

**Das Primäre Lymphom
des Zentralen Nervensystems:
Prognostische Faktoren**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn**

**vorgelegt von Christopher Karl Klein
aus Bonn – Bad Godesberg**

2007

**Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn**

- 1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. U. Schlegel**
- 2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. B. Meyer**

Tag der Mündlichen Prüfung: 18. Dezember 2006

**Aus der Neurologischen Klinik der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. T. Klockgether**

**Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert**

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	5
Abkürzungen	7
1 Einleitung	9
1.1. Definition	9
1.2. Pathologie primärer ZNS-Lymphome	9
1.3. Symptomatik und Diagnostik	10
1.4. Therapeutische Ansätze	11
1.4.1. Ganzhirnbestrahlung	11
1.4.2. Kortikosteroide	12
1.4.3. (Poly-)Chemotherapie	12
1.4.4. Kombinierte Radio-(Poly-)Chemotherapie	13
1.5. Sinn prognostischer Faktoren / Therapeutische Konsequenzen	13
1.6. Klinische prognostische Faktoren	15
2 Zielsetzung	17
3 Patienten und Methoden	18
3.1. Patienten	18
3.2. Studie zum Bonner Chemotherapie-Protokoll	18
3.3. Medikamente des Bonner Chemotherapie-Protokolls	19
3.4. Definitionen des Therapie-Ansprechens	22
3.5. Definitionen der Risiko-Faktoren	24
4 Statistik	25
5 Ergebnisse	26
5.1. Patientencharakteristika	26
5.2. Prognose-Faktoren	29
5.3. Prognose-Score	30
5.4. Einfluss des Prognose-Score auf das Gesamt-Überleben	31
5.5. Einfluss des Prognose-Score auf die Zeit bis zum Therapie-Versagen	31
5.6. Einfluss des Prognose-Score auf die Dauer des Therapie-Ansprechens	31
5.7. Einfluss des Prognose-Score auf das Therapie-Ansprechen	31

6 Diskussion	34
7 Zusammenfassung	40
Literatur	41
Anhang	53

Abkürzungen

Ara-C	Cytosin-Arabinosid
BVAM	Chemotherapie mit BCNU, Vincristin, Cytosin-Arabinosid, Methotrexat
CBTRUS	Central Brain Tumor Registry of the Unites States
CCNU	1-(2-Chlorethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosoarea
CCT	Craniale Computertomographie
CHOD	Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Dexamethason
CHOP	Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon
CPM	Cyclophosphamid
CR	Complete Remission / Komplette Remission
ED	Early death
HD-MTX	Hochdosis-Methotrexat
HH	Hydroxiharnstoff
HIV	Human Immunodeficiency Virus
Ia.	Intraarteriell
It.	Intrathekal
Iv.	Intravenös
IFO	Ifosfamid
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NYHA	New York Heart Association
PCNSL	Primary Central Nervous System Lymphoma / Primäres Lymphom des Zentralen Nervensystems
PCV	Chemotherapie mit Procarbazin, CCNU und Vincristin
PCZ	Procarbazin
PD	Progressive disease / Progressive Tumorerkrankung

Po.	Per Os
PR	Partial Remission / Teilweise Remission
PS	Performance Status / Klinischer Zustand
R.E.A.L.	Revidierte Europäisch-Amerikanische Lymphom-Klassifikation
RD	Response duration / Dauer des Therapie-Ansprechens
SD	Stable disease / Stabiler Verlauf
TT	Thiotepa
TTF	Time to treatment failure / Zeit bis zum Therapie-Versagen
VCR	Vincristin
VP16	Etoposid
WHO	World Health Organisation / Welt Gesundheits Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1. Definition

Das primäre Lymphom des zentralen Nervensystems (PCNSL) ist definiert als extranodales Non Hodgkin-Lymphom, das sich primär und ausschließlich im zentralen Nervensystem und intraokulär manifestiert. Zerebrale Metastasen oder sekundäre Manifestationen einer systemischen Lymphom-Erkrankung sind damit definitionsgemäß keine PCNSL.

1.2. Pathologie primärer ZNS-Lymphome

Ein PCNSL kann unilokulär, oder in etwa 30 bis 40 % multilokulär im ZNS nachgewiesen werden. Mehr als 60 % der Lymphome sind supratentoriell lokalisiert, hier gehäuft in frontalen oder periventrikulären Regionen (Schlegel *et al.*, 2000). In etwa 20 bis 30 % ist ein Befall der Leptomeningen und bei circa 10 bis 20 % der Patienten ein okulärer Befall (Glaskörper oder Chorioretina) festzustellen (DeAngelis, 2001; Ferreri *et al.*, 2002a). PCNSL und Non Hodgkin-Lymphome mit Manifestationen in anderen Körperregionen sind bisher histopathologisch nicht voneinander zu unterscheiden (Jellinger und Paulus, 1995). Molekularbiologische Befunde haben jedoch belegt, dass PCNSL sich von Keimzentrums-B-Lymphozyten ableiten und eine hohe Rate somatischer Mutationen in ihren klonal rearrangierten Immunglobulin-Genen aufweisen (Montesinos-Rongen *et al.*, 1999; Thompsett *et al.*, 1999). Außerdem haben molekularzytogenetische Untersuchungen gezeigt, dass PCNSL Translokationen des IgH- und IgK-Lokus sowie des BCL6-Gens aufweisen, wobei die Frequenz der IgH-Translokationen der extrazerebraler B-Zell-Lymphome vom diffus-großzelligen Typ (DLBCL) entspricht, während sich PCNSL von extrazerebralen DLBCL in den beteiligten Partner-Genen unterscheiden (Montesinos-Rongen *et al.*, 1999). Den bei weitem größten Anteil an PCNSL stellen diffuse, großzellige B-Zell-Lymphome dar (WHO-, beziehungsweise R.E.A.L-Klassifikation). T-Zell-Lymphome kommen lediglich in etwa 2 % aller PCNSL vor (DeAngelis, 2001, Schlegel *et al.*, 2000). Häufig ist eine PCNSL-Erkrankung mit einer HIV-Infektion beziehungsweise AIDS-Erkrankung assoziiert, in einem solchen Fall sollte die Erkrankung von einer ZNS-Toxoplasmose abgegrenzt werden (Feiden *et al.*, 1993). Die genaue Pathogenese des PCNSL ist unklar (Pels *et al.*, 2004). Normalerweise ist das zentrale Nervensystem frei von Lymphgewebe. Es ist ungeklärt,

ob die maligne Transformation zum PCNSL im zentralen Nervensystem stattfindet oder ob neoplastisch transformierte Zellen ins ZNS einwandern. Obwohl immer noch ein recht seltener Tumor, hat die Inzidenz des PCNSL in den letzten zwanzig Jahren sowohl bei immunsupprimierten Patienten (vor Allem HIV-Patienten) als auch bei immunkompetenten Patienten stetig zugenommen (DeAngelis, 2001; Fine, 2002; Schlegel *et al.*, 2000). Eine Ursache der allgemeinen Zunahme der Inzidenz des PCNSL wird auch in der Verbesserung neuroradiologischer Bildgebungsverfahren und diagnostischer Verfahren, wie der stereotaktischen Biopsie gesehen (Caroli *et al.*, 2004). Derzeit liegt der Anteil an diagnostizierten PCNSL-Erkrankung an allen primären Hirntumoren in den USA bei 0,85 - 4 % (Caroli *et al.*, 2004; CBTRUS, 2002), die Inzidenz liegt bei etwa 0,38 bis 0,51:100.000 (CBTRUS, 2002; Korfel *et al.*, 2001). PCNSL können generell alle Altersgruppen betreffen, der Altersgipfel des PCNSL liegt jedoch zwischen der fünften und siebten Lebensdekade (Schabeth, 1999).

1.3. Symptomatik und Diagnostik

Die Betroffenen werden je nach Sitz im Großhirn, welches am häufigsten befallen ist, primär mit neurologischen Herdstörungen, Halbseitensymptomatik, Wesensänderungen, hirnorganischen Psychosyndromen oder Hirndruckzeichen auffällig oder durch Symptome, die auf eine seltenere Lokalisation in Kleinhirn, Hirnstamm oder, sehr selten, im Rückenmark hinweisen. Zerebrale Krampfanfälle treten mit einer Häufigkeit von 2 bis 33 % bei den Betroffenen auf (Herrlinger *et al.*, 1999). In der bildgebenden Diagnostik (CCT oder MRT) zeigen sich unifokale oder multifokale Herde, die sich im nativen CCT meist gering hyperdens, im T2-gewichteten MRT hypointens gegenüber dem hyperintensiven perifokalen Ödem und nach Gadolinium-Kontrastmittelgabe in der Regel mit homogenen Enhancement darstellen (Reiche und Deinzer, 1998). Bei 10 bis 30 % aller Patienten mit PCNSL finden sich maligne Zellen im Liquor (Herrlinger *et al.*, 2003). Der Nachweis eines monoklonalen Oberflächenimmunglobulins im Durchflusszytometer oder der PCR-geführte Nachweis eines monoklonalen Rearrangements des Schwereketten-Immunglobulin-Genes in Liquorzellen (Gleissner *et al.*, 2002) ist bei Vorliegen einer typischen ZNS-Läsion in der Magnetresonanztomographie beweisend für das Vorliegen eines PCNSL (Balmaceda *et al.*, 1995; Herrlinger *et al.*, 2003). Ansonsten ist in der Regel eine sichere Diagnose erst nach Durchführung einer stereotaktischen Biopsie des betroffenen Areals

mit anschließender histopathologischer beziehungsweise immunhistochemischer Untersuchung und Ausschluss eines systemischen Befalls zu stellen (Feiden *et al.*, 1990).

1.4. Therapeutische Ansätze

Es gilt derzeit noch keine Behandlung zur kurativen Therapie des primären ZNS-Lymphoms als Standard. Es existieren jedoch verschiedene Therapieansätze, die in aktuellen Studien untersucht werden. Eine besondere Schwierigkeit bei der Behandlung des ZNS-Lymphoms ist, dass die zytotoxische Aggressivität der Therapie oft zu neurotoxischen Schäden führt. Deshalb sind häufige Nebenwirkungen der verschiedenen Behandlungen Einschränkungen der kognitiven Leistung, im Extremfall bis zur Demenz, Leukenzephalopathie, Ataxie, Inkontinenz und anderen neurologischen Symptomen (Fliessbach *et al.*, 2003; Harder *et al.*, 2004; Lai *et al.*, 2004, O'Neill, 2004; Weigel *et al.*, 2004).

Als adjuvante beziehungsweise palliative Behandlungsmöglichkeiten kommen in Frage:

1.4.1. Ganzhirnbestrahlung

Wegen des häufigen multifokalen Auftretens der Erkrankung wird, auch wenn nur eine Läsion nachzuweisen ist, bei Radiotherapie des PCNSL die Bestrahlung des gesamten Gehirns erfolgen, oder eine Ganzhirnbestrahlung mit anschließendem Boost auf den Tumorfokus (DeAngelis, 2001). Das alleinige Bestrahlen des Gehirns führt bei den meisten Patienten zu einer Remission der Erkrankung, jedoch ist die mediane Überlebenszeit der Patienten durch das rasche Auftreten eines Tumor-Rezidivs mit 12 bis 18 Monaten relativ gering (Nelson *et al.*, 1992; Nelson 1999; Reni *et al.*, 1997). Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt deshalb nur etwa 3 bis 4 %. Die Behandlung führt außerdem zu einer erhöhten Neurotoxizität, insbesondere bei älteren Patienten (Batchelor *et al.*, 2003). Die Ganzhirnbestrahlung stellt deshalb nicht mehr das Mittel der Wahl für die initiale Behandlung des PCNSL dar, wird jedoch bei kontraindizierter Chemotherapie, als palliative Therapie oder therapeutische Möglichkeit von Tumor-Rezidiven angewandt (Reni und Ferreri, 2001).

1.4.2. Kortikosteroide:

Die Behandlung mit Kortikosteroiden führt bei einer Großzahl der Patienten zu einem schnellen Rückgang oder Verschwinden der Symptomatik, da sie das perifokale Ödem eines PCNSL extrem schnell, oft sogar innerhalb von 24 Stunden, reduzieren können (DeAngelis, 1999). Außerdem sind Kortikosteroide zytotoxisch und können einen Rückgang oder sogar das vollständige Verschwinden des Tumors induzieren. Deshalb sollte vor Durchführung einer stereotaktischen Biopsie auf die Therapie mit Kortikosteroiden verzichtet werden, da sie eine Diagnosestellung extrem erschweren oder verhindern kann. Kortikosteroide haben für die Therapie des PCNSL keinen kurativen Wert (Kon *et al.*, 2003), da sie lediglich eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit von vier bis fünf Monaten bewirken (Schlegel *et al.*, 2000). Nichtsdestotrotz stellen sie eine gute Möglichkeit zur Therapie in Akut-Situationen dar, falls die Diagnose histologisch bereits gesichert ist (DeAngelis, 2001).

1.4.3. (Poly-)Chemotherapie:

Das am besten wirksame und am meisten angewandte Chemotherapeutikum zur Therapie des PCNSL ist Methotrexat (MTX) und Cytosin-Arabinosid (Ara-C) (DeAngelis, 1999; Ferreri *et al.*, 2003a; Schlegel *et al.*, 1999).

Es gibt Hinweise darauf, dass auch andere Chemotherapeutika, die die Blut-Hirn-Schranke penetrieren (Procarbazin oder CCNU), in der Primärtherapie des PCNSL wirksam sein könnten (Chamberlain und Levin, 1992). Trotz zahlreicher internationaler Studien zur Wirksamkeit verschiedener Chemotherapie-Protokolle zur Behandlung des PCNSL (**Tabelle 1**) ist es immer noch umstritten, ob eine Chemotherapie ausschließlich mit Hochdosis-MTX (HD-MTX) durchgeführt werden sollte, oder ob eine Kombinations-Chemotherapie auf MTX-Basis sinnvoll ist. Die intrathekale MTX-Chemotherapie, wie sie in verschiedenen Studien durchgeführt wurde (Abrey *et al.*, 1998; Sandor *et al.*, 1998; Schlegel *et al.*, 2001; Pels *et al.* 2003), wird als häufige Ursache einer erhöhten Neurotoxizität diskutiert (Weigel *et al.*, 2004). Andererseits erreichte man in einer Pilotstudie mit 20 Patienten, die mit intravenöser und intrathekaler Chemotherapie behandelt wurden, Komplettremissionsraten von 55 % und Fünfjahresüberlebensraten von 45 % (Schlegel *et al.*, 2001).

1.4.4. Kombinierte Radio-(Poly-)Chemotherapie

Mit einer Kombination aus Ganzhirnbestrahlung und Chemotherapie auf der Basis von Hochdosis-Methotrexat (HD-MTX), das die Blut-Hirn-Schranke bei ausreichend hoher Dosis ($\geq 1 \text{ g/m}^2$ KOF) durchdringen kann, wird in verschiedenen Studien eine deutliche Verbesserung der medianen Überlebenszeit auf über 30 Monate und eine Fünfjahresüberlebens-Rate von über 20 % beschrieben (Abrey *et al.*, 1998; DeAngelis *et al.*, 2002). Eine Studie der Universitätsklinik Nottingham und der Universitätsklinik Barcelona berichtet von einer Steigerung der kompletten Remission von 62 % auf 73 % bei Intensivierung einer zusätzlichen Radiotherapie von 30 auf 46 Gy nach primärer BVAM-Chemotherapie (Bessell *et al.*, 2004).

Diesen Ergebnissen stehen Beobachtungen entgegen, die von einer erhöhten Rate an Spätneurotoxizität nach kombinierter Radiochemotherapie auf HD-MTX-Basis berichten, insbesondere bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind (O'Neill, 2004; Abrey *et al.*, 1998; Abrey *et al.*, 2000).

Bei der derzeitigen Studienlage wird davon ausgegangen, dass eine Chemotherapie auf HD-MTX-Basis in Kombination mit Ganzhirnbestrahlung für Patienten mit PCNSL die effektivste Primärtherapie darstellt. Jedoch bleibt der optimale Zeitpunkt der Bestrahlung unklar. Ebenso wird in weiteren Studien geklärt werden müssen, ob aktuelle Therapieempfehlungen überarbeitet und beispielsweise auf Ganzhirnbestrahlungen nach Chemotherapie verzichtet werden sollte, um eine Therapie-bedingte Neurotoxizität zu vermeiden oder zu verringern (Bessell *et al.*, 2001)

Tabelle 1 (Herrlinger *et al.*, 2003) fasst die wichtigsten Therapiestudien zur Primärtherapie bei immunkompetenten Patienten mit PCNSL zusammen und macht die schwierige Studienlage deutlich.

1.5. Sinn prognostischer Faktoren / Therapeutische Konsequenzen

Die Identifikation klinisch relevanter prognostischer Faktoren des PCNSL könnte es ermöglichen, Patienten in einfacher Weise *Risiko-Gruppen* zuzuordnen, in denen eine an das Risiko angepasste Therapie stattfinden kann. Therapeutische Strategien könnten sich an die *Prognose-Faktoren* der Erkrankung des Patienten anpassen und somit die therapeutischen Ergebnisse verbessern. *Prognose-Faktoren* sind in der Regel mit Basis-diagnostischen Maßnahmen oder klinischen Untersuchungen zu bestimmen und bedürfen keiner aufwändigen

Tabelle 1: Therapiestudien zur Primärtherapie bei immunkompetenten Patienten mit PCNSL (Herrlinger et al, 2003)

Studie	n	Chemotherapie	Komplett-Remission (%)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Überlebensrate (%) nach Jahren				
					1	2	3	4	5
1. Radiotherapie									
Nelson <i>et al.</i> 1992	41	Keine	?	12	48	28			
2. Radio- u. Chemotherapie									
Chamberlain und Levin, 1992	16	HH, PCV iv.	75	41	75	70	62	25	19
Abrey <i>et al.</i> , 1998	31	MTX it. / iv., Ara-C iv.	87	42	83	76	53		22
	16	Keine	100	22	62	43	33		
Glass <i>et al.</i> , 1994	25	HD-MTX iv.	88	33	83	60	46	40	35
Schultz <i>et al.</i> , 1996	52	CHOD iv.	38	16	57	42			
Mead <i>et al.</i> , 2000	38	CHOP iv.	?	14	55		28		18
	15	Keine	?	26	65		29		28
Bessell <i>et al.</i> , 2001	31	CHOD/BVAM	71	38	67		55		31
DeAngelis <i>et al.</i> , 2002	98	HD-MTX iv., PCZ, VCR+Ara-C	58	37	79	64	52		32
3. nur Chemotherapie									
a) Hochdosis-MTX									
Guha-Thakurta <i>et al.</i> , 1999	31	HD-MTX iv.	65	30		63			
Herrlinger <i>et al.</i> , 2002	37	HD-MTX iv.	30	24,2	73	51	38	27	
Batchelor <i>et al.</i> , 2003	25	HD-MTX iv.	52	> 22,8	76	68	60		
b) Polychemotherapie									
Sandor <i>et al.</i> , 1998	14	HD-MTX + TT + VCR +MTX iv.+ Ara-C it.	79	> 42	85	78	78	69	
McAllister <i>et al.</i> , 2000	74	MTX ia. VP16 iv. oder ia. oder CPM iv., PCZ	65	41	72	57	51	45	44
Schlegel <i>et al.</i> , 2001	20	HD-MTX + (VCR/Ara-C/IFO/CPM/Ster. iv.) + MTX + Ara-C it.	55	54	80	80	67	67	45
Pels <i>et al.</i> , 2003	65	Wie Schlegel <i>et al.</i> , 2001	61	50		69			43

Diagnostik. Ein *Prognose-Score* könnte außerdem sinnvoll sein, um die Ergebnisse verschiedener Phase II-Studien-Protokolle zu vergleichen. Auch aus ökonomischer Sicht kann es von Nutzen sein, bei Patienten mit einer extrem reduzierten Prognose auf aufwändige und kostenintensive Therapien zu verzichten und auf das Repertoire palliativer Methoden zurückzugreifen.

1.6. Klinische prognostische Kriterien

Hauptsächlich zwei Kategorien beeinflussen das Überleben von PCNSL-Patienten. Erstens die klassischen prognostischen Faktoren für Non Hodgkin-Lymphome (Alter, klinischer Zustand, LDH-Spiegel) und zweitens spezifische prognostische Faktoren des PCNSL. In retrospektiven Studien sind das *Alter*, der *klinische Zustand / Performance Status (PS)* und der *Serum-Laktat-Dehydrogenase-Spiegel* generell mit dem *Gesamt-Überleben* von PCNSL-Patienten korreliert (Abrey *et al.*, 2000; Corry *et al.*, 1998). Einige Studien berichten von einem signifikanten Zusammenhang der Prognose mit der *Tumor-Lokalisation* (periventrikuläre Regionen, Corpus callosum, Basalganglien, Hirnstamm und Zerebellum) und der *Gesamt-Protein-Konzentration* im Liquor cerebrospinalis (Blay *et al.*, 1998; Ferreri *et al.*, 2002b; Ferreri *et al.*, 2003b). Diese fünf *prognostischen Faktoren* wurden in einer retrospektiven Analyse von 378 Patienten durch Ferreri *et al.* (2003b) als unabhängige Prädiktoren des *Ansprechens auf die Therapie* und des *Gesamt-Überlebens* identifiziert. Abrey *et al.* (1998, 2000) und Batchelor *et al.* (2003) berichten vom vermehrten Auftreten verzögerter Neurotoxizität bei älteren Patienten. Bessell *et al.* (2004) identifizierte in einer Studie das *Alter*, den *klinischen Zustand* und ein *multifokales Auftreten* der Erkrankung als *prognostische Faktoren*. Es wurde ein *Risiko-Score* mit vier Risiko-Gruppen (0-4 ungünstige *Risiko-Faktoren*) erstellt und ein signifikant besseres *Gesamt-Überleben* für Patienten aus *Risiko-Gruppen* mit weniger zutreffenden ungünstigen *Risiko-Faktoren* beobachtet.

Corry *et al.* (1998) berichtet von einem starken Einfluss des *klinischen Zustands* und dem *Alter* auf das *Gesamt-Überleben*.

In anderen Studien zur Prognose aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome wurden verschiedene andere klinische Charakteristika, wie das *Vorhandensein oder Fehlen systemischer Lymphome*, die *Anzahl nodaler oder extranodaler Lymphome*, die *Tumorgröße* und das *Tumor-Stadium* als Prädiktoren für das *Gesamt-Überleben* identifiziert (Coiffier und Lepage, 1989; Coiffier *et al.*, 1991; Cowan *et al.*, 1989; Danieu *et al.*, 1986; Dixon *et al.*, 1986; Fisher *et al.*, 1981; Hoskins *et al.*, 1991; Jagannath *et al.*, 1986; Shipp *et al.*, 1986; Shipp *et al.*, 1990; Velasquez *et al.*, 1989).

Von einigen Faktoren wird angenommen, dass sie das Wachstum und das invasive Potential des Tumors widerspiegeln (*LDH-Serum-Spiegel, Tumor-Stadium, Tumor-Größe und Anzahl der Lymphome*). Andere Faktoren wurden als Indikatoren gedeutet, inwieweit Patienten die invasive Therapie tolerieren: *klinischer Zustand* und *Alter* (The international Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, 1993).

2 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit nimmt Bezug auf die Ergebnisse einer multizentrischen Studie (Ferreri *et al.*, 2003b), die an 378 behandelten Patienten fünf Prädiktoren für das *Überleben* identifizierte und mit diesen Faktoren einen *Prognose-Score* erstellte, mit dem PCNSL-Patienten in *Risiko-Gruppen* unterschieden werden. Die Aussagekraft eines solchen Scores sollte in der vorliegenden retrospektiven Analyse an den Patienten einer eigenen Studie, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden, untersucht werden.

Im Einzelnen lautete die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit:

1. Sind die fünf Kriterien *Alter*, *Karnofsky-Index*, *Tumor-Lokalisation*, *Serum-LDH* und *Liquor-Protein* unabhängige Prädiktoren in Bezug auf die Prognose des *Gesamt-Überlebens*, der *Zeit bis zum Therapie-Versagen (TTF)*, der *Dauer des Therapie-Ansprechens (RD)* und des *Therapie-Ansprechens*?
2. Ist die Einteilung in drei *Risiko-Gruppen*, die auf diesen fünf unabhängigen prognostischen Kriterien basieren, ein geeignetes Mittel, das *Gesamt-Überleben*, die *Zeit bis zum Therapie-Versagen (TTF)*, die *Dauer des Therapie-Ansprechens (RD)* und das *Ansprechen der Patienten auf die Therapie* vor Beginn der Behandlung einzuschätzen?

3 Patienten und Methoden

Zwischen September 1995 und Juli 2001 wurden an den vier Zentren Bonn, Köln, Heidelberg und Dresden insgesamt 65 Patienten in eine Phase I / II Studie eingeschlossen und nach dem *Bonner PCNSL-Protokoll (Tabelle 2)* behandelt. Die Ergebnisse der Behandlung dieser 65 Patienten wurden 2003 evaluiert und publiziert (Pels *et al.*, 2003). 23 weitere Patienten wurden innerhalb der Studie, die im Juli 2003 abgeschlossen wurde, behandelt.

Die vorliegende retrospektive Analyse zu *prognostischen Faktoren* des primären ZNS-Lymphoms evaluierte die Ergebnisse dieser insgesamt 88 Patienten und wertete die gesammelten klinischen Variablen und die Behandlungserfolge statistisch aus.

3.1. Patienten

In der Studie wurden die Behandlungsergebnisse und klinische Charakteristika von 88 PCNSL-Patienten der Studie zum Bonner Chemotherapie-Protokoll (Pels *et al.*, 2003) mit der oben genannten Zielsetzung retrospektiv analysiert. Mit den Daten der Patienten wurde eine post-hoc-Analyse der möglichen prognostischen Faktoren durchgeführt.

Tabelle 3 gibt die wichtigsten Patientencharakteristika dieser 88 Patienten wieder.

3.2. Studie zum Bonner Chemotherapie-Protokoll (Pels *et al.*, 2003)

Die Studie zum Bonner Chemotherapie-Protokoll hatte folgende Ziele:

Ermittlung der *Toxizität* der kombinierten systemischen und intraventrikulären Chemotherapie, Ermittlung der *Remissionsrate* bei einer systemischen und intraventrikulären Chemotherapie ohne Radiatio, Ermittlung der *Dauer des ereignisfreien Überlebens* und Ermittlung von *klinischen und neuropathologischen Kriterien*, die die Remissionsrate beziehungsweise -dauer ungünstig oder günstig beeinflussen. Einschlusskriterium jener Studie war die *Erstdiagnose eines PCNSL* in einem Alter von 18 bis 75 Jahren. Ausschlusskriterien jener Studie waren *Einschränkungen der Nierenfunktion* mit einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min, *Lebererkrankungen* mit einem Bilirubin-Wert über 3 mg/dl, Patienten mit *dekompensierter Herzinsuffizienz*, Grad III bis IV (NYHA), *absolute Arrhythmie* oder *ventrikuläre Rhythmusstörungen*, schwere *endogene Psychosen* oder Persönlichkeitsstörungen, die eine

Kooperationsbereitschaft ausschlossen, *HIV-Infektionen*, Patienten mit *aktiver Hepatitis A, -B oder -C*, Patienten mit *anderen Infektionen*, die eine Chemotherapie in der vorgesehenen Dosierung nicht erlaubten, *unzureichende Knochenmarksreserve* mit Leukozyten unter 3000/ μ l oder Thrombozyten unter 100000/ μ l, *Schwangerschaft oder Stillzeit* und eine *fehlende Einverständniserklärung* des Patienten.

Nach der Diagnosesicherung und dem Staging wurden zunächst die *ersten drei Therapiezyklen* (A1, B1, C1; **Tabelle 2**) durchgeführt. Bei einem Ansprechen des Tumors auf die Therapie (PR oder CR) folgten die *Zyklen vier bis sechs* (A2, B2, C2; **Tabelle 2**). Nach Therapie-Ende erfolgte eine *halbjährliche Nachsorgeuntersuchung* (Follow up). Bei *fehlendem Ansprechen* des Tumors auf die Therapie (SD oder PD) nach dem dritten beziehungsweise sechsten Zyklus erfolgte der Versuch einer Ganzhirnbestrahlung und/oder eine Chemotherapie mit Procarbazin, CCNU und Vincristin (PCV). Ebenso erfolgte bei *Auftreten eines Rezidivs* in der Nachsorge der Patienten eine Radiatio oder /und eine Chemotherapie mit Procarbazin, CCNU und Vincristin (**Abbildung 1 / Anhang: Studiendesign zum Bonner Chemotherapie-Protokoll**).

3.3. Medikamente des Bonner Chemotherapie-Protokolls

Hochdosis-Methotrexat (HD-MTX):

Methotrexat (MTX) ist ein Folsäureantagonist, der bei Behandlung von Non Hodgkin-B-Zell-Lymphomen eine hohe zytotoxische Wirksamkeit besitzt. In einer Dosierung von unter 1 g/m² Körperoberfläche intravenös erreicht Methotrexat wegen seiner schlechten Blut-Hirn-Schranken-Gängigkeit wahrscheinlich nicht in ausreichender Dosierung das Hirnparenchym. In den vergangenen Jahren wurden mehrere prospektive Therapiestudien mit einer Hochdosis-Methotrexat-Therapie bei Patienten mit PCNSL publiziert (**Tabelle 1**). Methotrexat wurde in diesen Studien zum Teil als Monotherapie, zum Teil in Kombination mit verschiedenen anderen Zytostatika verabreicht. In diesen Studien zeigte sich bei Dosierungen von über 1 g/m² Körperoberfläche eine Rate von klinischen Vollremissionen von über 60 % (Abrey *et al.*, 2003; Batchelor *et al.*, 2003; Cher *et al.*, 1996; Freilich *et al.*, 1996; Glass *et al.*, 1994; Poortmans *et al.*, 2003).

Table 2: Bonner Chemotherapie-Protokoll

Bonner Chemotherapie-Protokoll zur Behandlung des Primären ZNS-Lymphoms *							
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
Zyklus A1/A2							
Methotrexat, 5 g/m ² KOF ** iv.	X						
Vincristin, 2 mg iv.	X						
Ifosfamid, 800 mg/m ² KOF # iv.		X	X	X	X		
Dexamethason, 10 mg/m ² KOF po.		X	X	X	X		
Prednisolon, 2,5 mg it.	X	X	X	X			
Methotrexat, 3 mg it.	X	X	X	X			
Ara-C 30 mg it.					X		
Zyklus B1/B2							
Methotrexat, 5 g/m ² KOF ** iv.	X						
Vincristin, 2 mg iv.	X						
Cyclophosphamid, 200 mg/m ² KOF # iv.		X	X	X	X		
Dexamethason, 10 mg/m ² KOF po.		X	X	X	X		
Prednisolon, 2,5 mg it.	X	X	X	X			
Methotrexat, 3 mg it.	X	X	X	X			
Ara-C 30 mg it.					X		
Zyklus C1/C2							
Ara-C, 3 g/m ² ## iv.	X	X					
Vindesin, 5 mg iv.	X						
Dexamethason, 20 mg/m ² KOF po.			X	X	X	X	X
Prednisolon, 2,5 mg it.			X	X	X	X	
Methotrexat, 3 mg it.			X	X	X	X	
Ara-C, 30 mg it.							X

* Reihenfolge der Zyklen: A1 (Tag 1-5), B1 (Tag 22-26), C1 (43-68); A2 (Tag 64-68), B2 (Tag 85-89), C2 (Tag 106-112)

** : 0,5 g/m²-Infusion über 0,5 h und 4,5 g/m²-Infusion über 23,5 h; #: 1 h-Infusion; ## : 3 h-Infusion

Cytosin-Arabinosid (Ara-C):

Ara-C hemmt die Zellteilung in der S-Phase des Zellzyklus durch Hemmung der DNA-Polymerase durch Ara-CTP. Ara-C ist in einer Dosierung von 3 g/m² Körperoberfläche gut Blut-Hirn-Schranken gängig (Slevin *et al.*, 1983) und besitzt eine potente proliferationshemmende Wirkung bei Leukämien und Lymphomen. Es ist Bestandteil des Polychemotherapie-Schemas von DeAngelis (Abrey *et al.*, 2003; DeAngelis *et al.*, 1990; DeAngelis *et al.*, 1992). Eine Metaanalyse von Ferreri *et al.* (2002b) zeigte, dass eine zusätzliche Ara-C Therapie die Erfolgsaussichten bei PCNSL wahrscheinlich verbessert.

Vinca-Alkaloide:

Vincristin und Vindesin sind Spindelgifte. Sie arretieren die Zelle in der Mitosephase und besitzen darüber hinaus eine hemmende Wirkung auf die RNA-Synthese durch Beeinflussung der DNA-abhängigen RNA-Polymerase. Vinca-Alkaloide sind wirksam bei Non Hodgkin-Lymphomen, weisen jedoch eine außerordentlich schlechte Blut-Hirn-Schranken-Gängigkeit auf. Sie wurden in die Chemotherapie in die vorliegenden Studie zum Bonner Chemotherapie-Protokoll integriert, da sie Tumorzellen erreichen, welche „hinter“ einer gestörten und damit permeablen Blut-Hirn-Schranke liegen.

Ifosfamid:

Ifosfamid wird in der Leber zu einem aktiven Metaboliten synthetisiert, welcher kovalent mit Proteinen und DNS bindet und DNS vernetzen und damit Kettenabbrüche verursachen kann. Außerdem wird die DNS-Synthese inhibiert. Ifosfamid ist wirksam bei Non Hodgkin-Lymphomen und kann in seiner aktiven Form die intakte Blut-Hirn-Schranke kaum penetrieren. Bei permeabler Blut-Hirn-Schranke erreicht Ifosfamid jedoch in zytotoxischer Konzentration Tumorzellen.

Cyclophosphamid:

Cyclophosphamid ist ein Alkylanz, das DNS-Stränge miteinander vernetzen kann und die DNS-Synthese inhibiert. Es ist strukturverwandt mit Ifosfamid und wirksam gegen Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome. Auch Cyclophosphamid wird in der Leber zu seinem aktiven Metaboliten verstoffwechselt.

Dexamethason:

Steroide besitzen bei der Behandlung von Lymphomen eine hohe zytotoxische Potenz. Auch bei PCNSL kann bei mindestens 40 % der Patienten eine ausgeprägte Reduktion der Tumormasse oder ein transientes Verschwinden nachweisbarer Tumoranteile im Kernspintogramm beobachtet werden (Alderson *et al.*, 1996; DeAngelis *et al.*, 1990; Pirote *et al.*, 1997; Singh *et al.*, 1982). Deshalb sind Steroide integraler Bestandteil zahlreicher Chemotherapie-Protokolle bei extraneuralen Lymphomen und Bestandteil der meisten Therapie-Protokolle zur Behandlung des PCNSL.

3.4. Definitionen des Therapieansprechens

Der Verlauf unter Therapie wurde nach kernspintomographischem Befund und klinischem Befund beurteilt. Dabei wurde das Ansprechen auf die Therapie nach neuroradiologischen Kriterien wie folgt eingeteilt (Macdonald *et al.*, 1990):

1. *Komplette Remission (CR)*: Vollständiges Verschwinden aller tumorverdächtigen Bezirke im MRT, insbesondere der Kontrastmittel-aufnehmenden Regionen im Gadolinium-verstärkten T1-gewichteten Bild.
2. *Teilweise Remission (PR)*: Mehr als 50 %ige Volumenreduktion aller tumorverdächtigen Herde im Vergleich zum Ausgangs-MRT vor Einleitung der Therapie.

3. *Progrediente Tumorerkrankung (PD)*: Mehr als 25 %ige Volumenzunahme der im Ausgangs-MRT vor Einleitung der Therapie nachweisbaren Kontrastmittelaufnehmenden, tumorverdächtigen Areale oder/und Auftreten neuer Tumorareale.

4. *Stabiler Verlauf (SD)*: Alle anderen Situationen

Eine klinische Befundverschlechterung, d.h. Progredienz der neurologischen Symptomatik bei nach radiologischen Kriterien stabilem Verlauf wurde ebenfalls als *progrediente Tumorerkrankung* gewertet.

Ein *Therapie-Erfolg* wurde als *komplette*, beziehungsweise *teilweise Remission* nach Therapie-Ende ohne anschließendes Auftreten eines Rezidivs definiert. Ein *Therapie-Versagen* lag im Fall einer *Tumorprogression*, einem *stabilen Krankheitsverlauf*, einem *Therapie-Abbruch*, einem *Versterben des Patienten* oder dem *Auftreten eines Rezidivs* nach vorangegangener *kompletter* oder *teilweiser Remission* vor. Das *Gesamt-Überleben* wurde als Intervall zwischen dem Datum der histologisch gesicherten *Erstdiagnose* und dem Datum des *Versterbens des Patienten* beziehungsweise dem Datum der *letzten gesicherten Kenntnis vom Überleben* des Patienten („last follow up“) berechnet.

Die *Zeit bis zum Therapie-Versagen (TTF)* wurde als Intervall zwischen dem Datum des *Therapie-Beginns* bis zum Datum des Auftretens eines der folgenden Ereignisse berechnet: *Tumorprogression* oder *stabiler Krankheitsverlauf*, *Therapie-Abbruch*, *Versterben des Patienten* oder *Auftreten eines Rezidivs* nach vorangegangener *kompletter* oder *teilweiser Remission*. Beim fehlenden Auftreten eines Rezidivs entsprach die *TTF* dem *Gesamt-Überleben*.

Die *Dauer des Therapie-Ansprechens* berechnete sich aus dem Intervall von dem *ersten Nachweis einer kompletten oder teilweisen Remission* bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse:

Tumorprogression oder *stabiler Krankheitsverlauf*, *Versterben des Patienten* oder *Auftreten eines Rezidivs* nach vorangegangener *kompletter* oder *teilweiser Remission*. Beim fehlenden Auftreten eines Rezidivs entsprach die *Dauer des Therapie-Ansprechens* dem *Gesamt-Überleben*.

3.5. Definitionen der Risiko-Faktoren

Für die fünf angenommenen Risiko-Faktoren galt Folgendes:

Ein *Alter* von 60 Jahren und weniger, ein *Karnofsky-Index* von 70 % und mehr, eine *LDH-Serum-Konzentration* von 240 U/l und weniger, eine *Liquor-Gesamtprotein-Konzentration* von 50 mg/dl und weniger und ein *Lymphom* außerhalb periventrikulärer Regionen, dem Zerebellum, dem Hirnstamm und den Basalganglien galten als *günstige Risiko-Faktoren*.

Ein *Alter* von mehr als 60 Jahren, ein *Karnofsky-Index* von unter 70 %, eine *LDH-Serum-Konzentration* von über 240 U/l, eine *Liquor-Gesamtprotein-Konzentration* von über 50 mg/dl und ein *Lymphom* in periventrikulären Regionen, dem Zerebellum, dem Hirnstamm oder den Basalganglien galten als *ungünstige Faktoren*.

4 Statistik

Der unabhängige prognostische Wert der fünf Variablen zur Prognose des *Gesamt-Überlebens*, der *TTF* und *der Dauer des Therapie-Ansprechens* wurde mit einer Cox-Regressions-Analyse getestet (Cox und Meier, 1972). Die Cox-Regressions-Analyse ist eine Methode zum Modellieren von Daten, welche in Gegenwart zensierter Fälle die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses angeben. Es können dabei mehrere Einflussvariablen (Kovariaten) in die Methode einbezogen werden. Mit der Cox-Regression lassen sich zensierte Fälle folgerichtig behandeln sowie geschätzte Koeffizienten für alle Kovariaten bereitstellen, so dass die Möglichkeit besteht, die Wirkung mehrfacher Kovariaten im selben Modell zu beurteilen. Die Cox-Regression ist daher eine der multivariaten Regression verwandte Methode. Die Testung der fünf Variablen zur Prognose des *Therapie-Ansprechens* erfolgte mit einer logistischen Regressions-Analyse. Überlebenskurven wurden mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens erstellt (Kaplan und Meier, 1958). Das Kaplan-Meier-Verfahren verwendet eine Methode für die Berechnung von Sterbetafeln, welche die Überlebens-Funktion zum Zeitpunkt jedes Ereignisses schätzt. Es basiert auf der Schätzung bedingter Wahrscheinlichkeiten zu jedem Zeitpunkt eines auftretenden Ereignisses und durch Bilden des Produktgrenzwerts dieser Wahrscheinlichkeiten zur Schätzung der Überlebensrate zu jedem Zeitpunkt. Es wurden außerdem die Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen der drei verschiedenen Risiko-Gruppen durch einen Log-Rank-Test analysiert (Kaplan und Meier, 1958). Der Einfluss des neu erstellten Risiko-Scores auf das Therapie-Ansprechen wurde mit einem χ^2 -Test nach Pearson analysiert. Er gibt den linearen Zusammenhang zwischen den Variablen einer Kreuztabelle wieder, indem er die Unabhängigkeit der Variablen einer Kreuztabelle überprüft. Die Variablen gelten als voneinander unabhängig, wenn die beobachteten Häufigkeiten der einzelnen Zeilen mit den erwarteten Häufigkeiten übereinstimmen (Bühl und Zöfel, 2003; Jansen und Laatz, 1999; Toutenburg, 2000).

Für alle statistischen Tests wurde ein *Signifikanzniveau* von 95 % angenommen.

Alle Daten wurden mit Hilfe des Statistik-Programms SPSS 10.0 für Windows gespeichert, bearbeitet und statistisch ausgewertet.

5 Ergebnisse

5.1. Patientencharakteristika

Die wichtigsten Patientencharakteristika der in der Analyse untersuchten 88 Patienten sind in **Tabelle 3** dargestellt. Von den Patienten waren 48 Patienten (55 %) über 60 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug 59 Jahre bei einem *Median* von 62 Jahren und einer *Spannweite* von 25 bis 75 Jahren. Bei 24 Patienten (27 %) wurde vor Therapie-Beginn ein erhöhter *Laktat-Dehydrogenase-Spiegel* im Serum gemessen (Mittelwert 230 U/l). Erhöhte *Protein-Konzentrationen im Liquor* wurden bei 37 Patienten (42 %) gefunden (Mittelwert: 69 mg/dl). *Tiefe Hirnareale* (Kleinhirn, Basalganglien, Hirnstamm, periventrikuläre Regionen) waren in 60 Fällen (68 %) betroffen. Der *Karnofsky-Index* der Patienten, zur Messung des klinischen Zustands (**Tabelle 10 / Anhang**), war in 36 Fällen (41 %) kleiner als 70 %.

Bei 47 von 73 evaluierbaren Patienten (64 %) zeigte sich nach Therapie-Ende kein Tumor-Rest im MRT (*CR*). Bei 11 Patienten (15 %) war eine Reduktion der Tumormasse um mindestens 50% festzustellen (*PR*) und 15 Patienten (21 %) zeigten eine Tumor-Progression (*PD*). 15 von 88 Patienten konnten durch einen *Therapie-assoziierten Tod (early death)*, einen *Therapie-Abbruch* oder andere Gründe (*not detectable*) nicht zur Evaluation des Therapie-Ansprechen herangezogen werden. Ein *Therapie-Versagen* trat im Verlauf der Beobachtung bei 54 von 88 Patienten (61 %) ein; 7 Patienten (8 %) verstarben durch *Therapie-assoziierte Gründe*, eine *progrediente Tumorerkrankung* war in 15 Fällen (17 %) festzustellen, in 4 Fällen (10 %) wurde die Therapie abgebrochen und es trat in 25 Fällen ein Rezidiv nach primärem *Therapie-Erfolg* auf (Rezidiv-Rate 43 %; 25 von 58 Patienten mit *teilweiser* oder *kompletter Remission*). Der *Median des Gesamt-Überlebens* betrug 55 Monate, bei einem Mittelwert von 59 Monaten und einer *Zwei-Jahres-Gesamtüberlebensrate* von 59 %. Der *Median der Zeit bis zum Therapie-Versagen* betrug 21 Monate. Der Mittelwert der *TTF* betrug 43 Monate, bei einer *TTF* ≥ 2 Jahre bei 34 von 86 Patienten (40 %). 52 von 88 Patienten (59 %) lebten bis zum jeweils letzten „follow-up“, bei einer mittleren *Nachbeobachtungszeit* von 30 Monaten (*Median*: 28 Monate; *Spannweite*: 0-99 Monate). *Todesursache* (n=36) war in 23 Fällen (64 %) die Lymphom-Erkrankung, in 7 Fällen (19 %) Therapie-assoziiert, in 5 Fällen (14 %) nicht näher bezeichnet/unklar und in einem Fall (3 %) ein Bronchial-Karzinom. Die mittlere *Dauer des Therapie-Ansprechens (RD)* betrug 42

Tabelle 3: Patientencharakteristika aller Patienten

Variable	Anzahl der Patienten (n=88)	Prozentual
Alter		
Median	62 Jahre	
Mittleres Alter	59 Jahre	
Standardabweichung	11 Jahre	
Spannweite	25 – 75 Jahre	
Alter ≤ 60 (günstiger Risiko-Faktor)	40	45 %
Alter > 60 (ungünstiger Risiko-Faktor)	48	55 %
Gesamt	88	100 %
Geschlecht		
Männlich	44	50 %
Weiblich	44	50 %
Gesamt	88	100 %
Serum-LDH (U/l)		
Median	220	
Mittelwert	230	
Standardabweichung	67	
Spannweite	118-284	
≤ 240 U/l (günstiger Risiko-Faktor)	45	51 %
> 240 U/l (ungünstiger Risiko-Faktor)	24	27 %
Daten fehlend	19	22 %
Gesamt	88	100 %
Liquorprotein (mg/dl)		
Median	46	
Mittelwert	69	
Standardabweichung	60	
Spannweite	9-248	
≤ 50 mg/dl (günstiger Risiko-Faktor)	39	44 %
> 50 mg/dl (ungünstiger Risiko-Faktor)	37	42 %
Daten fehlend	12	14 %
Gesamt	88	100 %
Karnofsky-Index (%)		
Median	70	
Mittelwert	66	
Standardabweichung	17	
Spannweite	20-100	
≥ 70 % (günstiger Risiko-Faktor)	45	51 %
< 70 % (ungünstiger Risiko-Faktor)	36	41 %
Daten fehlend	7	8 %
Gesamt	88	100 %
Betroffensein tiefer Areale		
Nein (günstiger Risiko-Faktor)	28	32 %
Ja (ungünstiger Risiko-Faktor)	60	68 %
Gesamt	88	100 %

Fortsetzung Tabelle 3: Patientencharakteristika aller Patienten

Variable	Anzahl der Patienten (n=88)	Prozentual
Response		
Komplette Remission	47/73	64 %
Teilweise Remission	11/73	15 %
Progrediente Tumorerkrankung	15/73	21 %
Gesamt	73	100 %
Early death	7/88	8 %
Therapie-Abbruch	4/88	5 %
Not detectable	4/88	5 %
Therapie		
Komplett	59	64 %
Nicht komplett	29	33 %
Gesamt	88	100 %
Rezidiv nach CR oder PR		
Ja	25	28 %
Nein	33	38 %
Keine CR oder PR	30	34 %
Gesamt	88	100 %
Risiko-Gruppe		
G+ (0-1)	16	18 %
G0 (2-3)	37	42 %
G- (4-5)	9	10 %
Daten fehlend	26	30 %
Gesamt	88	100 %
2-Jahres-Gesamt-Überleben		
G+ (0-1)	14/16	88 %
G0 (2-3)	24/37	65 %
G- (4-5)	3/9	33 %
Gesamt	41/62	66 %
2-Jahres-TTF		
G+ (0-1)	7/16	44 %
G0 (2-3)	17/37	46 %
G- (4-5)	2/9	22 %
Gesamt	26/62	42 %
2-Jahres-RD		
G+ (0-1)	7/16	44 %
G0 (2-3)	16/33	48 %
G- (4-5)	2/8	25 %
Gesamt	25/57	44 %

Monate, der Median der *RD* betrug 23 Monate und eine $RD \geq 2$ Jahre zeigte sich bei 33 von 80 Patienten (41 %).

5.2. Prognose-Faktoren

Eine Cox-Regressions-Analyse mit der Zielvariable *Gesamt-Überleben* (**Tabelle 4**) zeigte für die Variablen *Alter*, *Liquor-Protein-Konzentration* und *Karnofsky-Index* einen unabhängigen statistischen Zusammenhang. Keinen Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben zeigten die Variablen *Tumor-Lokalisation* und *LDH-Serum-Spiegel*:

Tabelle 4: Cox-Regression zur Testung des unabhängigen prognostischen Wertes der angenommenen prognostischen Faktoren bezüglich des Gesamtüberlebens

Risiko-Faktor	Signifikanz
<i>Alter</i>	P = .000
<i>LDH-Serum-Spiegel</i>	P = .164
<i>Liquor-Gesamprotein-Spiegel</i>	P = .008
<i>Karnofsky-Index</i>	P = .036
<i>Tumor-Lokalisation</i>	P = .204

Eine weitere Cox-Regressions-Analyse (**Tabelle 5**) zeigte, dass außer für die Variablen *Alter* und *Karnofsky-Index* kein signifikanter unabhängiger Zusammenhang zwischen der *TTF* und den fünf *Prognose-Faktoren* bestand:

Tabelle 5: Cox-Regression zur Testung des unabhängigen prognostischen Wertes der angenommenen prognostischen Faktoren bezüglich der *TTF*

Risiko-Faktor	Signifikanz
<i>Alter</i>	P = .000
<i>LDH-Serum-Spiegel</i>	P = .231
<i>Liquor-Gesamprotein-Spiegel</i>	P = .253
<i>Karnofsky-Index</i>	P = .028
<i>Tumor-Lokalisation</i>	P = .530

In einer Cox-Regressionsanalyse (**Tabelle 6**) waren signifikante Unterschiede in der *Dauer des Therapie-Ansprechens* für die Variablen *Alter* und *Karnofsky-Index* festzustellen:

Tabelle 6: Cox-Regression zur Testung des unabhängigen prognostischen Wertes der angenommenen prognostischen Faktoren bezüglich der RD

Risiko-Faktor	Signifikanz
<i>Alter</i>	P = .001
<i>LDH-Serum-Spiegel</i>	P = .265
<i>Liquor-Gesamtprotein-Spiegel</i>	P = .357
<i>Karnofsky-Index</i>	P = .005
<i>Tumor-Lokalisation</i>	P = .534

Es war in einer logistischen Regressions-Analyse lediglich ein *Alter über 60 Jahren* mit einem schlechteren *Therapie-Ansprechen* korreliert. Trends zu signifikanten Ergebnissen zeigten sich für die Variablen *Karnofsky-Index* und *Tumor-Lokalisation*:

Tabelle 7: Logistische Regression zur Testung des unabhängigen prognostischen Wertes der angenommenen prognostischen Faktoren bezüglich des Therapie-Ansprechens

Risiko-Faktor	Signifikanz
<i>Alter</i>	P = .013
<i>LDH-Serum-Spiegel</i>	P = .228
<i>Liquor-Gesamtprotein-Spiegel</i>	P = .570
<i>Karnofsky-Index</i>	P = .092
<i>Tumor-Lokalisation</i>	P = .092

5.3. Prognose-Score

Mit Hilfe der fünf Variablen, *Karnofsky-Index*, *LDH-Serum-Spiegel*, *Liquor-Gesamt-Protein-Konzentration* und *Tumor-Lokalisation* wurde ein Prognose-Score berechnet, in dem jeder Variable entweder der Wert „null“ für einen günstigen Wert oder der Wert „eins“ für einen ungünstigen Wert gegeben wurde. Die Werte der fünf Variablen wurden addiert. Die Patienten

wurden anschließend in drei *Risiko-Gruppen* (*G+*, *G0*, *G-*) eingeteilt, wobei in *Risiko-Gruppe G+* die Patienten mit den Werten null bis eins, in *Gruppe G0* die Patienten mit den Werten zwei bis drei und in *Gruppe G-* die Patienten mit den Werten vier bis fünf zusammengefasst wurden. Es wurde die statistische Korrelation der Zugehörigkeit zu einer der drei *Risiko-Gruppen* mit dem *Gesamt-Überleben*, der *Zeit bis zum Therapie-Versagen*, der *Dauer des Therapie-Ansprechens* und dem *Therapie-Ansprechen* überprüft.

5.4. Einfluss des Prognose-Score auf das Gesamt-Überleben

Der *Risiko-Score* korrelierte signifikant mit dem *Gesamt-Überleben* (87 ± 9 Monate, 50 ± 15 Monate beziehungsweise 9 ± 4 Monate für die Gruppen *G+*, *G0* beziehungsweise *G-*; $P = .0001$). (**Diagramm 1**)

5.5. Einfluss des Prognose-Score auf die Zeit bis zum Therapie-Versagen

Es konnte ein signifikanter Einfluss des *Risiko-Scores* auf die *TTF* nachgewiesen werden (22 ± 8 Monate, 10 ± 16 Monate beziehungsweise 3 ± 2 Monate für die Gruppen *G+*, *G0* beziehungsweise *G-*; $P = .0388$). (**Diagramm 2**)

5.6. Einfluss des Prognose-Score auf die Dauer des Therapie-Ansprechen

Es war ein signifikanter Einfluss des *Risiko-Scores* auf die *Dauer des Therapie-Ansprechens* festzustellen (19 ± 7 Monate, 30 ± 18 Monate beziehungsweise 2 ± 1 Monate für die Gruppen *G+*, *G0* beziehungsweise *G-*; $P = .0033$). (**Diagramm 3**)

5.7. Einfluss des Prognose-Score auf das Therapie-Ansprechen

Der *Risiko-Score* war nicht signifikant mit dem *Therapie-Ansprechen* (Erreichen einer kompletten oder teilweisen Remission) korreliert (93% , 75% bzw. 33% für die Gruppen *G+*, *G0* bzw. *G-*; $P = .088$). (**Tabelle 8**)

Diagramm 1: Überleben in Monaten / Risiko-Gruppe ($P=.0001$)

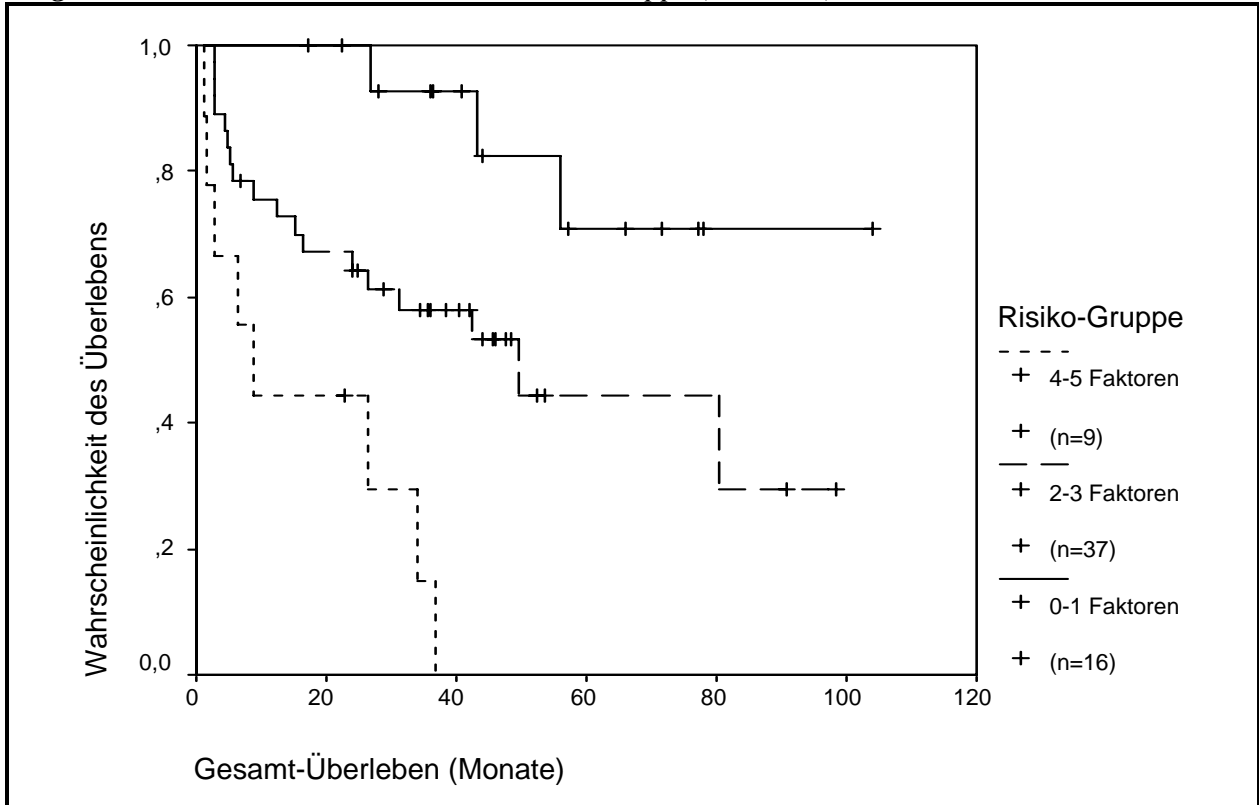


Diagramm 2: Zeit bis zum Therapie-Versagen / Risiko-Gruppe ($P=.0388$)

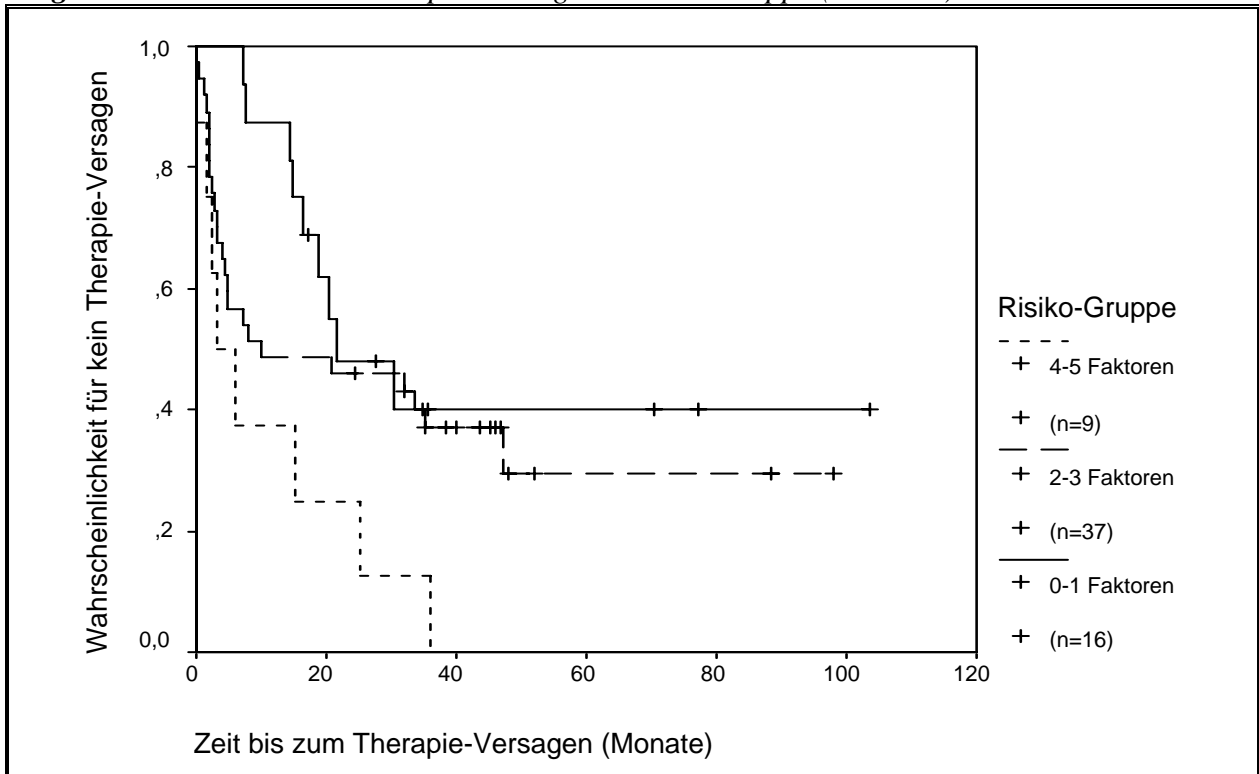


Diagramm 3: Dauer des Therapie-Ansprechens / Risiko-Gruppe (P=.0033)

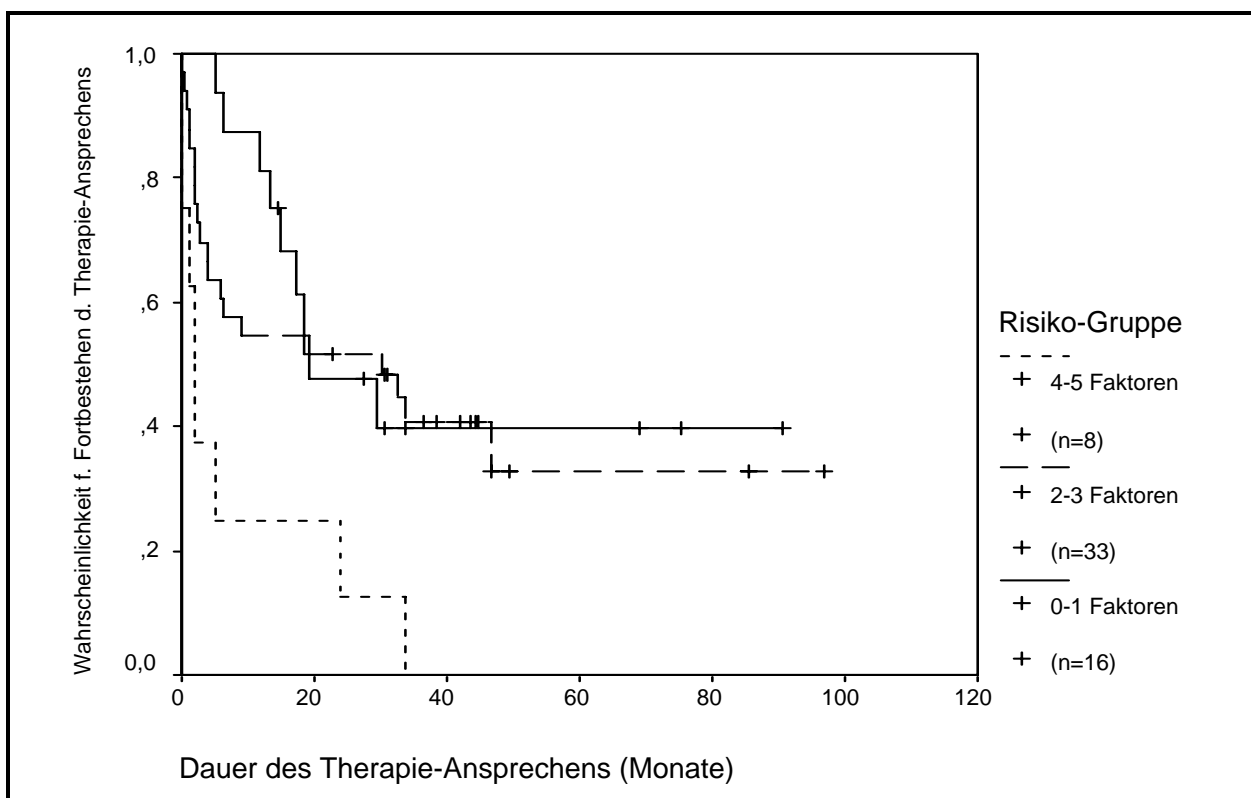


Tabelle 8: Kreuztabelle Therapie-Erfolg / Risiko-Gruppe (P=.088)

		Komplette oder teilweise Remission	Tumorprogression	Gesamt
G+ (0-1 Faktoren)	Anzahl	14	1	15
	% von G+	93 %	7 %	100 %
G0 (2-3 Faktoren)	Anzahl	21	7	28
	% von G0	75 %	25 %	100 %
G- (4-5 Faktoren)	Anzahl	4	2	6
	% von G-	67 %	33 %	100 %
Gesamt	Anzahl	39	10	49
	% von Gesamt	80 %	20 %	100 %

6 Diskussion

In dieser post hoc Auswertung erbrachten Cox-Regressions-Analysen beziehungsweise logistische Regressions-Analysen der Risiko-Faktoren (**Tabellen 4-7**) folgende Ergebnisse:

1. Ein *Alter* unter 60 Jahren war hochsignifikant mit einem besseren *Gesamt-Überleben* ($P=.000$), einer längeren *Zeit bis zum Therapie-Versagen* ($P=.000$), einer besseren *Dauer des Therapie-Ansprechens* ($P=.001$) und einem besseren *Therapie-Ansprechen* ($P=.013$) assoziiert.
2. Ein *Karnofsky-Index* von 70 % und höher war signifikant mit einem besseren *Gesamt-Überleben* ($P=.036$), einer längeren *TTF* ($P=.028$) und einer längeren *Dauer des Therapie-Ansprechens* ($P=.005$) vergesellschaftet. Der *Karnofsky-Index* und das *Therapie-Ansprechen* zeigten keine signifikante Korrelation ($P=.092$).
3. Ein *LDH-Serum-Spiegel* von 240 U/l oder weniger zeigte keine signifikant besseren Ergebnisse bezüglich des *Gesamt-Überlebens* ($P=.164$), der *Zeit bis zum Therapie-Versagen* ($P=.231$), der *Dauer des Therapie-Ansprechens* ($P=.265$) und dem *Therapie-Ansprechen* ($P=.228$).
4. Eine *Liquor-Gesamtprotein-Konzentration* von 50 mg/dl oder weniger war signifikant mit einem besseren *Gesamt-Überleben* ($P=.008$) korreliert. Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen mit der *Zeit bis zum Therapie-Versagen* ($P=.253$), der *Dauer des Therapie-Ansprechens* ($P=.357$) und dem *Therapie-Ansprechen* ($P=.570$).
5. Eine PCNSL-Erkrankung *tiefer Hirn-Areale* war nicht signifikant mit einem kürzeren *Gesamt-Überleben* ($P=.204$), einer kürzeren *Zeit bis zum Therapie-Versagen* ($P=.530$), einer kürzeren *Dauer des Therapie-Ansprechens* ($P=.534$) und einem schlechteren *Therapie-Ansprechen* ($P=.092$) korreliert.

In einer post hoc Auswertung erbrachten Log-Rank-Tests der Kaplan-Meier-Kurven (**Diagramm 1-3**) folgende Ergebnisse:

1. Der *Risiko-Score* ging hochsignifikant mit einem besseren *Gesamt-Überleben* einher ($P=.0001$). Ein Patient mit wenigen ungünstigen *Risiko-Faktoren* hatte ein statistisch besseres *Gesamt-Überleben* als ein Patient einer niedrigeren *Risiko-Gruppe*.
2. Der *Risiko-Score* hatte einen statistischen Einfluss auf die *Zeit bis zum Therapie-Versagen* ($P=.0388$). Ein Patient mit vielen ungünstigen *Risiko-Faktoren* hatte ein signifikant höheres Risiko, schneller ein *Therapie-Versagen* zu erleiden, als ein Patient mit wenigen ungünstigen *Risiko-Faktoren*.
3. Die Zugehörigkeit zu einer der drei *Risiko-Gruppen* war signifikant mit der *Dauer des Therapie-Ansprechens* ($P=.0033$) korreliert. Patienten mit vielen ungünstigen *Risiko-Faktoren* hatten eine statistisch kürzere *Dauer des Therapie-Ansprechens* als Patienten mit weniger ungünstigen *Risiko-Faktoren*.
4. Die Zugehörigkeit zu einer der drei *Risiko-Gruppen* war nicht signifikant mit dem *Therapie-Ansprechen* (komplette bzw. partielle Remission oder Tumor-Progression) korreliert ($P=.088$).

Die Ergebnisse der Untersuchung einer italienischen Arbeitsgruppe zu *prognostischen Faktoren* des PCNSL (Ferreri *et al.*, 2003b) konnten demnach im Wesentlichen mit dem eigenen Patientenkollektiv bestätigt werden, jedoch mit Einschränkungen:

Zwar war es mit Hilfe des *Risiko-Scores* in Log-Rank-Tests für drei der vier Zielvariablen (*Gesamt-Überleben*, *Zeit bis zum Therapie-Versagen* und *Dauer des Therapie-Ansprechens*) möglich, statistisch signifikant eine Risiko-Abschätzung vorzunehmen, jedoch konnte ein signifikanter Zusammenhang des *Risiko-Scores* mit dem *Therapie-Ansprechen* und der unabhängige statistische Wert einiger *Risiko-Faktoren* in Cox-Regressions-Analysen mit dem eigenen Patientenkollektiv nicht bestätigt werden. Darunter sind insbesondere die Variablen *Tumor-Lokalisation*, *Liquor-Gesamt-Konzentration* und *LDH-Serum-Konzentration* zu nennen (**Tabelle 4 – Tabelle 7**).

Allerdings ist aus einigen vorangegangenen Studien von den meisten der untersuchten *Risiko-Faktoren* bekannt, dass sie in diesen Studien einen mehr oder weniger starken Einfluss auf das Therapie-Ergebnis des PCNSL hatten (**Tabelle 9**). Jedoch sind das *Alter*, *der klinische Zustand* und die *LDH-Konzentration im Serum* die einzigen universell akzeptierten *Prognose-Faktoren* des PCNSL (Abrey *et al.*, 2000; Corry *et al.*, 1998; Fine und Mayer, 1993; Michalski *et al.*, 1990; Nelson *et al.*, 1992; Reni *et al.*, 1997; **Tabelle 9**). Nachfolgend muss deshalb diskutiert werden, welche zusätzlichen Faktoren die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beeinflusst haben könnten, so dass eine Bestätigung vorangegangener Studien zu *Risiko-Faktoren* des PCNSL nur mit Einschränkungen erfolgen kann und warum allein das *Therapie-Ansprechen* nicht signifikant mit dem *Risiko-Score* korreliert ist.

Zunächst ist die Anzahl der in der Studie behandelten und untersuchten Patienten mit einem Stichproben-Umfang von 88 verglichen mit den großen Patientenkollektiven anderer vorangegangener Studien (**Tabelle 9**) vergleichsweise klein. Außerdem konnten, bedingt durch den retrospektiven Charakter der Arbeit, nicht von allen Patienten sämtliche Daten zusammengetragen werden (**Tabelle 3**), was eine weitere Verkleinerung der statistischen Stichproben-Umfänge bedingte. Die Studien-Konzeption machte es zusätzlich notwendig, alle Patienten einer der drei Risiko-Gruppen zuzuordnen, so dass in den Tests zur statistischen Relevanz des Risiko-Scores teilweise nur 1 bis 4 Patienten einer Risiko-Gruppe zugeordnet waren. So waren bei der Testung des *Risiko-Scores* auf einen signifikanten Einfluss auf das *Therapie-Ansprechen* besonders kleine Patientengruppen augenscheinlich (**Tabelle 8**). Besonders auffällig wird dies in den Gruppen *G+/Tumorprogression* (1 Patient) und *G-/Tumorprogression* (2 Patienten). Gerade dieser statistische Test zeigte jedoch als einziger der univariaten Analysen zur Signifikanz des *Risiko-Scores* keine signifikanten Ergebnisse. Diese Tatsache reduziert sicherlich die Aussagekraft der Ergebnisse des durchgeführten statistischen Tests, da der Stichproben-Umfang einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse statistischer Berechnungen hat. Insbesondere bei kleinen Patientenkollektiven wirken sich einzelne stark erhöhte oder erniedrigte Parameter überproportional auf das Ergebnis der statistischen Analyse aus. Es ist auch auffällig, dass bei signifikanten Ergebnissen dieser Analysen der Stichproben-Umfang ausreichend groß war, so dass dieser Faktor hier nicht zum tragen kommen konnte. Sowohl die univariaten Analysen mit signifikantem Ergebnis (**Diagramm 1 – Diagramm 3**), als auch die signifikanten Ergebnisse der multivariaten Analysen (**Tabelle 4 – Tabelle 7**) lassen deshalb den Schluss auf signifikante Zusammenhänge zu.

Tabelle 9: Studien zu Risiko-Faktoren des Gesamt-Überlebens bei Primärem ZNS-Lymphom

Statistische Signifikanz der Variablen zur Prognose des Gesamt-Überlebens bei PCNSL									
Studie	n	Alter	PS	Tumor-Lokalisation *	LDH-Serum-Konz.	Liquor-Protein-Konz.	Anzahl d. Läsionen #	Geschlecht	Meningeales Lymphom
Bessell <i>et al.</i> , 2004	77	.004 (a)	.007 (d)	X	X	X	.005	X	X
Batchelor <i>et al.</i> , 2003	25	X	.1 (c)	X	X	X	X	X	X
Ferreri <i>et al.</i> , 2003b	378	.0001 (a)	.001 (c)	.007	.05	.03	.91	.11	.28
Pels <i>et al.</i> , 2003	65	.0038 (a)	X	X	X	X	X	X	X
DeAngelis <i>et al.</i> 2002	98	.001 (a)	X	X	X	X	X	X	X
Abrey <i>et al.</i> , 2000	52	.002 (a)	.006 (c)	X	X	X	X	X	X
Mead <i>et al.</i> , 2000	53	.02 (b)	.38 (d)	X	X	X	.44	.23	X
Abrey <i>et al.</i> , 1998	31	.01 (b)	X	X	X	X	X	X	X
Blay <i>et al.</i> , 1998	226	.00001 (a)	.00001(d)	.07	.03	.0004	.99	X	X
Corry <i>et al.</i> , 1998	62	.006 (a)	.004 (d)	X	X	X	X	X	X
Reni <i>et al.</i> , 1997	1180	.00001 (a)	X	X	X	X	X	X	X
Schultz <i>et al.</i> , 1996	52	.0001 (a)	.008 (c)	X	X	X	X	X	X
Nelson <i>et al.</i> , 1992	41	.111 (a)	.002 (c)	X	X	X	.083	.032	X

(a)=Alter ≤ 60 / > 60 ; (b)=Alter ≤ 50 / > 50 ; (c)=Karnofsky-Index; (d)=WHO-PS; X=n. untersucht; *=wie unter 5.3.; #=uni- / multifokal

Der Vergleich der beiden durchgeführten Therapie-Regime (Bonner Chemotherapie-Protokoll (*Tabelle 2*) und Chemotherapie von Ferreri *et al.*, 2003b) weist grundsätzliche Unterschiede in den Therapie-Strategien auf. Die intrathekale Applikation von Methotrexat (MTX), Cytosin-Arabinosid (Ara-C) und Prednisolon, wie sie beim Bonner Chemotherapie-Protokoll (*Tabelle 2*) durchgeführt wurde, führt zu einer höheren Verfügbarkeit der Medikamente in den Liquor-Räumen, als bei alleiniger intravenöser Applikation der gleichen Medikamente. Shapiro *et al.* (1975) und Slevin *et al.* (1983) berichten von einer zehnfach höheren Chemotherapeutika-Konzentration im Liquor-Kompartiment bei intrathekaler Chemotherapie im Vergleich zu einer systemischer Chemotherapie. Es ist unklar inwieweit erhöhte Konzentrationen von Medikamenten im Serum oder im Liquor-Kompartiment das Therapie-Ansprechen beeinflussen, jedoch haben möglicherweise *Lymphome tiefer Hirnareale* wegen der höheren zytotoxischen Wirkung nach intrathekaler Medikamenten-Applikation nicht in der Weise eine prognostische Rolle spielen können, wie von Ferreri *et al.* (2003b) bei ausschließlicher intravenöser Anwendung von MTX berichtet. Es ist auch möglich, dass ein besser mit Methotrexat durchflutetes Gewebe durch die direkte Wirkung von Methotrexat in den Liquor-Räumen bei leptomeningealem Befall und bei periventrikulär lokalisierten Lymphomen eine höhere Remissionsrate hat, als ein Gewebe mit geringerer Konzentration. Die Sichtung der Literatur zeigt, dass unterschiedliche Therapie-Ansätze zu unterschiedlichen Therapie-Ergebnissen führen. Naturgemäß hat die durchgeführte Therapie einen Einfluss auf die Prognose des einzelnen Patienten und erschwert einen Vergleich der Therapie-Ergebnisse in unterschiedlichen Studien. Ob jedoch die Unterschiede in den Therapien der Grund für unterschiedliche Therapie-Ergebnisse, beziehungsweise Unterschiede in den Ergebnissen der statistischen Tests sind, kann derzeit nicht entschieden werden.

Die Ergebnisse dieser Analyse haben gezeigt, dass die *Risiko-Faktoren Alter* und *Karnofsky-Index* unabhängige Prädiktoren bei einer PCNSL-Erkrankung sind. In der vorliegenden Analyse kann allerdings ein signifikanter Zusammenhang der drei mutmaßlichen Prädiktoren *Tumor-Lokalisation*, *Liquor-Gesamtprotein-Konzentration* und *LDH-Serum-Konzentration* mit der Prognose des PCNSL nicht bestätigt werden. Aus den Negativ-Ergebnissen bei den Tests dieser Variablen auf den unabhängigen prognostischen Wert (*Tabelle 4 – Tabelle 7*) kann jedoch aufgrund des Stichproben-Umfangs und der Therapie-Unterschiede zwischen dem Bonner Chemotherapie-Protokoll (Pels *et al.*, 2003) und der Chemotherapie von Ferreri *et al.* (2003b)

nicht sicher abgeleitet werden, dass diese *Risiko-Faktoren* keine signifikante prognostische Potenz besitzen.

Die Einteilung in die drei *Risiko-Gruppen* zeigte für drei der vier untersuchten Zielvariablen (*Gesamt-Überleben*, *Zeit bis zum Therapie-Versagen* und *Dauer des Therapie-Ansprechens*) statistisch signifikante Unterschiede (**Diagramm 1 – Diagramm 3**). Der vorgeschlagene *Risiko-Score* von Ferreri *et al.* (2003b) kann daher mit Ausnahme des *Therapie-Ansprechens* (**Tabelle 8**) mit den erbrachten Ergebnissen bestätigt werden. Auch hier ist am ehesten der zu geringe Stichproben-Umfang als Grund für das nicht signifikante Ergebnis der Analyse anzuschuldigen.

Die genaue Betrachtung der Ergebnisse von Studien zu *Risiko-Faktoren* des PCNSL (**Tabelle 9**) macht deutlich, dass selbst bei großen Patienten-Kollektiven außer bei den *Risiko-Faktoren* *Alter* und *klinischer Zustand* nicht von gesicherten *Risiko-Faktoren* gesprochen werden darf. Zu wenige Studien-Ergebnisse lassen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen den Faktoren *Tumor-Lokalisation*, *LDH-Serum-Konzentration* und *Liquor-Protein-Konzentration* erkennen (Ferreri *et al.*, 2003b; Blay *et al.*, 1998). Es ist daher sinnvoll, in weiteren Studien mit größeren Patientengruppen und vergleichbaren Therapie-Strategien gesicherte Hinweise auf den Zusammenhang dieser *Risiko-Faktoren* und der Prognose der PCNSL-Erkrankung zu suchen. Es ist auf der Basis der Ergebnisse der vorliegenden Analyse und vorangegangener Studien dennoch eine gute Risiko-Einschätzung für die Patienten, insbesondere über das *Gesamt-Überleben* vorzunehmen, da einige Studien bereits von einem signifikanten Zusammenhang zwischen den untersuchten *Risiko-Faktoren* und dem *Gesamt-Überleben* berichtet haben und bereits mehrere vergleichbare *Risiko-Scores* für PCNSL und andere Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome bekannt sind (Bessell *et al.*, 2004; Ferreri *et al.*, 2003b; Nola *et al.*, 2004; Solal-Celigny *et al.*, 2004; The international Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, 1993).

7 Zusammenfassung

Primäre ZNS-Lymphome sind ganz überwiegend B-Zell-Lymphome vom diffus-großzelligen Typ, die sich primär und ausschließlich im ZNS manifestieren. In 10 bis 20 % ist außerdem ein okulärer Befall festzustellen. Von primären ZNS-Lymphomen ist nach wie vor nicht bekannt, wie sie entstehen, und warum das Zentrale Nervensystem, welches physiologischerweise frei von lymphatischem Gewebe ist, betroffen ist. In der BRD erkranken 300 bis 400 Patienten pro Jahr neu an einem PCNSL, die Inzidenz hat allerdings in den letzten zwanzig Jahren bei immunsupprimierten und immunkompetenten Patienten stetig zugenommen. Es existiert zur Zeit noch kein allgemein akzeptierter therapeutischer Standard, jedoch gibt es verschiedene Therapie-Ansätze wie Radiotherapie, (Poly-)Chemotherapie oder kombinierte Radio-(Poly-)Chemotherapie, die in aktuellen Studien untersucht werden.

Die vorliegende Analyse untersuchte fünf *Risiko-Faktoren* (*Alter, Karnofsky-Index, Tumor-Lokalisation, LDH-Serum-Konzentration und Liquor-Gesamtprotein-Konzentration*) an einem eigenen Patienten-Kollektiv von 88 Patienten. Mit Hilfe dieser Faktoren wurde ein *Risiko-Score* erstellt und anschließend statistisch analysiert, indem bei jedem Patienten die Anzahl der ungünstigen *Risiko-Faktoren* gezählt wurden. In den drei *Risiko-Gruppen* wurden die Patienten mit null bis einem ungünstigem Faktor (Gruppe G+), zwei bis drei ungünstigen Faktoren (Gruppe G0) und vier bis fünf ungünstigen Faktoren (Gruppe G-) zusammengefasst.

In multivariaten Regressions-Analysen wurde der unabhängige prognostische Wert der einzelnen *Risiko-Faktoren* statistisch untersucht, indem der Einfluss des *Risiko-Faktors* auf das *Gesamt-Überleben, die Zeit bis zum Therapie-Versagen, die Dauer des Therapie-Ansprechens und das Therapie-Ansprechen* analysiert wurde. Es wurden in diesen Analysen zwei *Risiko-Faktoren* mit signifikanten Ergebnissen eindeutig bestätigt (*Alter* und *Karnofsky-Index*). Die weiteren drei *Risiko-Faktoren* hatten keine signifikante prognostische Bedeutung. Die prognostische Bedeutung des *Risiko-Scores* konnte in Log-Rank-Tests mit Ausnahme des *Therapie-Ansprechens* bestätigt werden. Somit konnten zwar nicht alle untersuchten *Risiko-Faktoren* als prognostische Prädiktoren bestätigt werden, es konnte jedoch gezeigt werden, dass der *Risiko-Score* signifikant mit dem *Gesamt-Überleben, der Zeit bis zum Therapie-Versagen und der Dauer des Therapie-Ansprechens* des PCNSL korrelierte. Mit Hilfe des getesteten *Risiko-Scores* war eine gute Risiko-Abschätzung bei PCNSL-Patienten möglich, die in Zukunft eine Risiko-stratifizierte Therapie erlauben könnten.

Literatur

Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 859-863

Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis L. Treatment for Primary CNS Lymphoma: The next Step. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3144-3150

Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, Crump M, Stewart D, Forsyth P, Paleologos N, Correa DD, Anderson ND, Caron D, Zelenetz A, Nimer SD, DeAngelis LM. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent to treat analysis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4151-4156

Alderson L, Fetell MR, Sisti M, Hochberg F, Cohen M, Luis DN. Sentinel lesions of primary CNS lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 102-105

Balmaceda C, Gaynor JJ, Sun M, Gluck JT, DeAngelis LM. Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: recognition significance, and implications. *Ann Neurol* 1995; 38: 202-209

Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossmann SA, Alavi J, New P, Hochberg F, Priet R. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1044-1049

Bessell EM, Graus F, Lopez-Guillermo A, Villa S, Verger E, Petit J, Holland I, Byrne P. CHOD / BVAM regimen plus radiotherapy in patients with primary CNS non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 457-464

Bessell EM, Lopez-Guillermo A, Villa S, Verger E, Nomdedeu B, Petit J, Byrne P, Montserrat E, Graus F. Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary

CNS lymphoma: an analysis of the CHOD / BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. *J Clin Oncol* 2002; 20: 231-236.

Bessell EM, Graus F, Lopez-Guillermo A, Lewis SA, Villa S, Verger E, Petit J. 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: 501-508

Blay JY, Conroy T, Chevreau C, Thyss A, Quesnel N, Eghbali H, Bouabdallah R, Coiffier B, Wagner JP, Le Mevel A, Dramais-Marcel D, Baumelou E, Chauvin F, Biron P. 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: 864-871

Bleyer WA. Neurologic sequelae of methotrexate and ionizing radiation: A new classification. *Cancer Treat Rep* 1981; 65 (Suppl 11): 89-98

Bühl A, Zöfel P. SPSS 11: Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. *München: Pearson Studium*, 2003: 239-241

Caroli E, Acqui M, Ferrante L. Primary cerebral lymphoma: a retrospective study in 22 immunocompetent patients. *Tumori* 2004; 90: 294-298

CBTRUS. Statistical report: Primary brain tumors in the United States, 1992-1997. *Central Brain Tumor Registry of the United States* 2002

Chamberlain MC, Levin VA. Primary central nervous system lymphoma: a role for adjuvant chemotherapy. *J Neurooncol* 1992; 14: 271-275

Chan JK. The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. *Hematol Oncol* 2001; 19: 129-150.

Cher L, Glass J, Harsh GR. Therapy of primary CNS Lymphoma with methotrexate-based chemotherapy and deferred radiotherapy: primary results. *Neurology* 1996; 46: 1757-1759

Coiffier B, Lepage E. Prognosis of aggressive lymphomas: a study of five prognostic models with patients included in the LNH-84 regimen. *Blood* 1989; 74: 558-564

Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose JM, Tilly H, Herbrecht R, Bosly A, Armitage JO. Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. The Groupe d'Etudes des Lymphomes Agressifs. *J Clin Oncol* 1991; 9: 211-219

Corry J, Smith JG, Wirth A, Quong G, Liew KH. Primary central nervous system lymphoma: Age and performance status are more important than treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 615-620

Cowan RA, Jones M, Harris M, Steward WP, Radford JA, Wagstaff J, Deakin DP, Crowther D. Prognostic factors in high and intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 1989; 59: 276-282

Cox DR, Meier P. Regression models and life tables. *J R Stat Assoc* 1972; 34: 187-220

Danieu L, Wong G, Koziner B, Clarkson B. Predictive model for prognosis in advanced diffuse histiocytic lymphoma. *Cancer Res* 1986; 46: 5372-5379

DeAngelis LM, Yahalom J, Heinemann M-H, Cirrincone C, Thaler HT, Krol G. Primary CNS lymphoma: combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Neurology* 1990; 40: 80-86

DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT. Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1992; 10: 635-643

DeAngelis LM. Primary CNS lymphoma: treatment with combined chemotherapy and radiotherapy. *J Neurooncol* 1999; 43: 249-257

DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphomas. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2: 309-318

DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ; Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4643-4648

Diebold J, Weisenburger D, MacLennan KA, Muller-Hermelink HK, Nathwani BN, Harris NL, Anderson JR, Roy P, Armitage JO. Reproducibility and prognostic value of histopathological classifications of malignant lymphomas. Prolegomena for the 1st international classification proposed by WHO. Group of the non-Hodgkin's Malignant Lymphoma Classification Project. *Bull Acad Natl Med* 1998; 182(7): 1537-1548

Dixon DO, Neilan B, Jones SE, Lipschitz DA, Miller TP, Grozea PN, Wilson HE. Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffuse histiocytic lymphoma: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1986; 4:295-305

Engert, A, Wolf J, Diehl V. Treatment of Advanced Hodgkin's Lymphoma: Standard and Experimental Approaches. *Semin Hematol* 1999; 36: 282-289

Feiden W, Bise K, Steude U. Diagnosis of primary cerebral lymphoma with particular reference to CT-guided stereotactic biopsy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990; 417: 21-28

Feiden W, Bise K, Steude U, Pfister HW, Möller AA. The stereotactic biopsy diagnosis of focal intracerebral lesions in AIDS patients. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 228-233.

Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Gubkin A, Tirelli U, Calderoni A, Zucca E, Cortelazzo S, Chassagne C, Tinguel M, Borisch B, Berger F, Ponzoni M, Cavalli F; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Relevance of intraocular involvement in the management of primary central nervous system lymphomas. *Ann Oncol* 2002a; 13: 531-538

Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, Calderoni A, Tirelli U, Pivnik A, Aondio GM, Ferrarese F, Gomez H, Ponzoni M, Borisch B, Berger F, Chassagne C, Iuzzolino P, Carbone A, Weis J, Pedrinis E, Motta T, Jouvet A, Barbui T, Cavalli F, Blay JY. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002b; 58: 1513-1520.

Ferreri AJ, Abrey L, Blay JY, Borisch B, Hochman J, Neuwelt E, Yahalom J, Zucca E, Cavalli F, Armitage J, Batchelor T. 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* 2003a; 12: 2407-2414

Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, Calderoni A, Rossi A, Vavassori V, Conconi A, Devizzi L, Berger F, Ponzoni M, Borisch B, Tinguely M, Cerati M, Milani M, Oriveto E, Sanchez J, Chevreau C, Dell'Oro S, Zucca E, Chavalli F. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003b; 21: 266-272

Ferreri AJ, Guerra E, Regazzi M, Pasini F, Ambrosetti A, Pivnik A, Gubkin A, Calderoni A, Spina M, Brandes A, Ferrarese F, Rogone A, Govi S, Dell'Oro S, Locatelli M, Villa E, Reni M. Area under the curve of methotrexate and creatininine clearance are outcome-determining factors in primary CNS lymphomas. *Br J Cancer* 2004; 90: 353-358

Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1093-1104

Fine HA. Primary central nervous system lymphoma: time to ask the question. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4615-4617

Fisher RI, Hubbard SM, DeVita VT, Berard CW, Wesley R, Cossman J, Young RC. Factors predicting long-term survival in diffuse mixed, histiocytic, or undifferentiated lymphoma. *Blood* 1981; 58: 45-51

Fliessbach K, Urbach H, Helmstaedter C, Pels H, Glasmacher A, Kraus JA, Klockgether T, Schmidt-Wolf I, Schlegel U. Cognitive Performance and Magnetic Resonance Imaging Findings after High-Dose Systemic and Intraventricular Chemotherapy for Primary Central Nervous System Lymphoma. *Arch Neurol* 2003; 60: 563-568

Freilich RJ, Delattre JY, Monjour A. Chemotherapy without radiation therapy as initial treatment for primary CNS lymphoma in older patients. *Neurology* 1996; 46: 435-439

Glass JP, Gruber ML, Cher L, Hochberg FH. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphomas: long-term outcome. *J Neurosurg* 1994; 81: 188-195

Gleissner B, Siehl J, Korfel A, Reinhardt R, Thiel E. CSF evaluation in primary CNS lymphoma patients by PCR of the CDR III igH genes. *Neurology* 2002; 58: 390-396

Guha-Thakurta N, Damek D, Pollack C, Hochberg FH. Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma: response to therapy and quality of life of patients. *J Neurooncol* 1999; 43: 259-268

Harder H, Holtel H, Bromberg JE, Poortmans P, Haaxma-Reiche H, Kluin-Nelemans HC, Menten J, van den Bent MJ. Cognitive status and quality of life after treatment for primary CNS lymphoma. *Neurology* 2004; 62: 544-547

Herrlinger U, Schabet M, Bitzer M, Petersen D, Krauseneck P. Primary central nervous system lymphoma: from clinical presentation to diagnosis. *J Neurooncol* 1999; 43: 219-226

Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, Kortmann RD, Kuker W, Deckert M, Engel C, Schmeck-Lindenau HJ, Mergenthaler HG, Krauseneck P, Benohr C, Meisner C, Wiestler OD, Dichgans J, Kanz L, Bamberg M, Weller M. 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: 247-252.

Herrlinger U, Plasswilm L, Deckert M, Küker W, Thiel E. Primäre ZNS-Lymphome: Diagnostik und Therapie. *Onkologe* 2003; 9: 739-745

Hoskins PJ, NG V, Spinelli JJ, Klimo P, Connors JM. Prognostic variables in patients with diffuse large-cell lymphoma treated with MACOP-B. *J Clin Oncol* 1991; 9: 220-226

Jagannath S, Velasquez WS, Tucker SL, Fuller LM, McLaughlin PW, Manning JT, North LB, Cabanillas FC. Tumor burden assessment and its implication for a prognostic model in advanced diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 859-865

Janssen J, Laatz W. Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows: Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem Version 8 und das Modul exakte Tests; mit 156 Tabellen. *Berlin: Springer*, 1999: 218-224

Jellinger KA, Paulus W. Primary central nervous lymphomas – new pathological developments. *J Neuro-Oncol* 1995; 24: 33-36

Kaplan GL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481

Korfel A, Finke J, Schmidt-Wolf I, Thiel E. 5. report on workshop: Primary CNS lymphoma. *Ann Hematol* 2001; Suppl 3: B20-23

Lai R, Abrey LE, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Treatment-induced leukoencephalopathy in primary CNS lymphoma: a clinical and autopsy study. *Neurology* 2004; 62: 451-456

Maartense E, Le Cessie S, Kluin-Nelemans HC, Kluin PM, Snijder S, Wijermans PW, Noordijk EM. Age-related differences among patients with follicular lymphoma and the importance of prognostic scoring systems: analysis from a population-based non-Hodgkin's lymphoma registry. *Ann Oncol* 2002; 13: 1275-1284

Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1277-1280

Maksymiuk AW, Haines C, Tan LK, Skinnider LF. Age-related prognostic factor analysis in non-Hodgkin's lymphoma. *Can J Oncol* 1996; 6: 435-442

McAllister LD, Doolittle ND, Guastadisegni PE, Kraemer DF, Lacy CA, Crossen JR, Neuwelt EA. Cognitive outcomes and long-term follow-up results after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurgery* 2000; 46:51-60

Mead GM, Bleehen NM, Gregor A, Bullimore J, Shirley D, Rampling RP, Trevor J, Glaser MG, Lantos P, Ironside JW, Moss TH, Brada M, Whaley JB, Stenning SP. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer* 2000; 89: 1359-1370

Michalski JM, Garcia DM, Kase E, Grigsby PW, Simpson JR. Primary central nervous system lymphoma: analysis of prognostic variables and patterns of treatment failure. *Radiology* 1990; 176: 855-860

Montesinos-Rongen M, Kuppers R, Schluter D, Spieker T, Van Roost D, Schaller C, Reifenberger G, Wiestler OD, Deckert-Schlüter M. Primary central nervous system lymphomas are derived from germinal-center B cells and show a preferential usage of the V4-34 gene segment. *Am J Pathol* 1999; 155: 2077-2086

Nelson DF, Martz KL, Bonner H, Nelson JS, Newall J, Kerman HD, Thomson JW, Murray KJ. 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; 23:9-17

Nelson DF. Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *J Neurooncol* 1999; 43: 241-247

Nola M, Pavletic SZ, Weisenburger DD, Smith LM, Bast MA, Vose JM, Armitage JO. Prognostic factors influencing survival in patients with B-cell small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2004; 77: 31-35

O'Neill BP. Neurocognitive outcomes in primary CNS lymphoma (PCNSL). *Neurology* 2004; 62: 532-533

Pels H, Schmidt-Wolf I, Glasmacher A, Schulz H, Engert A, Diehl V, Zellner A, Schackert G, Reichmann H, Kroschinsky F, Vogt-Schaden M, Egerer G, Bode U, Schaller C, Deckert M, Fimmers R, Helmstaedter C, Atasoy A, Klockgether T, Schlegel U. Primary Central Nervous System Lymphoma: Results of a Pilot and Phase II Study of Systemic and Intraventricular Chemotherapy With Deferred Radiotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4489-4495

Pels H, Montesinos-Rongen M, Schaller C, Van Roost D, Schlegel U, Wiestler OD, Deckert M. Clonal evolution as pathogenetic mechanism in relapse of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2004; 63: 167-169

Pirotte B, Levivier M, Goldman S, Brucher J-M, Brotchi J, Hildebrand J. Glucocorticoid-induced long-term remission in primary cerebral lymphoma: case report and review of the literature. *J Neuro-Oncol* 1997; 32: 63-69

Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H, Van't Veer M, Hansen M, Soubeyran P, Taphoorn M, Thomas J, Van den Bent M, Fickers M, Van Imhoff G, Rozewicz C, Teodorovic I, van Glabbeke M; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4483-4488

Reiche W, Deinzer M. Neuroradiologic diagnosis of primary non-Hodgkin's lymphoma of the brain. *Radiologe* 1998; 38: 913-923

Reni M, Ferreri AJ, Garancini MP, Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: Results of a critical review of the literature. *Ann Oncol* 1997; 8: 227-234

Reni M, Ferreri AJ. Therapeutic management of refractory or relapsed primary central nervous system lymphomas. *Ann Hematol* 2001; 80: 113-117

Sandor V, Stark-Vancs V, Pearson D, Nussenblat R, Whitcup SM, Brouwers P, Patronas N, Heiss J, Jaffe E, deSmet M, Kohler D, Simon R, Wittes R. Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3000-3006.

Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *Neurooncol* 1999; 43: 199-201

Schlegel U, Pels H, Oehring R, Blümcke I. Neurologic sequelae of treatment of primary CNS lymphomas. *J Neuro-Oncol* 1999; 43: 277-286

Schlegel U, Schmidt-Wolf I, Deckert M. Primary CNS Lymphoma: clinical presentation, pathological classification, molecular pathogenesis and treatment. *J Neurol Sci* 2000; 181: 1-12

Schlegel U, Pels H, Glasmacher A, Kleinschmidt R, Schmidt-Wolf I, Helmstaedter C, Fließbach K, Deckert M, Van Roost D, Fimmers R, Bode U, Klockgether T. Combined systemic and intraventricular chemotherapy in primary CNS lymphoma: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 118-122

Schultz C, Scott C, Sherman W, Donahue B, Fields J, Murray K, Fisher B, Abrams R, Meis-Kindblom J. Pre-irradiation chemotherapy with cytoxan, adriamycin, vincristine and decaron (CHOD) for primary central nervous system lymphomas. Initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. *J Clin Oncol* 1996; 14: 556-564

Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. *N Engl J Med* 1975; 293: 161-166

Shipp MA, Harrington DP, Klatt MM, Jochelson MS, Pinkus GS, Marshall JL, Rosenthal DS, Skarin AT, Canellos GP. Identification of major prognostic subgroups of patients with large-cell lymphoma treated with m-BACOD or M-BACOD. *Ann Intern Med* 1986 J; 104: 757-765

Shipp MA, Yeap BY, Harrington DP, Klatt MM, Pinkus GS, Jochelson MS, Rosenthal DS, Skarin AT, Canellos GP. The m-BACOD combination chemotherapy regimen in large-cell lymphoma: analysis of the completed trial and comparison with the M-BACOD regimen. *J Clin Oncol* 1990; 8: 84-93

Singh A, Strobos RJ, Singh BM, Rothballer AB, Reddy V, Puljic S, Poon TP. Steroids-induced remission in CNS lymphoma. *Neurology* 1982; 41: 1267-1271

Slevin ML, Pfall EM, Aherne GW, Harvey VJ, Johnston A, Lister TA. Effect of dose and schedule on pharmacokinetics of high-dose cytosine arabinoside in plasma and cerebrospinal fluid. *J Clin Oncol* 1983; 1: 546-551.

Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D, Coiffier B, Conde-Garcia E, Doyen C, Federico M, Fisher RI, Garcia-Conde JF, Guglielmi C, Hagenbeek A, Haioun C, LeBlanc M, Lister AT, Lopez-Guillermo A, McLaughlin P, Milpied N, Morel P, Mounier N, Proctor SJ, Rohatiner A, Smith P, Soubeyran P, Tilly H, Vitolo U, Zinzani PL, Zucca E, Montserrat E. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258-1265

The international Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994

The international Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. Effect of age on the characteristics and clinical behaviour of non-Hodgkin's lymphoma patients. *Blood* 1997; 8: 973-978

Thompsett AR, Ellison DW, Stevenson FK, Zhu D. V(H) gene sequences from primary central nervous system lymphomas indicate derivation from highly mutated germinal center B cells with ongoing mutational activity. *Blood* 1999; 94: 1738-1746

Toutenburg H. Deskriptive Statistik: Eine Einführung mit SPSS für Windows mit Übungsaufgaben und Lösungen. *Berlin: Springer*, 2000: 103-106

Velasquez WS, Jagannath S, Tucker SL, Fuller LM, North LB, Redman JR, Swan F, Hagemester FB, McLaughlin P, Cabanillas F. Risk classification as the basis for clinical staging of diffuse large-cell lymphoma derived from 10-year survival data. *Blood* 1989; 74: 551-557

Weigel R, Senn P, Weis J, Krauss JK. Severe complications after intrathecal methotrexate (MTX) for treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106: 82-87

Anhang

Tabelle 10: Karnofsky-Index/Übersicht

Zustandsbeschreibung	Karnofsky-Index	WHO-Skala
Normalzustand, keine Beschwerden Keine manifeste Erkrankung	100 %	0
Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome	90 %	1
Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome	80 %	
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Selbstversorgung möglich, keine normale Aktivität	70 %	2
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich fremde Hilfe	60 %	
Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht häufig ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig	50 %	3
Patient ist bettlägerig, braucht spezielle Hilfe	40 %	
Patient ist schwer krank, Krankenhauspflege notwendig	30 %	4
Patient ist schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Therapiemaßnahmen notwendig	20 %	
Patient ist morbid und Krankheit schreitet rasch fort	10 %	
Patient ist tot	0 %	5

Abbildung 1: Studiendesign

