiden erst begonnen werden, wenn die stereotaktische Biopsie der suspekten Läsion und die pathologische Beurteilung des Biopsats erfolgt sind [1].

Lange Zeit stellte die Ganzhirnbestrahlung (Whole brain radiation therapy, WBRT) die Therapie der Wahl bei PCNSL dar. Hierunter konnte ab Mitte der 1970er-Jahre eine Verlängerung des medianen Überlebens auf 12 bis 42 Monate bei Applikation einer Gesamtdosis von 40-55 Gy demonstriert werden. Die Eskalation dieser Therapie durch

zusätzliche Boost-Bestrahlung der Tumorregion mit einer Gesamtdosis von 60 Gy erbrachte keine weitere Steigerung des Gesamtüberlebens. Die WBRT als Monotherapie führt oft zu einer initialen Kontrolle des Tumorwachstums mit radiologisch nachweisbaren Ansprechraten von über 80 %. Jedoch treten häufig nach kurzer Zeit Rezidive auf [33]. Des Weiteren ist diese Therapie oftmals mit neurotoxischen Spätfolgen in Form einer radiologisch nachweisbaren Leukenzephalopathie und dem klinischen Bild eines demenziellen Syndroms assoziiert, insbesondere bei über 60-jährigen Patienten [1].

Aufgrund der nicht zufriedenstellenden Ergebnisse mit der WBRT als Monotherapie werden seit einigen Jahren in klinischen Studien verschiedene Radiochemotherapie (RCT)-Konzepte geprüft. Die WBRT hat hier vermutlich ihren Hauptnutzen in der Konsolidierung des Behandlungserfolges nach erfolgter Chemotherapie. Die optimalen Bestrahlungsparameter – Bestrahlungsfeld, -dosis und -zeitpunkt – müssen jedoch noch definiert werden [34]. Der Folsäure-Antagonist Methotrexat (MTX) ist in nahezu allen RCT-Studienprotokollen als Einzelsubstanz oder Kombinationspartner mit z.B. Carmustin, Cytarabin (Ara-C), Rituximab und/ oder Procarbazin enthalten. MTX gilt derzeit als das am besten untersuchte und wirksamste Zytostatikum bei PCNSL [35]. Voraussetzung dafür ist, dass MTX aufgrund seiner eingeschränkten Fähigkeit die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden intravenös (i.v.) als Hochdosis (HD) mit $\geq 1\text{g/m}^2$ Körperoberfläche (KOF) verabreicht wird. [36]. Dabei scheint im Rahmen einer RCT die HD-MTX basierte Polychemotherapie keinen therapeutischen Vorteil gegenüber der HD-MTX-Monotherapie zu besitzen. Für beide Konzepte konnten in Kombination mit adjuvanter Radiotherapie Ansprechraten bis zu 90 % und 2-Jahres-Überlebensraten bis zu 70 % demonstriert werden. Des Weiteren wurden durch HD-MTX basierte RCT-Regime mediane Überlebenszeiten bis zu 42,5 Monate erzielt [37]. Sie sind jedoch mit einer Spätneurotoxizitätsrate von ca. 30 % assoziiert, bei >60jährigen Patienten sogar bis zu 100% [38]. Ihr Einsatz wird hierdurch deutlich limitiert.

Diese Erkenntnis führte zu Folgestudien, in denen die adjuvante WBRT bis zum Auftreten eines Rezidivs zurückgestellt wurde. Abrey et al. konnten anhand 34 immunkompetenter über 54jähriger Patienten mit Komplettansprechen (complete response, CR) nach HD-MTX basierter Polychemotherapie zeigen, dass dieses Vorgehen signifikant die Neurotoxizitätsrate, nicht jedoch das mediane Überleben reduziert [39]. Kürzlich publizierte Daten der Deutschen Studiengruppe Primäre ZNS-Lymphome (G-PCNSL-SG) bestätigen diese Ergebnisse anhand der weltweit ersten Phase 3-Studie zu

PCNSL mit 551 immunkompetenten Patienten unter HD-MTX-Therapie¹ [40]. Ob dabei die HD-MTX basierte Polychemotherapie der HD-MTX-Monotherapie überlegen ist, bleibt umstritten.

Die Wirksamkeit einer prophylaktischen oder therapeutischen intrathekalen MTX-Therapie (ggf. in Kombination mit Ara-C und/ oder Kortikosteroiden) konnte bislang nicht eindeutig belegt werden. Zusätzlich ist diese Art der Therapie mit einer erhöhten Rate an Neurotoxizität und chemischen Meningitiden assoziiert [36]. Therapeutisch wirksame Konzentrationen von MTX im Liquor sind alternativ durch eine intravenöse HD-MTX-Gabe von $\geq 3\text{g/m}^2$ KOF zu erzielen [41].

Seit einigen Jahren wird ebenfalls ein immuntherapeutischer Ansatz verfolgt. Hierzu wurde der in der Therapie der systemischen B-Zell-Lymphome erfolgreich eingesetzte CD20-Antikörper Rituximab in kleineren Studien auf seine Wirksamkeit bei PCNSL untersucht. Sowohl in der Erstlinientherapie als Bestandteil von Polychemotherapie-Regimen wie auch in der Rezidivsituation als Kombinations- oder Monotherapeutikum scheint Rituximab eine Prognoseverbesserung zu erzielen. Umfangreichere Studien zur Verifizierung dieser Ergebnisse müssen jedoch abgewartet werden [1].

1.2 Methotrexat (MTX)

1.2.1 Historie und klinische Einsatzgebiete

1948 wurde von Farber et al. auf Grundlage der Folsäure der erste Inhibitor der Dihydrofolsäurereductase synthetisiert: Aminopterin. Dieser führte bei der Behandlung von Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie erstmals zu temporären Remissionen [42]. Aminopterin erwies sich jedoch als sehr toxisch. In den 1950er-Jahren folgte MTX als Weiterentwicklung mit günstigerem Nebenwirkungsprofil und bis heute vielfältigen klinischen Einsatzgebieten. So wird es in der Hämatologie und Onkologie zur Therapie von Leukämien und Lymphomen, Kopf-Hals-Tumoren, Osteosarkomen sowie Mamma-, Harnblasen- und Chorionkarzinomen eingesetzt. Anwendung bei nicht-neoplastischen Erkrankungen findet MTX u. a. in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis und der Psoriasis [43].

¹vgl. Kapitel 3.1, S. 14 ff.

1.2.2 Pharmakodynamik

MTX ist als Folsäureanalogon ein „falscher“ Metabolit im Folsäurestoffwechsel („Antifolat“). Es wirkt als kompetitiver Inhibitor des Enzyms Dihydrofolsäurereduktase, welche intrazellulär Dihydrofolsäure zu Tetrahydrofolsäure reduziert. Diese Inhibierung führt über eine Verminderung der Tetrahydrofolsäure zu einer reduzierten Purin- und Pyrimidinbiosynthese und damit letztlich zu einer insuffizienten Replikation der Desoxyribonukleinsäure (DNA). Der Zellteilungszyklus kann nicht beendet werden [44]. Betroffen von diesem Effekt sind insbesondere Zellen sich schnell replizierender Gewebe, wie z.B. Tumorzellen sowie Zellen des Gastrointestinaltrakts und des hämatopoetischen Systems [43].

1.2.3 Pharmakokinetik

In Abhängigkeit diverser Faktoren unterliegt die Bioverfügbarkeit von per os (p.o.) verabreichtem MTX einer hohen Variabilität. Entscheidend sind dabei die individuelle Darmflora, der Sättigungsgrad des Transport-Proteins für MTX und mögliche epitheliale Störungen in der Darmwand sowie Speicher- und Metabolisierungsvorgänge in der Leber. Aus diesem Grund erfolgt die Gabe von MTX zumeist i.v. [43].

Nach i.v. Applikation verteilt sich MTX in kurzer Zeit nahezu im gesamten Körperwasser und ist ab einer Plasma-Konzentration von 1 $\mu\text{mol/l}$ zu ca. 60 % an Serum-Albumin gebunden. Anschließend verläuft die MTX-Clearance aus dem Plasma biphasisch. Die erste Phase ist fast ausschließlich von der renalen Ausscheidung abhängig, eine Assoziation zur MTX-Dosis ist nicht beschrieben. Ihre Halbwertszeit beträgt zwei bis drei Stunden. Eine renale Dysfunktion führt annähernd proportional zum erhöhten Serum-Kreatinin zu einer Verlängerung dieser Phase. Die zweite Phase hat eine Halbwertszeit von acht bis zehn Stunden und repräsentiert die Rückdiffusion von MTX aus Geweben ins Plasma. Eine Verlängerung dieser Phase kann ebenfalls mit einer renalen Dysfunktion, aber auch mit einer verzögerten Rückdiffusion von MTX aus flüssigkeitsgefüllten, sog. „dritten Räumen“ (Aszites, Pleuraerguss, Paravasate) assoziiert sein [43].

Da MTX bei physiologischem pH-Wert hauptsächlich in ionisiertem Zustand vorliegt, kann es bei i.v. Gabe nur nach Applikation hoher Dosen die Blut-Hirn-Schranke hinreichend überwinden. Zytotoxische MTX-Liquorspiegel von 1 $\mu\text{mol/l}$ wurden nach i.v. Gabe von 2,5 g/m^2 KOF bei 44 % der Patienten und bei i.v.-Gabe von 8 g/m^2 KOF bei 100 % der Patienten erzielt [45;46]. Die intrathekale MTX-Gabe führt ebenfalls zu zyto-

toxischen Liquorspiegeln, jedoch mit sehr variabler Verteilung und Halbwertszeit. Zusätzlich gelangt MTX nach intrathekaler Applikation nur unzureichend ins Hirnparenchym [41;47].

Ein Großteil der aufgenommenen MTX-Dosis wird innerhalb von zwölf Stunden unverändert über den Urin ausgeschieden. Die renale Exkretionsfraktion variiert dabei jedoch je nach Einschränkung der Nierenfunktion. Zur Abschätzung der MTX-Clearance kann die Kreatinin-Clearance herangezogen werden, da diese eng miteinander korrelieren. Insgesamt durchlaufen 7-20 % einer applizierten MTX-Dosis das biliäre System. Ein Großteil davon wird jedoch als aktives Medikament im Rahmen des enterohepatischen Kreislaufs im Dünndarm reabsorbiert und weniger als 10 % mit der Fäzes ausgeschieden [43].

1.2.4 Toxizität und präventive Supportivmaßnahmen

Die MTX-Therapie kann mit zum Teil erheblichen toxischen Nebenwirkungen assoziiert sein. Deren Ausprägungen sind hauptsächlich von der eingesetzten Dosis, dem Gesundheitszustand des Patienten sowie der korrekten Durchführung der Supportivmaßnahmen abhängig [43].

Bei Verabreichung von HD-MTX ($\geq 1\text{g/m}^2$ KOF) muss insbesondere eine mögliche Nephrotoxizität beachtet werden. MTX-Konzentrationen von $\geq 9\text{ mg/ml}$ und ein pH-Wert < 7 im Urin führen zu einer Überschreitung des Löslichkeitsprodukts von MTX und seines Metaboliten 7-Hydroxymethotrexat. In der Folge präzipitieren beide Verbindungen in den Nierentubuli und bedingen eine Nierenfunktionsstörung mit unzureichender MTX-Clearance. Vorbestehende Nierenschädigungen verstärken diesen Effekt erheblich. Die klinische Symptomatik in dieser Situation besteht in einem abrupten Anstieg des Serum-Kreatinins und ggf. in einem Rückgang der Urinproduktion. Weiterhin führt die verminderte MTX-Ausscheidung zu einer verlängerten systemischen Verweildauer von MTX und somit zu erhöhten Wahrscheinlichkeiten extrarenaler Nebenwirkungen. Zur Prävention der Nephrotoxizität sollte die Kreatinin-Clearance vor Therapiebeginn mindestens 50 ml/min betragen und die MTX-Dosierung an die Kreatinin-Clearance adaptiert werden. Weiterhin ist eine intensive Infusionstherapie inkl. Harnalkalisierung (gewöhnlich mit Natriumbikarbonat i.v.) notwendig. Penicilline, Sulfonamide, Salizylate und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) müssen mindestens sieben Tage vor Therapiebeginn abgesetzt werden, da sie mit MTX um die renale Aus-

scheidung konkurrieren. Die Kreatinin-Clearance und der MTX-Serumspiegel müssen während eines HD-MTX-Zyklus stets engmaschig kontrolliert werden, da auch trotz adäquat durchgeführter Supportivmaßnahmen eine Nephrotoxizität auftreten kann [43].

Erhebliche HD-MTX assoziierte Toxizitäten können ebenfalls bei Vorhandensein „dritter Räume“ (Aszites, Pleuraerguss, Paravasate) auftreten. Therapieadaptionen, beispielsweise eine Dosisreduktion von MTX, müssen in derartigen Fällen individuell diskutiert werden [48].

Eine weitere wichtige Nebenwirkung der MTX-Therapie ist die Neurotoxizität, welche sowohl nach hochdosierter i.v. wie auch nach intrathekaler Applikation auftreten kann. Akute zerebrale Dysfunktionen manifestieren sich bei 4 -15 % der Patienten im Durchschnitt sechs Tage nach i.v. HD-MTX-Gabe und verlaufen gewöhnlich innerhalb von 48-72 Stunden selbstlimitierend. Klinisch präsentiert sich diese Symptomatik mit Paresen, Aphasien, Verhaltensänderungen und Krampfanfällen [43]. Weitaus dramatischer dagegen ist der Verlauf der verzögerten Neurotoxizität, für die Omuro et al. eine kumulative 5-Jahres-Inzidenz von 24 % nach RCT mit HD-MTX demonstrieren konnten. Bereits 2-3 Monate nach Therapieabschluss kann sich bei einem Teil der Patienten als Erstsymptom eine irreversible und progrediente Demenz entwickeln. Der Beginn ist jedoch sehr variabel. Charakteristische Symptome für diese Spättoxizität sind psychomotorische Verlangsamung, Gedächtnisstörung, Gangataxie und Inkontinenz. Neuro-radiologisch präsentieren sich diffuse kortikale und subkortikale Hypodensitäten und Atrophien. Neuropathologisch sind leukenzephalopathische Schäden in Form einer Gliose und Demyelinisierung identifizierbar. Der Stellenwert von MTX in der Pathogenese der verzögerten Neurotoxizität ist noch nicht endgültig aufgeklärt. Es wird vermutet, dass MTX direkt zu demyelinisierenden und axonalen Nervenschädigungen führt sowie indirekt über vasospastische und embolusfördernde Mechanismen neurotoxisch wirkt. Die beschriebene Symptomatik tritt jedoch nach alleiniger HD-MTX-Therapie im Vergleich zur RCT seltener und weniger ausgeprägt auf. Das verstärkte Auftreten von Neurotoxizität nach RCT ist möglicherweise auf eine zusätzliche Gefäßschädigung durch die Bestrahlung zurückzuführen. Dieser bekannte Effekt kann direkt zu Gefäßnekrosen und indirekt zu einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke mit konsekutiv erhöhter Durchlässigkeit für ZNS toxische Substanzen führen. Eine HD-MTX-Therapie nach bereits erfolgter WBRT in der Anamnese ist daher obsolet [43;49].

Als Akuttoxizität kann häufig drei bis sieben Tage nach Verabreichung einer MTX-Dosis von mindestens 50 mg/m² KOF eine gastrointestinale Mukositis auftreten, begleitet um wenige Tage verzögert von einer Knochenmarkdepression [43]. Der Nadir für die Leukozytopenie liegt dabei zwischen Tag 4 und 7, für die Thrombozytopenie zwischen Tag 5 und 12 sowie für die Anämie zwischen Tag 6 und 13 [48]. Bei ungestörter Funktion der Eliminationsprozesse von MTX sind diese Toxizitäten innerhalb von 14 Tagen komplett reversibel. Jedoch kann die Knochenmarksdepression unter verlängerter MTX-Exposition auch schwer bis letal verlaufen, insbesondere aufgrund konsekutiver Infektionen [43].

Lungentoxische Nebenwirkungen unter MTX sind eher selten, verlaufen in Form einer Pneumonitis unbehandelt jedoch potenziell schwerwiegend. Klinische Symptome sind Kurzatmigkeit, Husten und Fieber. Das Ansprechen auf eine Therapie mit Kortikosteroiden ist sehr gut [43].

Eine weitere potenzielle Nebenwirkung der MTX-Therapie ist die Hepatotoxizität in Form einer Fibrose/Zirrhose. Diese ist jedoch hauptsächlich mit einer Langzeit-Niedrigdosis-Gabe im Rahmen der Arthritis- oder Psoriasis-Therapie assoziiert. Nach Applikation von HD-MTX kommt es häufig zu einem akuten Anstieg der Leberenzyme i.S., welcher für gewöhnlich nach zehn Tagen rückläufig ist. Ein verstärktes Auftreten von Leberzirrhosen unter HD-MTX wird nicht berichtet [43].

Teilweise kann die MTX-Therapie zu Übelkeit und Erbrechen führen, die aber gut auf eine Behandlung mit Kortikosteroiden, Metoclopramid oder Serotoninantagonisten ansprechen. Weniger häufig kommen Alopezie, Dermatitis und Unverträglichkeitsreaktionen vor [48].

Insgesamt ist die HD-MTX-Therapie nur unter wiederholter i.v. Gabe von Folinsäure (Leukovorin), einem Derivat der Tetrahydrofolsäure, bis zum Absinken des MTX-Spiegels i.S. auf Werte unterhalb der Nachweisgrenze durchführbar (sog. „Leukovorin-Rescue“). Ohne Leukovorin-Rescue verläuft die HD-MTX-Therapie oftmals letal. Die Folinsäure ist dabei ein Antagonist von Methotrexat an der Dihydrofolsäurereduktase vermindert somit die extrarenalen Auswirkungen der MTX-Exposition. In besonders schweren Fällen eines unzureichenden MTX-Abfalls i.S. ist zusätzlich die Gabe von Carboxypeptidase G2 i.v. möglich. Diese macht MTX durch Abspaltung eines Glutaminsäurerestes unwirksam [43].

1.3 Stand der Forschung zu Prognosefaktoren

Seit einigen Jahren haben Studien zur Etablierung von Prognosefaktoren stark an Bedeutung gewonnen, insbesondere bei malignen Erkrankungen. Der Fokus liegt dabei auf der Identifizierung von Variablen, die das zeitliche Überleben und/oder das Auftreten von Toxizitäten unter den jeweiligen Therapieschemata vorhersagen. Im Optimalfall sind die Ergebnisse derartiger Studien Ausgangspunkt für die Entwicklung individuell risikoadaptierbarer Therapiestrategien für die jeweilige Erkrankung.

HD-MTX wird seit Langem zur antineoplastischen Therapie eingesetzt und kann mit schwerwiegenden oder sogar letalen Komplikationen assoziiert sein. Es existieren jedoch keinerlei Vorpublikationen zu prognostischen Faktoren der Akuttoxizität von HD-MTX bei PCNSL oder anderen malignen Erkrankungen.

Lediglich eine Vorarbeit konnte zu prognostischen Faktoren der therapieassoziierten Akuttoxizität bei NHL allgemein identifiziert werden. Die Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome analysierte potenzielle Prognosefaktoren der Toxizität einer Polychemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) bei Patienten mit systemischen NHL. Es wurden die Variablen weibliches Geschlecht, erniedrigte hämatologische Parameter (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten), nicht-adipöses Körpergewicht, Leistungsstatus > 1 gemäß der Klassifikation der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) und erhöhte LDH i.S. als unabhängige ungünstige Prognosefaktoren für schwere Hämatotoxizitäten demonstriert. Nichthämatologische Toxizitäten wurden nicht untersucht [50].

Im Gegensatz zu Akuttoxizitäten wurden Prognosefaktoren für das Überleben bei PCNSL bereits in diversen Vorarbeiten untersucht. Mehrfach konnten dabei die Variablen höheres Alter und schlechter Allgemeinzustand als unabhängige ungünstige Prognosefaktorkategorien für das Gesamtüberleben bei PCNSL validiert werden [39;40;51-54]. Am Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit wurde zusätzlich die Variable weibliches Geschlecht diesbezüglich demonstriert [40]. Bessel et al. identifizierten neben hohem Alter und schlechtem Allgemeinzustand eine Anzahl von zwei Tumorkläsionen oder mehr als unabhängige ungünstige Prognosefaktorkategorie für das Gesamtüberleben [51]. Ferreri et al. demonstrierten, dass die Variablen Alter über 60 Jahre, Leistungsstatus > 1 nach ECOG, erhöhter LDH-Wert i.S., erhöhte Proteinkonzentration im Liquor und eine Tumorklassifikation in tiefen Hirnarealen (periventrikulär, Basalganglien, Hirnstamm, Kleinhirn) jeweils signifikante ungünstige Prognosefaktorkategorien für das Gesamtüberleben darstellen [52].

2 Motivation und Zielsetzung

Die Erstlinien-Therapie des PCNSL stützt sich derzeit primär auf Chemotherapieregime, teilweise erweitert um eine adjuvante WBRT. Der Folsäure-Antagonist MTX gilt in diesem Kontext bei Verabreichung als HD als wirksamstes und am besten untersuchtes Zytostatikum, wobei randomisierte Vergleiche mit anderen Zytostatika ausstehen [35].

Die HD-MTX-Therapie ist jedoch potentiell mit schweren Toxizitäten assoziiert. Diese können einerseits eine Einschränkung der Lebensqualität zur Folge haben und direkt mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert sein. Andererseits bedingen sie auch oftmals eine Dosisreduktion von HD-MTX und/oder Therapieverzögerungen und führen somit indirekt zu Prognoseverschlechterungen. Insbesondere ältere Patienten sind von diesen Aspekten betroffen [49;52].

Empfehlungen zur Dosierung von HD-MTX bei PCNSL zur Gestaltung einer individuellen, risikoadaptierten Therapie mit minimalem Toxizitätsauftreten bei optimalem Outcome existieren allerdings nicht. Diese unbefriedigende Situation ist überwiegend auf das Fehlen valider Prognosefaktoren für HD-MTX assoziierte Toxizitäten bei PCNSL und daraus abgeleiteter Toxizitätsprognostischer Verfahren zurückzuführen. Insbesondere das Fehlen großer randomisierter Studien aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist hierfür ursächlich.

Ausgehend von dieser Problematik verfolgt die vorliegende Arbeit auf Basis der weltweit ersten randomisierten Phase-3 und bislang mit Abstand größten prospektiven Studie zu PCNSL² zwei Ziele. Zum einen sollen erstmalig patientenassoziierte, vor Therapiebeginn ermittelbare Variablen (sog. Baseline-Variablen) als unabhängige Prognosefaktoren für HD-MTX assoziierte Akuttoxizitäten bei PCNSL identifiziert werden. Zum anderen soll anhand der identifizierten Prognosefaktoren für ausgewählte Akuttoxizitäten ein allgemeingültiges Prognosepunktwertsystem zur Beurteilung des Auftretensrisikos einer schweren Toxizitätsausprägung entwickelt werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten zukünftig dazu beitragen, innerhalb wie außerhalb klinischer Studien individualisiertere risikoadaptierte Therapiestrategien bei Patienten mit neudiagnostiziertem PCNSL und geplanter HD-MTX-Therapie zu verfolgen.

²vgl. Kapitel 3.1, S. 14 ff.

3 Material und Methoden

3.1 Phase 3-Studie zum Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie primärer ZNS-Lymphome mit Hochdosis-Methotrexat (G-PCNSL-SG-1)

Datengrundlage dieser Arbeit ist die prospektive, nicht verblindete „Phase 3-Studie zum Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie primärer ZNS-Lymphome mit Hochdosis-Methotrexat“ (G-PCNSL-SG-1). Primärziel der Studie ist die Analyse der Fragestellung, ob sich bei immunkompetenten Patienten mit PCNSL eine WBRT nach primärer HD-MTX-Therapie bis zum Rezidiv verzögern lässt, ohne das Überleben negativ zu beeinflussen. Das Thema dieser Arbeit ist ein sekundäres Studienziel [40;48].

3.1.1 Studiendesign

Im Zeitraum Mai 2000 bis Mai 2009 wurden an 75 deutschen Kliniken PCNSL-Patienten rekrutiert. Hierfür erfolgten jeweils eine vollständige Anamnese und klinische Untersuchung mit Registrierung des Alters, des Geschlechts, des Body Mass Index (BMI)³ als Marker für das Körpergewicht, des Karnofsky-Index³ als Marker für den Allgemeinzustand, der Vorerkrankungen, der Komorbiditäten und des prätherapeutischen kognitiven Status. Letzterer wurde anhand des Mini-Mental-Status-Tests beurteilt, welcher 1975 von Folstein et al. entwickelt wurde. Er erfasst standardisiert die Funktionen Orientierung, Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis, Sprache sowie Befolgen einfacher Aufforderungen, ist schnell und einfach durchführbar und somit für die Routinediagnostik gut geeignet [55]. Weiterhin wurden die biochemischen Serumparameter bestimmt sowie eine HIV- und Hepatitis-B/C-Serologie zum Ausschluss dieser Erkrankungen durchgeführt. Zum Ausschluss eines systemischen Lymphoms erfolgten CT-Untersuchungen des Thorax und Abdomens sowie eine Knochenmarkbiopsie. Im Rahmen des Stagings wurden ein MRT des ZNS (CT, wenn MRT nicht verfügbar oder kontraindiziert), eine ophthalmologische Untersuchung einschließlich Spaltlampendiagnostik zur Evaluation einer okulären Beteiligung, eine Lumbalpunktion mit anschließender Untersuchung des Liquor cerebrospinalis zur Beurteilung eines

³vgl. Kapitel 3.3.1, S. 22

Meningealbefalls durchgeführt. Zur Sicherung der Diagnose erfolgte eine Biopsie (idealerweise stereotaktisch) mindestens einer suspekten Läsion des Hirnparenchyms mit anschließender histopathologischer Begutachtung des Biopsats. Durch Abgleich der Untersuchungsergebnisse mit den im Studienprotokoll festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 1) wurde anschließend über die Aufnahme des Patienten in die Studie entschieden [48].

Tabelle 1. Ein- und Ausschlusskriterien der G-PCNSL-SG-1 [48]

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Zytologisch oder histologisch gesichertes PCNSL oder Nachweis maligner Lymphozyten im Liquor cerebrospinalis • Alter \geq 18 Jahre • Karnofsky-Index \geq 30 % wenn durch PCNSL bedingt, sonst \geq 50 % • Lebenserwartung \geq 2 Monate • Periphere Granulozytenzahl \geq 1.500/μl • Periphere Thrombozytenzahl \geq 100.000/μl • Gesamtbilirubin im Normbereich • ASAT \leq dreifache obere Normgrenze • Kreatinin-Clearance \geq 50 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestation der Erkrankung außerhalb des ZNS • Aktive Infektion • Aktuelle oder chronische Immunsuppression • Positive HIV-Serologie • Zytostatische Therapie in der Anamnese oder aktuell • Andere maligne Erkrankung in den 5 Jahren vor Diagnosestellung oder aktuell^a • Bereits begonnene Therapie des PCNSL^b • Radiatio des ZNS in der Anamnese • Einnahme von Salizylaten, NSAR, Sulfonamiden oder Penicillinen innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der MTX-Therapie • Allergie gegen MTX oder Ara-C • Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Schwangerschaft, Stillzeit, keine Kontrazeption • Aszites/ Pleuraerguss^c • Diabetes insipidus^c • Virale Hepatitis^c

^a Ausnahmen: Basaliom, Zervixkarzinom in situ; ^b Ausnahmen: Kortikosteroide, Antiepileptika, Diuretika; ^c Relatives Ausschlusskriterium, Abstimmung mit Studienleitung erforderlich
Hinweis: Ara-C – Cytarabin, ASAT – Aspartat-Aminotransferase, HIV – Human immunodeficiency virus (humanes Immundefizienz-Virus), MTX – Methotrexat, NSAR – Nichtsteroidale Antirheumatika, PCNSL – Primary central nervous system lymphoma (primäres ZNS-Lymphom), ZNS – Zentrales Nervensystem

Die rekrutierten Patienten wurden nach Alter (≥ 60 Jahre vs. < 60 Jahre) und Klinik (Charité Berlin vs. Universitätsklinikum Tübingen vs. andere) stratifiziert. Hiermit sollte der Einfluss des, bezüglich des Überlebens bei PCNSL, wichtigsten therapieunabhängigen Prognosefaktors Alter⁴ reduziert werden. Weiterhin sollte ein möglicher Bias durch höhere Rekrutierungszahlen in den Studienzentren Berlin und Tübingen aufgrund der dort ansässigen Studienleiter vermieden werden. Im Anschluss wurden die Patienten in einen Therapiearm (Strahlentherapie vs. keine Strahlentherapie) randomisiert. Diese Randomisierung erfolgte auf Grundlage eines selbstgeschriebenen Computerprogramms zentral und nicht verblindet im Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin [48].

Alle zwischen Mai 2000 und August 2006 rekrutierten Patienten erhielten initial über maximal sechs 14-tägige Zyklen i.v. HD-MTX, jeweils über vier Stunden an Tag 1 eines Zyklus. Die HD-MTX-Dosierung wurde dabei der Nierenfunktion des Patienten angepasst. Hierzu wurde die individuelle Kreatinin-Clearance bestimmt. Bei einer Kreatinin-Clearance ≥ 100 ml/min erhielt ein Patient HD-MTX in voller Dosierung (4 g/m^2 KOF). Bei einer Kreatinin-Clearance < 100 ml/min erfolgte eine prozentuale Dosisreduktion von HD-MTX. So erhielt ein Patient mit einer Kreatinin-Clearance von z.B. 75 ml/min nur 75 % der vollen HD-MTX-Dosis, also 3 g/m^2 KOF. Den ab September 2006 eingeschlossenen Patienten wurde zusätzlich zu HD-MTX an den Tagen 3-5 eines Zyklus i.v. Ifosfamid (IFO) über jeweils drei Stunden mit einer Dosierung von $1,5 \text{ g/m}^2$ KOF verabreicht. Diese Erweiterung des Studienprotokolls (sog. Amendment) erfolgte seitens der Studienleitung auf Grundlage von damals publizierten Daten, die eine möglicherweise unzureichende Wirksamkeit der HD-MTX-Monotherapie vermuten ließen. Des Weiteren erhielten alle Patienten im ersten Zyklus Dexamethason $3 \times 8 \text{ mg/d}$ p.o. über zehn Tage, beginnend drei Tage vor der ersten HD-MTX-Applikation [40;48].

Die obligaten Supportivmaßnahmen beinhalteten eine Infusionstherapie bestehend aus 2,5 Litern fünfprozentiger Glucoselösung pro m^2 KOF über 24 Stunden, beginnend vier Stunden vor der HD-MTX-Gabe. Weiterhin erfolgte eine Urinalkalisierung ab dem Vorabend bis zur Beendigung des Leukovorin-Rescue (s. u.) mittels Kaliumnatriumhydrogencitrat oder Natriumbicarbonat. Wenn in vier aufeinander folgenden Stunden die Urinausscheidung $> 100 \text{ ml/h}$ und der pH-Wert des Urins > 7 lagen, konnte mit der

⁴vgl. Kapitel 1.3, S. 12

HD-MTX-Infusion begonnen werden. Exakt 24 Stunden im Anschluss wurde der Leukovorin-Rescue eingeleitet⁵. Hierbei wurde den Patienten bis zum Absinken des MTX-Spiegels i.S. auf $\leq 0,1 \mu\text{M}$ in sechsstündigen Abständen 25 mg Leukovorin intravenös verabreicht. Kontrollen des MTX-Spiegels i.S. erfolgten nach 24, 36, 42, 48 und 68 Stunden. Im Falle einer Überschreitung des definierten MTX-Grenzwertes zu diesen Zeitpunkten wurde ein intensivierter Leukovorin-Rescue nach Studienprotokoll begonnen. Bei besonders stark erhöhten MTX-Spiegeln i.S. und Neuauftreten bzw. Verschlechterung einer Niereninsuffizienz konnte zusätzlich Carboxypeptidase G2 verabreicht werden⁵. Bei IFO-Gabe wurden zusätzlich 400 mg 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium (Mesna) als i.v. Injektion unmittelbar vor sowie vier und acht Stunden nach der IFO-Infusion zur Prävention einer hämorrhagischen Zystitis verabreicht. Zur Antiemese wurde generell die Gabe von Serotoninantagonisten empfohlen [40;48].

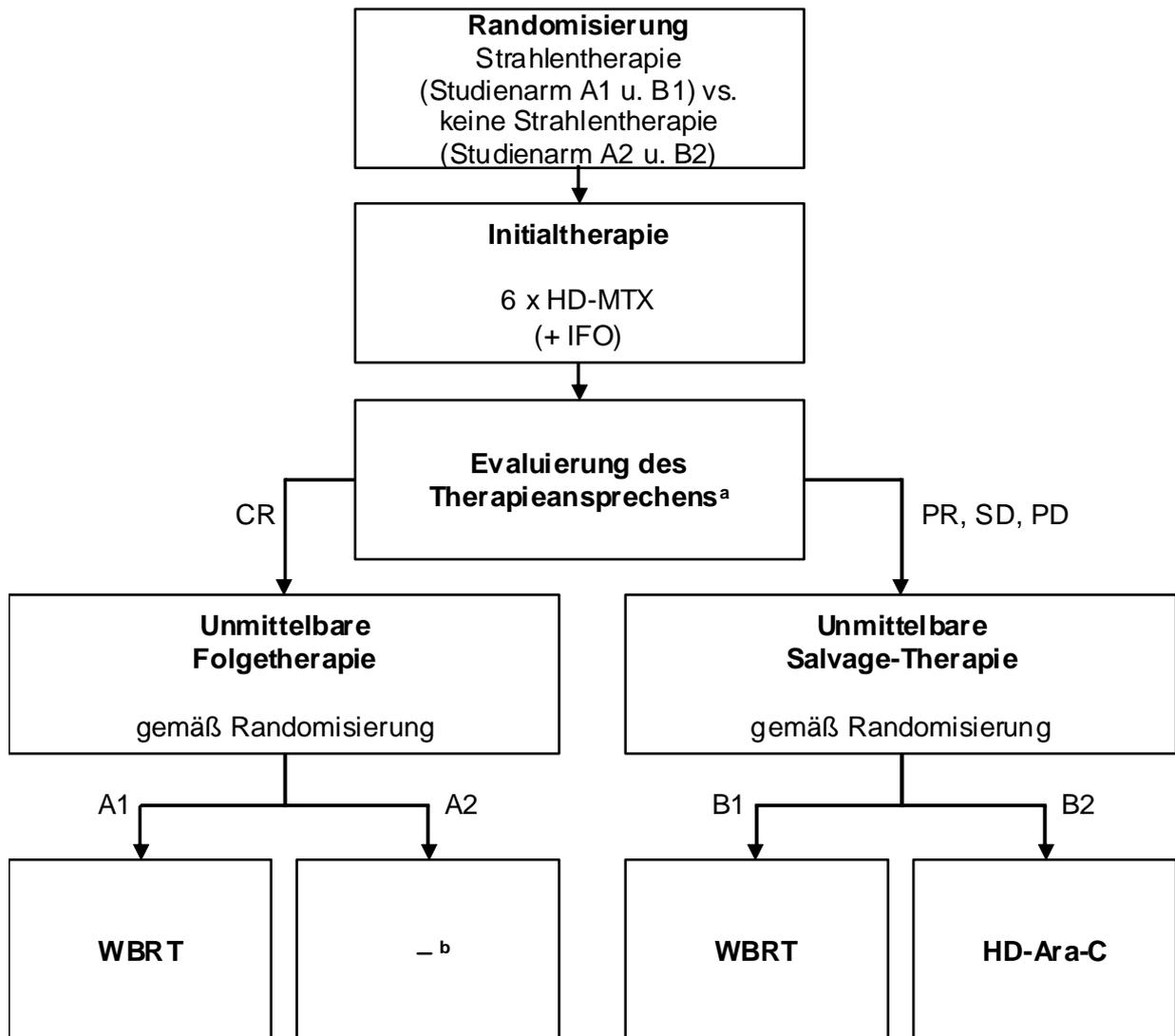
Jeweils 10 bis 14 Tage nach dem dritten und sechsten Zyklus wurde das Ansprechen der Therapie beurteilt. Hierzu erfolgte eine neuroradiologische (MRT oder CT des ZNS), bei initialem Meningealbefall zusätzlich eine liquorzytologische und bei initial okulärem Befall auch eine ophthalmologische Diagnostik. Weiterhin wurden nach jedem Zyklus die Toxizitätsereignisse anhand der WHO-Empfehlung zur Graduierung (sub-)akuter Toxizitäten⁶ evaluiert und dokumentiert. Schwerwiegende Komplikationen mussten zusätzlich jederzeit auf einem gesonderten Dokumentationsbogen erfasst werden. Abbruchgründe der HD-MTX-Therapie waren eine progrediente Leukenzephalopathie, eine Niereninsuffizienz mit Kreatinin-Werten $> 1,5$ fach der oberen Normgrenze über eine Woche, ein Auftreten von Grad 4- oder wiederholten Grad 3-Toxizitäten nach WHO⁶ (mit Ausnahme von Hämatoxizität und Alopezie), die Verzögerung eines HD-MTX-Zyklus um mehr als zwei Wochen oder eine schwere Protokollverletzung durch das behandelnde Studienzentrum [40;48].

Nach Abschluss der HD-MTX-Therapie wurden die Patienten anhand ihrer initialen Randomisierung in „Strahlentherapie vs. keine Strahlentherapie“ weiterbehandelt. Bei nachgewiesener CR erhielten die Patienten als Folgetherapie entweder in Studienarm A1 vier bis sieben Wochen nach Abschluss der HD-MTX-Therapie eine WBRT mit einer Gesamtdosis von 45 Gy oder in Studienarm A2 erst bei Nachweis eines Rezidivs. Im

⁵vgl. Kapitel 1.2.4, S. 11

⁶vgl. Kapitel 3.2, S. 19 ff.

Falle einer partiellen Remission (partial response, PR) oder stabilen Erkrankungssituation (stable disease, SD) nach dem sechsten Zyklus HD-MTX oder einer Krankheitsprogression (progressive disease, PD) zu jedem Zeitpunkt der HD-MTX-Therapie erhielten die Patienten als sog. Salvage-Therapie entweder in Studienarm B1 eine WBRT oder in Studienarm B2 maximal vier Zyklen HD-Ara-C (siehe Abbildung 1).



^aoder bei Verdacht auf PD zu jedem Zeitpunkt innerhalb der HD-MTX-Zyklen; ^bWBRT bei Rezidiv
Hinweis: HD-Ara-C – Hochdosis-Cytarabin, IFO – Ifosfamid, HD-MTX – Hochdosis-Methotrexat, WBRT – Whole brain radiation therapy (Ganzhirnbestrahlung) // CR – Complete response (Komplettansprechen), PD – Progressive disease (Krankheitsprogression), PR – Partial response (partielle Remission), SD – Stable disease (stabile Erkrankungssituation)

Abbildung 1. Flussdiagramm zur G-PCNSL-SG-1 in Anlehnung an das Studienprotokoll [48]

3.1.2 Studienergebnisse

Von den initial 551 rekrutierten Patienten konnten 526 analysiert werden. Diese 526 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien der Studie vom Erstkontakt bis hin zum eigentlichen Therapiebeginn und durchliefen mindestens einen Therapiezyklus vollständig. Bereits publizierte Ergebnisse der Studie zeigten keinen Unterschied im medianen Gesamtüberleben zwischen den Therapiearmen A1 und A2 (38,8 Monate vs. 39,4 Monate, $p = 0,56$). Das mediane progressionsfreie Überleben war in Therapiearm A1 im Vergleich zu A2 jedoch signifikant erhöht (36,3 Monate vs. 21,5 Monate, $p = 0,04$). Dieser Vorteil von Therapiearm A1 war aber mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Neurotoxizitäten assoziiert. Als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben wurden die Baseline-Variablen Alter, Karnofsky-Index und Geschlecht identifiziert, für das progressionsfreie Überleben respektive die Variablen Karnofsky-Index und Geschlecht [40].

3.2 WHO-Empfehlung zur Graduierung (sub-)akuter Toxizitäten

1979 wurde von der WHO das „WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment“ veröffentlicht, mit dem eine international vereinheitlichte Grundlage für die onkologische Forschung und Therapie geschaffen werden sollte. Kapitel 4 dieses Handbuchs gibt eine Empfehlung für die Kategorisierung von Toxizitäten, welche während der Behandlung maligner Erkrankungen regelmäßig auftreten. Dabei wird unterschieden zwischen (sub-)akuten Toxizitäten und Spättoxizitäten. Die (sub-)akuten Toxizitäten werden in die Schweregrade 0 bis 4 unterteilt, wobei Grad 0 keine aufgetretene und Grad 4 die stärkste Toxizität repräsentiert (siehe Tabelle 2) [56]. Diese weltweit anerkannte und weit verbreitete Graduierung wird in dieser Arbeit verwendet, um die Toxizitätsereignisse zu evaluieren.

Tabelle 2. WHO-Empfehlung zur Graduierung (sub-)akuter Toxizitäten [56]

Toxizitäten	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
<i>Hämatologisch</i>					
Hämoglobin g/l	≥ 110	95 - 109	80 - 94	65 - 79	< 65
mmol/l	≥ 6,8	5,8 - 6,7	4,95 - 5,8	4,0 - 4,9	< 4,0
Leukozyten 1.000/μl	≥ 4,0	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	< 1,0
Granulozyten 1.000/μl	≥ 2,0	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5
Thrombozyten 1.000/μl	≥ 100	75 - 99	50 - 74	25 - 49	< 25
Blutung	–	Petechien	leichter Blutverlust	stärkerer Blutverlust	stärkster Blutverlust
<i>Gastrointestinal</i>					
Bilirubin	≤ 1,25 x N ^a	1,26 - 2,5 x N ^a	2,6 - 5 x N ^a	5,1 - 10 x N ^a	> 10 x N ^a
Transaminasen	≤ 1,25 x N ^a	1,26 - 2,5 x N ^a	2,6 - 5 x N ^a	5,1 - 10 x N ^a	> 10 x N ^a
Alkalische Phosphatase	≤ 1,25 x N ^a	1,26 - 2,5 x N ^a	2,6 - 5 x N ^a	5,1 - 10 x N ^a	> 10 x N ^a
Oral	keine Veränderung	wund, gerötet	Rötung, Ulzera, feste Nahrung möglich	Ulzera, nur flüssige Nahrung	Nahrungsaufnahme unmöglich
Übelkeit, Erbrechen	–	Übelkeit	vorübergehendes Erbrechen	therapiebedürftiges Erbrechen	unstillbares Erbrechen
Diarrhoe	–	erträglich, < 2 Tage	erträglich, > 2 Tage	unerträglich, therapiebedürftig	hämorrhagische Dehydratation
<i>Niere</i>					
Harnstoff/ Kreatinin im Serum	≤ 1,25 x N ^a	1,26 - 2,5 x N ^a	2,6 - 5 x N ^a	5,1 - 10 x N ^a	> 10 x N ^a
Proteinurie	keine Veränderung	< 3 g/l	3 - 10 g/l	> 10 g/l	Nephrot. Syndrom
Hämaturie	keine Veränderung	Mikroskopisch	makroskopisch	zusätzlich Gerinnsel	obstruktive Uropathie
Lunge	keine Veränderung	milde Symptomatik	Belastungs-dyspnoe	Ruhedyspnoe	vollständige Bettruhe notwendig
Medikamenten-induz. Fieber	–	< 38 °C	38 - 40 °C	> 40 °C	Fieber mit Hypotension

(Fortsetzung auf Folgeseite)

Tabelle 2. WHO-Empfehlung zur Graduierung (sub-)akuter Toxizitäten (Forts.)

Toxizitäten	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Allergie	keine Veränderung	Ödembildung	Bronchospasmus, parenterale Therapie nicht notw.	Bronchospasmus, parenterale Therapie notwendig	Anaphylaxie
Haut	keine Veränderung	Erythem	trockene Schuppung, Bläschen, Juckreiz	feuchte Schuppung, Ulzera	Dermatitis exfoliativa, Nekrosen
Haare	keine Veränderung	minimaler Haarverlust	fleckförmige Alopezie	komplette Alopezie, reversibel	Alopezie, irreversibel
Infektion	–	mild	mäßig	schwer	schwer mit Hypotension
<i>Herz</i>					
Rhythmus	keine Veränderung	Sinustachykardie, Ruhepuls > 110	unifokale ventrikuläre Extrasystolen, atriale Arrhythmie	multifokale ventrikuläre Extrasystolen	ventrikuläre Tachykardie
Funktion	keine Veränderung	asymptomatisch, pathologisches EKG	transiente symptomatische Dysfunktion, keine Therapie notwendig	symptomatische Dysfunktion, therapierbar	symptomatische Dysfunktion, nicht therapierbar
Perikarditis	keine Veränderung	asymptomatischer Erguss	symptomatischer Erguss, keine Punktion notwendig	Herz-tamponade, Punktion notwendig	Herz-tamponade, Operation notwendig
<i>Nervensystem</i>					
Vigilanz	wach	transiente Lethargie	Somnolenz < 50 % des Tages	Somnolenz > 50 % des Tages	Koma
Peripher	–	Parästhesien und/oder Sehnenreflexe abgeschwächt	Schwere Parästhesien und/oder leichte Schwäche	Unerträgliche Parästhesien und/oder ausgeprägter Motorikverlust	Lähmung
Obstipation^b	–	leicht	mäßig	abdominelle Dehnung	abdominelle Dehnung u. Erbrechen
Schmerzen^c	–	leicht	mäßig	schwer	therapie-refraktär

^aN = oberer Normalwert; ^bnicht narkotikabedingt; ^ctherapiebedingt

3.3 Variablenauswahl

3.3.1 Variablen vor Therapiebeginn (Baseline-Variablen)

Für diese Arbeit wurden insgesamt 15 Baseline-Variablen ausgewählt. Hierunter befanden sich die epidemiologischen Variablen Alter und Geschlecht, die klinischen Variablen Karnofsky-Index, BMI, LDH i.S., Anzahl der Tumorerkrankungen, Lungenfunktionsstörung, kardiovaskuläre Vorerkrankung, Nierenerkrankung, Kreatinin-Clearance, Aszites/ Pleuraerguss, Virushepatitis, Diabetes insipidus, Kortikosteroideinnahme sowie die therapiebezogene Variable Therapieregime. Der Karnofsky-Index ist eine Skala zur Kategorisierung des Allgemeinzustandes onkologischer Patienten. Er wurde dem in den zitierten Vorpublikationen verwendeten Leistungsstatus nach ECOG vorgezogen, da er im europäischen Raum gebräuchlicher ist [57;58]. Beide Einteilungen sind jedoch direkt miteinander vergleichbar (siehe Tabelle 3) [59]. Der BMI ist nach Definition der WHO ein altersunabhängiger Index zur Klassifikation von Körpergewicht bei Erwachsenen. Er berechnet sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat und hat die Einheit kg/m^2 . Ein BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ gilt als Untergewicht, ein BMI von $18,5 - 24,99 \text{ kg/m}^2$ als Normalgewicht, ein BMI $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ als Übergewicht und ein BMI $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ als Fettleibigkeit [60].

Die Auswahl der Variablen erfolgte anhand der Ergebnisse von Vorpublikationen, anhand eigener Vorüberlegungen und nach Verfügbarkeit in der G-PCNSL-SG-1-Dokumentation. Die Variablen Alter, Karnofsky-Index, Geschlecht, BMI, LDH i.S. und Anzahl der Tumorerkrankungen wurden ausgewählt, da sie bereits als Prognosefaktoren für das Überleben bei PCNSL und/ oder für Hämatotoxizität bei systemischen NHL demonstriert werden konnten⁷ [39;40;50-54]. Der Einschluss der Variable Lungenfunktionsstörung erfolgte aufgrund der bekannten pneumotoxischen Wirkung von MTX [43]. Die Variable kardiovaskuläre Vorerkrankung wurde hinsichtlich einer potenziellen kardialen Belastung durch die Verabreichung umfangreicher Infusionsvolumina im Rahmen der HD-MTX-Supportivmaßnahmen eingeschlossen. Da Verlängerungen der Halbwertszeiten und gestörte Eliminationsprozesse von MTX die therapiebedingte Toxizität verstärken können, wurden ebenfalls die Variablen Nierenerkrankung, Kreatinin-Clearance, Aszites/ Pleuraerguss, Virushepatitis und Diabetes insipidus

⁷vgl. Kapitel 1.3, S. 12

ausgewählt. Weiterhin wurde die patientenbezogene Variable Kortikosteroideinnahme eingeschlossen, da die Einnahme von Kortikosteroiden hypothetisch parallel durch Suppression des Immunsystems zu einer geringeren (z.B. Lunge) und verstärkten (z.B. Infektion) Ausprägung verschiedener Toxizitäten führen kann. Zusätzlich können Kortikosteroide zu einer Flüssigkeitsretention führen, eine konsekutive kardiale Belastung ist somit ebenfalls möglich. Die Auswahl der Variable Therapieregime erfolgte, um dem potenziellen Einfluss der heterogenen zytostatischen Therapie (HD-MTX±IFO) auf die Toxizität Rechnung zu tragen.

Tabelle 3. Vergleich von Karnofsky-Index und ECOG-Leistungsstatus in Anlehnung an Hacke [59]

Karnofsky-Index (in %)		Leistungsstatus nach ECOG	
100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung	0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
90	Minimale Krankheitssymptome		
80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung	1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich
70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich alleine versorgen		
60	Gelegentlich fremde Hilfe	2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen
50	Krankenpflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägerig		
40	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich	3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
30	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig		
20	Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich	4	Völlig pflegebedürftig; keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
10	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort		
0	Tod	5	Tod

Hinweis: ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

Jede Baseline-Variable wurde in zwei Kategorien unterteilt (siehe Tabelle 4). Die Unterteilung erfolgte anhand allgemein üblicher Kategorisierungen, nach „ja vs. nein“ (Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein der Variable) oder im Falle der Kreatinin-Clearance nach dem im Studienprotokoll festgelegten Grenzwert 100 ml/min. Die Variable Therapieregime wurde in HD-MTX+IFO vs. HD-MTX unterteilt.

Tabelle 4. Auswahl und Kategorisierung der vor Therapiebeginn verfügbaren Variablen (Baseline-Variablen)

Baseline-Variable	Kategorisierung
Alter	≥ 60 Jahre vs. < 60 Jahre
Karnofsky-Index	< 70 % vs. ≥ 70 %
Geschlecht	weiblich vs. männlich
BMI	> 25 kg/m ² vs. ≤ 25 kg/m ²
LDH i.S. erhöht	ja vs. nein
Anzahl der Tumorläsionen	≥ 2 vs. < 2
Lungenfunktionsstörung	ja vs. nein
Kardiovaskuläre Erkrankung	ja vs. nein
Nierenerkrankung	ja vs. nein
Kreatinin-Clearance	< 100 ml/min vs. ≥ 100 ml/min
Aszites/ Pleuraerguss	ja vs. nein
Virushepatitis	ja vs. nein
Diabetes insipidus	ja vs. nein
Kortikosteroideinnahme	ja vs. nein
Therapieregime	HD-MTX+IFO vs. HD-MTX

Hinweis: BMI – Body Mass Index, LDH i.S. – Laktatdehydrogenase im Serum, HD-MTX – Hochdosis-Methotrexat, IFO – Ifosfamid

3.3.2 Toxizitäten

Auf Basis des Nebenwirkungsprofils der (HD-)MTX-Therapie⁸ wurden aus der WHO-Empfehlung zur Graduierung (sub-)akuter Toxizitäten 13 relevante Toxizitäten aus sieben Toxizitätsgruppen ausgewählt (siehe Tabelle 5). Weitere HD-MTX assoziierte Akuttoxizitäten (z.B. Übelkeit und Erbrechen, Allergie, Haut, Haare) wurden aufgrund ihrer sehr guten medikamentösen Beherrschbarkeit, ihrer Seltenheit und/ oder ihrer untergeordneten Relevanz für den Therapieverlauf vernachlässigt. Die ausgewählten Toxizitäten wurden wie allgemein üblich in die Kategorien „nicht schwere Toxizität“ (Grad 0-2 nach WHO) und „schwere Toxizität“ (Grad 3-4 nach WHO) unterteilt [39]. Ergänzend wurde für die vorliegende Arbeit auf Basis der Toxizitäten Hämoglobin, Leukozyten, Granulozyten und Thrombozyten die kombinierte Variable „Hämatotoxizität“ definiert. Hier erfolgte eine Kategorisierung in „nein“ (maximal Grad 0-2 der Einzeltoxizitäten in allen Therapiezyklen) und „ja“ (mindestens einmal Grad 3 oder Grad 4 mindestens einer Einzeltoxizität in allen Therapiezyklen).

Tabelle 5. Analysierte therapieassoziierte Toxizitäten

Toxizitätsgruppe	Toxizitäten
Hämatologisch	Hämoglobin, Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Hämatotoxizität
Gastrointestinal	Bilirubin, Transaminasen, alkalische Phosphatase, oral (im Folgenden Mukositis genannt)
Niere	Harnstoff/ Kreatinin im Serum
Lunge	Lunge
Infektion	Infektion
Herz	Funktion (im Folgenden Herzfunktion genannt)
Nervensystem	Vigilanz

Für die Entwicklung eines Prognosepunktwertsystems zur Beurteilung des Auftretensrisikos einer schweren Toxizitätsausprägung wurden die WHO-Toxizitäten Harnstoff/ Kreatinin i.S. und Infektion sowie die kombinierte Toxizität Hämatotoxizität ausgewählt.

⁸vgl. Kapitel 1.2.4, S. 9 ff.

Die Auswahl erfolgte aufgrund der besonderen klinischen Relevanz dieser Toxizitäten im Nebenwirkungsprofil von HD-MTX.

3.4 Statistische Methoden

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine rein explorative Analyse. Daher wurde für alle Berechnungen ein zweiseitiges Signifikanzniveau $p < 0,10$ (Irrtumswahrscheinlichkeit $< 10\%$) gewählt. Dieses entspricht im Allgemeinen einem einseitigen Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Des Weiteren konnte aufgrund des explorativen Charakters dieser Arbeit auf eine Korrektur für multiples Testen verzichtet werden [61]. Alle Analysen wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics 19 und unter Beratung des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin erstellt.

3.4.1 Analyse der Studienpopulation

Zunächst erfolgten Analysen über die Verteilung der ausgewählten Baseline-Variablen, der HD-MTX-Zyklen und der Toxizitätsereignisse innerhalb der Studienpopulation. Im Anschluss wurde zur besseren Vergleichbarkeit der Patienten aufgrund der individuell unterschiedlichen Anzahl von verabreichten HD-MTX-Zyklen je Patient der über alle Zyklen maximal aufgetretene Schweregrad je Toxizität identifiziert. Abschließend wurden diese maximalen Schweregrade je Patient in eine der jeweils zwei Toxizitätskategorien eingeordnet. Baseline-Variablen, die in mindestens einer ihrer jeweils zwei Kategorien weniger als 20 Fälle aufwiesen und Toxizitäten, die in mindestens einer ihrer jeweils zwei Kategorien weniger als zehn Fälle aufwiesen, wurden für die weiteren Analysen dieser Arbeit aufgrund der unzureichenden statistischen Validität nicht berücksichtigt.

3.4.2 Identifikation von Toxizitätsprognosefaktoren

Die Identifikation von unabhängigen Prognosefaktoren für Akuttoxizitäten der HD-MTX-Therapie erfolgte in zwei Schritten.

Zunächst erfolgten univariate Analysen, um anhand der Ergebnisse eine Variablen-Vorauswahl für die multivariaten Analysen durchzuführen. Hierzu wurde aus je einer Baseline-Variable und Toxizität eine Kreuztabelle gebildet und anschließend der Exakte Test nach Fisher (zweiseitig) für jede Kreuztabelle durchgeführt. Der Exakte Test nach Fisher ist ein Signifikanztest für die Abhängigkeit von Variablen einer Kreuztabelle und im Gegensatz zum asymptotischen Chi-Quadrat-Test nach Pearson auch für Zellen-

werte < 5 in der Kreuztabelle geeignet [62]. Diejenigen Kombinationen aus Baseline-Variablen und Toxizitäten, für die sich univariat signifikante Assoziationen ergaben, wurden für die multivariaten Analysen dieser Arbeit berücksichtigt. Da die Baseline-Variable Therapieregime in alle multivariaten Analysen eingeschlossen wurde, erfolgten keine separaten univariaten Analysen mit dieser Variable.

Im zweiten Schritt wurden multivariate Analysen durchgeführt, um für jede Toxizität die Abhängigkeit von mehreren parallel vorliegenden Baseline-Variablen zu ermitteln. Hierzu wurden die Toxizitäten, die jeweils für die entsprechende Toxizität univariat als signifikant identifizierten Baseline-Variablen und immer die Baseline-Variable Therapieregime in binär-logistische Regressionsanalysen eingeschlossen. Die binär-logistische Regressionsanalyse ist ebenfalls ein Signifikanztest und wird verwendet, um die Abhängigkeit einer dichotomen Zielvariable von dichotomen Ausgangsvariablen zu überprüfen [63]. Weiterhin wurde jeweils die Odds Ratio (OR) und ein 90%-Konfidenzintervall für die OR berechnet. Die OR gibt bei Vorliegen dichotomer Variablen an, wie hoch das Chancenverhältnis zwischen den beiden Kategorien einer Ausgangsvariable ist, eine Zielvariable zu bedingen [64].

Die aus den multivariaten Analysen als signifikant hervorgegangenen Baseline-Variablen wurden als unabhängige Prognosefaktoren für die jeweilige Toxizität definiert. Parallel konnten anhand der OR die prognostische Richtung (günstig vs. ungünstig) der Prognosefaktorkategorien (entsprechen den Baseline-Variablen-Kategorien) in Bezug auf eine schwere Ausprägung jeweiligen Toxizität sowie die Prognosestärke der Prognosefaktoren bezüglich der jeweiligen Toxizität ermittelt werden.

3.4.3 Entwicklung von Prognosepunktwertsystemen

Die Entwicklung eines auf den identifizierten Prognosefaktoren basierenden, allgemeingültigen Prognosepunktwertsystems zur Beurteilung des Auftrittsrisikos einer schweren Toxizitätsausprägung erfolgte in zwei Schritten.

Im ersten Schritt wurde für jeden Patienten pro Toxizität ein Toxizitätsprognosepunktwert (Toxizitätsprognosescore, TPS) berechnet. Dieser ist für die vorliegende Arbeit als ein Marker für das individuelle Auftrittsrisiko einer schweren Toxizitätsausprägung definiert – je höher der TPS, desto höher das Auftrittsrisiko. Die Berechnung individueller TPS erfolgte anhand einer für diese Arbeit entwickelten allgemeinen Formel, die nachfolgend aufgeführt und erläutert ist:

$$TPS_{i,j} = \sum_{k=1}^n \beta_{k,j} \times x_{k,i}$$

mit i – Patient 1 ... n ; j – Toxizität 1 ... n ; k – Prognosefaktor 1... n ; $TPS_{i,j}$ – Toxizitätsprognosescore von Patient i für Toxizität j ; $\beta_{k,j}$ – gerundeter Regressionskoeffizient von Prognosefaktor k für Toxizität j ; $x_{k,i}$ – Kodierung von Prognosefaktor k für Patient i

Um IFO unabhängig und damit universell für die HD-MTX-Therapie anwendbare TPS berechnen zu können, wurden zunächst die multivariaten Analysen für die ausgewählten Toxizitäten erneut, jedoch ohne die Baseline-Variable Therapieregime durchgeführt. Daraufhin wurden die jeweils zwei Kategorien der hierbei identifizierten Prognosefaktoren anhand der OR bezüglich ihrer toxizitätsprognostischen Funktion analysiert. Im Falle einer toxizitätsprognostisch günstigen Funktion wurden sie mit 0 und im Falle einer toxizitätsprognostisch ungünstigen Funktion mit 1 kodiert. Parallel erfolgte die Auf- oder Abrundung des zum Prognosefaktor gehörigen Regressionskoeffizienten (logarithmierter Wert der OR) auf eine Genauigkeit von 0,5. Anschließend wurde pro Patient der für ihn zutreffende kodierte Wert des jeweiligen Prognosefaktors mit dem zugehörigen gerundeten Regressionskoeffizienten multipliziert, um die Prognosestärke des Prognosefaktors hinsichtlich der jeweiligen Toxizität zu berücksichtigen. Zuletzt wurde für jeden Patienten die Summe der Einzelprodukte gebildet, um individuelle TPS für die jeweilige Toxizität zu erhalten.

Im zweiten Schritt wurden auf Basis der TPS für die ausgewählten Toxizitäten Risikogruppen gebildet, um das Auftrettsrisikos einer schweren Toxizitätsausprägung zu konkretisieren. Hierzu erfolgte eine Zusammenfassung der Studienpatienten nach ihren jeweiligen TPS in eine Niedrigrisiko-, eine Intermediärrisiko- und eine Hochrisikogruppe. Die Gruppen wurden dabei annähernd gleichgroß gewählt, um ihre Vergleichbarkeit untereinander zu gewährleisten. Zur Validierung der Risikogruppenbildung erfolgte abschließend für jede Toxizität eine Analyse der Auftrettsfrequenz einer schweren Toxizitätsausprägung je Risikogruppe innerhalb der Studienpopulation.

4 Ergebnisse

4.1 Analyse der Studienpopulation

4.1.1 Variablen vor Therapiebeginn (Baseline-Variablen)

Es wurden 526 Patienten analysiert, darunter 299 Männer und 227 Frauen (m:w = 1,3:1). Das Alter der Patienten betrug im Median 63 Jahre mit einer Spannweite von 19-84 Jahren. Der bei 438 Patienten dokumentierte Karnofsky-Index lag im Median bei 70 % mit einer Spannweite von 20-100 %. HD-MTX als Monotherapie erhielten 401 Patienten, während 125 Patienten mit der Kombination HD-MTX+IFO therapiert wurden. Für die Baseline-Variablen Aszites/ Pleuraerguss, Virushepatitis und Diabetes insipidus konnten jeweils weniger als 20 dokumentierte Krankheitsauftritte (entspricht der Kategorie „ja“) identifiziert werden. Sie wurden daher für die weiteren Analysen dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Die vollständige Verteilung der Baseline-Variablen innerhalb der Studienpopulation ist in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6. Verteilung der Baseline-Variablen innerhalb der Studienpopulation

Baseline-Variablen	Studienpopulation n = 526
Alter	Dokumentierte Werte: 526 Median: 63 Jahre Spannweite: 19 - 84 Jahre # Patienten < 60 Jahre: 189 (35,9 %) # Patienten ≥ 60 Jahre: 337 (64,1 %)
Karnofsky-Index	Dokumentierte Werte: 438 Median: 70 % Spannweite: 20 - 100 % # Patienten ≥ 70 %: 275 (62,8 %) # Patienten < 70 %: 163 (37,2 %)
Geschlecht	Dokumentierte Werte: 526 # Patienten männlich: 299 (56,8 %) # Patienten weiblich: 227 (43,2 %)
BMI	Dokumentierte Werte: 468 Median: 26,0 kg/m ² Spannweite: 14,3 - 43,7 kg/m ² # Patienten ≤ 25 kg/m ² : 196 (41,9 %) # Patienten > 25 kg/m ² : 272 (58,1 %)

(Fortsetzung auf Folgeseite)

**Tabelle 6. Verteilung der Baseline-Variablen innerhalb
der Studienpopulation (Forts.)**

Baseline-Variable	Studienpopulation n = 526	
LDH i.S. erhöht	Dokumentierte Werte:	307
	# Patienten nein:	198 (64,5 %)
	# Patienten ja:	109 (35,5 %)
Anzahl der Tumorläsionen	Dokumentierte Werte:	431
	Median:	1
	Spannweite:	0 ^a - multipel
	# Patienten < 2:	262 (60,8 %)
	# Patienten ≥ 2:	169 (39,2 %)
Lungenfunktionsstörung	Dokumentierte Werte:	466
	# Patienten nein:	445 (95,5 %)
	# Patienten ja:	21 (4,5 %)
Kardiovaskuläre Erkrankung	Dokumentierte Werte:	477
	# Patienten nein:	321 (67,3 %)
	# Patienten ja:	156 (32,7 %)
Nierenerkrankung	Dokumentierte Werte:	462
	# Patienten nein:	439 (95,0 %)
	# Patienten ja:	23 (5,0 %)
Kreatinin-Clearance	Dokumentierte Werte:	400
	# Patienten ≥ 100 ml/min:	196 (49 %)
	# Patienten < 100 ml/min:	204 (51 %)
Einnahme von Kortikosteroiden	Dokumentierte Werte:	396
	# Patienten nein:	134 (33,8 %)
	# Patienten ja:	262 (66,2 %)
Aszites/ Pleuraerguss	Dokumentierte Werte:	474
	# Patienten nein:	472 (99,6 %)
	# Patienten ja:	2 (0,4 %)
Virushepatitis	Dokumentierte Werte:	462
	# Patienten nein:	449 (97,2 %)
	# Patienten ja:	13 (2,8 %)
Diabetes insipidus	Dokumentierte Werte:	476
	# Patienten nein:	472 (99,2 %)
	# Patienten ja:	4 (0,8 %)
Therapieregime	Dokumentierte Werte:	526
	# Patienten HD-MTX:	401 (76,2 %)
	# Patienten HD-MTX+IFO:	125 (23,8 %)

^aDiagnosesicherung nur liquorzytologisch

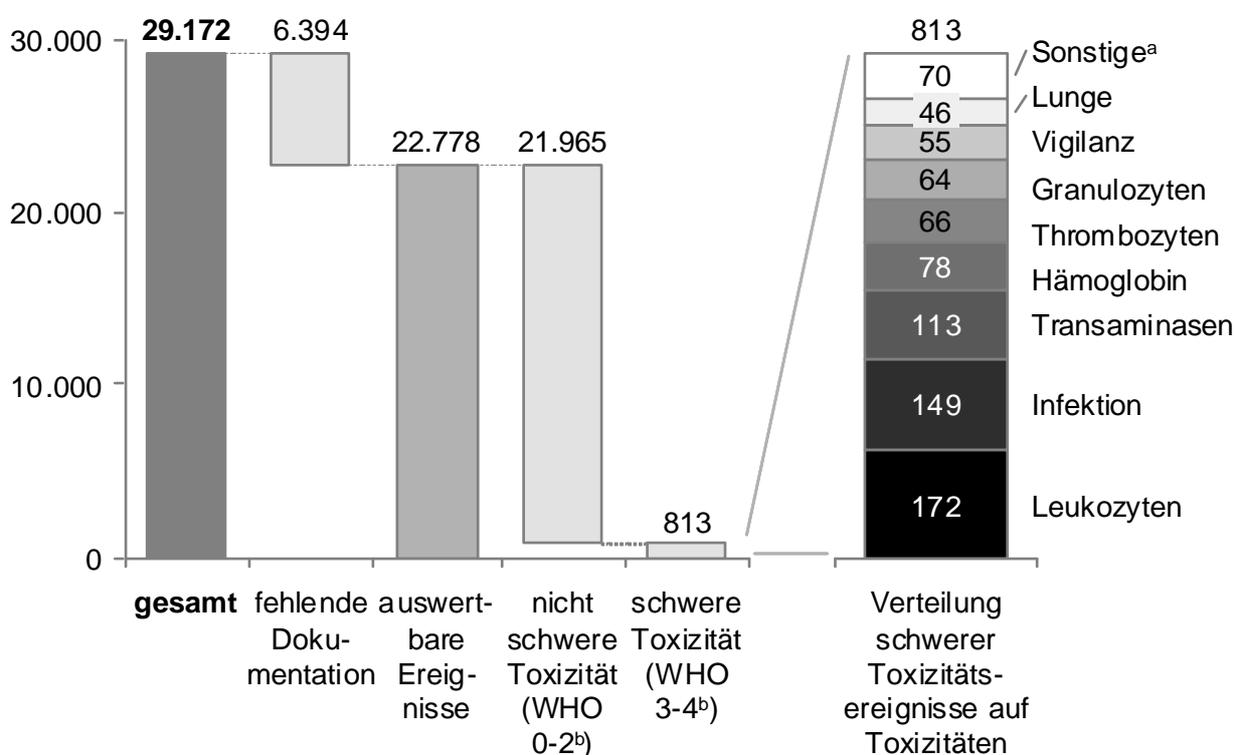
Hinweis: BMI – Body Mass Index, LDH i.S. – Laktatdehydrogenase im Serum, HD-MTX – Hochdosis-Methotrexat, IFO – Ifosfamid

4.1.2 Hochdosis-Methotrexat und Toxizitätsereignisse

Die 526 Studienpatienten erhielten insgesamt 2.244 Zyklen HD-MTX, darunter 64 Patienten einen Zyklus, 78 Patienten zwei Zyklen, 57 Patienten drei Zyklen, 42 Patienten vier Zyklen, 25 Patienten fünf Zyklen und 260 Patienten sechs Zyklen. Im Median wurden fünf Zyklen HD-MTX pro Patient verabreicht.

Im Rahmen der 13 ausgewählten Akuttoxizitäten wurden innerhalb der 2.244 Zyklen HD-MTX insgesamt 29.172 Toxizitätsereignisse analysiert. Dabei war für 6.394 Ereignisse (21,9 %) kein Wert dokumentiert. Von den verbliebenen 22.778 auswertbaren Toxizitätsereignissen konnten 21.965 (96,4 %) als nicht schwere Toxizität (Grad 0-2 nach WHO) und 813 (3,6 %) als schwere Toxizität (Grad 3-4 nach WHO) eingestuft werden. Die häufigsten schweren Toxizitäten dabei waren Leukozyten (172 Ereignisse), Infektion (149 Ereignisse) und Transaminasen (113 Ereignissen). Die vollständige Verteilung der Toxizitätsereignisse im Patientenkollektiv ist in Abbildung 2 dargestellt.

Anzahl Toxizitätsereignisse



^aMukositis (25), Harnstoff/Kreatinin i.S. (18), Herzfunktion (17), Bilirubin (9), Alkalische Phosphatase (1);
^bGraduierung (sub-)akuter Toxizitäten nach WHO [56]

Abbildung 2. Verteilung Toxizitätsereignisse innerhalb der Studienpopulation

Anschließend erfolgte je Patient die Identifizierung des über alle HD-MTX-Zyklen maximal aufgetretenen Schweregrades je Toxizität zur besseren Vergleichbarkeit der Patienten. Hieraus ergab sich die in Tabelle 7 dargestellte Häufigkeitsverteilung innerhalb der Studienpopulation.

Tabelle 7. Häufigkeitsverteilung maximaler Schweregrade nach WHO je Toxizität innerhalb der Studienpopulation

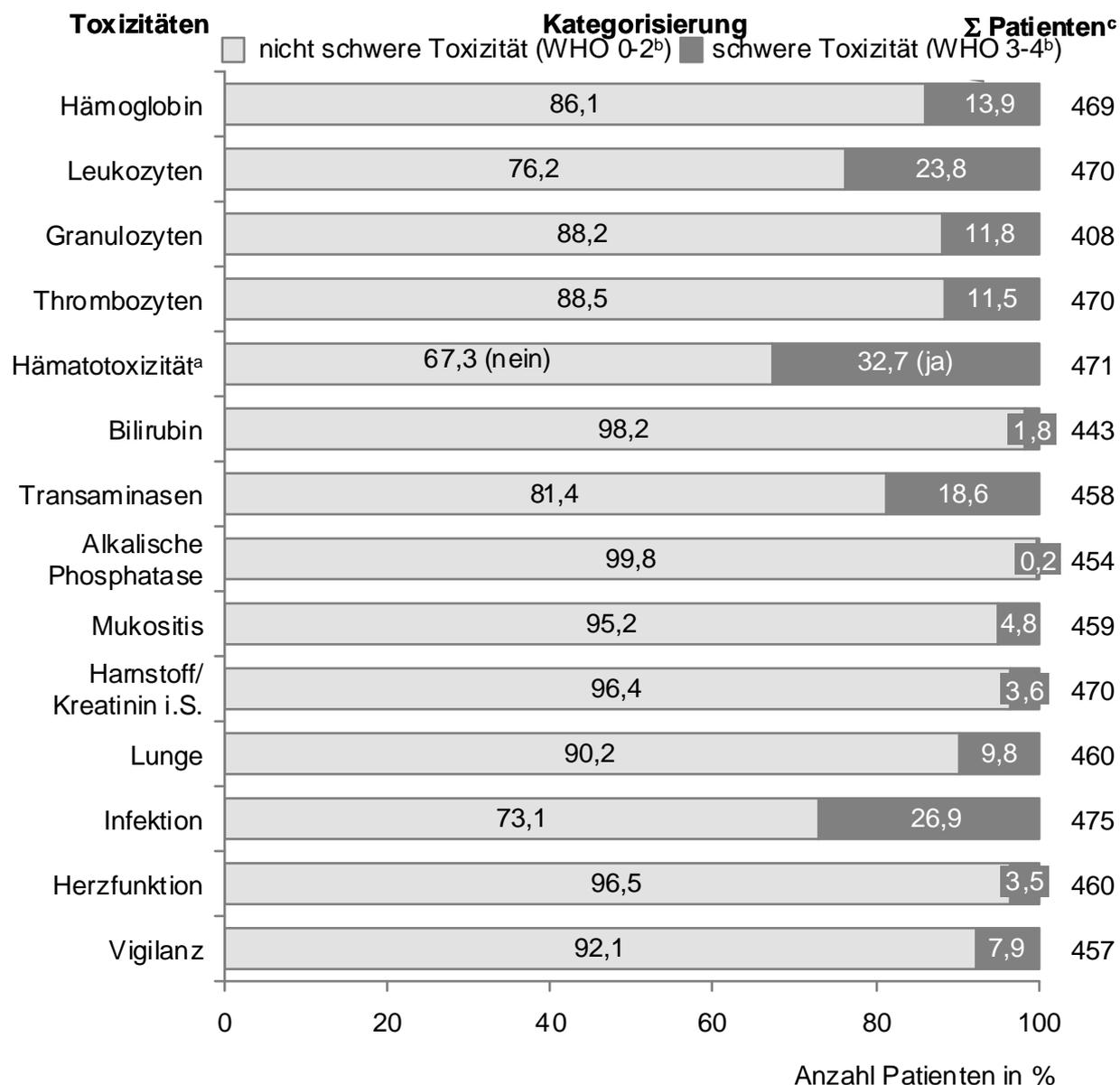
Toxizität	Anzahl Patienten je Schweregrad nach WHO ^a					Gesamt ^b
	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	
Hämoglobin	185	95	124	63	2	469
Leukozyten	221	66	71	60	52	470
Granulozyten	325	16	19	25	23	408
Thrombozyten	317	64	35	32	22	470
Bilirubin	394	36	5	7	1	443
Transaminasen	198	114	61	61	24	458
Alkalische Phosphatase	397	44	12	1	0	454
Mukositis	346	58	33	17	5	459
Harnstoff/Kreatinin i.S.	295	101	57	15	2	470
Lunge	381	15	19	23	22	460
Infektion	260	24	63	90	38	475
Herzfunktion	436	5	3	12	4	460
Vigilanz	354	38	29	27	9	457

^aGraduierung (sub-)akuter Toxizitäten nach WHO [56], ^bAbweichung von Studienpopulation n = 526 bedingt durch teilweise unvollständige Studiendokumentation

Hinweis: Harnstoff/ Kreatinin i.S. – Harnstoff/ Kreatinin im Serum

Abschließend wurden je Patient die maximalen Schweregrade der Toxizitäten in die Toxizitätskategorien „nicht schwere Toxizität“ (Grad 0-2 nach WHO) oder „schwere Toxizität“ (Grad 3-4 nach WHO), respektive in die Toxizitätskategorien „nein“ oder „ja“ für die Kombinationsvariable Hämatotoxizität, eingeordnet. Hier waren die häufigsten schweren Toxizitäten Hämatotoxizität (aufgetreten bei 32,7% der Patienten) und Infektion (aufgetreten bei 26,9% der Patienten). Da die Toxizitäten Bilirubin und alkalische

Phosphatase jeweils weniger als zehn schwere Ausprägungen aufwiesen, wurden sie für die weiteren Analysen dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Die vollständige Häufigkeitsverteilung innerhalb der Studienpopulation ist in Abbildung 3 dargestellt.



^aToxizitätsereignisse nicht über Schweregrade definiert, vgl. Kapitel 3.3.2; ^bGraduierung (sub-)akuter Toxizitäten nach WHO [56]; ^cAbweichung von Studienpopulation n = 526 bedingt durch teilweise unvollständige Studierendokumentation
Hinweis: Harnstoff/Kreatinin i.S. – Harnstoff/Kreatinin im Serum

Abbildung 3. Häufigkeitsverteilung der Toxizitätskategorien je Toxizität innerhalb der Studienpopulation

4.2 Identifikation von Prognosefaktoren

4.2.1 Univariate Analysen

Die initial ausgewählten Baseline-Variablen und Toxizitäten mit definitionsgemäß ausreichenden Fallzahlen in ihren Kategorien wurden in univariate Analysen aus je einer Baseline-Variable und Toxizität eingeschlossen. In den 132 durchgeführten univariaten Analysen ergaben sich für neun Baseline-Variablen signifikante Assoziationen ($p < 0,1$) zu insgesamt elf Toxizitäten:

- **Alter:** Hämoglobin, Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Hämatotoxizität, Mukositis, Lunge, Infektion
- **Karnofsky-Index:** Thrombozyten, Vigilanz
- **Geschlecht:** Hämoglobin, Granulozyten, Hämatotoxizität
- **BMI:** Hämoglobin, Vigilanz
- **LDH i.S. erhöht:** Lunge, Infektion
- **Lungenfunktionsstörung:** Thrombozyten, Hämatotoxizität, Infektion, Vigilanz
- **Kardiovaskuläre Erkrankung:** Granulozyten, Transaminasen, Herzfunktion
- **Kreatinin-Clearance:** Transaminasen
- **Einnahme von Kortikosteroiden:** Vigilanz

Diese Variablen-Kombinationen wurden in der Folge in die multivariaten Analysen eingeschlossen. Für die Baseline-Variablen Anzahl der Tumorläsionen und Nierenerkrankung konnten keine signifikanten Assoziation zu Toxizitäten identifiziert werden. Weiterhin wurde für die Toxizität Harnstoff/Kreatinin i.S. keine signifikante Assoziation zu Baseline-Variablen nachgewiesen. Entgegen der ursprünglichen Zielsetzung konnte für diese Toxizität daher keine multivariate Analyse durchgeführt und kein Prognosepunktwertsystem entwickelt werden.

Die p-Werte aller univariaten Analysen sind zusammengefasst in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8. p-Werte der univariaten Analysen für die Baseline-Variablen und Toxizitäten

Baseline-Variablen	Toxizitäten											
	Hämo- globin	Leuko- zyten	Granu- lozyten	Throm- bozyten	Häma- totoxi- zität	Trans- ami- nasen	Muko- sitis	Harn- stoff/ Krea- tinin i.S.	Lunge	Infek- tion	Herz- funktion	Vigilanz
Alter ≥ 60 Jahre vs. < 60 Jahre	0,012	< 0,001	0,038	0,001	< 0,001	0,258	0,038	0,439	0,070	0,001	0,437	0,207
Karnofsky-Index < 70 % vs. ≥ 70 %	0,192	0,192	0,495	0,001	0,104	0,434	0,465	0,433	0,299	0,302	1,000	0,006
Geschlecht w vs. m	0,043	0,271	0,087	0,883	0,046	0,542	0,191	0,803	1,000	0,753	0,607	0,293
BMI ≥ 25 kg/m ² vs. < 25 kg/m ²	0,068	0,908	1,000	0,281	1,000	1,000	0,263	0,208	0,188	0,739	0,452	0,013
LDH i.S. erhöht ja vs. nein	0,291	0,678	0,449	0,431	0,605	0,531	0,376	0,552	0,016	0,004	0,315	0,459
Anzahl der Tumorläsionen ≥ 2 vs. < 2	0,768	0,330	0,307	0,198	0,827	0,599	0,484	0,423	0,861	0,162	0,367	0,154
Lungenfunktionsstörung ja vs. nein	0,426	0,366	0,667	0,004	0,026	0,478	0,121	1,000	0,051	0,075	1,000	0,076
Kardiovaskuläre Erkrankung ja vs. nein	0,881	0,631	0,057	0,423	0,827	0,007	1,000	0,785	0,299	0,245	0,021	0,173
Nierenerkrankung ja vs. nein	0,335	0,441	0,706	0,299	1,000	0,778	0,613	0,196	0,711	1,000	0,517	0,219
Kreatinin-Clearance < 100 ml/min vs. ≥ 100 ml/min	0,296	0,633	0,614	0,518	0,663	0,064	0,621	0,600	0,490	0,727	1,000	0,690
Einnahme v. Kortikosteroiden ja vs. nein	0,327	0,702	0,587	0,218	0,557	0,386	0,573	0,555	0,717	0,464	0,235	0,091

Hinweis: **Fettdruck** – p < 0,1; BMI – Body Mass Index, Harnstoff/ Kreatinin i.S. – Harnstoff/ Kreatinin im Serum, LDH i.S. – Laktatdehydrogenase im Serum

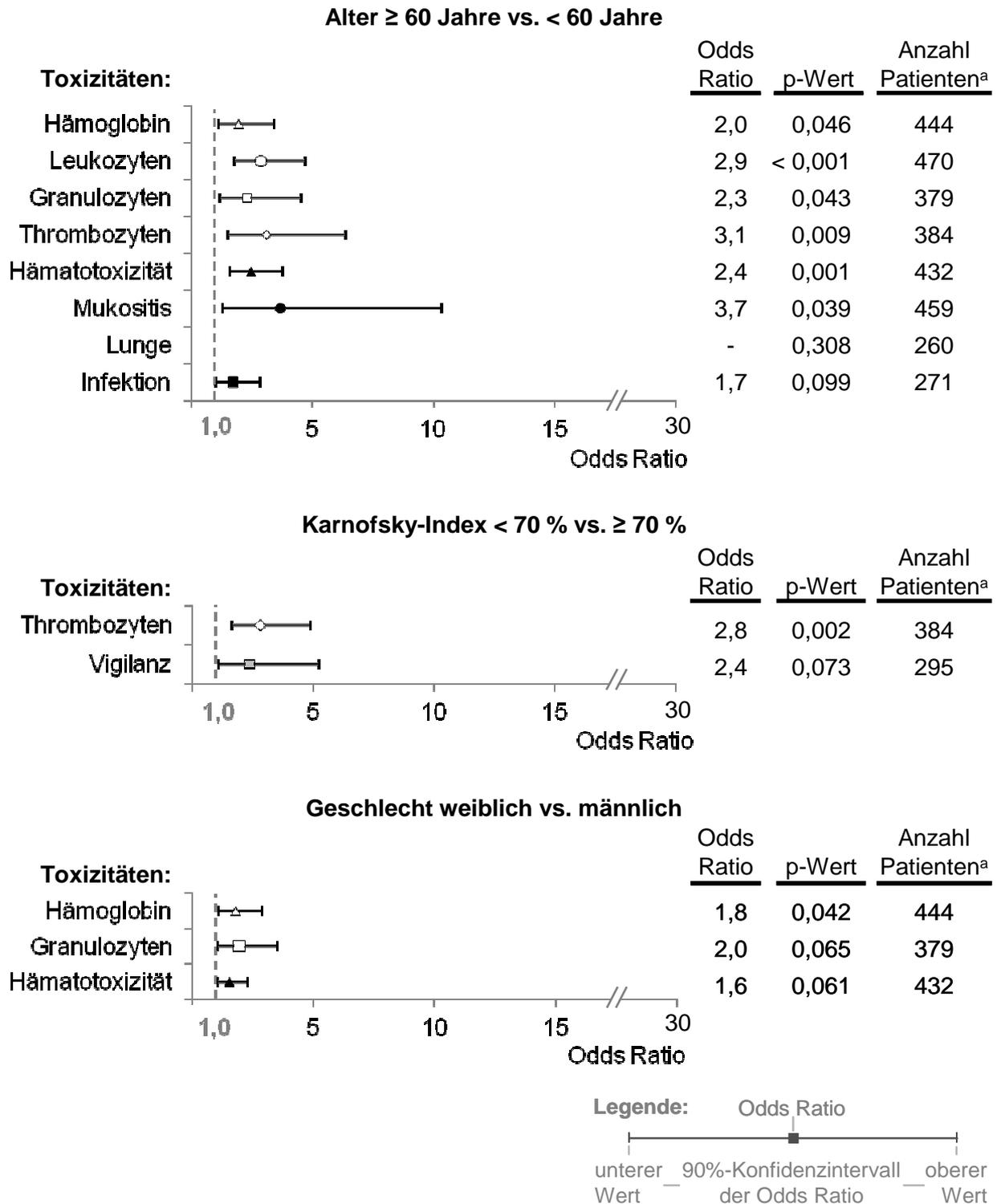
4.2.2 Multivariate Analysen

Es wurden jeweils eine Toxizität, die mit dieser Toxizität univariat signifikant assoziierten Baseline-Variablen und die Variable Therapieregime in multivariate Analysen eingeschlossen. Hierbei konnten durch signifikante Assoziationen ($p < 0,1$) die folgenden acht Baseline-Variablen als Prognosefaktoren für insgesamt elf Toxizitäten definiert werden (in Klammern: anhand der OR identifizierte ungünstige Prognosefaktorkategorie):

- **Alter** (≥ 60 Jahre): Hämoglobin, Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Hämatotoxizität, Mukositis, Infektion
- **Karnofsky-Index** (< 70 %): Thrombozyten, Vigilanz
- **Geschlecht** (weiblich): Hämoglobin, Granulozyten, Hämatotoxizität
- **BMI** (> 25 kg/m²): Hämoglobin
- **BMI** (≤ 25 kg/m²): Vigilanz
- **LDH i.S. erhöht** (ja): Lunge, Infektion
- **Lungenfunktionsstörung** (ja): Thrombozyten, Hämatotoxizität, Vigilanz
- **Kardiovaskuläre Erkrankung** (ja): Herzfunktion
- **Kardiovaskuläre Erkrankung** (nein): Granulozyten, Transaminasen
- **Therapieregime** (HD-MTX+IFO): Hämoglobin, Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Hämatotoxizität, Lunge, Infektion, Herzfunktion

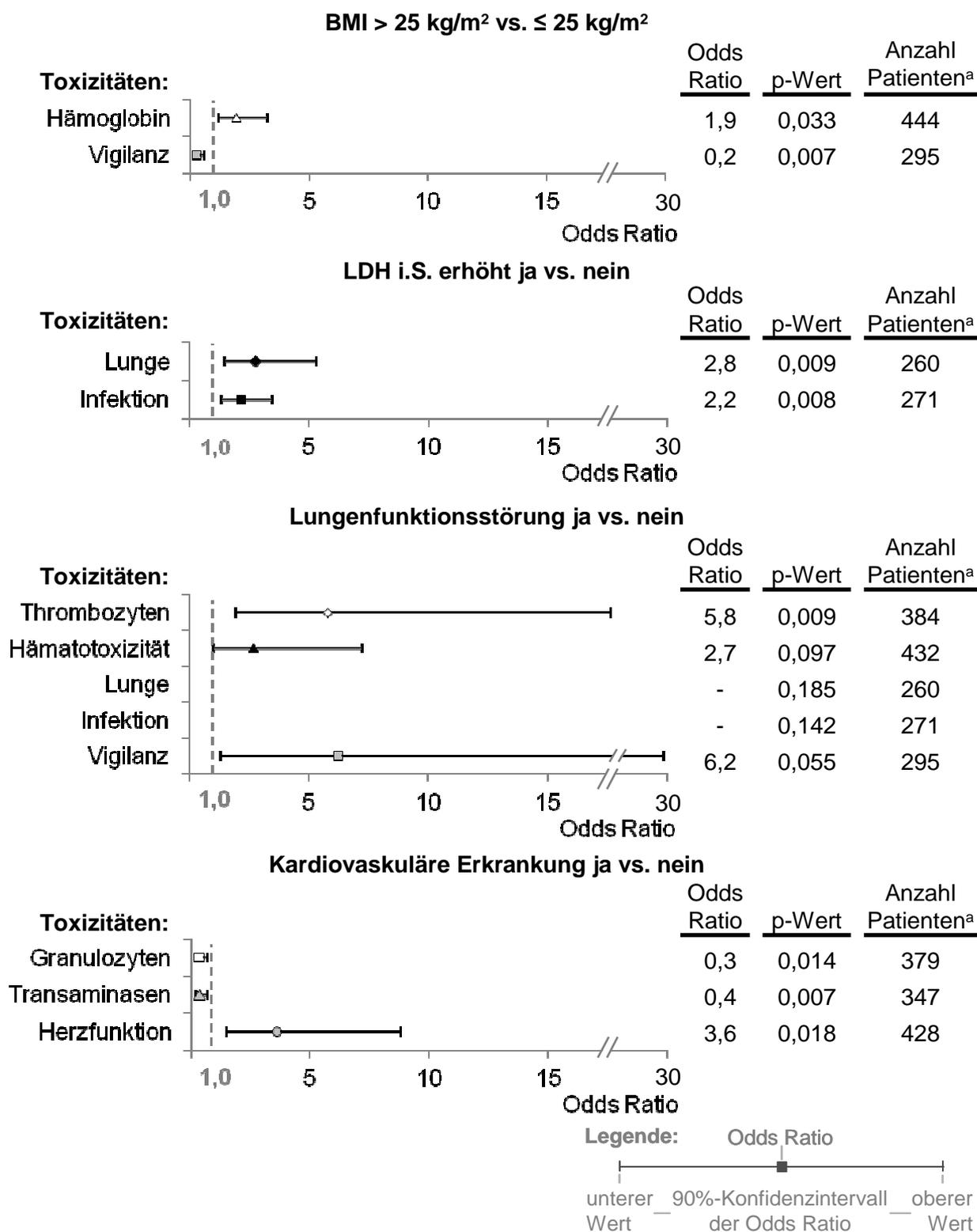
Die verbleibenden univariat signifikanten Assoziationen zwischen Baseline-Variablen und Toxizitäten (Alter/ Lunge, Lungenfunktionsstörung/ Lunge, Lungenfunktionsstörung/ Infektion, Kreatinin-Clearance/ Transaminasen und Einnahme von Kortikosteroiden/ Vigilanz) konnten multivariat nicht bestätigt werden.

Die vollständigen Ergebnisse der multivariaten Analysen sind geordnet nach Baseline-Variablen in Abbildung 4, Abbildung 5 und Abbildung 6 dargestellt.



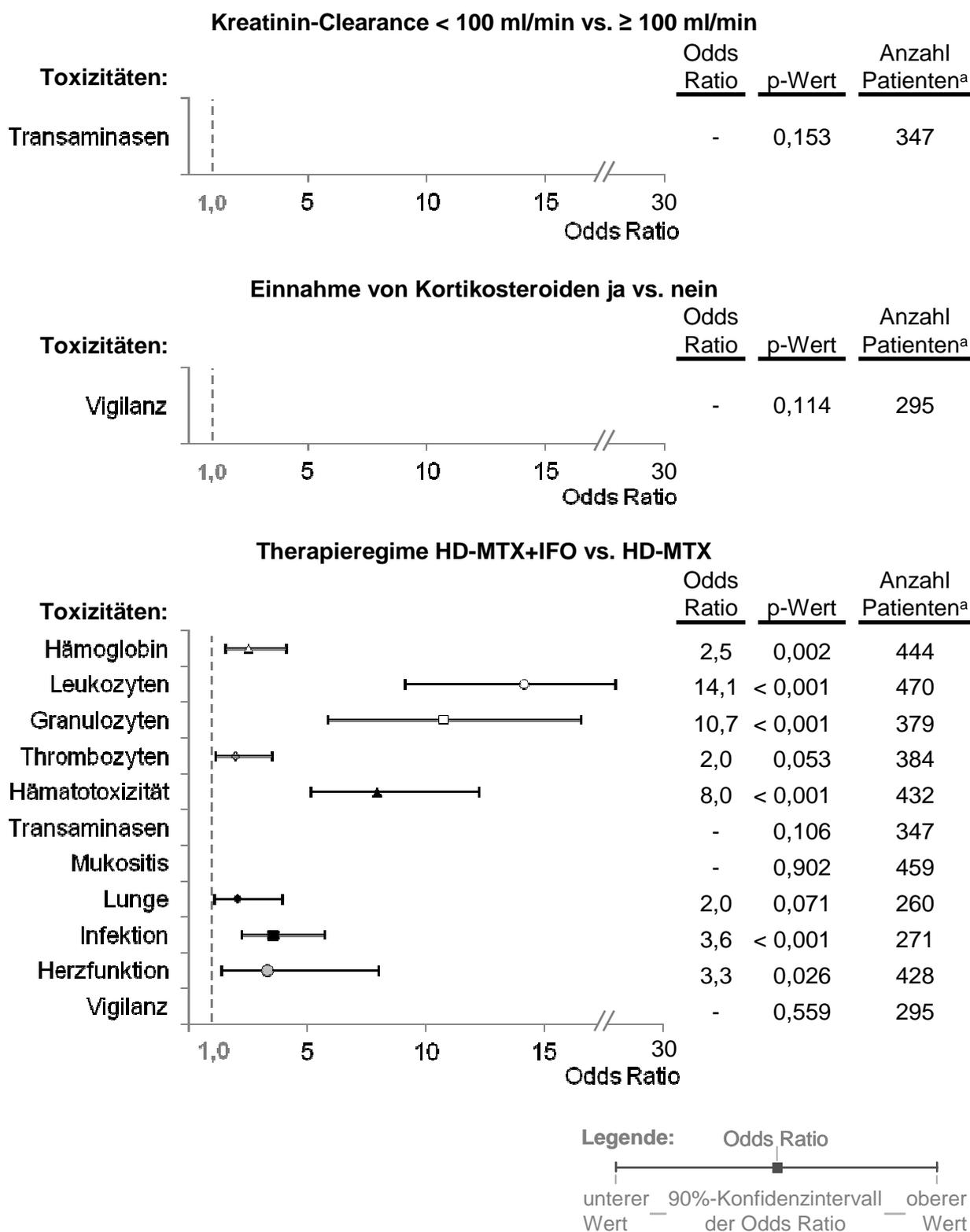
^aAbweichung von Studienpopulation n = 526 bedingt durch teilweise unvollständige Studiendokumentation

Abbildung 4. Odds Ratios und p-Werte der multivariaten Analysen für die Baseline-Variablen Alter, Karnofsky-Index und Geschlecht



^aAbweichung von Studienpopulation n = 526 bedingt durch teilweise unvollständige Studiendokumentation
 Hinweis: BMI – Body Mass Index, LDH i.S. – Laktatdehydrogenase im Serum

Abbildung 5. Odds Ratios und p-Werte der multivariaten Analysen für die Baseline-Variablen BMI, LDH i.S. erhöht, Lungenfunktionsstörung und Kardiovaskuläre Erkrankung



^aAbweichung von Studienpopulation n = 526 bedingt durch teilweise unvollständige Studiendokumentation
 Hinweis: HD-MTX – Hochdosis-Methotrexat, IFO – Ifosfamid

Abbildung 6. Odds Ratios und p-Werte der multivariaten Analysen für die Baseline-Variablen Kreatinin-Clearance, Einnahme von Kortikosteroiden und Therapieregime

4.3 Entwicklung von Prognosepunktwertsystemen für die Toxizitäten Hämatoxizität und Infektion

4.3.1 Berechnung von Toxizitätsprognosepunktwerten (TPS)

Zur Berechnung ausschließlich HD-MTX assoziierter TPS für Hämatoxizität und Infektion wurden die multivariaten Analysen für diese Toxizitäten ohne die Baseline-Variable Therapieregime erneut durchgeführt. Hieraus ergaben sich aufgrund signifikanter Assoziationen ($p < 0,1$) für die jeweilige Toxizität folgende Prognosefaktoren (in Klammern: anhand der OR identifizierte ungünstige Prognosefaktorkategorie):

- **Hämatoxizität:** Alter (≥ 60 Jahre), Geschlecht (weiblich), Lungenfunktionsstörung (ja)
- **Infektion:** Alter (≥ 60 Jahre), LDH i.S. erhöht (ja), Lungenfunktionsstörung (ja)

Die vollständigen Ergebnisse dieser multivariaten Analysen sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9. Odds Ratios und p-Werte der multivariaten Analysen für Toxizitäten Hämatoxizität und Infektion (ohne Baseline-Variable Therapieregime)

Toxizität	Anzahl auswertbarer Patienten ^a	Baseline-Variable	p-Wert	Odds Ratio (90 %-Konfidenzintervall)
Hämatoxizität	432	Alter ≥ 60 Jahre vs. < 60 Jahre	< 0,001	2,331 (1,575 / 3,448)
		Geschlecht weiblich vs. männlich	0,086	1,448 (1,016 / 2,062)
		Lungenfunktionsstörung ja vs. nein	0,038	3,145 (1,271 / 7,783)
Infektion	271	Alter ≥ 60 Jahre vs. < 60 Jahre	0,099	1,664 (1,002 / 2,764)
		LDH i.S. erhöht ja vs. nein	0,014	1,981 (1,254 / 3,130)
		Lungenfunktionsstörung ja vs. nein	0,092	3,121 (1,027 / 9,488)

^aAbweichung von Studienpopulation n = 526 bedingt durch teilweise unvollständige Studiendokumentation
Hinweis: LDH i.S. – Laktatdehydrogenase im Serum

Anschließend wurden für beide Toxizitäten die Prognosefaktorkategorien entsprechend ihrer toxizitätsprognostischen Funktion mit 1 (ungünstig) oder 0 (günstig) kodiert und der jeweilige Regressionskoeffizient (logarithmierter Wert der OR) auf eine Genauigkeit von 0,5 gerundet. Die Ergebnisse sind je Toxizität in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10. Kodierung der Prognosefaktorkategorien und Rundung der Regressionskoeffizienten für die Toxizitäten Hämatoxizität und Infektion (ohne Baseline-Variable Therapieregime)

Toxizität	Toxizitätsprognostisch ungünstige Kategorie des Prognosefaktors (Kodierung = 1)	Toxizitätsprognostisch günstige Kategorie des Prognosefaktors (Kodierung = 0)	Regressionskoeffizient	Regressionskoeffizient gerundet
Hämatoxizität	Alter ≥ 60 Jahre	Alter < 60 Jahre	0,864	1,0
	Geschlecht weiblich	Geschlecht männlich	0,370	0,5
	Lungenfunktionsstörung ja	Lungenfunktionsstörung nein	1,146	1,0
Infektion	Alter ≥ 60 Jahre	Alter < 60 Jahre	0,509	0,5
	LDH i.S. erhöht ja	LDH i.S. erhöht nein	0,684	0,5
	Lungenfunktionsstörung ja	Lungenfunktionsstörung nein	1,138	1,0

Hinweis: LDH i.S. – Laktatdehydrogenase im Serum

Nachfolgend wurden für beide Toxizitäten die Prognosefaktoren und die gerundeten Regressionskoeffizienten in die allgemeine Formel zur Berechnung individueller TPS⁹ eingeschlossen. Hieraus ergaben sich folgende Formeln zur Berechnung individueller TPS für die Toxizitäten Hämatoxizität ($TPS_{i,Hämatoxizität}$) und Infektion ($TPS_{i,Infektion}$):

⁹vgl. Kapitel 3.4.3, S. 27 f.

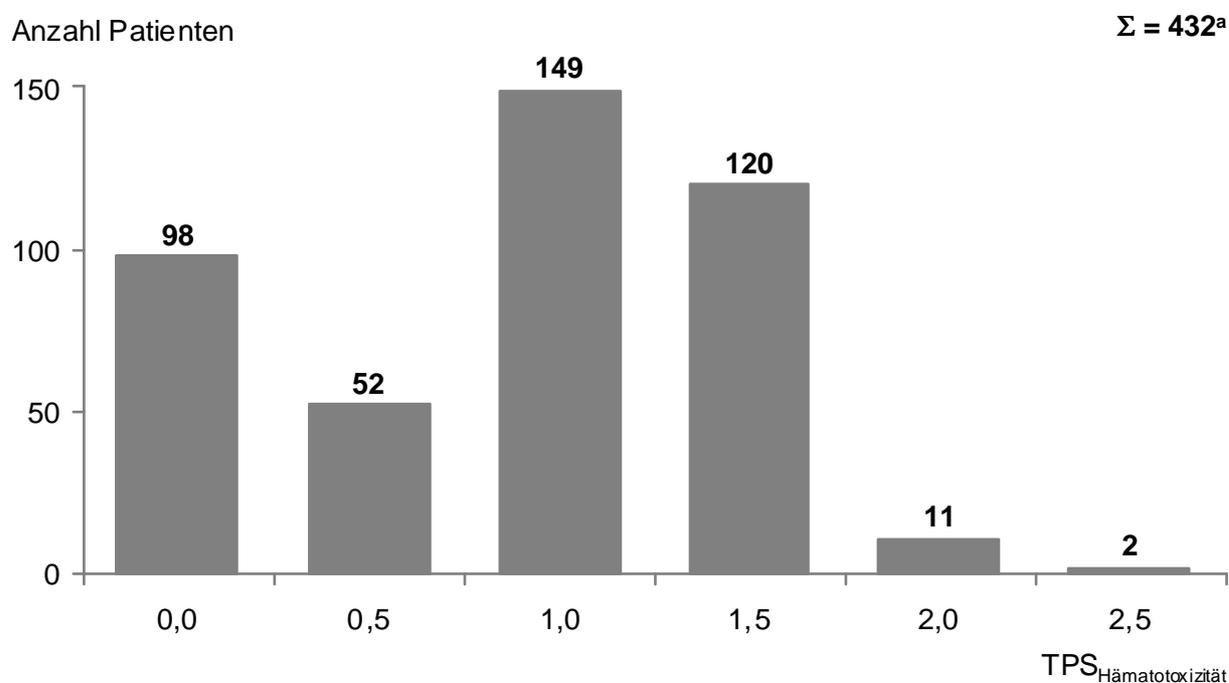
$$TPS_{i,Hämatotoxizität} = \sum_{k=1}^3 \beta_{k,Hämatotoxizität} \times x_{k,i} = 1,0 \times x_{Alter,i} + 0,5 \times x_{Geschlecht,i} + 1,0 \times x_{Lungenfunktionsstörung,i}$$

mit i – Patient 1 ... 432; k – Prognosefaktor 1...3; $\beta_{k,Hämatotoxizität}$ – gerundeter Regressionskoeffizient von Prognosefaktor k für Hämatotoxizität und $x_{k,i}$ – Kodierung von Prognosefaktor k für Patient i

$$TPS_{i,Infektion} = \sum_{k=1}^3 \beta_{k,Infektion} \times x_{k,i} = 0,5 \times x_{Alter,i} + 0,5 \times x_{LDH\ i.S.\ erhöht,i} + 1,0 \times x_{Lungenfunktionsstörung,i}$$

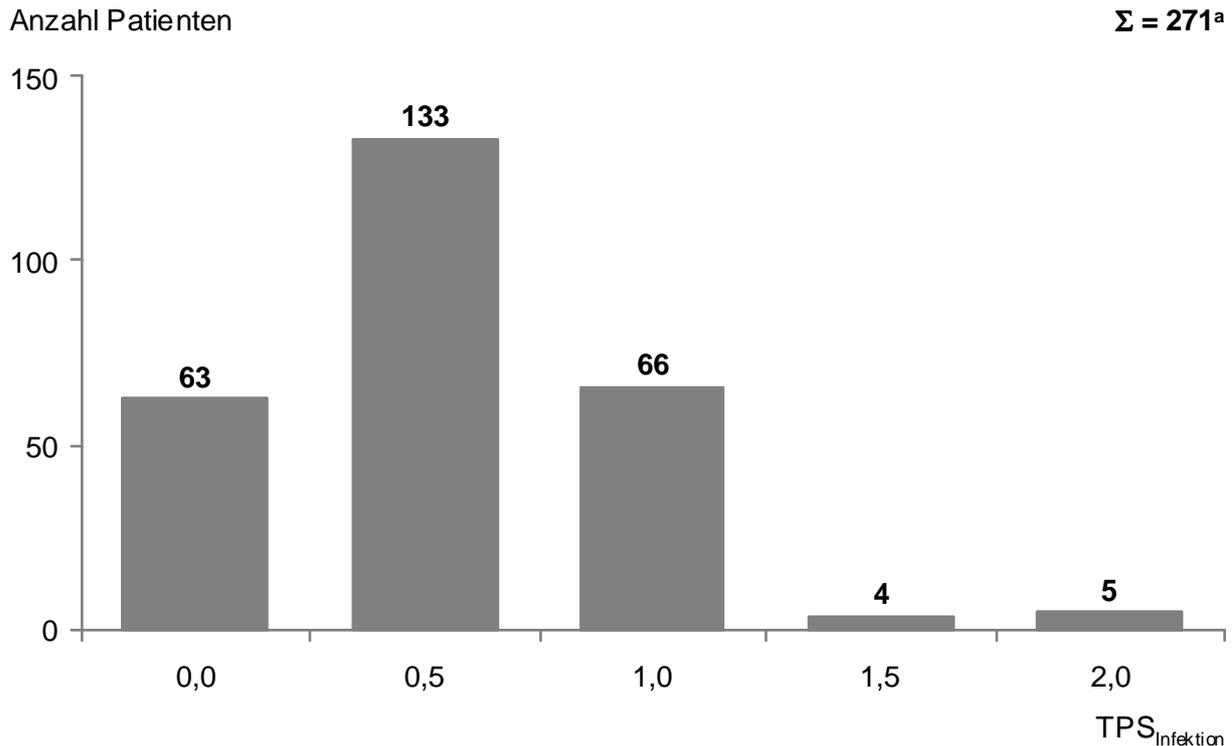
mit i – Patient 1 ... 271; k – Prognosefaktor 1...3; $\beta_{k,Infektion}$ – Regressionskoeffizient von Prognosefaktor k für Infektion und $x_{k,i}$ – Kodierung von Prognosefaktor k für Patient i

Abschließend erfolgte für beide Toxizitäten die Berechnung der TPS im Studienkollektiv. Dabei konnte für 432 Patienten der $TPS_{Hämatotoxizität}$ berechnet werden. Der Mindestwert betrug 0, der Maximalwert 2,5. Der häufigste Wert war 1,0 bei 149 Patienten, der am wenigsten häufige 2,5 bei zwei Patienten. Für 271 Patienten konnte der $TPS_{Infektion}$ berechnet werden. Der Mindestwert betrug 0, der Maximalwert 2,0. Der häufigste Wert war 0,5 bei 133 Patienten, der am wenigsten häufige 1,5 bei 4 Patienten. Die vollständigen Häufigkeitsverteilungen der $TPS_{Hämatotoxizität}$ und der $TPS_{Infektion}$ im Patientenkollektiv sind in Abbildung 7 und Abbildung 8 dargestellt.



^a Abweichung von Studienpopulation $n = 526$ bedingt durch teilweise unvollständige Studiendokumentation
Hinweis: $TPS_{Hämatotoxizität}$ – Toxizitätsprognosescore (Toxizitätsprognosepunkt) für Toxizität Hämatotoxizität

Abbildung 7. Häufigkeitsverteilung der Toxizitätsprognosepunktswerte (TPS) für die Toxizität Hämatotoxizität innerhalb der Studienpopulation



^a Abweichung von Studienpopulation $n = 526$ bedingt durch teilweise unvollständige Studiendokumentation
Hinweis: TPS_{Infektion} – Toxizitätsprognose-score (Toxizitätsprognosepunktwert) für Toxizität Infektion

Abbildung 8. Häufigkeitsverteilung der Toxizitätsprognosepunktwerte (TPS) für die Toxizität Infektion innerhalb der Studienpopulation

4.3.2 Bildung von Risikogruppen

Zur Konkretisierung des Auftrettrisikos einer Hämatotoxizität bzw. einer schweren Infektion wurden auf Basis der TPS für beide Toxizitäten drei annähernd gleich große Risikogruppen gebildet. Hierzu wurden für die Toxizität Hämatotoxizität die Patienten mit einem TPS_{Hämatotoxizität} 0 – 0,5 als Niedrigrisikogruppe, die Patienten mit einem TPS_{Hämatotoxizität} 1,0 als Intermediärrisikogruppe und die Patienten mit einem TPS_{Hämatotoxizität} 1,5 – 2,5 als Hochrisikogruppe definiert. Für die Toxizität Infektion war eine Bildung annähernd gleich großer Risikogruppen aufgrund der hohen Patientenzahl mit einem TPS_{Infektion} 0,5 nicht möglich. Alternativ wurden die Patienten mit einem TPS_{Infektion} 0 als Niedrigrisikogruppe, die Patienten mit einem TPS_{Infektion} 0,5 als Intermediärrisikogruppe und die Patienten mit einem TPS_{Infektion} 1,0 – 2,0 als Hochrisikogruppe definiert. Zusammengefasst sind diese Ergebnisse in Tabelle 11 und in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 11. Bildung von Risikogruppen zur vereinfachten Beurteilung des Auftrittsrisikos der Toxizität Hämatoxizität

Risikogruppe	TPS _{Hämatoxizität}	Anzahl Patienten
Niedrigrisikogruppe	0 – 0,5	150
Intermediärrisikogruppe	1,0	149
Hochrisikogruppe	1,5 – 2,5	133

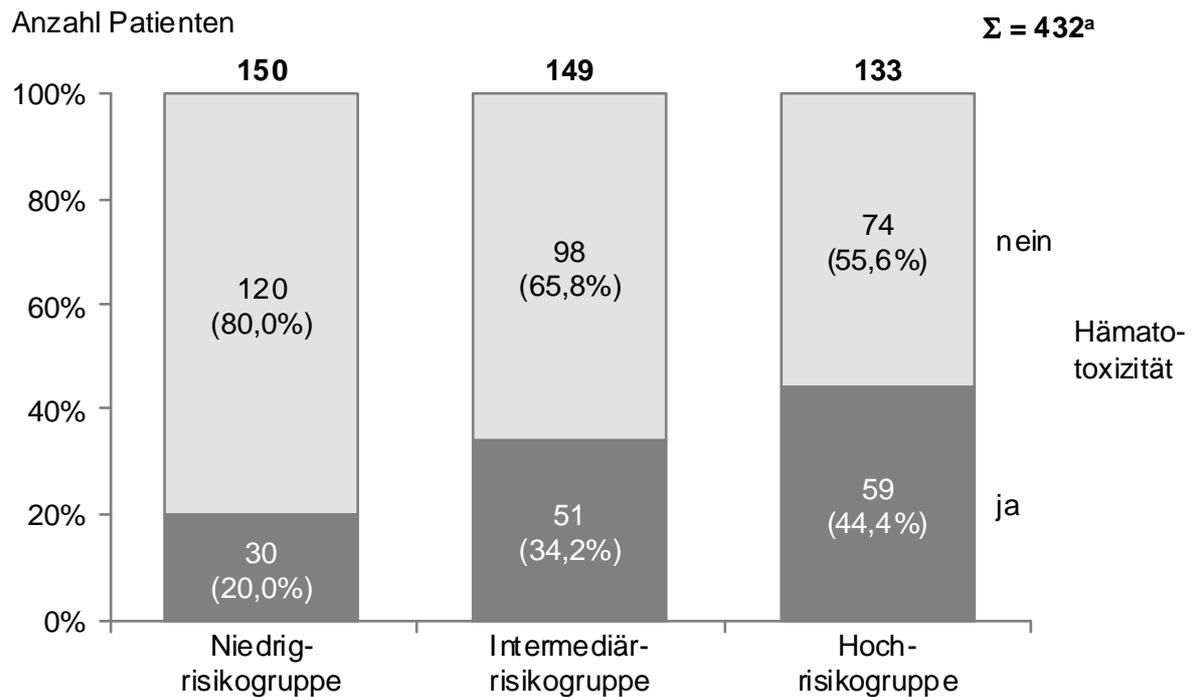
Hinweis: TPS_{Hämatoxizität} – Toxizitätsprognosescore (Toxizitätsprognosepunktwert) für Toxizität Hämatoxizität

Tabelle 12. Bildung von Risikogruppen zur vereinfachten Beurteilung des Auftrittsrisikos einer schweren Ausprägung der Toxizität Infektion

Risikogruppe	TPS _{Infektion}	Anzahl Patienten
Niedrigrisikogruppe	0	63
Intermediärrisikogruppe	0,5	133
Hochrisikogruppe	1,0 – 2,0	75

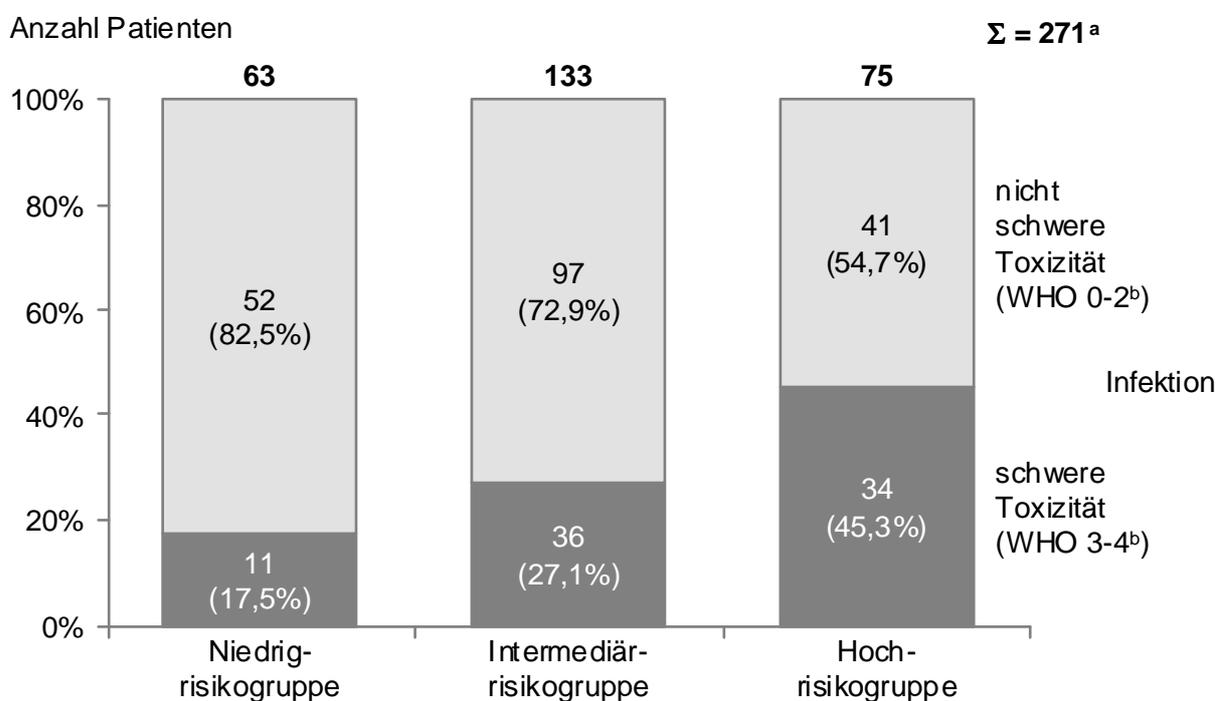
Hinweis: TPS_{Infektion} – Toxizitätsprognosescore (Toxizitätsprognosepunktwert) für Toxizität Infektion

Zur Validierung der Risikogruppenbildungen erfolgte für beide Toxizitäten eine Analyse der Auftrittshäufigkeit einer schweren Toxizitätsausprägung je Risikogruppe. Hier zeigte sich für die Toxizität Hämatoxizität, dass 20% der Patienten in der Niedrigrisikogruppe, 34,2 % der Patienten in der Intermediärrisikogruppe und 44,4 % der Patienten in der Hochrisikogruppe eine Hämatoxizität entwickelten. Für die Toxizität Infektion konnte ermittelt werden, dass 17,5 % der Patienten in der Niedrigrisikogruppe, 27,1 % der Patienten in der Intermediärrisikogruppe und 45,3 % der Patienten in der Hochrisikogruppe eine schwere Infektion entwickelten. Zusammengefasst sind diese Ergebnisse in Abbildung 9 und Abbildung 10 dargestellt.



^aAbweichung von Studienpopulation n = 526 bedingt durch teilweise unvollständige Studiendokumentation

Abbildung 9. Verteilung der Toxizität Hämatoxizität je Risikogruppe innerhalb der Studienpopulation



^aAbweichung von Studienpopulation n = 526 bedingt durch teilweise unvollständige Studiendokumentation;
^bGraduierung (sub-)akuter Toxizitäten nach WHO [56]

Abbildung 10. Verteilung der Toxizität Infektion je Risikogruppe innerhalb der Studienpopulation

5 Diskussion

Die G-PCNSL-SG-1 war mit 526 eingeschlossenen Patienten die bislang weltweit größte prospektive Studie zu PCNSL und die erste randomisierte Phase 3-Studie überhaupt bei dieser seltenen Erkrankung.

5.1 Analyse der Studienpopulation

5.1.1 Variablen vor Therapiebeginn (Baseline-Variablen)

Die Verteilung der epidemiologischen Baseline-Variablen im Patientenkollektiv der G-PCNSL-SG-1 entsprach größtenteils den vorpublizierten Daten für das PCNSL bei immunkompetenten Patienten. Der Altersmedian betrug 63 Jahre und ist mit dem Wert des Central Brain Tumor Registry of the United States (60 Jahre) vergleichbar [4]. Ca. 94 % der Studienpatienten erkrankten im 5.-8. Lebensjahrzehnt, wobei das 7. Lebensjahrzehnt hierbei mit ca. 40 % vertreten war. Der Häufigkeitsgipfel an Neuerkrankungen war somit um das 8. Lebensjahrzehnt erweitert im Vergleich zu Diener und Putzki [5]. Das Geschlechterverhältnis entsprach mit ca. 1,3:1 (m:w) dem von Schabet vorpublizierten Wert 1,2-1,7:1 (m:w) [10]. Das Patientenkollektiv der G-PCNSL-SG-1 ist somit als repräsentativ für das PCNSL bei immunkompetenten Patienten zu bewerten.

Obwohl laut Einschlusskriterien des G-PCNSL-SG-1-Studienprotokolls ein Karnofsky-Index von mindestens 30 % zur Rekrutierung des Patienten in die Studie vorliegen musste, wurde ein Patient mit einem Karnofsky-Index von 20 % fehlrekrutiert. Dieser Patient wurde ebenfalls in die Analysen dieser Arbeit eingeschlossen. Bei einer Studienpopulation von $n = 526$ ist hierdurch jedoch von keiner relevanten Verzerrung der Ergebnisse dieser Arbeit auszugehen.

Da für die Baseline-Variablen Aszites/ Pleuraerguss, Virushepatitis und Diabetes insipidus jeweils weniger als 20 dokumentierte Krankheitsauftritte identifiziert werden konnten, wurden sie entgegen der initialen Variablen-Auswahl nicht in die statistischen Berechnungen zur Identifikation von Prognosefaktoren eingeschlossen. Die Vorüberlegung, dass HD-MTX bedingte Akuttoxizitäten bei Vorliegen dieser Erkrankungen durch Verlängerungen der Halbwertszeiten bzw. gestörte Eliminationsprozesse von MTX verstärkt werden könnten, kann somit weder bestätigt noch widerlegt werden. Es ist jedoch zu schlussfolgern, dass diese Erkrankungen keine häufigen Komorbiditäten bei PCNSL darstellen.

5.1.2 Hochdosis-Methotrexat und Toxizitätsereignisse

Die Studienpatienten erhielten insgesamt 2.244 Zyklen und im Median fünf Zyklen HD-MTX, wobei jedoch eine sehr heterogene Verteilung verabreichter Zyklen im Patientenkollektiv vorlag. Ca. die Hälfte der Patienten (260 von 526, 49,4 %) erhielt dabei die maximal mögliche Anzahl von sechs Zyklen HD-MTX. Wie viele Patienten weniger als sechs Zyklen HD-MTX aufgrund schwerer Toxizitätsereignisse erhielten, konnte aufgrund diesbezüglicher unvollständiger Studiendokumentation nicht ermittelt werden.

Ein Großteil der im Rahmen der 13 initial ausgewählten Akuttoxizitäten auswertbaren Toxizitätsereignisse war als Grad 0-2 nach WHO und somit als keine schwere Toxizität einzustufen (21.965 von 22.778, 96,4 %). Schwere Toxizitätsereignisse (WHO Grad 3-4) traten eher selten auf (813 von 22.778, 3,6 %). Das HD-MTX-Therapieregime der G-PCNSL-SG-1 kann somit insgesamt als gut verträglich eingeschätzt werden. Die zur besseren Patientenvergleichbarkeit je Patient durchgeführte Identifikation des in allen HD-MTX-Zyklen maximal aufgetretenen Schweregrades je Toxizität ergab jedoch eine heterogene Verteilung schwerer Toxizitäten im Patientenkollektiv. Insgesamt entwickelten 272 von 526 (51,7 %) Patienten mindestens eine schwere Toxizität in mindestens einem Zyklus HD-MTX. Hierdurch wird verdeutlicht, dass der Identifizierung von Prognosefaktoren zur frühzeitigen und korrekten Prophylaxe, Erfassung und Therapie dieser Toxizitäten bei PCNSL-Patienten eine große klinische Bedeutung zukommt. Die häufigsten schweren Toxizitäten waren Hämatotoxizität bei 154 von 471 (32,7 %) für diese Toxizität auswertbaren Patienten und Infektion bei 128 von 475 (26,9 %) für diese Toxizität auswertbaren Patienten. Da diese Toxizitäten meist behandlungsbedürftig sind und potenziell letal verlaufen, ist, wie bereits initial postuliert¹⁰, die Identifikation von Prognosefaktoren insbesondere für diese Toxizitäten von besonderer klinischer Relevanz. Für die Toxizitäten Bilirubin und alkalische Phosphatase wurden jeweils weniger als zehn aufgetretene schwere Fälle identifiziert. Es kann somit geschlussfolgert werden, dass diese beiden Toxizitäten im Nebenwirkungsprofil der HD-MTX-Therapie keine entscheidende Rolle spielen oder die Supportivmaßnahmen der HD-MTX-Therapie schweren Ausprägungen dieser Toxizitäten vorbeugen. Entgegen der initialen Variablen-Auswahl wurden für diese

¹⁰vgl. Kapitel 3.3.2, S. 25 f.

Toxizitäten daher keine statistischen Berechnungen zur Identifikation von Prognosefaktoren durchgeführt.

5.1.3 Vergleich mit Vorstudien

Zum Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit konnten nur drei Vorarbeiten identifiziert werden, in denen Toxizitäten der HD-MTX-Monotherapie bei PCNSL beschrieben wurden. Vorarbeiten zur HD-MTX+IFO-Kombinationstherapie waren nicht identifizierbar. Aufgeführt sind im Folgenden nur diejenigen in den Vorpublikationen aufgetretenen Toxizitäten, die im Rahmen dieser Arbeit analysiert wurden:

- In einer Publikation von Glass et al. mit 25 immunkompetenten PCNSL-Patienten (Altersmedian 61 Jahre, medianer Karnofsky-Index 60 %) und insgesamt 79 verabreichten Zyklen HD-MTX (3,5 g/m² KOF alle 10-21 Tage, maximal sechs Zyklen pro Patient) traten drei Fälle einer schweren Mukositis, eine schwere transiente Vigilanzstörung und eine reversible schwere Nephrotoxizität auf. Weiterhin entwickelte ein Patient eine schwere Hämatoxizität (Leukozyten und Thrombozyten), jedoch auf Grundlage eines Ileus und einer damit assoziierten Leukovorin-Malabsorption. Kein Patient verstarb an einer Akuttoxizität. [65].
- In einer prospektiven Studie mit 31 immunkompetenten Patienten (Altersmedian 63 Jahre, medianer Karnofsky-Index 40 %) und insgesamt 375 verabreichten Zyklen HD-MTX (8 g/m² KOF alle 14 Tage über drei Zyklen, dann je nach Ansprechen 3,5-8 g/m² KOF in unterschiedlichen Intervallen, jeweils Dosisreduzierung anhand der Kreatinin-Clearance) traten vier Hämatoxizitäten (Leukozyten), drei reversible schwere Nierentoxizitäten und sechs schwere Fälle von Mukositis auf. Kein Patient verstarb an einer Akuttoxizität [66].
- In der G-PCNSL-SG-1-Vorgängerstudie NOA-03 mit 37 immunkompetenten Patienten (Altersmedian 60 Jahre, medianer Karnofsky-Index 70 %) und insgesamt 179 verabreichten Zyklen HD-MTX (8 g/m² KOF alle 14 Tage, maximal 6 Zyklen pro Patient, Reduzierung anhand der Kreatinin-Clearance) konnten 14 schwere Transaminasenerhöhungen und je eine schwere Mukositis, Thrombozytopenie, Leukozytopenie und Infektion registriert werden. Ein Patient verstarb an einer Akuttoxizität (Infektion) [67].

Auffällig ist die unterschiedliche Verteilung schwerer Transaminasentoxizitäten zwischen den verglichenen Studien. Diesbezüglich ist ein vollständiges Fehlen bei

Glass et al. und Guha-Thakurta et al. im Vergleich zur NOA-03-Studie und zur G-PCNSL-SG-1 festzustellen. Diese Beobachtung könnte darauf zurückzuführen sein, dass möglicherweise nur klinisch auffällige Toxizitäten in den Studien von Glass et al. und Guha-Thakurta et al. dokumentiert wurden. Da das jeweilige methodische Vorgehen zur Dokumentation von Toxizitäten in diesen Arbeiten jedoch nicht detailliert beschrieben wurde, bleibt diese Vermutung spekulativ.

Insgesamt betrachtet, sind die Ergebnisse dieser Arbeit aufgrund der großen Diskrepanz in der Anzahl eingeschlossener Patienten nicht valide mit den Ergebnissen der aufgeführten Vorstudien vergleichbar.

5.2 Identifikation von Prognosefaktoren

Es konnten durch uni- und multivariate Analysen insgesamt 8 von 15 Baseline-Variablen als Prognosefaktoren für 11 von 14 untersuchten Akuttoxizitäten der HD-MTX-Therapie bei PCNSL identifiziert werden. Da weder themenidentische Vorpublikationen noch Vorpublikationen zu prognostischen Faktoren der Toxizität von HD-MTX im Kontext anderer Erkrankungen ermittelbar waren, können diese Ergebnisse nur sehr eingeschränkt vergleichend diskutiert werden.

Ein Alter von 60 Jahren oder höher war unabhängig signifikant mit schweren Ausprägungen von sieben Toxizitäten assoziiert: Hämoglobin (OR = 2,0; $p = 0,046$), Leukozyten (OR = 2,9; $p < 0,001$), Granulozyten (OR = 2,3; $p = 0,043$), Thrombozyten (OR = 3,1; $p = 0,009$), Hämatotoxizität (OR = 2,4; $p = 0,001$), Mukositis (OR = 3,7; $p = 0,039$) und Infektion (OR = 1,7; $p = 0,099$). Die Baseline-Variable Alter ist damit der wichtigste nicht-therapiebezogene Prognosefaktor, insbesondere für hämatologische Toxizitäten. Die hohe toxizitätsprognostische Relevanz wird durch Vorpublikationen bestätigt, in denen ein hohes Alter als ungünstige Prognosefaktorkategorie für schwere hämatologische Toxizitäten bei Patienten mit systemischen NHL unter CHOP-Therapie demonstriert werden konnte [68;69]. Pathophysiologisch liegt der erhöhten MTX-Toxizität bzgl. des hämatopoetischen Systems bei steigendem Lebensalter möglicherweise eine verlangsamte Proliferationsfähigkeit des Knochenmarks zugrunde [70]. Weiterhin wurde ein hohes Alter mehrfach als ungünstige Prognosefaktorkategorie für ein verringertes Gesamtüberleben bei PCNSL identifiziert, u. a. am Patientenkollektiv der G-PCNSL-SG-1 [39;40;51-54]. Somit kann die Baseline-Variable Alter als universeller Prognosefaktor für die Therapie des PCNSL angesehen werden.

Ein Karnofsky-Index unter 70 % war unabhängig signifikant mit schweren Ausprägungen von zwei Toxizitäten assoziiert: Thrombozyten (OR = 2,8; $p = 0,002$) und Vigilanz (OR = 2,4; $p = 0,073$). Die prognostische Funktion eines Karnofsky-Index unter 70 % in Bezug auf eine höhere Rate an Thrombozytopenien wurde ebenfalls in einer Studie mit Lymphom-Patienten unter Doxorubicin und Cyclophosphamid beinhaltenden Therapieregimen demonstriert [71]. In einer weiteren Studie mit NHL-Patienten unter CHOP-Therapie konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigt werden [50]. Vorarbeiten zur prädiktiven Funktion des Karnofsky-Index in Bezug auf Vigilanzstörungen waren nicht zu identifizieren. Möglicherweise muss bei diesem Ergebnis von einem Dokumentationsbias in der G-PCNSL-SG-1 ausgegangen werden, da generell bei niedrigen Werten für den Karnofsky-Index oftmals gleichzeitig das Kriterium einer Grad 3-Vigilanzminderung (Somnolenz über mehr als 50 % der Tageszeit) erfüllt ist. Die prognostische Relevanz des Karnofsky-Index bei PCNSL wird jedoch durch die Allgemeingültigkeit dieser Baseline-Variable als der neben dem Alter bedeutendste Prognosefaktor für das Gesamtüberleben bei PCNSL bestätigt [39;51-54].

Ein weibliches Geschlecht war unabhängig signifikant mit schweren Ausprägungen von drei Toxizitäten assoziiert: Hämoglobin (OR = 1,8; $p = 0,042$), Granulozyten (OR = 2,0; $p = 0,065$) und Hämatotoxizität (OR = 1,6; $p = 0,061$). Diese Assoziationen konnten ebenfalls in zwei Vorpublikationen zu hämatologischen Toxizitäten der CHOP-Therapie bei NHL-Patienten demonstriert werden [50;72]. Möglicherweise beruht der Zusammenhang von weiblichem Geschlecht und schwerer Anämie dabei zumindest teilweise auf einem physiologisch niedrigeren Hämoglobinwert bei Frauen, der in der WHO-Empfehlung zur Graduierung akuter Toxizitäten nicht berücksichtigt wird. Somit besteht z.B. die Möglichkeit, dass Frauen der Toxizitätsgrad 3 nach WHO für Hämoglobin zugewiesen wird, während für Männer bei gleichem absoluten Abfall des Hämoglobins vom Ausgangswert ein Toxizitätsgrad 2 nach WHO resultiert. Gestützt wird die prognostische Relevanz der Baseline-Variable Geschlecht bei PCNSL weiterhin durch Daten zum Überleben in der G-PCNSL-SG-1. Hier konnte eine signifikante Assoziation von weiblichem Geschlecht und einem verringerten Gesamtüberleben demonstriert werden [40].

Für beide Unterteilungen des BMI konnten unabhängige signifikante Assoziationen zu Toxizitäten identifiziert werden: ein BMI über 25 kg/m^2 war prädiktiv für schwere Ausprägungen der Toxizität Hämoglobin (OR = 1,9; $p = 0,033$) und ein BMI von 25

kg/m² oder weniger für schwere Ausprägungen der Toxizität Vigilanz (OR = 4,3; p = 0,007). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen demonstrierten Ziepert et al. ein nicht-adipöses Körpergewicht als Prognosefaktor für schwere Ausprägungen der Toxizität Hämoglobin unter CHOP-Therapie bei systemischen NHL [50]. Hier sind möglicherweise die unterschiedlichen Körpergewichts-Indizes in den Studiendesigns ursächlich für die widersprüchlichen Ergebnisse. Ziepert et al. definierten Übergewicht als ein Gewicht von 115 % des Broca-Index oder mehr (Broca-Index = Körpergröße in cm – 100), während in der vorliegenden Arbeit ein BMI über 25 kg/m² als Übergewicht eingestuft wurde. Somit galt ein 1,80 m großer Patient bei Ziepert et al. ab einem Gewicht über 92 kg als übergewichtig, während ein gleich großer Patient in der vorliegenden Arbeit bereits ab einem Gewicht über 81 kg als übergewichtig definiert wurde. Alternativ könnten die unterschiedlichen in den Studien verwendeten Therapieregime (MTX±IFO vs. CHOP) als ursächlich für die widersprüchlichen Ergebnisse angenommen werden. Bezüglich der Assoziation von nicht-adipösem Körpergewicht und schwerer Vigilanzstörung ist bei fehlender klinischer Erklärbarkeit am ehesten von einem Zufallsergebnis (z.B. bei multiplem Testen) oder nicht identifizierten Störfaktoren (sog. Confoundern) auszugehen.

Ein erhöhter Wert für die LDH i.S. war unabhängig signifikant mit schweren Ausprägungen von zwei Toxizitäten assoziiert: Lunge (OR = 2,8; p = 0,009) und Infektion (OR = 2,2; p = 0,008). Vorpublikationen zur prädiktiven Funktion des LDH-Werts i.S. in Bezug auf Lungen- oder Infektionstoxizitäten bei Zytostatika-Therapien zum Vergleich dieser Ergebnisse konnten nicht identifiziert werden. Jedoch demonstrierten Ziepert et al. eine signifikante Assoziation zwischen initial erhöhter LDH i.S. und schwerer Hämatotoxizität unter CHOP-Therapie bei systemischen NHL sowie Ferreri et al. zwischen initial erhöhter LDH i.S. und verringertem Gesamtüberleben bei PCNSL [50;52]. Des Weiteren gilt eine erhöhte LDH i.S. bei Lymphomen allgemein als Marker für höhere Aggressivität und Tumorlast verbunden mit schlechter Prognose [73]. So ist bei betroffenen Patienten möglicherweise von einer erhöhten Komplikationsrate während der Zytostatika-Therapie auszugehen (z.B. rasch progrediente Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit konsekutiver Bettlägerigkeit und konsekutiver Infektionsneigung). Da in diese Arbeit jedoch nur der vor Therapiebeginn erfasste Karnofsky-Index (Skala zur Kategorisierung des Allgemeinzustandes) eingeschlossen

wurde, kann diese Hypothese nicht überprüft werden. Alternativ sind Zufallsergebnisse bei multiplen Testen oder durch Confounder als Erklärung nicht auszuschließen.

Das Vorhandensein einer Lungenfunktionsstörung war unabhängig signifikant mit schweren Ausprägungen von drei Toxizitäten assoziiert: Thrombozyten (OR = 5,8; $p = 0,009$), Hämatotoxizität (OR = 2,7; $p = 0,097$) und Vigilanz (OR = 6,2; $p = 0,055$). Bemerkenswert hierbei ist, dass das initiale Vorliegen von Lungenfunktionsstörungen nicht mit schweren Lungentoxizitäten unter HD-MTX assoziiert ist. Somit scheint eine HD-MTX-Therapie auch bei präexistenten Lungenerkrankungen sicher durchführbar zu sein. Vorpublikationen zur prädiktiven Funktion einer Lungenfunktionsstörung in Bezug auf die genannten Toxizitäten zum Vergleich dieser Ergebnisse konnten nicht identifiziert werden. Somit ist bei fehlender klinischer Erklärbarkeit dieser Ergebnisse möglicherweise von einem Zufallsergebnis bei multiplen Testen oder durch Confounder auszugehen.

Für beide Unterteilungen (ja vs. nein) der Baseline-Variable kardiovaskuläre Erkrankung konnten unabhängige signifikante Assoziationen zu Toxizitäten identifiziert werden: das Vorhandensein der Variable war prädiktiv für schwere Herzfunktionsstörungen (OR = 3,6; $p = 0,018$), das Nichtvorhandensein für eine schwere Granulozytopenien (OR = 3,0; $p = 0,014$) und schwere Transaminasenerhöhungen (OR = 2,7; $p = 0,007$). Schwere Herzfunktionsstörungen, die unmittelbar auf eine Therapie mit MTX zurückzuführen sind, sind nicht bekannt [74]. Eine mögliche Erklärung für die prädiktive Funktion von vorhandenen kardiovaskulären Vorerkrankungen in Bezug auf schwere Herzfunktionsstörungen unter HD-MTX-Therapie ist jedoch die bei der Auswahl der Baseline-Variablen formulierte Hypothese¹¹, dass die im Rahmen der obligaten HD-MTX-Supportivtherapie verabreichten umfangreichen Infusionsvolumina eine Volumenbelastung mit konsekutiver Gefahr einer kardialen Dekompensation bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten darstellen könnten. Vorpublikationen zur prädiktiven Funktion des Nichtvorhandenseins einer kardiovaskulären Erkrankung in Bezug auf die Toxizitäten Granulozyten und Transaminasen zum Vergleich der Ergebnisse konnten nicht identifiziert werden. Die Erklärung, dass bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung häufiger eine Dosisreduktion von HD-MTX vorgenommen wurde als bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung und somit ein protektiver Effekt

¹¹vgl. Kapitel 3.3.1, S. 22

gegeben war, konnte ausgeschlossen werden ($p > 0,1$). Möglicherweise ist der protektive Effekt jedoch auf Komedikationen im Rahmen der kardiovaskulären Erkrankung zurückzuführen, was jedoch spekulativ bleibt.

Das Therapieregime HD-MTX+IFO war unabhängig signifikant mit schweren Ausprägungen von acht Toxizitäten assoziiert: Hämoglobin (OR = 2,5; $p = 0,002$), Leukozyten (OR = 14,2; $p < 0,001$), Granulozyten (OR = 10,7; $p < 0,001$), Thrombozyten (OR = 2,0; $p = 0,053$), Hämatotoxizität (OR = 7,9; $p < 0,001$), Lunge (OR = 2,0; $p = 0,071$), Infektion (OR = 3,6; $p < 0,001$) und Herzfunktion (OR = 3,3; $p = 0,026$). Die Variable Therapieregime ist damit der häufigste in dieser Arbeit identifizierte Prognosefaktor. Vor allem für Leukozyten und Granulozyten ist die prädiktive Stärke sehr deutlich ausgeprägt: die Chance für schwere Leukozytotoxizitäten war unter dem Therapieregime HD-MTX+IFO im Vergleich zu einer HD-MTX-Monotherapie ca. 14fach und für schwere Granulozytotoxizitäten ca. 11-fach erhöht. Die myelosuppressiven Nebenwirkungen von IFO, die typischerweise insbesondere hinsichtlich der Leukozytenzahl besonders ausgeprägt sind, wurden bereits in den 1980er-Jahren beschrieben [75]. Hieraus ergibt sich ebenfalls eine Begründung für die Identifikation von HD-MTX+IFO als Prognosefaktor für schwere Infektionen: diese waren signifikant mit schweren Leukozytopenien assoziiert ($p < 0,001$). Weiterhin wurde in Vorstudien für IFO demonstriert, dass eine Hochdosistherapie ($> 1 \text{ g/m}^2 \text{ KOF}$) mit schweren kardialen Toxizitäten assoziiert sein kann [76]. Pulmonale Toxizitäten unter IFO sind nicht vorbeschrieben und möglicherweise auf Confounder oder Zufall bei multiplem Testen zurückzuführen.

Für vier Baseline-Variablen wurden keine unabhängigen Assoziationen zu Toxizitäten identifiziert: Anzahl der Tumorknoten, Nierenerkrankung, Kreatinin-Clearance und Einnahme von Kortikosteroiden. Es kann somit geschlossen werden, dass trotz Vorhandensein einer Nierenerkrankung oder einer Kreatinin-Clearance $< 100 \text{ ml/min}$ eine HD-MTX-Therapie unter Befolgung der beschriebenen Supportivmaßnahmen und konsequenter Reduzierung der MTX-Dosierung bei Niereninsuffizienz ohne ein verstärktes Auftreten schwerer Toxizitäten durchführbar ist. Dies gilt auch explizit für ältere Patienten, wie eine Vorarbeit anhand der ersten 154 in die G-PCNSL-SG-1 eingeschlossenen Patienten zeigen konnte [77]. Weiterhin ist zu resümieren, dass die Kortikosteroideinnahme bei Therapiebeginn offensichtlich doch keine erhöhte Therapietoxizität bedingt (u. a. durch die immunsuppressive Wirkung) oder protektiv

wirkt, wie bei der Variablenauswahl zunächst anderweitig vermutet¹². Ebenfalls kann die Baseline-Variable Anzahl der Tumorknoten, die als (umstrittener) Prognosefaktor für das Gesamtüberleben bei PCNSL vorgeschrieben ist, offenbar nicht das Auftreten von Toxizitäten vorhersagen [51].

Für schwere Ausprägungen der Toxizität Harnstoff/Kreatinin i.S. als Zeichen einer Nephrotoxizität konnten keine Prognosefaktoren identifiziert werden. Auch eine Vorschädigung der Niere, berücksichtigt durch die Baseline-Variablen Nierenerkrankung und Kreatinin-Clearance, war hierfür nicht prädiktiv. Diese Ergebnisse sind bemerkenswert, da eine direkte Nephrotoxizität durch MTX als gefürchtete Komplikation der HD-MTX-Therapie vorgeschrieben ist, insbesondere bei Vorhandensein einer vorbestehenden Nierenschädigung [43]. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass schweren Nephrotoxizitäten im Rahmen einer HD-MTX-Therapie durch konsequente Befolgung der empfohlenen Supportivmaßnahmen und durch Reduzierung der MTX-Dosierung bei Niereninsuffizienz erfolgreich vorgebeugt werden kann.

5.3 Entwicklung von Prognosepunktwertsystemen für die Toxizitäten Hämatoxizität und Infektion

Wie in dieser Arbeit demonstriert werden konnte, waren die Toxizitäten Hämatoxizität (Hämoglobin, Leukozyten, Granulozyten und Thrombozyten aggregiert) und Infektion die häufigsten und klinisch relevantesten schweren Toxizitäten in der HD-MTX-Phase der G-PCNSL-SG-1. Für diese beiden Toxizitäten erfolgte daher jeweils auf Basis der identifizierten Prognosefaktoren die Entwicklung eines Prognosepunktwertsystems zur Beurteilung des Auftrittsrisikos einer schweren Toxizitätsausprägung in zwei Schritten.

Um im ersten Schritt IFO unabhängige und damit universell für die HD-MTX-Therapie anwendbare TPS berechnen zu können, wurden zunächst die multivariaten Analysen für beide Toxizitäten erneut, jedoch ohne die Variable Therapieregime durchgeführt. Diese multivariaten Analysen ergaben im Unterschied zu den ursprünglichen multivariaten Analysen die Baseline-Variable Lungenfunktionsstörung als Prognosefaktor für die Toxizität Infektion (OR = 3,121; $p = 0,092$) im Sinne einer signifikanten Assoziation des Vorhandenseins einer Lungenfunktionsstörung mit schweren Ausprägungen der Toxizität Infektion. Die übrigen Ergebnisse waren nahezu identisch

¹²vgl. Kapitel 3.3.1, S. 23

mit denen der ursprünglichen multivariaten Analysen für beide Toxizitäten. Zur Validierung dieses neuen Prognosefaktors kann von der Überlegung ausgegangen werden, dass es sich bei der Mehrzahl der schweren Infektionen um Pneumonien handelte. Durch Almirall et al. wurde demonstriert, dass die Komorbiditäten Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und nicht-aktive pulmonale Tuberkulose (im Sinne einer Lungenfunktionsstörung) per se signifikant mit dem Auftreten ambulant erworbener Pneumonien assoziiert sind [78]. Möglicherweise wird dieser Zusammenhang unter HD-MTX noch verstärkt. Die Hypothese, dass diese neu aufgetretene Assoziation als Bias zu bewerten ist, da die Baseline-Variablen Lungenfunktionsstörung und Therapieregime statistisch signifikant miteinander korrelieren, konnte nicht bestätigt werden ($p > 0,1$). Möglicherweise liegt jedoch ein Zufallsergebnis bei multiplen Testen vor oder nicht identifizierte Confounder sind hierfür ursächlich. Anschließend konnte anhand der für diese Arbeit entwickelten allgemeinen Formel zur Berechnung individueller TPS für beide Toxizitäten je Patient der toxizitätsspezifische TPS berechnet werden. In diese toxizitätsspezifischen Berechnungen wurden hierzu auch die Regressionskoeffizienten (logarithmierter Wert der OR) der Prognosefaktor-Toxizität-Kombinationen mittels Rundung auf eine Genauigkeit von 0,5 eingeschlossen. Als großer Vorteil dieses methodischen Vorgehens ist zu bewerten, dass nicht nur das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein des jeweiligen Prognosefaktors berücksichtigt wurde, sondern auch dessen prognostische Stärke bezüglich der jeweiligen Toxizität. Somit konnten noch individuellere TPS berechnet werden.

Im zweiten Schritt erfolgte die toxizitätsspezifische Zusammenfassung der Studienpatienten zu einer Niedrigrisiko-, einer Intermediärrisiko- und einer Hochrisikogruppe auf Basis ihrer TPS, um das Auftrittsrisikos einer schweren Toxizitätsausprägung für beide Toxizitäten zu konkretisieren. Die Gruppen sollten der methodischen Zielsetzung dieser Arbeit nach möglichst gleich groß gewählt werden, um ihre Vergleichbarkeit untereinander zu gewährleisten. Für die Toxizität Hämatotoxizität wurde dieses Ziel erreicht (150, 149 und 133 Patienten in der Niedrigrisiko-, Intermediärrisiko- und Hochrisikogruppe). Für die Toxizität Infektion konnte die initiale Zielsetzung auf Grund einer hohen Patientenzahl mit einem $TPS = 0,5$ jedoch nicht umgesetzt werden. Es erfolgte alternativ die Bildung ungleich großer Risikogruppen (63, 133 und 75 Patienten in der Niedrigrisiko-, Intermediärrisiko- und Hochrisikogruppe). Im Anschluss wurde für jede Risikogruppe beider Toxizitäten die Auftrittshäufigkeit einer schweren Toxizitäts-

ausprägung analysiert, um die Risikogruppenbildung zu validieren. Hier ergab sich für die Toxizität Hämatoxizität, dass 20,0 % der Patienten in der Niedrigrisikogruppe, 34,2 % der Patienten in der Intermediärrisikogruppe und 44,4 % der Patienten in der Hochrisikogruppe eine Hämatoxizität entwickelten. Für die Toxizität Infektion ergab sich, dass 17,5 % der Patienten in der Niedrigrisikogruppe, 27,1 % der Patienten in der Intermediärrisikogruppe und 45,3 % der Patienten in der Hochrisikogruppe eine schwere Toxizität entwickelten. Ein Anstieg der Auftrittshäufigkeit schwerer Ausprägungen beider Toxizitäten mit ansteigendem Risiko der Patientengruppe ist für beide Toxizitäten eindeutig nachweisbar. Die Prognosepunktwertesysteme für die Toxizitäten Hämatoxizität und Infektion können somit als valide angesehen werden. Eine Signifikanzberechnung der Risikogruppierungen erfolgte nicht, da aufgrund der optimalen Kombination verschiedener Variablen zu niedrige p-Werte resultiert wären.

Für die Toxizität Harnstoff/Kreatinin i.S. wurde entgegen der initialen Zielsetzung kein Prognosepunktwertesystem entwickelt, da keine signifikanten Prognosefaktoren identifiziert werden konnten.

5.3.1 Vorschlag für die Anwendung der Prognosepunktwertesysteme im klinischen Alltag

Für die Anwendung der in dieser Arbeit entwickelten Prognosepunktwertesysteme im klinischen Alltag könnten zukünftig Tabelle 13 und Tabelle 14 Verwendung finden. Mit Hilfe dieser Tabellen können Patienten mit neudiagnostiziertem PCNSL und geplanter HD-MTX-Therapie vor Therapiebeginn in die Niedrigrisiko-, Intermediärrisiko- oder Hochrisikogruppe für das Auftreten einer Hämatoxizität bzw. einer schweren Infektion eingeordnet werden. Hierzu müssen die individuell für jeden Patienten zutreffenden Prognosefaktorkategorien für die jeweilige Toxizität ermittelt und die zugehörigen Punkte addiert werden. Die der individuellen Punktsumme entsprechende Risikogruppe des Patienten und die damit verbundene Toxizitätsauftrittswahrscheinlichkeit sind anschließend der jeweiligen Tabelle entnehmbar.

Tabelle 13. Tabelle zur Bestimmung der Risikogruppe für das Auftreten einer Hämatotoxizität unter HD-MTX bei neu diagnostiziertem PCNSL

Prognosefaktor	Kategorie	Punkte	Kategorie	Punkte
Alter in Jahren	<60	0	≥60	1,0
Geschlecht	männlich	0	weiblich	0,5
Lungenfunktionsstörung	nein	0	ja	1,0
<u>Summe der Punkte</u>		<u>Risikogruppe</u>		
0 – 0,5		Niedrigrisikogruppe (Auftrittswahrscheinlichkeit 20,0 %)		
1,0		Intermediärrisikogruppe (Auftrittswahrscheinlichkeit 34,2 %)		
1,5 – 2,5		Hochrisikogruppe (Auftrittswahrscheinlichkeit 44,4 %)		

Tabelle 14. Tabelle zur Bestimmung der Risikogruppe für das Auftreten einer schweren Infektion unter HD-MTX bei neu diagnostiziertem PCNSL

Prognosefaktor	Kategorie	Punkte	Kategorie	Punkte
Alter in Jahren	<60	0	≥60	0,5
Geschlecht	männlich	0	weiblich	0,5
Lungenfunktionsstörung	nein	0	ja	1,0
<u>Summe der Punkte</u>		<u>Risikogruppe</u>		
0 – 0,5		Niedrigrisikogruppe (Auftrittswahrscheinlichkeit 17,5 %)		
1,0		Intermediärrisikogruppe (Auftrittswahrscheinlichkeit 27,1 %)		
1,5 – 2,5		Hochrisikogruppe (Auftrittswahrscheinlichkeit 45,3 %)		

5.4 Kritik an der G-PCNSL-SG-1 und Grenzen der vorliegenden Arbeit

Die G-PCNSL-SG-1 war die bislang weltweit größte prospektive und die erste randomisierte Phase 3-Studie überhaupt zu PCNSL. Da das PCNSL eine seltene Erkrankung ist, waren zur Realisierung der Studie mit den entsprechenden Patientenzahlen folgende Aspekte des Studiendesigns unabdingbar: eine lange Rekrutierungszeit über neun Jahre und eine hohe Anzahl teilnehmender Therapieinstitutionen (75 Kliniken) im Sinne einer Multicenterstudie ohne Einschränkung der Art der Therapieinstitution (Krankenhaus der Grundversorgung bis hin zum Universitätsklinikum) [40]. Die lange

Rekrutierungszeit ist dabei jedoch auch kritisch zu bewerten, da von einem regelmäßigen Therapeutenwechsel innerhalb eines Studienzentrums (mit unterschiedlicher Expertise der Therapeuten im Umgang mit klinischen Studien) ausgegangen werden kann. Eine einheitliche Durchführung der Studie an zu verschiedenen Zeitpunkten eingeschlossenen Patienten könnte somit erschwert gewesen sein. Ein Nachteil des Multicenterstudiendesigns und der großen Heterogenität der Studienzentren könnten unterschiedliche Vorgehensweisen der einzelnen Zentren beim Auftreten kritischer Ereignisse während der Therapie gewesen sein, für welche im Studienprotokoll der G-PCNSL-SG-1 keine eindeutigen Handlungsvorgaben existierten. Bezogen auf die vorliegende Arbeit könnten somit beispielsweise die Schweregrade der Toxizität Infektion durch die Art und den Startzeitpunkt der Therapiemaßnahme – frei gewählt durch das jeweilige Studienzentrum – bedingt sein. Somit wären die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stark von der PCNSL-Expertise und dem jeweiligen „Hausstandard“ des Studienzentrums abhängig. Gestützt wird diese Hypothese durch Korfel et al., die anhand einer Studie mit 56 PCNSL-Patienten unter HD-MTX basierter Polychemotherapie und 28 teilnehmenden Studienzentren ein signifikant erhöhtes medianes Überleben an Kliniken mit mindestens vier in die Studie eingeschlossenen Patienten im Vergleich zu Kliniken mit einer geringeren Einschlusszahl demonstrierten (31,5 vs. 9,5 Monate, $p = 0,03$) [79]. Diese Assoziation konnte jedoch am Patientenkollektiv der G-PCNSL-SG-1 nicht bestätigt werden und bleibt somit spekulativ [40]. Ein weiterer Nachteil des Multicenterstudiendesigns könnten unterschiedliche Labormethoden und -materialien zwischen den Studienzentren gewesen sein. In der Folge wären die dokumentierten Blutparameter interinstitutionell nicht eindeutig vergleichbar. Eine allgemein gültige Anwendung der Ergebnisse dieser Arbeit wäre bei Vorliegen der beschriebenen Nachteile des G-PCNSL-SG-1-Studiendesigns nur eingeschränkt möglich, da für die Auswertung der Toxizitätsereignisse nicht zwischen der Therapeutenexpertise im Umgang mit klinischen Studien, der Art des Therapiezentrums, der je Studienzentrum eingeschlossenen Patientenzahl und den Labormethoden differenziert wurde.

Bezüglich der Datenqualität ist die teilweise unvollständige Dokumentation von Baseline-Variablen und Toxizitätsereignissen zu kritisieren. So konnten 6.394 von insgesamt 29.172 (21,9 %) Toxizitätsereignissen nicht ausgewertet werden. Weiterhin konnten für die multivariate Analyse und somit auch für die Entwicklung eines Prognosepunktwertsystems der Toxizität Infektion lediglich 271 von 526 (51,5 %)

Patienten berücksichtigt werden, da die in diese Analyse eingeschlossene Baseline-Variable LDH i.S. nur bei 307 Patienten konsequent dokumentiert vorlag. Durch diesen beispielhaft aufgeführten verkleinerten Stichprobenumfang ist die statistische Power einzelner Analysen dieser Arbeit abgeschwächt zu bewerten. Zurückzuführen ist die unvollständige Datendokumentation vermutlich auf die detailreichen Dokumentationsbögen der G-PCNSL-SG-1 und eine unzureichende finanzielle Ausstattung der Studie zu Studienbeginn bei damaliger Unkenntnis der letztlich langen Rekrutierungsdauer. Weiterhin ist das vollständige Fehlen von dokumentierten Ausgangswerten für alle analysierten hämatologischen Toxizitäten vor Studieneinschluss zu kritisieren. In einer Vorpublikation zu Prognosefaktoren von hämatologischen Toxizitäten bei Patienten mit systemischen NHL unter CHOP-Therapie konnte demonstriert werden, dass erniedrigte Ausgangswerte für Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten jeweils signifikante Prognosefaktoren für die korrespondierenden Toxizitäten darstellen [50]. Möglicherweise hätten im Rahmen dieser Arbeit bei vorliegenden Ausgangswerten für die hämatologischen Parameter ähnliche Ergebnisse demonstriert werden können.

Die Allgemeingültigkeit der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wird weiterhin durch das methodische Vorgehen eingeschränkt. So wurde zur besseren Vergleichbarkeit der Studienpatienten je Patient der maximal aufgetretene Schweregrad je Toxizität aus allen verabreichten HD-MTX-Zyklen in die Analysen eingeschlossen. Zwischen der Anzahl verabreichter HD-MTX-Zyklen wurde jedoch nicht unterschieden. So könnten möglicherweise schwere Toxizitätsausprägungen bei einigen Patienten durch „Aufsummierung“ leichter Toxizitätsgrade über mehrere HD-MTX-Zyklen entstanden sein. In der Folge wären die identifizierten Prognosefaktoren nicht uneingeschränkt gültig. Weiterhin könnten aufgrund der explorativen Methodik dieser Arbeit mit niedrigem Signifikanzniveau ($p < 0,1$) und Verzicht auf Korrektur für multiples Testen Baseline-Variablen durch Zufall als Prognosefaktoren identifiziert worden sein. Auch die Vergleichbarkeit der Risikogruppen des Prognosepunktwertsystems für die Toxizität Infektion muss als eingeschränkt valide angesehen werden, da die Risikogruppen nicht gleich groß gewählt werden konnten. Insgesamt ist die allgemeine Aussagekraft der Risikogruppen für das Auftreten einer Hämatotoxizität bzw. schweren Infektion als begrenzt zu bewerten. Zwar konnte für beide Toxizitäten ein eindeutiger Anstieg schwerer Toxizitäten mit ansteigendem Risikoprofil demonstriert werden. Jedoch sind die Unterschiede in der Auftrittshäufigkeit schwerer Toxizitäten im Vergleich der Niedrig-

und Hochrisikogruppen (20,0 % vs. 44,4 % für Hämatotoxizität und 17,5 % vs. 45,3 % für Infektion) insgesamt eher als schwach zu bewerten. Zuletzt ist die Allgemeingültigkeit der Ergebnisse dieser Arbeit ebenfalls aufgrund der zusätzlich erfolgten Gabe von IFO im Rahmen einer Studienprotokollerweiterung der G-PCNSL-SG-1 kritisch zu betrachten. Hierdurch konnte, entgegen der Erwartung der Studienleitung, keine Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt werden [40]. Jedoch wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit das Therapieregime HD-MTX+IFO als unabhängiger starker Prognosefaktor für schwere Ausprägungen der Toxizitäten Hämoglobin, Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Hämatotoxizität, Lunge, Infektion und Herzfunktion identifiziert. Da 125 von 526 (23,8 %) Studienpatienten das Therapieregime HD-MTX+IFO erhielten, diese jedoch nicht separat analysiert wurden, muss möglicherweise von einer Verzerrung der Ergebnisse dieser Arbeit ausgegangen werden.

5.5 Schlussfolgerungen und Anregungen für zukünftige Studien

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind von erheblicher Relevanz, da bis dato keinerlei Prognosefaktoren für HD-MTX assoziierte Akuttoxizitäten vorbeschrieben wurden. Zukünftig kann für PCNSL-Patienten mit geplanter HD-MTX-Therapie anhand prätherapeutisch leicht bestimmbarer Patientenmerkmale beurteilt werden, ob ein individuell erhöhtes Auftrittsrisiko für schwere Therapie assoziierte Toxizitäten vorliegt. Für die häufigsten schweren und klinisch relevantesten Toxizitäten Hämatotoxizität und Infektion kann das individuelle Auftrittsrisiko zusätzlich durch eine einfache Berechnung mit anschließender Bestimmung einer Risikogruppe konkretisiert werden. Es wurden somit wichtige Werkzeuge für die klinische Entscheidungsfindung zum Vorgehen bei PCNSL und geplanter HD-MTX-Therapie bereit gestellt. Zusätzlich wurde ein wichtiger Grundstein zur Entwicklung deutlich individualisierterer Ansätze für die HD-MTX-Therapie bei PCNSL gelegt.

Eine weitere Differenzierung der Ergebnisse dieser Arbeit in Folgestudien ist wünschenswert. Zunächst bedarf es hierzu jedoch einer Bestätigung der identifizierten Prognosefaktoren, da für die vorliegende Arbeit aufgrund des explorativen Ansatzes ein niedriges Signifikanzniveau ($p < 0,1$) gewählt und keine Korrektur für multiples Testen durchgeführt wurde. Nicht jeder identifizierte Prognosefaktor wird aufgrund dessen reproduzierbar sein. Anschließend könnten verschiedene Dosierungen von HD-MTX in Abhängigkeit von Prognosefaktoren für das Überleben und Prognosefaktoren für Toxi-

zitäten getestet werden. Insbesondere die zentrale Rolle des universellen Prognosefaktors Alter gilt es dabei zu berücksichtigen. Perspektivisch wären somit individuell risikoadaptierte Therapieschemata realisierbar, die eine maximale Wirksamkeit mit einem minimierten Toxizitätsrisiko verbinden. In der Folge könnten das Gesamtüberleben und die Lebensqualität von PCNSL-Patienten deutlich gesteigert werden. Zusätzlich würden geringere Therapiekosten anfallen, beispielsweise durch niedrige Hospitalisierungsraten aufgrund seltenerer schwerer Toxizitätsereignisse.

Des Weiteren erscheint die Analyse anderer, in dieser Arbeit nicht untersuchter Variablen bezüglich ihrer prognostischen Funktion für HD-MTX bedingte Akuttoxizitäten vielversprechend. So könnten die hämatologischen Serumparameter vor Therapiebeginn und die Toxizitätsschweregrade des ersten HD-MTX-Zyklus in diesem Zusammenhang überprüft werden. Diese wurden bereits als Prognosefaktoren für hämatologische Toxizitäten der CHOP-Therapie bei Patienten mit systemischen NHL etabliert [50]. Weiterhin bestehen Ansatzmöglichkeiten zur Identifikation genetischer Prognosefaktoren für die HD-MTX-Therapie. Seit kurzem werden die Auswirkungen verschiedener Polymorphismen von Proteinen des Folsäurekreislaufs auf das Überleben und Therapie bedingte Toxizitäten bei malignen Erkrankungen untersucht. Die bisherigen diesbezüglichen Ergebnisse sind jedoch noch widersprüchlich [80].

Randomisierte prospektive Nachfolgestudien mit ähnlich großer Patientenzahl sind aufgrund der Seltenheit der Erkrankung jedoch nur mit sehr großem logistischen und zeitlichen Aufwand umsetzbar. Um einen überschaubaren Studienzeitraum zu gewährleisten, müssten hierzu möglichst viele Studienzentren involviert werden – im Optimalfall weltumspannend. Parallel würde aber die Datenqualität mit der steigenden Anzahl teilnehmender Studienzentren höchstwahrscheinlich abfallen. Insgesamt betrachtet, sind somit kurzfristig keine validen Nachfolgeergebnisse zu erwarten. Umso höher ist die Relevanz der G-PCNSL-SG-1 und der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit einzuschätzen.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Gerstner ER, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. Arch Neurol 2010; 67(3):291-297.
- 2 Plasswilm L, Herrlinger U, Korfel A et al. Primary central nervous system (CNS) lymphoma in immunocompetent patients. Ann Hematol 2002; 81(8):415-423.
- 3 Olson JE, Janney CA, Rao RD et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. Cancer 2002; 95(7):1504-1510.
- 4 CBTRUS. Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 1998-2002. 2005. <http://www.cbtrus.org/reports//2005-2006/2006report.pdf>
- 5 Primäre ZNS-Lymphome. In: Diener HC, Putzki N, editors. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008:803-808.
- 6 Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. Ann Intern Med 1993; 119(11):1093-1104.
- 7 Newell ME, Hoy JF, Cooper SG et al. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients. Cancer 2004; 100(12):2627-2636.
- 8 Hensel M, Goetzenich A, Lutz T et al. HIV and cancer in Germany. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(8):117-122.
- 9 Kadan-Lottick NS, Skluzacek MC, Gurney JG. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. Cancer 2002; 95(1):193-202.
- 10 Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. J Neurooncol 1999; 43(3):199-201.
- 11 Larocca LM, Capello D, Rinelli A et al. The molecular and phenotypic profile of primary central nervous system lymphoma identifies distinct categories of the disease and is consistent with histogenetic derivation from germinal center-related B cells. Blood 1998; 92(3):1011-1019.
- 12 Kadoch C, Treseler P, Rubenstein JL. Molecular pathogenesis of primary central nervous system lymphoma. Neurosurg Focus 2006; 21(5):E1.
- 13 Lin CH, Kuo KT, Chuang SS et al. Comparison of the expression and prognostic significance of differentiation markers between diffuse large B-cell lymphoma of central nervous system origin and peripheral nodal origin. Clin Cancer Res 2006; 12(4):1152-1156.

- 14 Braaten KM, Betensky RA, de Leval L et al. BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9(3):1063-1069.
- 15 Smith JR, Braziel RM, Paoletti S et al. Expression of B-cell-attracting chemokine 1 (CXCL13) by malignant lymphocytes and vascular endothelium in primary central nervous system lymphoma. *Blood* 2003; 101(3):815-821.
- 16 Rubenstein JL, Fridlyand J, Shen A et al. Gene expression and angiotropism in primary CNS lymphoma. *Blood* 2006; 107(9):3716-3723.
- 17 Gulley ML. Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *J Mol Diagn* 2001; 3(1):1-10.
- 18 Corboy JR, Garl PJ, Kleinschmidt-DeMasters BK. Human herpesvirus 8 DNA in CNS lymphomas from patients with and without AIDS. *Neurology* 1998; 50(2):335-340.
- 19 Montesinos-Rongen M, Hans VH, Eis-Hubinger AM et al. Human herpes virus-8 is not associated with primary central nervous system lymphoma in HIV-negative patients. *Acta Neuropathol* 2001; 102(5):489-495.
- 20 Commins DL. Pathology of primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus* 2006; 21(5):E2.
- 21 Feiden W, Milutinovic S. Primary CNS lymphomas. Morphology and diagnosis. *Pathologe* 2002; 23(4):284-291.
- 22 Paulus W, Jellinger K, Morgello S, Deckert-Schluter M. Malignant lymphomas. In: Kleihues P, Cavenee WK, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System*. Lyon, France: IARC Press, 2000:198-203.
- 23 Jellinger KA, Paulus W. Primary central nervous system lymphomas -- an update. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 119(1):7-27.
- 24 Kuker W, Nagele T, Korfel A et al. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 2005; 72(2):169-177.
- 25 Bataille B, Delwail V, Menet E et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000; 92(2):261-266.
- 26 Eichler AF, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma: presentation, diagnosis and staging. *Neurosurg Focus* 2006; 21(5):E15.

- 27 Balmaceda C, Gaynor JJ, Sun M et al. Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: recognition, significance, and implications. *Ann Neurol* 1995; 38(2):202-209.
- 28 Hormigo A, Abrey L, Heinemann MH et al. Ocular presentation of primary central nervous system lymphoma: diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 2004; 126(2):202-208.
- 29 Thurnher MM, Rieger A, Kleibl-Popov C et al. Primary central nervous system lymphoma in AIDS: a wider spectrum of CT and MRI findings. *Neuroradiology* 2001; 43(1):29-35.
- 30 Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):5034-5043.
- 31 Elder JB, Chen TC. Surgical interventions for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus* 2006; 21(5):E13.
- 32 Murray K, Kun L, Cox J. Primary malignant lymphoma of the central nervous system. Results of treatment of 11 cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1986; 65(5):600-607.
- 33 Nelson DF, Martz KL, Bonner H et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(1):9-17.
- 34 Reni M, Ferreri AJ, Guha-Thakurta N et al. Clinical relevance of consolidation radiotherapy and other main therapeutic issues in primary central nervous system lymphomas treated with upfront high-dose methotrexate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(2):419-425.
- 35 Blay JY, Conroy T, Chevreau C et al. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol* 1998; 16(3):864-871.
- 36 Ferreri AJ, Abrey LE, Blay JY et al. Summary statement on primary central nervous system lymphomas from the Eighth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, June 12 to 15, 2002. *J Clin Oncol* 2003; 21(12):2407-2414.
- 37 Korfel A, Thiel E. Primäre ZNS-Lymphome. *Dt Ärztebl* 1999; 96(6):A-353-358.
- 38 Abrey LE, Deangelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(3):859-863.

- 39 Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 2000; 18(17):3144-3150.
- 40 Thiel E, Korfel A, Martus P et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(11):1036-1047.
- 41 Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. *N Engl J Med* 1975; 293(4):161-166.
- 42 Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med* 1948; 238(23):787-793.
- 43 Messmann RA, Allegra CJ. Antifolates. In: Chabner BA, Longo DL, editors. *Cancer Chemotherapy And Biotherapy: Principles And Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:139-184.
- 44 Walling J. From methotrexate to pemetrexed and beyond. A review of the pharmacodynamic and clinical properties of antifolates. *Invest New Drugs* 2006; 24(1):37-77.
- 45 Glantz MJ, Cole BF, Recht L et al. High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol* 1998; 16(4):1561-1567.
- 46 Thyss A, Milano G, Deville A et al. Effect of dose and repeat intravenous 24 hr infusions of methotrexate on cerebrospinal fluid availability in children with hematological malignancies. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23(6):843-847.
- 47 Hryniuk WM, Bertino JR. Treatment of leukemia with large doses of methotrexate and folinic acid: clinical-biochemical correlates. *J Clin Invest* 1969; 48(11):2140-2155.
- 48 Thiel E., Weller M., Korfel A. et al. Phase IV-Studie zum Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie primärer ZNS-Lymphome mit Hochdosis-Methotrexat (G-PCNSL-SG-1), Studienprotokoll. 2002. <http://www.neuroonkologie.de/fileadmin/neuroonkologie/pdf/PCNSL-SG1/PCNSL-Protokoll.pdf>
- 49 Omuro AM, Ben-Porat LS, Panageas KS et al. Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 2005; 62(10):1595-1600.
- 50 Ziepert M, Schmits R, Trumper L et al. Prognostic factors for hematotoxicity of chemotherapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19(4):752-762.

- 51 Bessell EM, Graus F, Lopez-Guillermo A et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the CNS treated with CHOD/BVAM or BVAM chemotherapy before radiotherapy: long-term survival and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(2):501-508.
- 52 Ferreri AJ, Blay JY, Reni M et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003; 21(2):266-272.
- 53 Corry J, Smith JG, Wirth A et al. Primary central nervous system lymphoma: age and performance status are more important than treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(3):615-620.
- 54 Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006; 24(36):5711-5715.
- 55 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3):189-198.
- 56 World Health Organization. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva: 1979.
- 57 Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod C.M., editor. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press, 1949:196.
- 58 Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6):649-655.
- 59 ECOG-Leistungsstatus und Karnofsky-Index. In: Hacke W, editor. *Neurologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010:811.
- 60 Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894:i-253.
- 61 Victor A, Elsasser A, Hommel G et al. Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(4):50-56.
- 62 Categorical Data. In: Field A, editor. *Discovering Statistics Using SPSS*. London, England: SAGE Publications Ltd, 2009:686-724.
- 63 Logistic Regression. In: Field A, editor. *Discovering Statistics Using SPSS*. London, England: SAGE Publications Ltd, 2009:264-315.

-
- 64 Bland JM, Altman DG. Statistics notes. The odds ratio. *BMJ* 2000; 320(7247):1468.
- 65 Glass J, Gruber ML, Cher L et al. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J Neurosurg* 1994; 81(2):188-195.
- 66 Guha-Thakurta N, Damek D, Pollack C et al. Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma: response to therapy and quality of life of patients. *J Neurooncol* 1999; 43(3):259-268.
- 67 Herrlinger U, Schabet M, Brugger W et al. German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 2002; 51(2):247-252.
- 68 Balducci L, Repetto L. Increased risk of myelotoxicity in elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2004; 100(1):6-11.
- 69 Morrison VA, Picozzi V, Scott S et al. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. *Clin Lymphoma* 2001; 2(1):47-56.
- 70 Mauch P, Botnick LE, Hannon EC et al. Decline in bone marrow proliferative capacity as a function of age. *Blood* 1982; 60(1):245-252.
- 71 Voog E, Bienvenu J, Warzocha K et al. Factors that predict chemotherapy-induced myelosuppression in lymphoma patients: role of the tumor necrosis factor ligand-receptor system. *J Clin Oncol* 2000; 18(2):325-331.
- 72 Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2003; 98(11):2402-2409.
- 73 Fisher RI, Hubbard SM, DeVita VT et al. Factors predicting long-term survival in diffuse mixed, histiocytic, or undifferentiated lymphoma. *Blood* 1981; 58(1):45-51.
- 74 Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(30):7685-7696.
- 75 Kemeny N, Reichman B, Dougherty J et al. Phase II trial of ifosfamide and mesna in advanced colorectal cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71(6):663-664.
- 76 Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med* 1993; 118(1):31-36.

- 77 Jahnke K, Korfel A, Martus P et al. High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16(3):445-449.
- 78 Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J* 2008; 31(6):1274-1284.
- 79 Korfel A, Martus P, Nowrousian MR et al. Response to chemotherapy and treating institution predict survival in primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol* 2005; 128(2):177-183.
- 80 Chiusolo P, Giammarco S, Bellesi S et al. The role of MTHFR and RFC1 polymorphisms on toxicity and outcome of adult patients with hematological malignancies treated with high-dose methotrexate followed by leucovorin rescue. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011.

Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

„Ich, Tim Rose, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Prognosefaktoren und Prognosepunktwertssysteme für Akuttoxizitäten der Hochdosis-Methotrexat-Therapie bei Patienten mit primären Lymphomen des zentralen Nervensystems‘ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Tim Rose hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Martus P, Jahnke K, Korfel A, Rose T, Fischer L, Moehle R, Klasen HA, Rauch M, Roeth A, Hertenstein B, Fischer T, Hundsberger T, Mergenthaler HG, Leithäuser M, Birnbaum T, Herrlinger U, Schubert J, Birkmann J, Weller M, Thiel E. Prognostic factors for chemotherapy-related toxicity in primary central nervous system lymphoma (PCNSL) treated with high-dose methotrexate (HDMTX) with or without ifosfamide: Results from a german phase III trial (G-PCNSL-SG-1). American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2011, Abstrakt und Vortrag (J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 2005)).

Beitrag im Einzelnen: Datensammlung, Datenauswertung, Beteiligung an der Verfassung des Abstrakts.

Publikation 2:

Jahnke K, Martus P, Rose T, Fischer L, Möhle R, Klasen HA, Rauch M, Röth A, Hertenstein B, Fischer T, Hundsberger T, Mergenthaler HG, Leithäuser M, Birnbaum T, Herrlinger U, Schubert J, Birkmann J, Weller M, Thiel E, Korfel A. Prognostic factors and scores for chemotherapy-related toxicity in primary central nervous system lymphoma (PCNSL) treated with high-dose methotrexate (HDMTX) with or without ifosfamide: results from a randomized phase III trial. Jahrestagung der deutschen, österreichischen und schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie 2011, Abstrakt und Vortrag (Onkologie 2011;34(suppl 6):1-305).

Beitrag im Einzelnen: Datensammlung, Datenauswertung, Beteiligung an der Verfassung des Abstrakts.

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Martus P, Jahnke K, Korfel A, Rose T, Fischer L, Moehle R, Klasen HA, Rauch M, Roeth A, Hertenstein B, Fischer T, Hundberger T, Mergenthaler HG, Leithäuser M, Birnbaum T, Herrlinger U, Schubert J, Birkmann J, Weller M, Thiel E.

Prognostic factors for chemotherapy-related toxicity in primary central nervous system lymphoma (PCNSL) treated with high-dose methotrexate (HDMTX) with or without ifosfamide: Results from a german phase III trial (G-PCNSL-SG-1).

American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2011, Abstrakt und Vortrag (J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 2005)).

Jahnke K, Martus P, Rose T, Fischer L, Möhle R, Klasen HA, Rauch M, Röth A, Hertenstein B, Fischer T, Hundberger T, Mergenthaler HG, Leithäuser M, Birnbaum T, Herrlinger U, Schubert J, Birkmann J, Weller M, Thiel E, Korfel A.

Prognostic factors and scores for chemotherapy-related toxicity in primary central nervous system lymphoma (PCNSL) treated with high-dose methotrexate (HDMTX) with or without ifosfamide: results from a randomized phase III trial.

Jahrestagung der deutschen, österreichischen und schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie 2011, Abstrakt und Vortrag (Onkologie 2011;34(suppl 6):1-305).