

Lymphome des Zentralen Nervensystems -
Ein retrospektiver Vergleich zwischen Primären- und
Sekundären ZNS-Lymphomen

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

Katrin Patrij
aus Ohlau/Polen

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. I. Schmidt-Wolf

2. Gutachter: Professor Dr. H. J. Fischer

Tag der Mündlichen Prüfung: 13.04.2010

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III für Hämatologie und
Onkologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Brossart

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	9
1.1 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)	9
1.2 Primäre ZNS-Lymphome	14
1.2.1 Definition	14
1.2.2 Histopathologie	14
1.2.3 Epidemiologie	14
1.2.4 Lokalisation und neurologische Symptome	15
1.2.5 Diagnostik	16
1.2.6 Therapieansätze	17
1.2.6.1 Ganzhirnbestrahlung	18
1.2.6.2 Kombinierte Strahlen- und Chemotherapie	18
1.2.6.3 Chemotherapie	19
1.2.7 Therapie rezidivierter und progredienter ZNS-Lymphome	20
1.2.8 Prognose	21
1.3 Sekundäre ZNS-Lymphome	22
1.3.1 Definition	22
1.3.2 Pathogenese	22
1.3.3 Epidemiologie	22
1.3.4 Lokalisation und neurologische Symptome	23
1.3.5 Diagnostik	23
1.3.6 Therapieansätze	24
1.3.6.1 Intrathekale Chemotherapie	25
1.3.6.2 Strahlentherapie	26
1.3.7 Risikofaktoren und ZNS-Prophylaxe	26
1.3.8 Prognose	28
1.4 Zielsetzung der Arbeit	28
2 Patientenkollektiv und Methoden	29
2.1 Patientenkollektiv und Beobachtungszeitraum	29
2.1.1 Patientenkollektiv: primäre ZNS-Lymphome (PZNSL)	29
2.1.2 Patientenkollektiv: sekundäre ZNS-Lymphome (SZNSL)	31
2.2 Diagnostik	32
2.3 Therapieverfahren	32
2.3.1 Strahlentherapie	32
2.3.2 Kombinierte Radio-Chemotherapie (Radiotherapie + Temozolomid)	33
2.3.3 Bonner PZNSL-Chemotherapie-Protokoll	33
2.3.4 Intrathekale Tripeltherapie	34
2.3.5 Hochdosis-Chemotherapien	34
2.3.6 GMALL-B-ALL/NHL 2002-Studie	35
2.3.7 CHOP	36
2.4 Therapieansprechen	36

2.5 Methodik der Untersuchung und Strukturierung der Daten	37
2.6 Analyse der anamnestischen Daten	39
2.7 Definitionen	39
2.8 Statistik	40
3 Ergebnisse	41
3.1 Analyse der Patientendaten	41
3.1.1 Epidemiologische Daten	43
3.1.2 Prognosefaktoren (Serum-LDH, Liquorprotein, Karnofsky-Index)	44
3.2 Analyse und Synopsis der Therapiedaten	44
3.2.1 Therapieverläufe der Patienten mit primärem ZNS-Lymphom	48
3.2.2 Therapieverläufe der Patienten mit sekundärem ZNS-Lymphom	50
3.3 Überlebensanalyse	52
3.3.1 Gesamtüberleben PZNSL vs. SZNSL	52
3.3.2 Einflüsse auf das Gesamtüberleben	54
3.3.3 Ereignisfreies Überleben	56
3.3.4 Einflüsse auf die Entstehung eines Rezidivs / Progresses	57
3.3.5 Überleben in Abhängigkeit von der Art des Therapieversagens	58
3.3.6 Rezidivfreies Intervall und Überleben nach Rezidiv	60
3.4 Gesamtprognose	61
3.5 Todesursachen	62
4 Diskussion	63
4.1 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	63
4.2 Primäre ZNS-Lymphome	65
4.2.1 Gesamtüberleben	65
4.2.2 Einflüsse auf das Gesamtüberleben	66
4.3 Sekundäre ZNS-Lymphome	67
4.3.1 Gesamtüberleben und Vergleich mit PZNSL-Kollektiv	69
4.3.2 Einflüsse auf das Gesamtüberleben	71
4.4 Rezidivierende und refraktäre ZNS-Lymphome	72
4.4.1 Einflüsse auf die Entstehung eines Rezidivs / Progresses	73
4.4.2 Therapie und Outcome	74
4.5 Schlussfolgerung und Ausblick	77
5 Zusammenfassung	79
6 Anhang	81
7 Abbildungsverzeichnis	83
8 Tabellenverzeichnis	84
9 Literaturverzeichnis	86
10 Danksagung	98
11 Lebenslauf	99

Abkürzungsverzeichnis

Ara-C	Cytosin- Arabinosid
B-ALL	Akute lymphatische Leukämie der B-Zell-Reihe
BEAM	Chemotherapie mit Carmustine (BCNU), Etoposid, Cytarabinosid, Melphalan
CCNU	Lomustin
CD-20	Cluster of Differentiation / Antigene auf der Zelloberfläche
CHOP	Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon
CR	Complete Remission / Komplette Remission
CYVE	Chemotherapie mit Cytarabin und Etoposid
DepoCyt	intrathekal appliziertes Depot von Ara-C
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Early death / Versterben vor Therapiebeginn
GMALL-B-ALL	Chemotherapie mit Rituximab, Methotrexat, Adriamycin, Cytarabin, Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Ifosfamid, Palifermin
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HWK	Halswirbelkörper
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision
i.th.	intrathekal
i.v.	intravenös
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MTX	Methotrexat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphome
NYHA	New York Heart Association
PCV	Chemotherapie mit Procarbacin, CCNU, Vincristin
PD	Progressive disease / Progressive Tumorerkrankung

PR	Partial Remission / Partielle Remission
PZNSL	Primäres ZNS-Lymphom
SZNSL	Sekundäres ZNS-Lymphom
TTD	Time to death / Therapieversagen bis Tod
TTR	Time to relapse / Erstdiagnose bis Rezidiv
vs	versus
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

Die Non-Hodgkin-Lymphome umfassen eine klinisch, biologisch und pathohistologisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, deren gemeinsames Merkmal die Abstammung von Zellen des lymphatischen Systems ist. Die Erkrankung beruht auf einer malignen Transformation von lymphatischen Zellen unterschiedlicher Reifungs- und Differenzierungsstufen. In erster Linie sind dabei die lymphatischen Organe (Lymphknoten, Milz) betroffen, jedoch können auch extralymphatische Organe durch unmittelbare Tumordinfiltration des benachbarten Gewebes von einem erkrankten Lymphknoten aus befallen sein. In fortgeschrittenen Stadien kann es zudem auf hämatogenen Weg zu einer Infiltration anderer Organe kommen. Die genaue Ätiologie ist für die meisten Lymphome noch nicht geklärt, fest steht aber, dass sowohl virale als auch bakterielle Infektionen eine Rolle in der Entstehung der malignen Lymphome spielen (Coffey et al., 2003).

Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen (Inzidenz) in Deutschland wird auf 10 bis 15 pro 100.000 Personen geschätzt, wobei das Auftreten in den letzten 30 Jahren stetig zugenommen hat (Muller et al., 2005). Männer erkranken dabei geringfügig häufiger als Frauen. Die Non-Hodgkin-Lymphome können in jeder Altersklasse beobachtet werden, jedoch scheinen ältere Patienten über 65 Jahren ein deutlich höheres Risiko für eine Neuerkrankung zu besitzen (Rodriguez-Abreu et al., 2007).

Die **Tabelle 1** zeigt die aktuelle WHO-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Diese teilt die Lymphome nach zytomorphologischen, immunphänotypischen sowie genotypischen Eigenschaften ein.

WHO-Klassifikation	
B-Zell-Neoplasien	T-Zell-Neoplasien
<u>B-Zell-Vorläufer-Neoplasien</u>	<u>T-Zell-Vorläufer-Neoplasien</u>
B-Zell-Vorläufer lymphoblastisches Lymphom	T-Zell-Vorläufer lymphoblastisches Lymphom
<u>Reife (periphere) B-Zell-Neoplasien</u>	<u>Reife (periphere) T-Zell-Neoplasien</u>
B-Zell chronische lymphatische Leukämie	T-Zell chronische lymphozytische Leukämie, polymphozytäre Leukämie
Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom	Leukämie großer granulärer Lymphozyten-T-Zellen
Lymphoplasmazytoides Lymphom	Agressive NK-Zell Leukämie
Mantelzell-Lymphom	Mycosis fungoides/ Sézary Syndrom
Follikuläres Lymphom Follikelzentrums-Lymphom, follikulär, Grad I und II Follikelzentrums-Lymphom, follikulär, Grad III	Peripheres T-Zell Lymphom, nicht spezifiziert (gemischt, mittelgroß- und großzellig)
Follikelzentrums-Lymphom, diffus, kleinzellig	Angioimmunoblastisches Lymphom
Extranodales Marginalzonen B-Zell Lymphom (MALT)	Angiozentrisches Lymphom
Nodales Marginalzonen B-Zell Lymphom	Intestinales T-Zell Lymphom
Marginalzonen-Lymphom der Milz	Adultes T-Zell Lymphom/Leukämie
Haarzell-Leukämie	Adultes T-Zell Lymphom/Leukämie
Plasmozytom / Plasmazell-Myelom	Anaplastisches großzelliges Lymphom, T- und Null-Zell - Typen
Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom	
Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom	
Burkitt-Lymphom	
Hochmalignes B-Zell Lymphom, Burkitt-ähnlich	

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome (WHO, 2001)

Über 85 % der Non-Hodgkin-Lymphome gehören zu der Gruppe der B-Zell-Lymphome (Coffey et al., 2003). Je nachdem welche Zellart betroffen ist, werden verschiedene Lymphomtypen unterschieden, die sich in der Manifestation, dem Verlauf, der therapeutischen Beeinflussbarkeit und der Prognose unterscheiden. Die am häufigsten auftretenden Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zell-Reihe sind mit 31% das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom und mit 22% das folliculäre Lymphom.

Von prognostischer sowie therapeutischer Bedeutung ist zudem die Unterteilung der Lymphome in indolente (niedrigmaligne) und aggressive (hochmaligne) Formen. Zu der indolenten Gruppe gehören ca. 70% aller Non-Hodgkin-Lymphome und das histologische Bild wird von kleinen, reifen Lymphozyten beherrscht (zytisch). Die indolenten Lymphome sind chronische Erkrankungen, die sich durch eine Therapie gut zurückdrängen lassen, jedoch nicht heilbar sind. Zu der aggressiven, hochmalignen Form gehören die restlichen 30% aller Non-Hodgkin-Lymphome, wie z.B. das Burkitt-Lymphom, das diffus großzellige B-Zell-Lymphom oder das Mantelzell-Lymphom. Hier findet man histologisch vor allem große, unreife Zellen (blastisches Zellbild). Die aggressiven Lymphome sind rasch verlaufende Krankheiten, bei denen bereits mit der ersten, meistens sehr intensiven Behandlung eine Heilung erzielt werden soll, da sich sonst die Prognose stark verschlechtert.

Die Symptomatik der Non-Hodgkin-Lymphome ist anfangs unspezifisch. Die Patienten klagen über nicht schmerzhaftes („indolente“) Lymphknotenvergrößerungen, Leistungsminderung, Müdigkeit oder über eine B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust). In der Laboruntersuchung des Blutes finden sich gehäuft sowohl eine Anämie als auch eine Thrombopenie (als Zeichen einer Knochenmarkinfiltration). Die Non-Hodgkin-Lymphome werden wie die Hodgkin-Lymphome entsprechend der Ann-Arbor-Klassifikation in 4 Krankheitsstadien eingeteilt (**Tabelle 2**). Das klinische Stadium gilt als Maß für den Ausbreitungsgrad.

Stadium	Beschreibung
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder einer lymphatischen Struktur (Milz, Waldeyer-Rachenring, Thymus)
II	Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells. Die Zahl der beteiligten Lymphknotenregionen soll in einem Subskript angegeben werden (z. B. II ₂)
III	Befall von Lymphknotenregionen oder lymphatischen Strukturen auf beiden Seiten des Zwerchfells
III₁	Supradiaphragmaler Befall mit Beteiligung von zöliakalen, lienalen und/oder portalen Lymphknoten
III₂	supradiaphragmaler Befall mit Beteiligung von paraaortalen, iliakalen und/oder inguinalen Lymphknoten
III₃	Stadium III mit Befall der Milz
IV	diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extra-lymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall (z. B. Leber, Knochenmark, Lunge, Haut)
A	keine Symptome
B	Fieber > 38 °C bei fehlender Infektion; Nachtschweiß; unerklärter Gewichtsverlust von > 10 % des Körpergewichtes innerhalb der letzten 6 Monate
X	große Tumormassen („bulky disease“) bei mediastinalem Befall > 1/3 des Thoraxdurchmessers maximaler Durchmesser eines Lymphknotenpaketes > 10 cm
E	singulärer extralymphatischer Befall, im Anschluss oder nahe an einer bekannten lymphatischen Struktur

Tabelle 2: Ann-Arbor-Klassifizierung zum Staging von Non-Hodgkin-Lymphomen

Die Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome muss den histologischen Typ, die Ausdehnung, Größe und Lokalisation des Tumorbefalls sowie das Alter und die begleitenden Erkrankungen des Patienten berücksichtigen und dementsprechend gestaltet werden. Indolente Non-Hodgkin-Lymphome werden vorwiegend mit einer Strahlentherapie oder einer konventionellen systemischen Chemotherapie behandelt, wobei für fortgeschrittene NHL niedriger Malignität keine Standardtherapie existiert.

Aggressive NHL, wie das diffus großzellige B-Zell-Lymphom, follikuläre Lymphome oder großzellig anaplastische Lymphome werden in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung mit einheitlichen Therapieschemata behandelt. Als Standardtherapie gilt nach wie vor die Verabreichung von 6-8 Zyklen einer Chemotherapie nach dem CHOP-Schema (**C**yclophosphamid, **H**ydroxydaunomycin (=Doxorubicin), **O**ncovin (=Vincristin) und **P**rednisolon). Dabei konnten Remissionsraten (komplette Remission) von 40-50% und ein 3-Jahresgesamtüberleben von 35-40% erreicht werden (Sonneveld et al., 1995). Jedoch belegen neuere Studien bessere Therapieergebnisse nach einer Kombination des CHOP-Regimes mit dem Antikörper *Rituximab*. Bei *Rituximab* handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der im lymphatischen System CD20-positive B-Zellen ausschaltet. Die Mehrheit der Non-Hodgkin-Lymphome sind B-Zell-Lymphome, die CD-20-Antigene auf ihrer Zelloberfläche besitzen. Coiffier et al., (2002) zeigten in einer Studie eine deutlich höhere Rate der kompletten Remissionen, eine verlängerte rezidivfreie Zeit sowie ein insgesamt verlängertes Überleben bei älteren Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom nach Therapie mit CHOP+Rituximab im Vergleich zu einer Therapie nur mit CHOP.

Derzeit ist *Rituximab* in Europa als Salvagetherapie bei resistenten oder rezidierten niedrig-malignen NHL und für aggressive B-NHL in Kombination mit einer CHOP-Chemotherapie zugelassen.

1.2 Primäre ZNS-Lymphome

1.2.1 Definition

Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL) sind extranodale Non-Hodgkin-Lymphome, die bei Diagnosestellung ausschließlich auf das Gehirnparenchym, die Meningen und / oder das Rückenmark beschränkt sind.

1.2.2 Histopathologie

Schätzungsweise über 95% der Non-Hodgkin-Lymphome, die primär im ZNS lokalisiert sind, sind B-Zell-Lymphome, die nach der WHO-Klassifikation überwiegend den hochmalignen Lymphomen vom diffus großzelligen Typ zugeordnet werden. Bei nur ca. 2% der PZNSL handelt es sich um T-Zell-Lymphome. Ebenfalls äußerst selten finden sich andere Lymphomarten wie das Burkitt-Lymphom oder das Hodgkin-Lymphom als primäre Neoplasien im ZNS (Paulus, 1999). Die PZNSL vom diffus-großzelligen Typ bestehen aus Immunoblasten und Zentroblasten, die eine Prädisposition für Gefäße besitzen und somit zu einer Gruppierung von Tumorzellen entlang der cerebralen Gefäße führen. Zudem können auch reaktive T-Zell-Infiltrate das Zellbild leiten, was die Abgrenzung des PZNSL von einem entzündlichem Geschehen erschweren kann (Batchelor und Loeffler, 2006).

1.2.3 Epidemiologie

Zwischen 1973 und 1984 stieg die Inzidenz der primären ZNS-Lymphome drastisch an. Eby et al. (1988) sprachen von fast einer Verdreifachung der Inzidenz von PZNSL innerhalb der 11 Jahre. Eine wichtige Rolle bei dieser Entwicklung spielte der Anteil der Patienten mit einer primären oder sekundären Immundefizienz. Immunsupprimierte Patienten, z.B. im Rahmen von AIDS, haben ein 3,6-fach erhöhtes Risiko an einem PZNSL zu erkranken als immunkompetente Patienten (Cote, 1996). Jedoch geht seit

der Einführung der aktiven antiretroviralen Therapie die Zahl der HIV-assoziierten PZNSL deutlich zurück. Kadan-Lottick et al. (2002) weisen zum ersten Mal seit 1973 auf eine rückläufige Inzidenz der PZNSL-Neuerkrankungen hin, vor allem bei HIV-positiven Patienten und immunkompetenten Patienten unter 60 Jahren. Nichts desto trotz steigt bei älteren Patienten (über 60 Jahre) die Inzidenz für PZNSL seit Jahren stetig an. Der Grund hierfür ist unklar. Derzeit liegt sie bei etwa 0,46:100 000. Insgesamt repräsentieren die primäre ZNS-Lymphome 3,1% aller intrakraniellen Tumore und 2-3% aller Non-Hodgkin-Lymphome mit einem Häufigkeitsgipfel im 5.-7. Lebensjahrzehnt (Jemal et al., 2006).

1.2.4 Lokalisation und neurologische Symptome

Viele Patienten werden oft schon Monate vor Diagnosestellung eines PZNSL mit neurologischen Ausfällen, Persönlichkeitsveränderungen, hirnorganischem Psychosyndrom oder Hirndruckzeichen auffällig. Das Ausmaß dieser Symptome ist stark an die Größe und vor allem an den Sitz des Tumors gekoppelt. Bei 60% aller Patienten wird bei der Erstdiagnose eine einzelne Läsion nachgewiesen, bei den restlichen 40% zeigt sich das PZNSL im CT gleich multifokal (Herrlinger et al., 1998). Etwa dreiviertel der PZNSL entstehen supratentorial, die meisten in den Großhirnhemisphären (Hochberg, 2007). Andere häufige Manifestationsorte sind die Basalganglien und der Thalamus (16%), das Corpus callosum (14%) und das Kleinhirn (9%) (Kuker et al., 2005). Nur selten findet man PZNSL in tiefer liegenden Gehirnregionen, im Hirnstamm oder im Rückenmark. Obwohl sich die Lymphome bevorzugt in der Nähe von Liquorräumen, wie den Ventrikeln oder der Arachnoidea, entwickeln und mit ihnen in Kontakt stehen, ist ein Befall der Hirnhäute nicht immer zu beobachten (Buhring et al., 2001). Die Hauptsymptome der meisten Patienten mit einem PZNSL bestehen aus Kopfschmerzen und Übelkeit, die auf einen erhöhten Hirndruck zurückzuführen sind, sowie motorische Schwäche, Aphasie und eine Einschränkung der Gedächtnisfunktion (Yang und Yuan, 1996). Eine Augenmitbeteiligung in Form von einem intraoculärem Lymphom ist bei ca. 20% der Patienten mit einem PZNSL zu beobachten. Meistens sind dabei beide Augen betroffen, wobei die Symptome einer Uveitis mit einer deutlichen Visusminderung ähneln.

1.2.5 Diagnostik

Die **Abbildung 1** zeigt schematisch die einzelnen Stufen der Diagnostik bei Verdacht auf ein primäres ZNS-Lymphom.

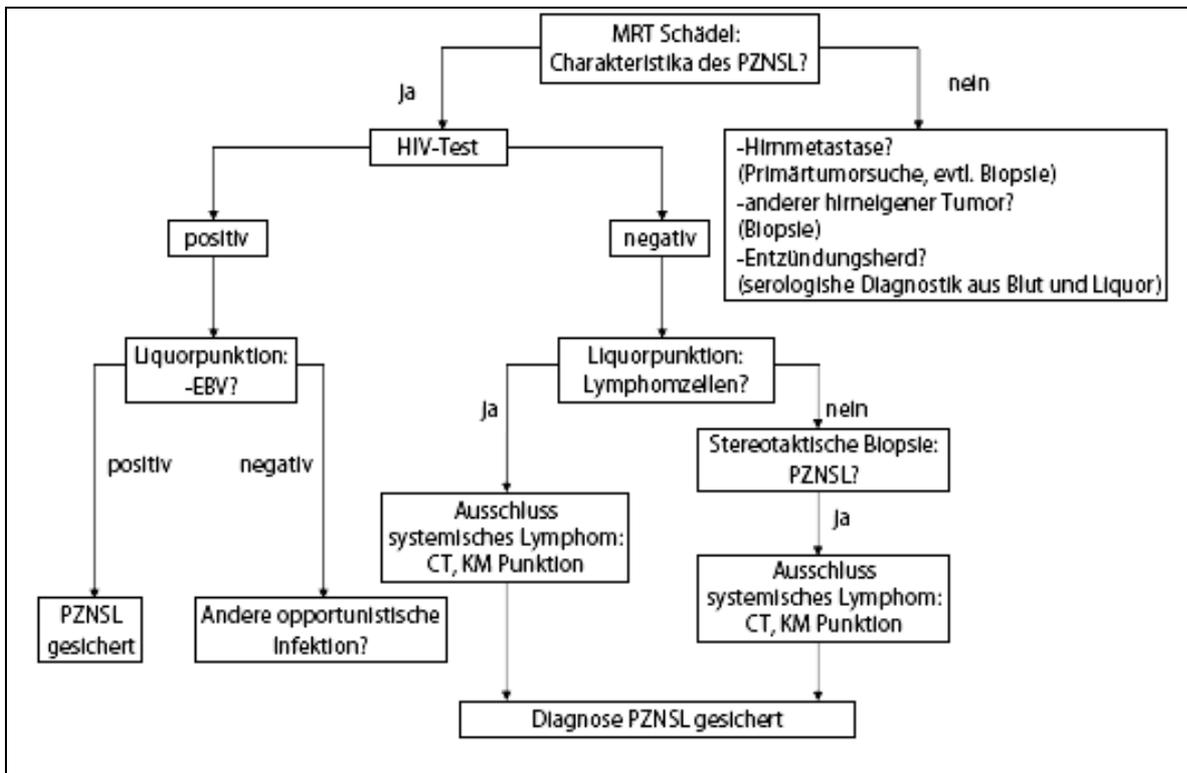


Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf PZNSL (Korfel und Thiel, 2006)

Wie in **Abbildung 1** dargestellt sollte zur Bildgebung vorzugsweise das MRT (Kernspintomographie) eingesetzt werden. Neuroradiologische Charakteristika der PZNSL sind eine intensive, homogene Kontrastmittelaufnahme, eine Lokalisation in der Nähe des Ventrikelsystems, ein mittelgradiges Ödem und die Abwesenheit von Nekrosen. Bei Verdacht auf ein cerebrales Lymphom sollte auch eine Lumbalpunktion mit anschließender zytologischer Untersuchung des Liquor veranlasst werden. In 35% der Fälle können die Tumorzellen (B- und T-Lymphozyten) mittels spezifischer Marker identifiziert werden (Herrlinger et al., 1998). Aber auch die Zellzahl, das Gesamtprotein, das Albumin, die IgG und die Laktat-Konzentration im Liquor sind bei 40-85% der Patienten erhöht (Hayakawa et al., 1994; Herrlinger et al., 1998). Jedoch stellt die

alleinige zytologische Untersuchung keinen diagnostischen Beweis dar. Deshalb ist die stereotaktische Probeentnahme, wie bei anderen Hirntumoren auch, das Mittel der Wahl, um die Verdachtsdiagnose eines PZNSL zu sichern. Vor der Biopsie sollten möglichst keine Steroide verabreicht werden, weil durch den lymphotoxischen Effekt die Tumorzellen vorübergehend sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch verschwinden können und somit eine Diagnosestellung erheblich erschwert wird. Zum Ausschluss einer okulären Beteiligung sollte eine augenärztliche Untersuchung erfolgen, die Hinweise auf Glaskörper- oder subretinale Veränderungen geben kann. Ein Staging mittels CT des Thorax und des Abdomens sollte ebenfalls erfolgen, um sicherzugehen, dass es sich nicht um ein sekundäres ZNS-Lymphom handelt.

1.2.6 Therapieansätze

Derzeit gibt es noch keine kurative Therapie zur Behandlung von primären ZNS-Lymphomen. Es existieren viele Therapieansätze, die in aktuellen Studien untersucht werden. Alle Ansätze versuchen dabei eine möglichst lange Überlebenszeit der Patienten bei gleichzeitig minimaler Neurotoxizität zu erreichen. Diese stellt ein besonderes Problem bei der Therapie der PZNSL dar. Viele der überlebensverlängernden Behandlungsansätze führen zu einer erheblichen Neurotoxizität, vor allem bei älteren Patienten (60 Jahre und älter). Diese Komplikation tritt frühestens 3 Monate nach Therapiebeginn auf und manifestiert sich oft in Form von Gedächtnisverschlechterung, Einschränkung der kognitiven Leistung, Ataxie, Inkontinenz bis hin zur Demenz (Harder et al., 2004; Hoang-Xuan et al., 2004; Weigel et al., 2004). Haben sich diese Spätfolgen der Therapie einmal entwickelt, so können diese kaum noch effektiv therapiert werden und die Patienten versterben häufig an neurotoxischen Begleitkomplikationen.

Da es noch keine Standardtherapie zur Behandlung von PZNSL gibt, kommen folgende adjuvante beziehungsweise palliative Therapiemöglichkeiten in Frage:

1.2.6.1 *Ganzhirnbestrahlung*

Extranodale Non-Hodgkin-Lymphome, die nicht im ZNS lokalisiert sind, sind sehr strahlensensibel. Mit einer Bestrahlung (40 – 50 Gy) kann eine Remissionsrate von bis zu 90% sowie ein deutlich verlängertes Überleben mit nur einem geringen Rezidivrisiko erreicht werden (DeAngelis und Iwamoto, 2006). Im Vergleich dazu haben primäre ZNS-Lymphome ein deutlich schlechteres Outcome nach einer Strahlentherapie. Bis Ende der achtziger Jahre stellte die alleinige Strahlenbehandlung die Standardtherapie des PZNSL dar. Dabei wurde aufgrund des häufig multifokalen Auftretens des Tumors und des infiltrativen Wachstums das gesamte Gehirn bestrahlt. Die Patienten wurden mit einer Dosis zwischen 40 und 60 Gy bestrahlt, wodurch eine sehr hohe Remissionsrate (mehr als 80%) erreicht werden konnte. Jedoch entwickelten viele Patienten in Anschluss an eine alleinige Strahlentherapie frühzeitig ein Rezidiv, so dass die mediane Überlebenszeit nur bei 12-18 Monaten lag (Nelson, 1999). Auch der Versuch, mit einer höheren Strahlendosis bessere Langzeitergebnisse zu erreichen, scheiterte. Die Radiation Therapy Oncology Group untersuchte in ihrer Studie 41 Patienten, die mit einer fraktionierten Ganzhirnstrahlendosis von insgesamt 40 Gy und einem zusätzlichen lokalen Boost von 20 Gy bestrahlt wurden. Das mediane Überleben betrug danach nur 12 Monate und 61% der Patienten entwickelten im Verlauf ein Rezidiv (Nelson et al., 1992). Diese Studie hat gezeigt, dass die Erhöhung der Strahlendosis bei alleiniger Radiation keine besseren Behandlungsergebnisse erzielen kann. Hinzu kommt, dass diese Behandlung zu einer erhöhten Neurotoxizität führt, insbesondere bei Patienten über 60 Jahren (Batchelor et al., 2003). Aus diesen Gründen stellt eine alleinige Strahlenbehandlung vor allem bei älteren Patienten mit einem neu diagnostizierten ZNS-Lymphom keine Standardtherapie mehr dar.

1.2.6.2 *Kombinierte Strahlen- und Chemotherapie*

Frühere Studien kombinierten Chemotherapie-Protokolle, deren Wirksamkeit bei der Behandlung von diffusen, hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen nachgewiesen war (wie z.B. CHOP-Chemotherapie), mit einer Ganzhirnbestrahlung. Schultz et al., 1996

aber berichtet als einer von vielen, dass eine CHOP-Chemotherapie gefolgt von einer Strahlentherapie keine besseren Behandlungsergebnisse erreicht als die alleinige Strahlentherapie. Wahrscheinlich ist dies zum Teil durch eine eingeschränkte Passierbarkeit der Zytostatika durch die Blut-Hirn-Schranke zu erklären (DeAngelis et al., 2002).

Eine retrospektive Analyse von 226 Patienten zeigte deutlich bessere Resultate unter Verwendung von hochdosiertem Methotrexat (MTX) oder Cytosin-Arabinosid (Ara-C) kombiniert mit einer Strahlentherapie im Vergleich zu anderen kombinierten Radiochemotherapien (Blay et al., 1998). Mit systemischen Chemotherapien, die hochdosiert Methotrexat beinhalten ($2-8 \text{ g/m}^2$), und einer anschließenden Schädelbestrahlung konnten in einigen uni- / oligozentrischen Studien mediane Überlebenszeiten von 30-40 Monaten und 5-Jahresüberlebensraten von 22-40% erzielt werden (Blay et al., 1998; DeAngelis et al., 2002; Poortmans et al. 2003). Jedoch stehen diesen Ergebnissen Beobachtungen entgegen, die besagen, dass eine kombinierte Hochdosis-MTX-Radiochemotherapie zu einer erhöhten Rate therapieassoziierter Neurotoxizität führen (Abrey et al., 2000). Das Auftreten dieser Komplikation kann jedoch zumindest teilweise reduziert werden, indem sich die Strahlentherapie der Chemotherapie mit Methotrexat anschließt und nicht umgekehrt (Bleyer, 1981; Geyer et al., 1988).

Nichts desto trotz geht die derzeitigen Studienlage davon aus, dass eine kombinierte Radiochemotherapie basierend auf Hochdosis-MTX die effektivste Primärtherapie für neu diagnostizierte PZNSL ist.

1.2.6.3. *Chemotherapie*

Aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse durch alleinige Schädelbestrahlung und der ernstzunehmenden neurotoxischen Wirkung von kombinierten Radiochemotherapien, konzentrieren sich aktuelle Studien auf die Etablierung einer alleinigen Chemotherapie als Primärtherapie für PZNSL. Diese Therapiemöglichkeit zeigte bereits in mehreren Studien ihre Wirksamkeit und ihre Vorteile, insbesondere bei Patienten über 60 Jahre, die das höchste Risiko für therapieassoziierte Neurotoxizität besitzen (Batchelor und

Loeffler, 2006). Einige Studien zeigen, dass Methotrexat (MTX) und Cytosin-Arabinosid (Ara-C) die wirksamsten Chemotherapeutika zur Therapie des PZNSL sind (DeAngelis, 1999; Ferreri et al., 2003a; Schlegel et al., 1999). Aber auch Procarbazin und Nitrosoharnstoffe wie das Lomustin (CCNU) penetrieren die Blut-Hirn-Schranke, so dass auch diese Zytostatika zur Behandlung von PZNSL eingesetzt werden können (Ferreri et al., 2000). Ferreri et al. (2003a) berichten über radiologisch gesicherte Remissionen der Tumorerkrankung bei 30-100% der Patienten, wenn MTX alleine, in einer Dosis von 8 g/m^2 , oder in Kombination mit anderen potenten Zytostatika appliziert wird. Hochdosiertes Methotrexat ($\geq 1,5 \text{ g/m}^2$ KOF) als alleiniges Zytostatikum wurde in einigen multizentrischen Phase II Studien zur Behandlung von PZNSL verwendet. Dabei konnten bei 52% der Patienten komplette Remissionen (CR), mediane Überlebenszeiten von 55 Monaten und nur wenige Fälle von Neurotoxizität beobachtet werden (Batchelor et al., 2003). Andere Studien zur Wirksamkeit verschiedener Zytostatika als Polychemotherapie zeigen ebenfalls vielversprechende Ergebnisse (Pels et al., 2003). Daraus lässt sich schließen, dass eine alleinige Chemotherapie im Vergleich zu einer kombinierten Radiochemotherapie vergleichbare Ergebnisse unter deutlich besserer Erhaltung der Lebensqualität und der neurokognitiven Fähigkeiten liefert (Hoang-Xuan et al., 2004). Trotzdem ist es immer noch umstritten, ob eine Chemotherapie ausschließlich mit Hochdosis-MTX durchgeführt werden sollte oder ob eine auf MTX basierende Kombinations-Chemotherapie sinnvoll ist. Ebenfalls umstritten ist das Nutzen einer intrathekalen Chemotherapie für Patienten mit einem PZNSL. Ferreri et al. (2002) und Khan et al. (2002) sehen beide jedoch keine Verbesserung der Behandlungsergebnisse durch eine zusätzliche intrathekale Chemotherapie bei Patienten, die systemisch hochdosiert MTX erhalten haben.

1.2.7 Therapie rezidivierter und progredienter ZNS-Lymphome

Ein erneutes Auftreten eines zerebralen Lymphoms (Rezidiv) oder ein Progress des PZNSL unter der Primärtherapie wurde in 35-60% der Fälle beschrieben und geht mit einer schlechten Prognose sowie einer medianen Überlebenszeit von nur 2 Monaten einher (DeAngelis und Iwamoto, 2006). Es gibt derzeit nur sehr wenige Studien, die die

Therapie sowie das Therapieansprechen bei Rezidiv bzw. Progress eines PZNSL untersuchen. Somit existiert derzeit kein standardisiertes Therapiekonzept für die Behandlung dieser Patienten. Reni et al. (1999) zeigten jedoch deutlich, dass Patienten mit einem Rezidiv oder einem Progress der Erkrankung von einem erneuten Therapieansatz signifikant profitieren. Publierte Studien belegen, dass Patienten, bei denen eine auf MTX basierende Hochdosis-Chemotherapie keine Remission erbrachte, gut auf eine Strahlentherapie ansprechen (Nguyen et al., 2005). Patienten, die eine Remission nach Hochdosis-MTX-Chemotherapie erreichten, können bei Auftreten eines Rezidivs erneut erfolgreich mit MTX behandelt werden (Plotkin et al., 2004). Die am vielversprechendsten Ergebnisse bei der Behandlung von PZNSL-Rezidiven liefern jedoch Hochdosis-Chemotherapien mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. Soussain et al., 2001 zeigten in ihrer Pilotstudie eine Remissionsrate von 72% mit einer 3-Jahresüberlebensrate von 64% nach der Behandlung von Rezidiv- bzw. Progresspatienten mit einer Hochdosis-Chemotherapie, die Thiotepa, Busulfan und Cyclophosphamid (TBC-Regime) beinhaltete, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation. Aber auch andere mögliche Therapieoptionen zur Behandlung von Rezidiven bzw. progredienten Erkrankungen wurden in letzter Zeit beschrieben, wie z.B. Chemotherapien mit Temozolomid oder mit Topotecan, intraarterielles Carboplatin oder Chemotherapie-Regimes mit Etoposid, Ifosfamid und hochdosiertem Cytarabin (Arellano-Rodrigo et al., 2003; Fischer et al., 2004; Reni et al., 2004; Tyson et al., 2003). Diese Studien haben alle ähnliche Resultate in Bezug auf die Remissionsrate (26-37%), 1-Jahres-Progressionsfreies Überleben (13-22%) und 1-Jahresgesamtüberlebensrate (25-41%) gezeigt.

1.2.7 Prognose

Die Prognose der PZNSL ist schlechter als die anderer aggressiver extranodaler Lymphome. Prognostisch ungünstig sind multifokale Läsionen, das Vorkommen eines meningealen oder periventrikulären Tumors, Immuninkompetenz, ein Alter über 60 Jahren und ein Karnofski-Wert unter 70% vor Therapiebeginn (Ferreri et al., 2002).

1.3 Sekundäre ZNS-Lymphome

1.3.1 Definition

Bei sekundären ZNS-Lymphomen (SZNSL) handelt es sich um einen im Rahmen der Primärdiagnose, im Verlauf oder im Rezidiv (isoliert oder kombiniert) festgestellten Befall des zentralen Nervensystems durch ein systemisches Non-Hodgkin-Lymphom. Dabei ist eine Mitbeteiligung des Gehirns, des Rückenmarkes oder der Meningen möglich.

1.3.2 Pathogenese

Der Mechanismus der ZNS-Besiedlung durch Lymphomzellen ist nicht geklärt.

Hochman et al., (2001) untersuchten als eine der ersten die möglichen Eintrittspforten der malignen Zellen in das ZNS an einem Mausmodell. Dabei fand er heraus, dass eine retrograde Infiltration des Gehirns über die Hirnnerven sowie eine hämatogene Besiedlung über die Plexus choroidei und über leptomeningeale Gefäße möglich ist. Eine andere Erklärung wäre die Expression bestimmter Adhäsionsmoleküle (z.B. CD 56) in T-Zell-NHL, die mit einer vermehrten ZNS-Infiltration einhergehen (Kern et al., 1992).

1.3.3 Epidemiologie

Ein sekundärer Befall des ZNS stellt eine seltene Komplikation von aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen dar. Die Prävalenz liegt durchschnittlich bei 5% (ohne Burkitt-Lymphome und lymphoblastische Lymphome). Jedoch variiert diese in der Literatur zwischen 3 bis 24%, je nach Histologie und Stadium des systemischen Lymphoms (Hollender et al., 2002). Eine cerebrale Beteiligung kommt bei indolenten Lymphomen („low-grade“) insgesamt sehr selten vor. Die Inzidenz liegt bei etwa 3%, während sie bei aggressiven NHL („high-grade“) zwischen 4-14% angesiedelt ist (Hollender et al., 2002; Montoto und Lister, 2005). In einigen Untergruppen der aggressiven NHL, wie z.B. beim

Burkitt Lymphom oder beim lymphoblastischem Lymphom, wird sogar von einer Inzidenz von bis zu 30% gesprochen (Arkenau et al., 2007).

1.3.4 Lokalisation und neurologische Symptome

Die sekundären ZNS-Lymphome können ebenso wie die PZNSL einzeln oder multipel auftreten. Daher ähneln die Symptome bei sekundärer Manifestation eines oder mehrerer Tumore im ZNS den klinischen Symptomen eines PZNSL. Häufig zeigen die Patienten Bewusstseins- oder Persönlichkeitsstörungen, Hirnnervenausfälle sowie sensorische und/oder motorische Ausfälle. Durch einen erhöhten Hirndruck kann es zusätzlich zu Kopfschmerzen und Übelkeit kommen. Die überwiegende Zahl der SZNSL manifestiert sich als Meningeosis (ca. 80%), die sich in der Bildgebung entweder als solide noduläre Form oder als diffuse Aussaat nicht-adhärenter Zellen im Subarachnoidealraum zeigt. In 40% der Fälle kommt es zu isolierten oder parallelen parenchymatösen Läsionen, die auch in Kombination mit einer Meningeosis neoplastica auftreten können (Haioun et al., 2000; Hollender et al., 2002; van Besien et al., 1998). Doolittle et al. (2008) untersuchten in einer retrospektiven Studie 113 Patienten mit einem isolierten, sekundären ZNS-Befall, d.h. ohne Nachweis eines Lymphoms außerhalb des ZNS. Patienten mit einer Meningeosis wurden von der Studie ausgeschlossen. 50% der Untersuchten hatten bei Diagnosestellung des cerebralen Befalls bereits multiple Herde (>2). Bei dem Großteil der Patienten waren die Tumore in den Großhirnhemisphären lokalisiert. Jedoch zeigten auch 40% der Patienten Läsionen in tiefen Gehirnabschnitten wie Basalganglien, Hirnstamm, Corpus callosum und Kleinhirn.

1.3.5 Diagnostik

Der Goldstandard in der Diagnostik der *Meningeosis neoplastika* ist die Liquorpunktion mit anschließender zytologischer Untersuchung. Der Nachweis von Tumorzellen im Liquorraum führt zur definitiven Diagnose, wobei dies nur in etwa 80% der Fälle gelingt. Deshalb ist es wichtig bei Verdacht auf eine Tumorausaat im Liquorraum eine negative

Liquordiagnostik zu wiederholen. Die Sensitivität der Liquordiagnostik kann jedoch durch neue immunzytochemische Verfahren einschließlich der Durchflusszytometrie und molekulargenetische PCR-Analysen erweitert werden (Hegde et al., 2005). Neben der Liquordiagnostik sollte immer eine zusätzliche neuroradiologische Diagnostik durchgeführt werden. Dabei ist das MRT die Methode der Wahl. Durch Variierung der Sequenzen, der Kontrastauflösung und der Kontrastmittelgabe (Gadolinium) können neben parenchymatösen Läsionen (homogene Kontrastmittelaufnahme und Ödem) auch kleinknötige oder rasenförmige Ausbreitungen von Tumorzellen an den Ventrikelwänden oder im Subarachnoidealraum nachgewiesen werden. Im Falle des Nachweises einer oder mehrerer auffälliger parenchymatöser Bezirke, sollte zur Diagnosesicherung eine stereotaktische Biopsie mit anschließender pathologischer Untersuchung durchgeführt werden (Grier and Batchelor, 2005).

1.3.6 Therapieansätze

Derzeit existiert kein evidenzbasierter Standard zur Therapie sekundärer ZNS-Lymphome. Es gibt kaum große prospektive Studien, die eine bestimmte Therapie und das dazugehörige Therapieansprechen untersuchen. Die konventionelle Chemotherapie und die Strahlenbehandlung dienen lediglich als palliative Therapieansätze und werden bei parenchymatösem ZNS-Befall sowie bei soliden leptomeningealen Herden genauso angewandt wie bei primären ZNS-Lymphomen (Abschnitt 1.2.6.3). Kortikosteroide werden bei SZNSL auch ähnlich wie bei PZNSL vor allem zur symptomatischen Therapie bei intrazerebralen Läsionen mit Begleitödem eingesetzt. Im Falle des Nachweises einer *Meningeosis neoplastica* kommen folgende Therapieansätze in Frage, die auch in Kombination mit einer systemischen Hochdosis-Chemotherapie angewandt werden können:

1.3.6.1 Intrathekale Chemotherapie

Bei Diagnosestellung einer *Meningeosis neoplastica* wird in der Regel eine intrathekale Chemotherapie veranlasst. Mit Ausnahme weniger Zytostatika wie MTX oder Cytarabin (Ara-C) in hoher Dosierung, Nitrosoharnstoffe, Topotecan oder Temozolomid erreichen Zytostatika bei systemischer Applikation keine wirksame Konzentration im Liquorraum. Dadurch sind nur solide leptomeningeale Tumore, die über eine eigene Blutversorgung verfügen, der systemischen Chemotherapie zugänglich, nicht aber nicht-adhärenente Tumorzellen, die keinen direkten Anschluss an die Zirkulation haben. Durch die direkte Applikation der Zytostatika in den Liquorraum können sich diese im gesamten Subarachnoidealraum ausbreiten. So kann eine hohe Zytotoxizität erreicht werden, die mit einer vergleichsweise geringen systemischen Toxizität verbunden ist. Die bei der intrathekalen Chemotherapie eingesetzten Zytostatika sind Methotrexat, Cytarabin und Thiotepa, wobei Thiotepa vor allem bei Meningeosis carcinomatosa eingesetzt wird. Dabei gilt MTX als Mittel der Wahl und wird als Monotherapie initial zweimal in der Woche appliziert. Die Dosierung beträgt 10-12 mg bei intraventrikulärer und 15 mg bei lumbaler Applikation. Zur Prävention systemischer Wirkungen von MTX wird den Patienten oral Folinsäure verabreicht (*Leukovorin rescue*). Bei Therapieversagen mit MTX, stellt Ara-C das Therapeutikum der Wahl für Patienten mit einer Meningeosis neoplastica dar. Dabei kann Ara-C, wie auch MTX, als Monotherapie zweimal die Woche appliziert werden. Zudem steht es auch in Depotform (DepoCyt) für die intrathekale Applikation alle zwei Wochen zur Verfügung. Diese Applikationsform zeigte in einer randomisierten Studie von Glantz et al., (1999a) deutlich bessere Ergebnisse in Bezug auf das Therapieansprechen sowie die Lebensqualität im Vergleich zum zweimal wöchentlich injizierten freien Ara-C. Glantz et al., (1999b) verglichen daraufhin die Wirkung von DepoCyt mit Methotrexat mit dem Resultat, dass beide Zytostatika gleichwertige Behandlungsergebnisse sowohl auf das mediane Überleben als auch auf das Therapieansprechen bezogen lieferten. Jedoch zeigte sich eine verlängerte Zeit bis zum Auftreten einer neurologischen Progression bei dem Einsatz von DepoCyt. Eine Kombination der Zytostatika (Methotrexat und Ara-C) zeigte in einer Pilot-Studie keinerlei Verbesserung der Ergebnisse. Im Gegenteil führte die intrathekale Gabe dieser

Kombination zu einer erhöhten Toxizität, so dass sie nicht indiziert ist (Nakagawa et al., 1992).

Die intrathekale Chemotherapie sollte nach Möglichkeit über ein intraventrikuläres Reservoir (Ommaya-Reservoir) und nicht über wiederholte Lumbalpunktionen erfolgen. Dadurch können lokale Komplikationen an den Punktionsstellen, eine Myelosuppression und andere substanzspezifische unerwünschte Nebenwirkungen systemischer Chemotherapien minimiert werden.

1.3.6.2 Strahlentherapie

Eine ausschließliche Strahlentherapie der *Meningeosis neoplastica* führt in der Regel zu keiner wesentlichen Lebensverlängerung. Sinnvoll ist sie lediglich bei parenchymatösen Herden und bei großflächiger meningealer Beteiligung. Durchgeführt wird die Bestrahlung in Form eines Helmfeldes. Dabei wird das Gehirn unter Einschluss der Lamina cribrosa, der Schädelbasis mit den basalen Zisternen sowie die Halswirbelkörper 1 und 2 bestrahlt. Im Rahmen der Bestrahlung wird eine Gesamtdosis von 30-36 Gy auf 2 Gy- oder 3 Gy- Fraktionen verteilt. Die Strahlentherapie zeigt ebenso wie die intrathekale Chemotherapie in den meisten Fällen eine rasche Clearance des Liquorbefalls bzw. eine Rückbildung der zerebralen Läsionen. Jedoch ist die Remissionsdauer nach alleiniger Strahlentherapie ebenso wie bei den primären ZNS-Lymphomen nur kurz. Weitere Nachteile sind eine systemische Toxizität sowie eine erhöhte Inzidenz der Neurotoxizität (Blay et al., 1998; Magrath et al., 1996). Ein signifikanter Vorteil der Kombination von einer Strahlentherapie im Anschluss an eine intrathekale Chemotherapie oder systemische Chemotherapie konnte nicht gezeigt werden (Bokstein et al., 2002; Magrath et al., 1996).

1.3.7 Risikofaktoren und ZNS-Prophylaxe

Ein sekundäres ZNS-Lymphom stellt eine schwerwiegende Komplikation mit einer sehr schlechten Prognose dar. Das Vorkommen variiert dabei in Abhängigkeit von der

Histologie des Non-Hodgkin-Lymphoms. In bestimmten Untergruppen, wie dem Burkitt-Lymphom oder der lymphoblastischen Leukämie, wird die Prävalenz eines sekundären zerebralen Befalls ohne intravenöse (i.v.) und intrathekale (i.th.) Chemotherapie mit bis zu 30% beschrieben (Arkenau et al., 2007). Bei diesen histologischen Untergruppen ist deshalb eine i.v. bzw. i.th. Prophylaxe mit MTX fester Bestandteil der Primärtherapie (Recht et al., 1988). Eine intrathekale ZNS-Prophylaxe für Patienten mit einem diffusen, großzelligen B-Zell-Lymphom ist dagegen umstritten. Ohne diese Prophylaxe liegt das Risiko ein SZNSL zu entwickeln bei durchschnittlich 5%. Arkenau et al., (2007) zeigte in einer retrospektiven Studie, die ausschließlich Patienten mit einem diffusen, großzelligem B-Zell-Lymphom einschloß, dass diese Untergruppe der NHL von einer intrathekalen ZNS-Prophylaxe mit MTX profitiert. Nur 1,1% der Patienten entwickelten im Verlauf ein zerebrales Rezidiv. Jedoch rechtfertigt die relativ niedrige Inzidenz für sekundäre ZNS-Lymphome (5%) keine intrathekale Prophylaxe für alle Patienten. Diese geht oft mit Komplikationen einher und erhöht das Risiko einer späteren Leukenzephalopathie (Feugier et al., 2004). Multiple retrospektive Studien haben NHL-Patienten nach eventuellen Risikofaktoren in Gruppen unterteilt, um eine Aussage darüber machen zu können, welche Patientengruppen ein erhöhtes Risiko für ein sekundäres ZNS-Lymphom besitzen und demnach von einer ZNS-Prophylaxe profitieren würden. Derzeit gibt es noch keine einheitlichen Richtlinien bezüglich der Risikofaktoren. Einige Autoren beschreiben, dass ein Alter unter 60 Jahren, ein schlechter Performance Score, ein multipler Extranodalbefall, ein erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase-Spiegel sowie spezifische, histologische Untergruppen der NHL mit einem erhöhten Risiko für ein cerebrales Rezidiv einhergehen (Boehme et al., 2007; Hollender, 2002). Ein Befall bestimmter extranodaler Regionen wie des Knochenmarks, der Testes oder der Paranasalsinus werden ebenfalls als Risikofaktoren geschildert (Bos et al., 1998; Hausdorff et al., 1997; Shahab und Doll, 1999). Andere Studien identifizierten aber nur den Befall von > 1 Extranodalstruktur sowie eine erhöhte Serum-Laktatdehydrogenase (LDH) als unabhängige prognostische Faktoren für einen ZNS-Befall (van Besien et al., 1998; Haioun et al., 2000).

1.3.8 Prognose

Die Prognose von isolierten sekundären ZNS-Lymphomen ist sehr schlecht. Trotz Therapie liegt das mediane Überleben durchschnittlich bei nur 2 bis 5 Monaten (Bokstein et al., 2002; Bollen et al., 1997; Haioun et al., 2000). Als eine der häufigsten Todesursachen ist ein Progress der zerebralen Tumorerkrankung zusehen (van Besien et al., 1998).

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Es existiert derzeit weder eine Standardtherapie für die Behandlung von sekundären ZNS-Lymphomen noch eine etablierte, einheitliche Therapie für die Behandlung refraktärer oder rezidivierter ZNS-Lymphome. Beides stellt eine verheerende Komplikation mit einer infausten Prognose für den Patienten dar. In zahlreichen aktuellen Studien wird derzeit versucht, mit unterschiedlichen Therapieansätzen die Überlebensdauer und damit die Prognose der Patienten mit einem ZNS-Lymphom zu verlängern bzw. zu verbessern. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war eine Charakterisierung, eine retrospektive Verlaufsbeobachtung und ein Vergleich von Patienten mit einem primären- und sekundären ZNS-Lymphom, die an der Universitätsklinik Bonn behandelt wurden. Von besonderem Interesse waren dabei die Ermittlung der angewandten Therapieansätze bei sekundärem ZNS-Lymphom sowie des Therapieansprechens und der anschließende Vergleich mit dem PZNSL-Patientenkollektiv. Ebenfalls untersucht wurden mögliche Prognosefaktoren, die das Gesamtüberleben in beiden Patientengruppen (PZNSL und SZNSL) beeinflussen. Zudem stand die Ermittlung der Therapieansätze bei einem Rezidiv oder Progress eines ZNS-Lymphoms sowie das Therapieansprechen auf die jeweilige Therapie im Vordergrund. Dabei war von großer Bedeutung, herauszufinden, welche durchschnittliche Überlebenszeit nach einem Rezidiv zu erwarten ist, ob prognostische Faktoren für das Auftreten eines Rezidivs eruiert sind und welche Therapien das Überleben dieser Patienten verlängern können.

2 Patientenkollektiv und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Beobachtungszeitraum

Die vorliegende Untersuchung basiert auf einer retrospektiven Analyse von Patientenunterlagen der Medizinischen Klinik I, Abteilung für Neurologie und der Medizinischen Klinik und Poliklinik III für Hämatologie und Onkologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Das Studienkollektiv umfasste insgesamt zwei Patientengruppen, die in dieser Arbeit miteinander verglichen werden.

2.1.1 Patientenkollektiv: primäre ZNS-Lymphome (PZNSL)

In die vorliegende Studie wurden alle Patienten mit einem primären ZNS-Lymphom einbezogen, die in den Jahren 1995 bis 2007 in der Universitätsklinik Bonn betreut und in eine Phase I/II-Studie zur Behandlung primär zerebraler Lymphome bei immunkompetenten Patienten eingeschlossen wurden. Die Patientendaten wurden aus einer PZNSL-Datenbank ermittelt, die parallel zu der Phase I/II-Studie anhand aller in diese Studie integrierten Patienten erstellt wurde. Diese Datenbank enthielt 158 PZNSL-Patienten, die in den Zentren Bochum, Bonn, Dresden, Heidelberg, Köln, Kiel und Regensburg in der Studie zur Behandlung primär zerebraler Lymphome bei immunkompetenten Patienten erfasst wurden und mit der PZNSL-Chemotherapie nach dem Bonner Protokoll therapiert wurden. Daraus konnten insgesamt 70 Patienten evaluiert werden, die in der Universitätsklinik Bonn betreut und über einen medianen Zeitraum von 11 Monaten nachbeobachtet wurden.

Phase/II-Studie zur Wirksamkeit der Chemotherapie nach dem Bonner Protokoll (Pels et al., 2003)

Einschlusskriterium dieser Studie war ein Alter zwischen 18 und 75 Jahren bei immunkompetenten Patienten mit der Erstdiagnose eines primären ZNS-Lymphoms. Als Ausschlusskriterien galten schwere Erkrankungen, die eine Verabreichung von Chemotherapeutika nicht erlaubten. Dazu zählten eine eingeschränkte Nierenfunktion mit Serum-Kreatininwerten über 2mg/dl und einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min, Lebererkrankungen mit Bilirubinwerten über 3 mg/dl oder entzündlichen bzw. chronischen Prozessen wie Hepatitis A, Hepatitis B oder Hepatitis C, Herzrhythmusstörungen (Grad Lown II B – IV) und eine dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA III – IV). Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit schweren endogenen Psychosen oder Persönlichkeitsstörungen (keine Gewährleistung der Kooperation möglich), HIV-infizierte Patienten, Patienten mit anderen schweren Infektionen sowie schwangere und stillende Patientinnen. Auch Patienten mit einer gleichzeitigen oder vorausgegangenen anderen malignen Erkrankung während der letzten 5 Jahre (mit Ausnahme eines behandelten Basalzellkarzinom oder eines Zervixkarzinoms in situ) wurden nicht integriert.

2.1.2 Patientenkollektiv: sekundäre ZNS-Lymphome (SZNSL)

Die Evaluierung der Patienten mit der Diagnose eines sekundären ZNS-Lymphoms erfolgte aus den Patientenakten aller, zwischen Januar 2005 und Juni 2007 an der Medizinischen Klinik und Poliklinik III für Hämatologie und Onkologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn stationär aufgenommenen Patienten mit einer der folgenden Diagnosen (bzw. mit folgender ICD-10 Verschlüsselung):

- Hodgkin-Krankheit (Lymphogranulomatose) (C81)
- Follikuläres (noduläres) Non-Hodgkin-Lymphom (C 82)
- Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom (C83)
- Periphere und kutane T-Zell-Lymphome (C84)
- Sonstige nicht nähere bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms (C85)
- Lymphatische Leukämie (C91)

Unter diesen Patienten (n=915) konnten 10 Patienten (1%) mit einem gesicherten sekundären ZNS-Lymphom ermittelt werden. Die Zeit zwischen der Erstdiagnose eines NHL und dem cerebralen Rezidiv umfasste eine Spannweite von 1 – 66 Monaten (Median: 7,5 Monate). Die mediane Nachbeobachtungszeit der SZNSL-Patienten betrug 12 Monate.

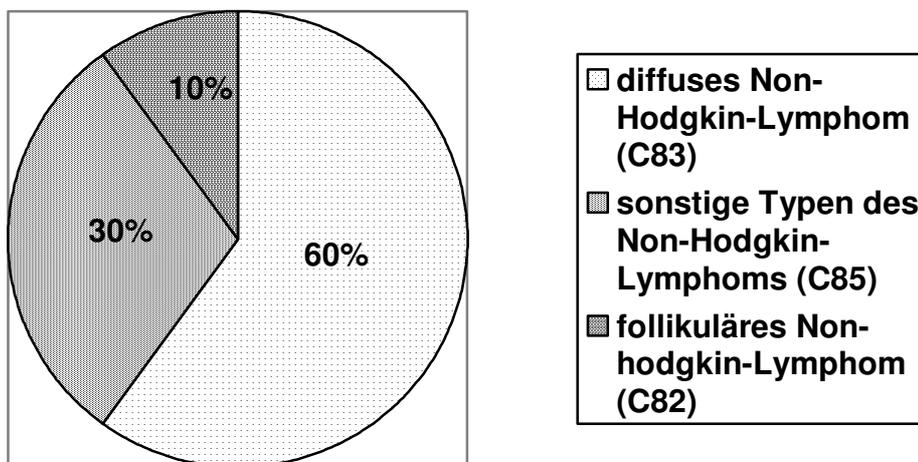


Abbildung 2: Verteilung der SZNSL in Abhängigkeit von der Erstdiagnose

2.2 Diagnostik

Zur Diagnosestellung bzw. Bestätigung der Verdachtsdiagnose PZNSL oder SZNSL wurde bei allen in dem Studienkollektiv erfassten Patienten (n=80) eines der folgenden Diagnostikverfahren eingesetzt:

- Kernspintomographie mit und ohne Kontrastmittel
- Stereotaktische Biopsie vor Steroidgabe
- Liquorzytologie

Die einzelnen Befunde der Pathologie, Zytologie und Radiologie konnten bei den Patienten mit einem PZNSL aus Vermerkungen in der PZNSL-Datenbank entnommen werden. Bei Patienten mit einem SZNSL dagegen waren die Befundnachweise in den archivierten Patientenakten festgehalten.

2.3 Therapieverfahren

Folgende Therapieverfahren kamen bei den Patienten des vorliegenden Studienkollektivs im Verlauf der Erkrankung zum Einsatz:

2.3.1 Strahlentherapie

Der Ablauf der Strahlentherapie erfolgt in 4 Schritten:

- Planung
- Simulation
- Ersteinstellung
- Bestrahlung

Die Bestrahlung erfolgt als Ganzschädelbestrahlung in Form von seitlich opponierenden Stehfeldern bis einschließlich HWK 2. Die Gesamtdosis richtet sich nach dem Ausmaß des Lymphoms und einer evtl. vorangegangenen Chemotherapie. Bei ZNS-Lymphomen wird das gesamte Gehirn bis zu 40 Gy und lokal bis 50 Gy bestrahlt. Große Lymphome machen ggf. eine Ganzschädelbestrahlung mit > 40 Gy notwendig. Diese Gesamtdosen werden in einheitliche Einzeldosen von 2 Gy fraktioniert und an 5 Tagen in der Woche ausgeführt, wodurch sich eine Therapiedauer von 4 bis 5 Wochen ergibt.

2.3.2 Kombinierte Radio-Chemotherapie (Radiotherapie + Temozolomid)

Die kombinierte Radio-Chemotherapie setzt sich aus einer Bestrahlung (siehe 2.3.1), deren Gesamtdosis auf 6 Wochen verteilt wird, und Temozolomid, das zusätzlich zur Bestrahlung täglich in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) verabreicht wird, zusammen. Danach folgt eine Temozolomid-Monotherapie mit insgesamt 6 Zyklen. Die tägliche Dosis beträgt hierbei 150-200 mg/m² KOF, fünf Tage lang, alle 28 Tage.

2.3.3 Bonner PZNSL-Chemotherapie-Protokoll

Bei der Chemotherapie nach dem Bonner Protokoll handelt es sich um eine alleinige Polychemotherapie, bei der für unterschiedliche Altersgruppen zwei Therapie-Schemata vorgesehen sind (**Tabelle 17 / Anhang**):

1. Patienten unter 60 Jahren erhalten eine Chemotherapie über 6 Zyklen analog dem Bonner Protokoll. In jedem Therapiezyklus erfolgt zusätzlich am 2.Tag eine intrathekale Chemotherapie mit lipophilisiertem Cytarabin 50 mg über eine lumbale Instillation in den Liquorraum.
2. Patienten ab dem 60. Lebensjahr erhalten ebenfalls eine Chemotherapie über 6 Zyklen, jedoch eines „modifizierten Bonner Protokolls“. Die intrathekale Chemotherapie mit lipophilisiertem Cytarabin 50 mg erfolgt wie bei unter 60-

Jährigen ebenfalls am 2. Tag jedes Therapiezyklus. Die Patienten ab dem 60. Lebensjahr mit einer CR oder PR nach dieser Therapie erhalten zusätzlich eine an die Knochenmarkverträglichkeit angepasste orale Therapie mit Procarbazin über 2 Jahre.

Die in der Polychemotherapie nach dem Bonner Protokoll verwendeten Zytostatika sind

- Methotrexat (MTX)
- Cytarabin
- Vincristin / Vindesin
- Ifosfamid
- Cyclophosphamid
- Procarbazin

Die Chemotherapie nach dem „modifizierten Bonner Protokoll“ wird genau wie bei dessen nicht-modifizierter Form in 6 Zyklen verabreicht, jedoch mit einer reduzierten Dosis bestimmter Zytostatika.

2.3.4 Intrathekale Tripeltherapie

Die intrathekale Tripeltherapie besteht aus Dexamethason, Methotrexat und Cytarabin. Diese Therapie wird vor allem bei initialem Befall des Liquors alle zwei Tage bis zur Zellfreiheit des Liquors verabreicht und anschließend als Sekundärprophylaxe weitergeführt.

2.3.5 Hochdosis-Chemotherapien

Hochdosis-Chemotherapien bestehen aus einer in hoher Dosierung verabreichten Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation. Der Ablauf dieser Chemotherapien läuft wie folgt ab:

Mobilisierung von Stammzellen aus dem Knochenmark oder dem Blut → Stammzellapharese → Hochdosischemotherapie → durch die Zytostatika kommt es zu einer Zerstörung der blutbildenden Zellen des Knochenmarks → Infusion mit Stammzellrückgabe → Regeneration des Blutbildes nach 10-15 Tagen (*Engraftment*).

Zytostatika der Hochdosis-BEAM-Chemotherapie:

- Carmustine (BCNU)
- Etoposid
- Cytarabinosid
- Melphalan

Zytostatika der Hochdosis-CYVE-Chemotherapie:

- Cytarabin (Ara-C)
- Etoposid

2.3.6 GMALL-B-ALL/NHL 2002-Studie

Bei der GMALL-B-ALL/NHL2002-Studie handelt es sich um eine multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die Therapie der B-ALL und der hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphome bei Erwachsenen (ab 15 Jahre). Die Therapiedauer (Anzahl der Zyklen) richtet sich nach Altersgruppen, Stadien und Therapieansprechen. Vorgesehen sind aber 6 Zyklen Polychemotherapie gefolgt von 2 Zyklen Rituximab (anti-CD20) als Monotherapie, um eine Gesamtzahl von 8 Gaben anti-CD20 zu erreichen.

Zytostatika des GMALL-B-ALL/NHL 2002-Protokolls:

- Rituximab
- Methotrexat
- Adriamycin
- Cytarabin
- Cyclophosphamid
- Etoposid

- Vincristin / Vindesin
- Ifosfamid
- Palifermin

2.3.7 CHOP

Die CHOP-Chemotherapie wird seit den 70er Jahren zur Behandlung von aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen eingesetzt. Auch heute noch gilt sie als der Goldstandard unter den Therapiemöglichkeiten.

Zytostatika der CHOP-Chemotherapie:

- Cyclophosphamid
- Doxorubicin
- Vincristin
- Prednisolon

2.4 Therapieansprechen

Der Effekt der Therapie wurde in Anlehnung an die Kriterien von Mac Donald et al. (1990) beurteilt:

Komplette Remission (CR): Rückbildung aller tumorverdächtigen Regionen im MRT, insbesondere der kontrastmittelaufnehmenden Bezirke im Gadolinium-verstärkten T1-gewichteten Bild

Partielle Remission (PR): mindestens 50%ige Rückbildung aller tumorverdächtigen Areale bzw. aller kontrastmittelaufnehmenden Läsionen im Vergleich zum Ausgangsbefund vor Therapiebeginn

Progression (PD): Volumenzunahme einer soliden Raumforderung oder der kontrastmittelaufnehmenden Läsionen im MRT um mindestens 25% im Vergleich zum Ausgangsbefund vor Therapiebeginn oder Auftreten neuer Läsionen

Stabilität (SD): Rückbildung einer soliden Raumforderung bzw. aller kontrastmittelaufnehmenden Areale im MRT um weniger als 50% oder Volumenzunahme dieser Bezirke um weniger als 25%

Ebenfalls als progrediente Tumorerkrankung (PD) wurde eine Verschlechterung des klinischen Befundes gewertet (Progredienz der neurologischen Symptomatik bei nach radiologischen Kriterien stabilem Verlauf).

2.5 Methodik der Untersuchung und Strukturierung der Daten

Zur Datenerfassung (epidemiologische Patientendaten, Behandlungsmodalitäten, Ansprechen auf die Therapie und weiterer Krankheitsverlauf) wurde ein strukturierter Fragebogen entwickelt (**Tabelle 3**).

Patientendaten
Name:
Geburtsdatum:
Geschlecht:
Hausarzt:
Daten zu PZNSL/SZNSL
Datum der Diagnosesicherung:
Alter bei Diagnosestellung:
LDH vor Therapiebeginn:
Liquorprotein-Konzentration:
Karnofski-Index:
Bei SZNSL: Daten zur Erstdiagnose (systemisches NHL)
Erstdiagnose:
ICD-10:
Datum:
Alter:
Therapie:
Behandlungsdaten (PZNSL/SZNSL)
Datum Therapiebeginn:
Datum Therapieende:
Therapie:
Therapieabbruch:
Therapieansprechen:
Krankheitsverlauf
Rezidiv:
Lokalisation des Rezidives:
Datum Rezidivnachweis:
Alter bei Rezidiv:
Therapie bei Rezidiv:
Therapieansprechen:
Tumorprogression:
Datum des PD-Nachweises:
Therapie bei PD:
Therapieansprechen:
Verstorben:
Datum:
Todesursache:

Tabelle 3: Fragebogen PZNSL / SZNSL

2.6 Analyse der anamnestischen Daten

Die Analyse der Daten erfolgte retrospektiv einerseits aus der PZNSL-Datenbank, andererseits bei SZNSL aus den Krankenakten der Patienten, welche die gesamten Daten der Diagnostik, der Therapie und der Nachuntersuchungen enthielten. Sämtliche 80 Patienten konnten anhand der erfassten Daten ausgewertet werden. Bei einigen Patienten waren mittels Aktenrecherche wichtige Informationen nicht abschließend zu klären, so dass die Details anhand des ausgearbeiteten Fragebogens (**Tabelle 3**) fernmündlich bei den weiterbehandelnden Ärzten erfragt wurden. Der Schwerpunkt war dabei die Erfassung des Zeitpunktes evtl. aufgetretener Rezidive bzw. Progression der Erkrankung sowie die Feststellung der Überlebenszeit der Erkrankten.

2.7 Definitionen

Initialtherapie: Als Initialtherapie wurde die Therapie des systemischen Non-Hodgkin-Lymphoms bezeichnet (bei Patienten mit einem SZNSL).

Primärtherapie: Unter der Primärtherapie wurden die verschiedenen Behandlungsansätze bei cerebraler Manifestation eines Tumors verstanden (Therapie bei PZNSL- oder SZNSL-Diagnose).

Gesamtüberleben: Das Gesamtüberleben wurde definiert als Zeitraum zwischen histologischer/radiologischer Diagnosestellung bis zum Datum des Versterbens des Patienten bzw. dem Datum der letzten Beobachtung des Überlebens („letzter Kontakt“).

Rezidiv: Als Tumorrezidiv wird das Neuauftreten kontrastmittelaufnehmender Läsionen im MRT und / oder der Nachweis von Tumorzellen im Liquor nach vorangegangener kompletter oder partieller Remission.

Ereignisfreies Überleben: Das ereignisfreie Überleben beschreibt das Zeitintervall zwischen dem Datum der Erstdiagnose eines PZNSL bzw. eines SZNSL bis zum Eintreffen eines Ereignisses. Als Ereignis wurde dabei ein Rezidiv, eine Tumorprogression oder der Eintritt des Todes angesehen.

Therapieversagen: Ein Therapieversagen lag bei Auftreten einer Tumorprogression, einem Therapieabbruch, einem Versterben des Patienten oder bei Auftreten eines Rezidivs vor.

„Time to death“ (TTD): Die TTD umfasst die Überlebenszeit nach Therapieversagen.

Rezidivfreies Intervall (TTR): Das rezidivfreie Intervall wird bei Patienten mit einer CR im Anschluss an die Primärtherapie bestimmt und setzt sich zusammen aus der Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose eines PZNSL bzw. SZNSL bis zum Eintreten eines Rezidivs.

2.8 Statistik

Zur Auswertung der Patienten- und Behandlungsdaten wurde ein standardisiertes Auswertungsschema mit dem Statistik- und Analyseprogramm SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) entworfen. Zur Ermittlung von Summen, Mittelwerten, Median-Werten und Standardabweichungen wurden deskriptive statistische Verfahren verwendet. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse konnten Überlebenswahrscheinlichkeiten für die beiden Patientenkollektive berechnet und graphisch dargestellt werden. Eventuelle Signifikanzen zwischen den Überlebensanalysen wurden anhand des Log-rank-Tests ermittelt. Die Cox-Regressionsanalyse wurde zur Überprüfung bzw. Berechnung einer Signifikanz zwischen möglichen Prognosefaktoren und dem Gesamtüberleben benutzt. Eine statistische Signifikanz wurde ab einem p-Wert von $<0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Analyse der Patientendaten

Die folgenden Ergebnisse wurden anhand der Daten aller 70 Patienten mit einem primären ZNS-Lymphom und 10 Patienten mit einem sekundärem ZNS-Lymphom erhoben, die in den Jahren 1995 bis 2007 an der Universitätsklinik Bonn betreut wurden.

Die wichtigsten Patienten- und Therapiedaten für das Gesamtkollektiv sind in der **Tabelle 4** dargestellt.

Variable	Anzahl der Patienten mit PZNSL (n=70)	Prozentual	Anzahl der Patienten mit SZNSL (n=10)	Prozentual
Alter				
Median	62 Jahre		63 Jahre	
Mittelwert	59 Jahre		64 Jahre	
Standardabweichung	12 Jahre		6 Jahre	
Spannweite	27 – 76 Jahre		55 – 77 Jahre	
Alter < 60 Jahre	28	40 %	1	10 %
Alter ≥ 60 Jahre	42	60 %	9	90 %
Gesamt	70	100 %	10	100 %
Geschlecht				
Männlich	39	56 %	9	90 %
Weiblich	31	44 %	1	10 %
Gesamt	70	100 %	10	100 %
Serum LDH (U/l)				
Median	220		339	
Mittelwert	225		386	
Standardabweichung	61		281	
Spannweite	118 – 397		178 – 1099	
≤ 240 U/l	37	53 %	3	30 %
> 240 U/l	18	26 %	6	60 %
Daten fehlen	15	21 %	1	10 %
Gesamt	70	100 %	10	100 %

Variable	Anzahl der Patienten mit PZNSL (n=70)	Prozentual	Anzahl der Patienten mit SZNSL (n=10)	Prozentual
Liquorprotein (mg/dl)				
Median	55		58	
Mittelwert	71		65	
Standardabweichung	56		25	
Spannweite	10 – 227		44 – 115	
≤ 50 mg/dl	24	34 %	4	40 %
> 50 mg/dl	31	44 %	4	40 %
Daten fehlen	15	21 %	2	20 %
Gesamt	70	100 %	10	100 %
Karnofsky-Index (%)				
Median	70		62	
Mittelwert	63		60	
Standardabweichung	17		24	
Spannweite	20 – 100		20 – 100	
≥ 70 %	28	40 %	4	40 %
< 70 %	25	36 %	5	50 %
Daten fehlen	17	24 %	1	10 %
Gesamt	70	100 %	10	100 %
Therapie				
Komplett	43	61 %	8	80 %
Nicht komplett	27	39 %	2	20 %
Gesamt	70	100 %	10	100 %
Rezidiv nach CR oder PR				
ja	24	34 %	2	20 %
Nein	19	27 %	3	30 %
Keine CR oder PR	27	41 %	5	50 %
Gesamt	70	100 %	10	100 %
Response				
Komplette Remission	33 / 58	57 %	4 / 9	44 %
Partielle Remission	10 / 58	17 %	2 / 9	11 %
Progress	15 / 58	26 %	3 / 9	44 %
Gesamt	58	100 %	9	100 %
Early death	9 / 70	13 %	1 / 10	10 %
Therapieabbruch	2 / 70	3 %	0 / 10	0 %
Daten fehlen	1 / 70	1 %	0 / 10	0 %

Tabelle 4: Patientencharakteristika

3.1.1 Epidemiologische Daten

Von den 70 Patienten mit der Diagnose eines primären ZNS-Lymphoms waren 56% männlich. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren 42 der 70 Patienten (60%) 60 Jahre oder älter. Die Patienten zwischen 60 und 69 Jahren machten dabei 43 % aller Patienten aus (**Abbildung 2**). Das mittlere Alter betrug 59 Jahre bei einem Median von 62 Jahren. Der jüngste Patient war bei Diagnosestellung 27 Jahre, der älteste Patient 76 Jahre alt (**Tabelle 4**).

Unter den Patienten mit der Diagnose eines sekundären ZNS-Lymphoms waren 90 % der Patienten männlich. Das mittlere Alter betrug 64 Jahre mit einer Spannweite von 55 – 77 Jahren und einem Median von 63 Jahren (**Tabelle 4**). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren 90 % der Patienten 60 Jahre oder älter, wobei die Altersgruppe der 60 – 69-jährigen 80 % der untersuchten Personen darstellt (**Abbildung 3**).

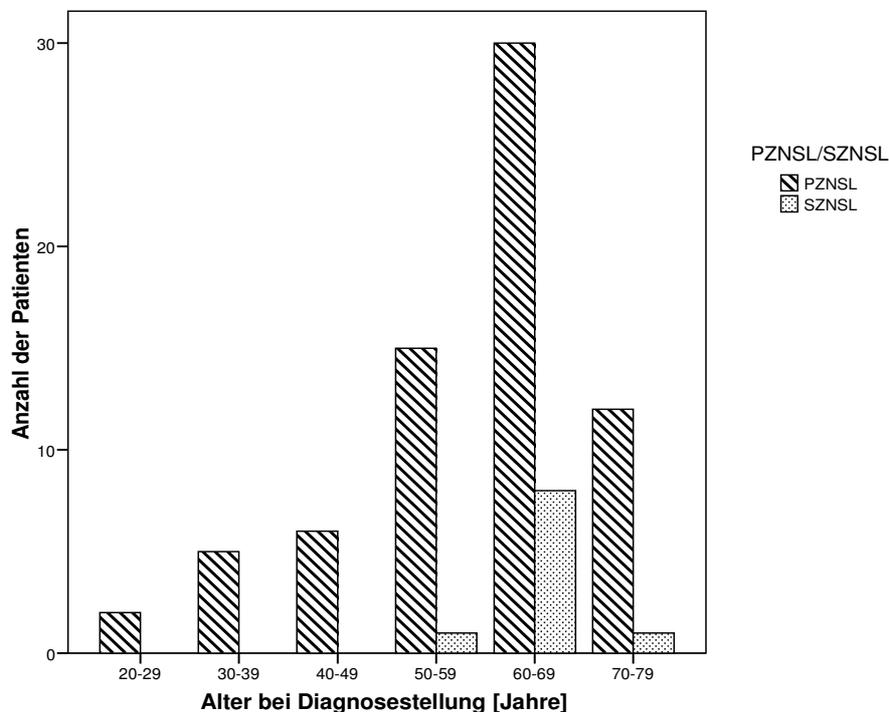


Abbildung 3: Altersverteilung bei Diagnosestellung eines ZNS-Lymphoms

3.1.2 Prognosefaktoren (Serum-LDH, Liquorprotein, Karnofsky-Index)

In dem untersuchten Patientenkollektiv mit einem PZNSL zeigte sich vor Therapiebeginn bei 26% der Personen ein erhöhter Laktat-Dehydrogenase-Spiegel im Serum (>240 U/l). Der Mittelwert lag dabei für das ganze Kollektiv bei 225 U/l lag mit einer Spannweite von 118 – 397 U/l. In der Gruppe der Patienten mit einem SZNSL wurde dagegen bei 60% ein erhöhter Laktat-Dehydrogenase-Spiegel im Serum gemessen (Mittelwert 386 U/l), wobei der höchste Wert 1099 U/l betrug (**Tabelle 4**). Erhöhte Gesamtprotein-Konzentrationen im Liquor (>50 mg/dl) fanden sich bei 44% der PZNSL - Patienten, mit einer Spannweite von 10 – 227 mg/dl und einem Mittelwert von 71 mg/dl. Ähnlich verhielt es sich in dem Patientenkollektiv mit einem SZNSL. 40% der Untersuchten wiesen eine erhöhte Gesamtprotein-Konzentrationen im Liquor auf, mit einem Mittelwert von 65 mg/dl (Spannweite 44 – 115 mg/dl). Der Karnofsky-Index, eine in der Onkologie gebräuchliche Klassifikation zur Festlegung des Leistungsindex eines Patienten (**Tabelle 16 / Anhang**), wurde ebenfalls bei allen Patienten als möglicher Prognosefaktor ermittelt. Das PZNSL-Kollektiv zeigte dabei in 36% der Fälle vor Therapiebeginn einen Karnofsky-Index, der kleiner als 70% war. Bei der Gruppe der SZNSL-Patienten traf das auf 50% der Fälle zu.

3.2 Analyse und Synopsis der Therapiedaten

Die einzelnen Therapiewege der in der Analyse untersuchten 80 Patienten sind in den **Abbildungen 4, 5 und 6** dargestellt.

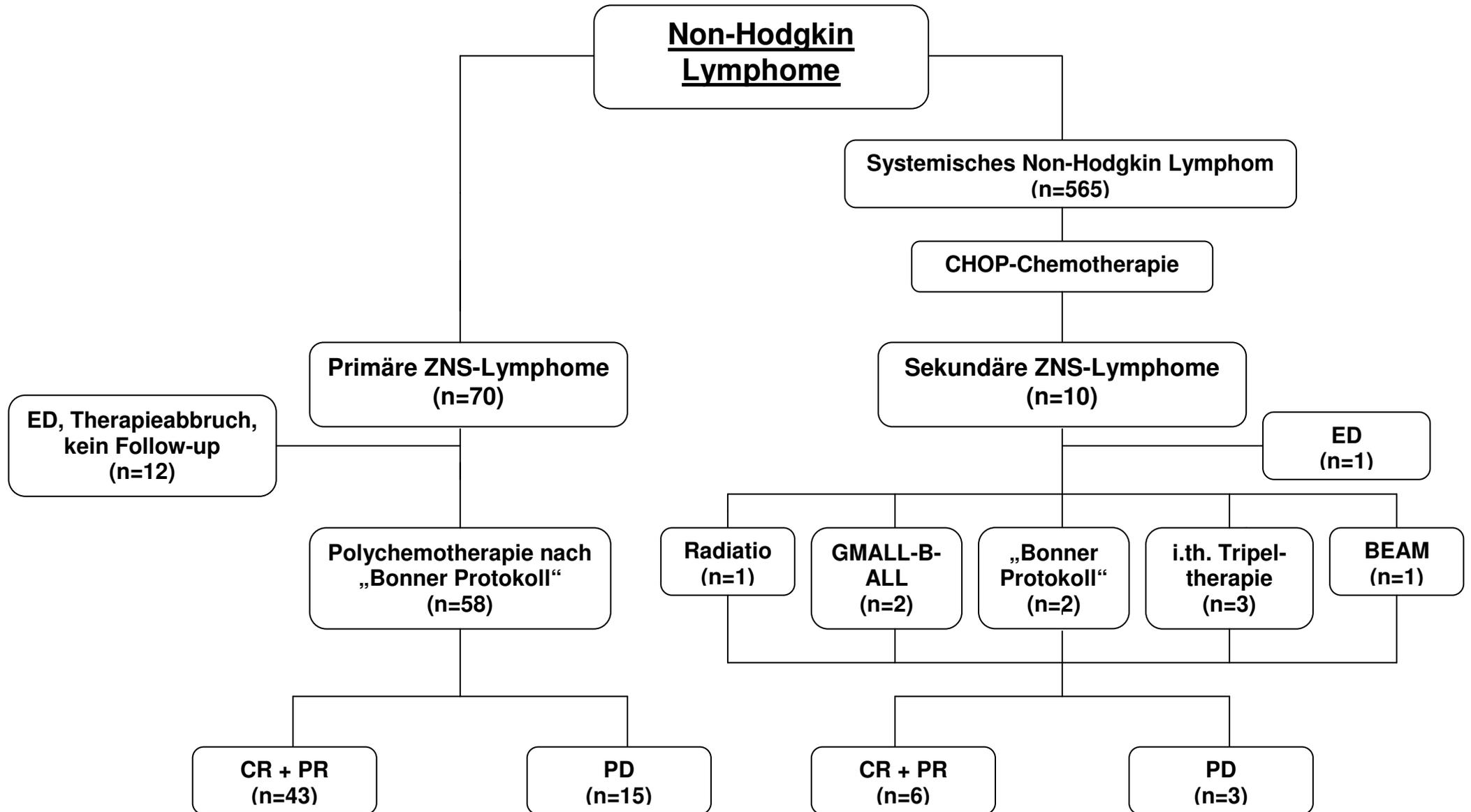


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Therapien und des Therapieansprechens bei PZNSL und SZNSL

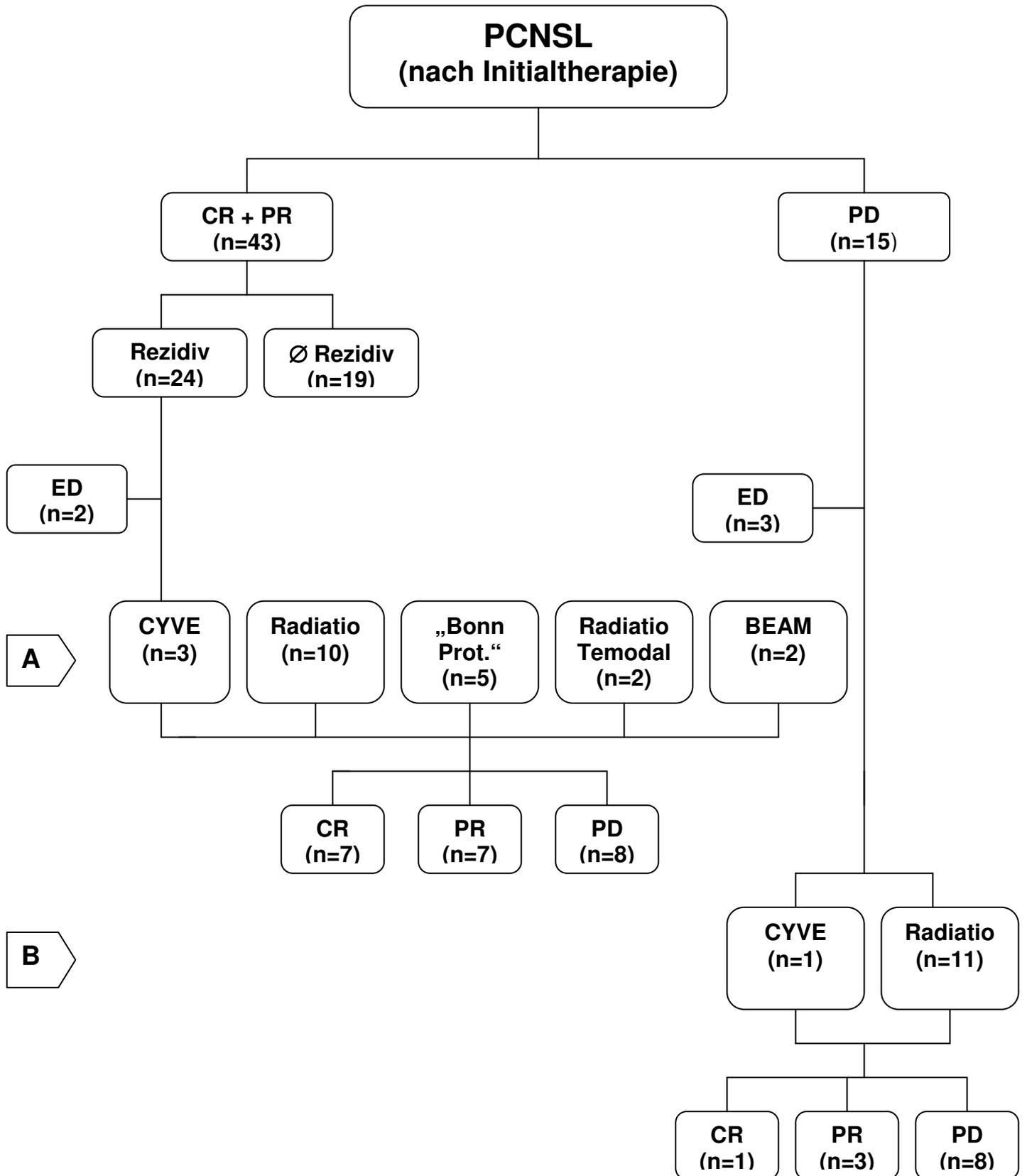


Abbildung 5: Therapeutischer Verlauf von PZNSL-Patienten nach beendeter Primärtherapie („Bonner Protokoll“)

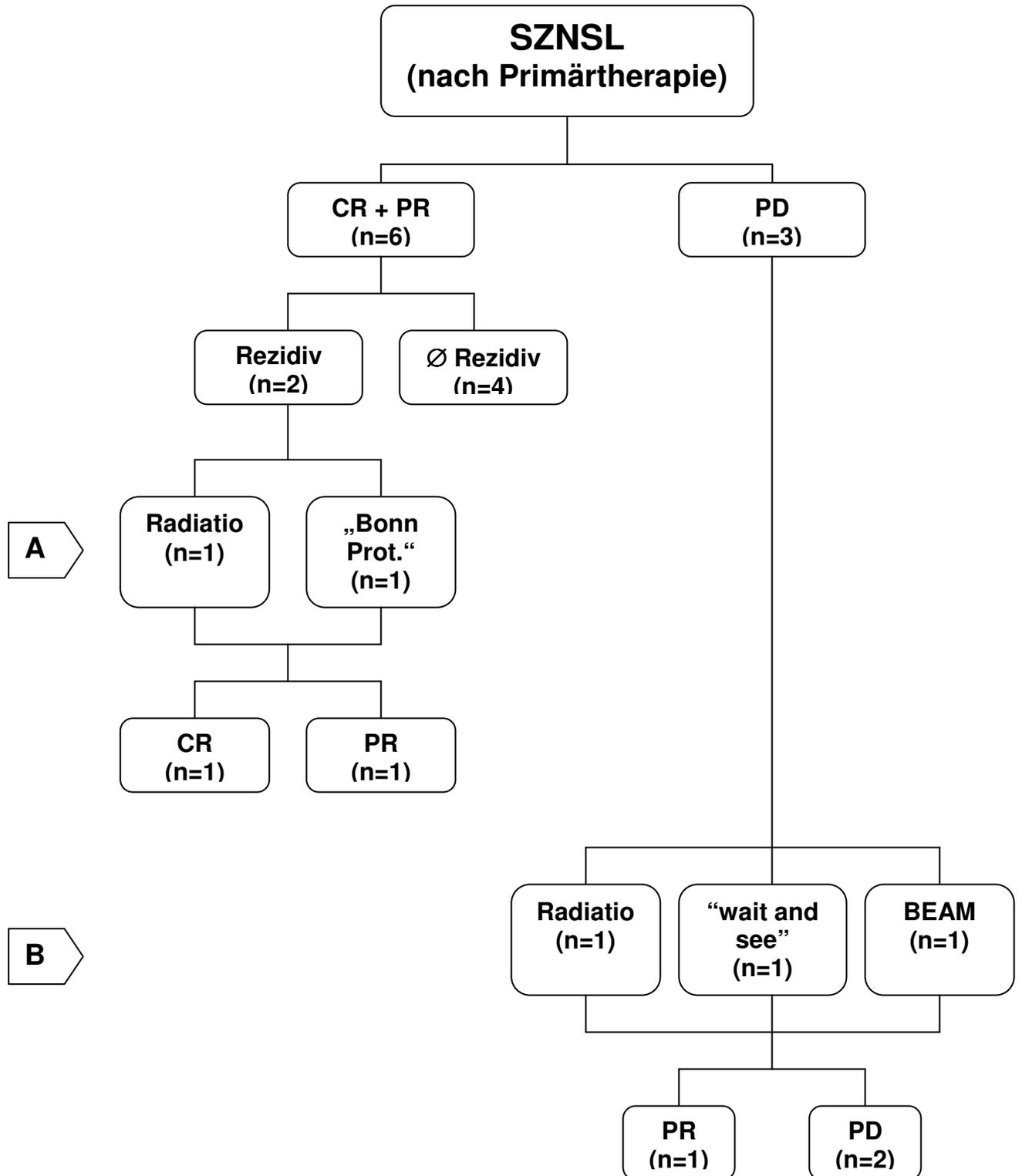


Abbildung 6: Therapeutischer Verlauf von SZNSL-Patienten nach beendeter Primärtherapie des sekundären ZNS-Lymphoms

3.2.1 Therapieerläufe der Patienten mit einem primären ZNS-Lymphom

Ausgehend von allen Patienten mit einem Lymphom, die in dem untersuchten Zeitraum an der Universitätsklinik Bonn behandelt wurden, konnten 70 Patienten mit einem primären ZNS-Lymphom evaluiert werden. Diese Patienten wurden alle in eine Phase I / II Studie eingeschlossen und nach dem Bonner PZNSL-Chemotherapie-Protokoll behandelt (**Abbildung 4**). 12 von 70 Patienten konnten durch einen frühen therapieassoziierten Tod (*early death*), einen Therapieabbruch oder aus anderen Gründen (*non detectable*) nicht zur Evaluation des Therapieansprechens herangezogen werden. Von den verbliebenen 58 Patienten zeigte sich bei 33 Personen (57%) nach dem Therapieende eine komplette Remission (CR) des Tumors im MRT. 10 von 58 Patienten (17%) zeigten eine Reduktion der Tumormasse um mindestens 50% (PR) und in 15 Fällen (26%) war ein Progress der Tumorerkrankung nachweisbar (PD) (**Tabelle 4**).

Die **Abbildung 5 / B** stellt dar, wie die Patienten mit einer Tumorprogression therapiert worden sind. Bei 11 der 15 Patienten (73%) war die Therapie der Wahl eine alleinige Strahlenbehandlung mit 40 bis 60 Gy, bei einem Patienten wurde die Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (CYVE) als Progress-Therapie gewählt. 3 von 15 Patienten sind aufgrund des Tumorprogresses noch vor Einleitung einer möglichen Therapie verstorben.

Die **Tabelle 5** zeigt das Ansprechen auf die jeweilige Therapie.

Therapie Ansprechen		Radiatio (n=11)	CYVE (n=1)	gesamt
		n	0	1
CR	%	0 %	100 %	100 %
PR	n	3	0	3
	%	27 %	0 %	100 %
PD	n	8	0	8
	%	73 %	0 %	100 %

Tabelle 5: Ansprechen der PZNSL-Patienten auf eine Therapie bei Progress

Der Verlauf der Patienten mit einer CR oder PR ist in der **Abbildung 5 / A** sichtbar.

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 27 Monaten sind von den 43 Patienten, die nach der Primärtherapie mit dem Bonner Chemotherapie-Protokoll eine komplette oder partielle Remission erlangt haben, 19 Personen (44%) rezidivfrei verblieben. Bei 24 von 43 Patienten (56%) wurde im Verlauf ein Rezidiv des cerebralen Lymphoms diagnostiziert (**Tabelle 4**). Bei allen Patienten handelte es sich dabei um ein isoliertes Rezidiv innerhalb des Zentralen Nervensystems. Die Therapie bei einem diagnostizierten Rezidiv bestand bei 10 der 24 Patienten aus einer alleinigen Strahlenbehandlung mit 40 – 50 Gy und bei 2 Personen aus einer kombinierten Strahlentherapie mit Temozolomid. 5 von 24 Patienten wurden bei Auftreten des Rezidivs erneut mit der Polychemotherapie nach dem Bonner Protokoll behandelt, 3 Rezidivpatienten erhielten eine Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (CYVE) und 2 Personen eine Hochdosis-BEAM-Chemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation. 2 von den 24 analysierten Personen mit einem ZNS-Rezidiv verstarben noch vor Beginn einer Rezidivtherapie.

Nach Beendigung der Rezidivtherapie zeigten 8 Patienten (36%) eine komplette Remission des Tumors (CR). Bei 7 Personen konnte eine Reduktion des Tumolvolumens um mindestens 50% nachgewiesen werden und 7 der 22 behandelten Patienten (32%) zeigten eine Tumor-Progression (PD) (**Tabelle 6**).

Therapie Ansprechen		Radiatio	Radiatio+ Temodal	CYVE	Bonner Protokoll	BEAM	PCV	gesamt
		(n=10)	(n=2)	(n=3)	(n=5)	(n=1)	(n=1)	
CR	n	4	0	1	2	1	0	8
	%	40 %	0 %	33 %	40 %	100 %	0 %	100 %
PR	n	3	0	2	2	0	0	7
	%	30 %	0 %	67 %	40 %	0 %	0 %	100 %
PD	n	3	2	0	1	0	1	7
	%	30 %	100 %	0 %	20 %	0 %	100 %	100 %

Tabelle 6: Ansprechen der PZNSL-Patienten auf eine Rezidivtherapie

3.2.2 Therapieverläufe der Patienten mit sekundärem ZNS-Lymphom

In dem Zeitraum von 01 / 2001 bis 03 / 2007 konnten unter allen Non-Hodgkin-Patienten (n=565) 10 Patienten mit der Komplikation eines sekundären ZNS-Lymphoms evaluiert werden.

Allen diesen SZNSL-Patienten wurde als Initialtherapie bei der Erstdiagnose des systemischen Non-Hodgkin-Lymphoms eine CHOP-Chemotherapie mit 6-8 Zyklen verabreicht. Von den 10 Patienten verstarb 1 Patient kurz nach der Diagnosestellung eines sekundären ZNS-Lymphoms (*early death*), sodass dieser Patient nicht in die Auswertung des Therapieansprechens einbezogen werden konnte. Alle anderen evaluierten Patienten (n=9) unterzogen sich bei cerebraler Manifestation des Non-Hodgkin-Lymphoms erneut einer Therapie (**Abbildung 4**). 3 von 9 Patienten erhielten dabei eine intrathekale Tripeltherapie als Therapie der Wahl und 2 der 9 Untersuchten wurden, genau wie die PZNSL-Patienten, mit der Chemotherapie nach dem Bonner Protokoll behandelt. Einer Therapie nach dem GMALL-B-ALL/NHL 2002 Protokoll unterzogen sich insgesamt 2 Patienten. Eine alleinige Strahlenbehandlung war bei einem der neun Patienten die Leittherapie und ein weiterer Patient erhielt eine Hochdosis-BEAM-Chemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation. Nach Beendigung der SZNSL-Therapie zeigten 4 von 9 Patienten (44%) eine vollständige Rückbildung des Tumors (CR). Eine Reduktion des Tumorumfanges um mindestens 50 % konnte bei 2 Patienten (22%) beobachtet werden (PR) während 3 Patienten eine Tumor-Progression (PD) nach Therapieende zeigten (**Tabelle 7**).

Therapie Ansprechen		Radiatio (n=1)	i.th. Tripel- therapie (n=3)	GMALL- B-ALL (n=2)	Bonner Protokoll (n=2)	BEAM (n=1)	gesamt
		n	n	n	n	n	n
CR	n	1	1	0	1	1	4
	%	100 %	33 %	0 %	50 %	100 %	100 %
PR	n	0	1	1	0	0	2
	%	0 %	33 %	50 %	0 %	0 %	100 %
PD	n	0	1	1	1	0	3
	%	0 %	33 %	50 %	50 %	0 %	100 %

Tabelle 7: Ansprechen auf die Therapie bei sekundärem ZNS-Lymphom

Der weitere Verlauf der Patienten nach der SZNSL-Therapie ist aus der **Abbildung 6** ersichtlich. Von den insgesamt 6 Patienten, die die Therapie des sekundären ZNS-Lymphoms erfolgreich beenden haben (CR oder PR), entwickelten 2 Patienten (33 %) ein erneutes cerebrales Rezidiv. Bei Erstdiagnose des SZNSL wurde einer dieser Patienten mit einer Hochdosis-BEAM-Chemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation behandelt. Nach der Entwicklung des cerebralen Rezidivs wurde sodann eine Strahlentherapie mit 40-50 Gy durchgeführt. Die Strahlenbehandlung wurde mit einer kompletten Remission des Tumors im MRT (CR) abgeschlossen. Der andere Rezidiv-Patient wurde initial mit der Polychemotherapie nach dem Bonner Protokoll therapiert. Bei diesem Patienten wurde bei Diagnose des Rezidivs der gleiche Therapieansatz („Bonner Protokoll“) erneut als Therapie der Wahl eingesetzt, mit dem Ergebnis einer partiellen Rückbildung des Tumors um mehr als 50 % des Ausgangsvolumens (PR) (**Abbildung 6 / A**).

Bei 2 der 3 Patienten, bei denen unter der SZNSL-Therapie ein Progress der Tumorerkrankung zu vermerken war, wurde ebenfalls ein erneuter Therapieansatz durchgeführt. Ein Patient wurde mit einer alleinigen Radiatio behandelt, worauf sich eine partielle Reduktion des Tumolvolumens (PR) zeigte (**Abbildung 6 / B**). Bei dem anderen Patienten wurde die Hochdosis-BEAM-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation als Therapie bei dem Progress eingesetzt, unter der sich jedoch eine weitere Progredienz des Tumors (PD) zeigte. Der dritte Patient wurde aufgrund seines Therapie-assoziierten, reduzierten Allgemeinzustandes keiner erneuten Therapie unterzogen („*wait and see*“) und verstarb wenig später an den Folgen des Tumorprogresses.

3.3 Überlebensanalyse

3.3.1 Gesamtüberleben PZNSL vs. SZNSL

Das Gesamtüberleben der beiden untersuchten Gruppen ist in der **Tabelle 8** dargestellt.

Ansprechen auf Primärtherapie		Mediane Überlebenszeit [Monate]	1-Jahres-Überleben	3-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben
PZNSL	gesamt	25	63 %	41 %	27 %
	CR+PR	50			
	PD	6			
SZNSL	Gesamt	12	40 %	/	/
	CR+PR	15			
	PD	7			

Tabelle 8: Überlebenszeiten

Die Nachbeobachtung der einzelnen Patienten erstreckte sich über 1 – 134 Monaten (Mittelwert: 24 Monate). Das mediane Gesamtüberleben betrug 25 Monate für das Patientenkollektiv mit einem PZNSL. Dabei zeigten die Patienten mit einer kompletten oder partiellen Remission des Tumors (CR / PR) nach abgeschlossener Polychemotherapie nach dem Bonner Protokoll eine mediane Überlebenszeit von 50 Monaten, während die Patienten mit einem Progress der Tumorerkrankung eine mediane Überlebensdauer von nur 6 Monaten aufwiesen ($p < 0,001$). Für das Kollektiv der SZNSL-Patienten betrug die mediane Überlebensdauer 12 Monate (**Tabelle 8**). Auch hier war die Überlebenszeit der Patienten mit CR oder PR nach SZNSL-Therapie mit 15 Monaten deutlich höher als bei den Patienten mit einem Progress (7 Monate). Der statistische Vergleich des Gesamtüberlebens der beiden Patientenkollektive (PZNSL und SZNSL) lieferte jedoch keine Signifikanz (**Abbildung 7**).

Insgesamt lebten nach einem Jahr noch 44 von den analysierten 70 Patienten mit einem PZNSL (63 %), nach 3 Jahren noch 29 von 70 Patienten (41 %) und nach 5 Jahren noch 19 Patienten (27%). Unter den Patienten mit einem SZNSL sind 6 von insgesamt 10 Patienten innerhalb des ersten Jahres nach der Erstdiagnose verstorben. 3 Patienten lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes, der bei den SZNSL-Patienten eine mediane Zeit von 12 Monaten ausmachte.

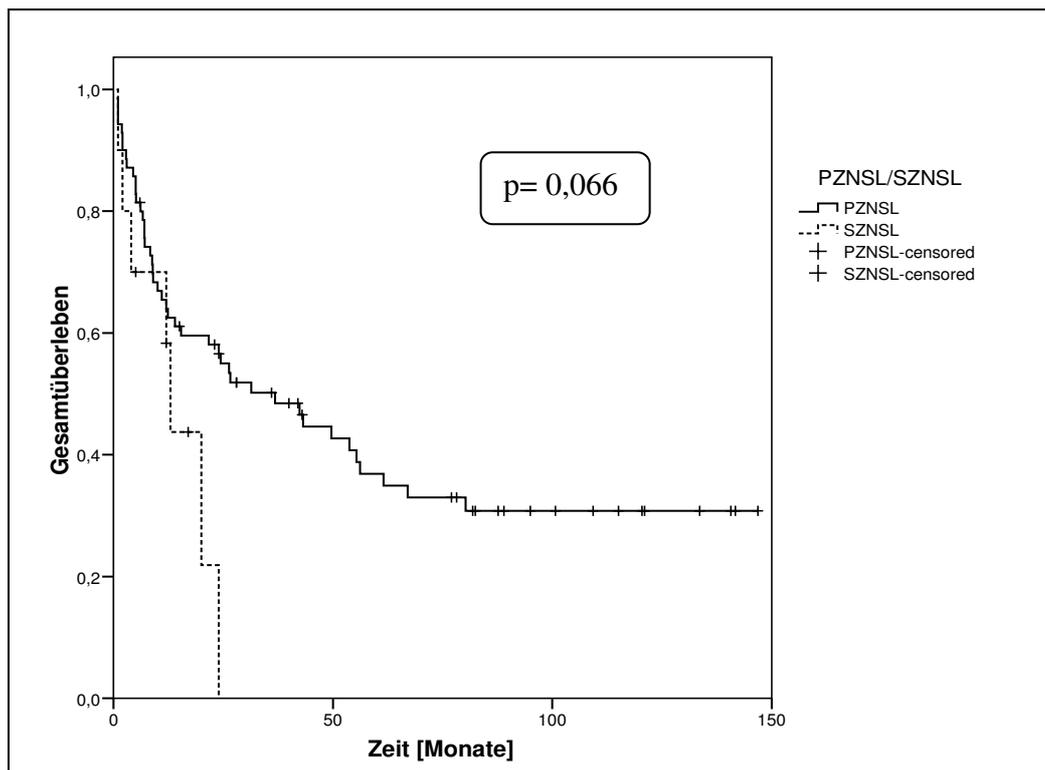


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens

3.3.2 Einflüsse auf das Gesamtüberleben

Der mögliche Einfluss bestimmter Risikofaktoren auf das Gesamtüberleben in beiden Patientenkollektiven wurde mit Hilfe der Cox-Regressions-Analyse auf Signifikanz überprüft (**Tabelle 9**). Eine signifikante Beeinflussung des Gesamtüberlebens ($p < 0,05$) fand sich dabei in Bezug auf das Alter (<60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre) und die Liquor-Gesamtprotein-Konzentration vor Therapiebeginn in der PZNSL-Gruppe (**Abbildung 8** und **9**). Dabei war ein Alter unter 60 Jahren und eine Liquor-Gesamtprotein-Konzentration unter 50 mg/dl mit einer längeren Überlebensdauer assoziiert. Keinen Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben zeigten die beiden Variablen „LDH-Serum-Spiegel vor Therapiebeginn“ und „Karnofski-Index“ ($p = 0,612$ und $p = 0,080$). In dem Patientenkollektiv mit einem SZNSL konnte für keinen der 4 Prognosefaktoren eine statistische Signifikanz gezeigt werden ($p > 0,05$).

Prognosefaktoren	PZNSL Signifikanz	SZNSL Signifikanz
Alter	$p = 0,002$	$p = 0,754$
LDH > 240 U/l	$p = 0,612$	$p = 0,644$
Liquor-Gesamtprotein > 50mg/dl	$p = 0,041$	$p = 0,730$
Karnofski-Index	$p = 0,080$	$p = 0,130$

Tabelle 9: Cox-Regressions-Analyse zur Testung einer Signifikanz möglicher Prognosefaktoren bezüglich des Gesamtüberlebens

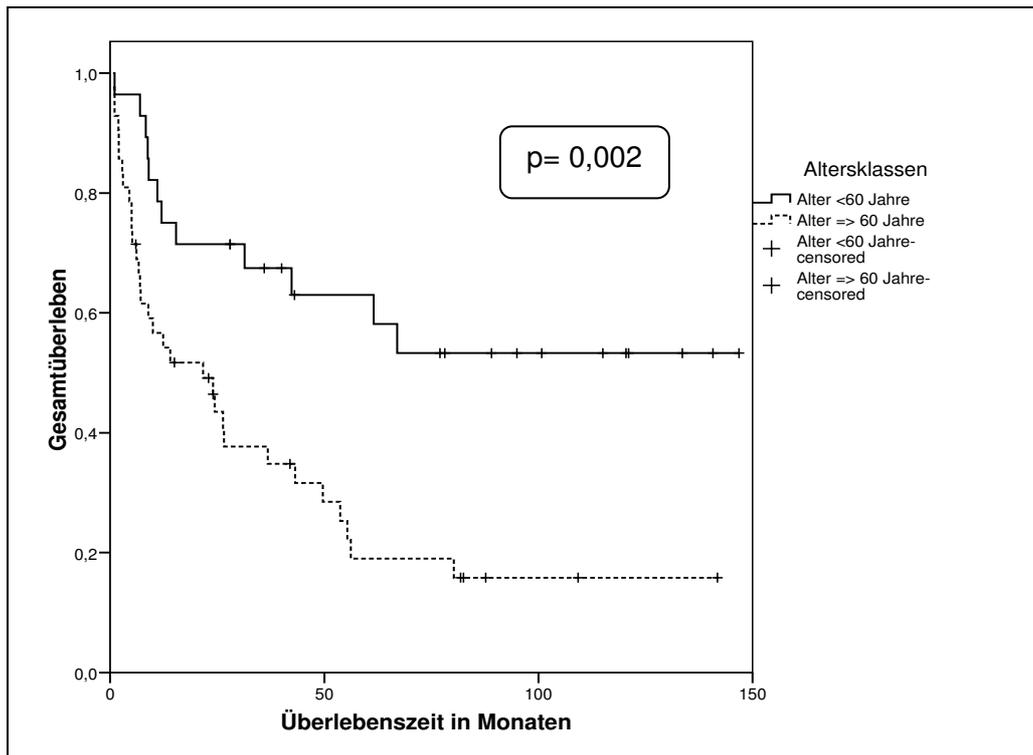


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter (PZNSL-Kollektiv)

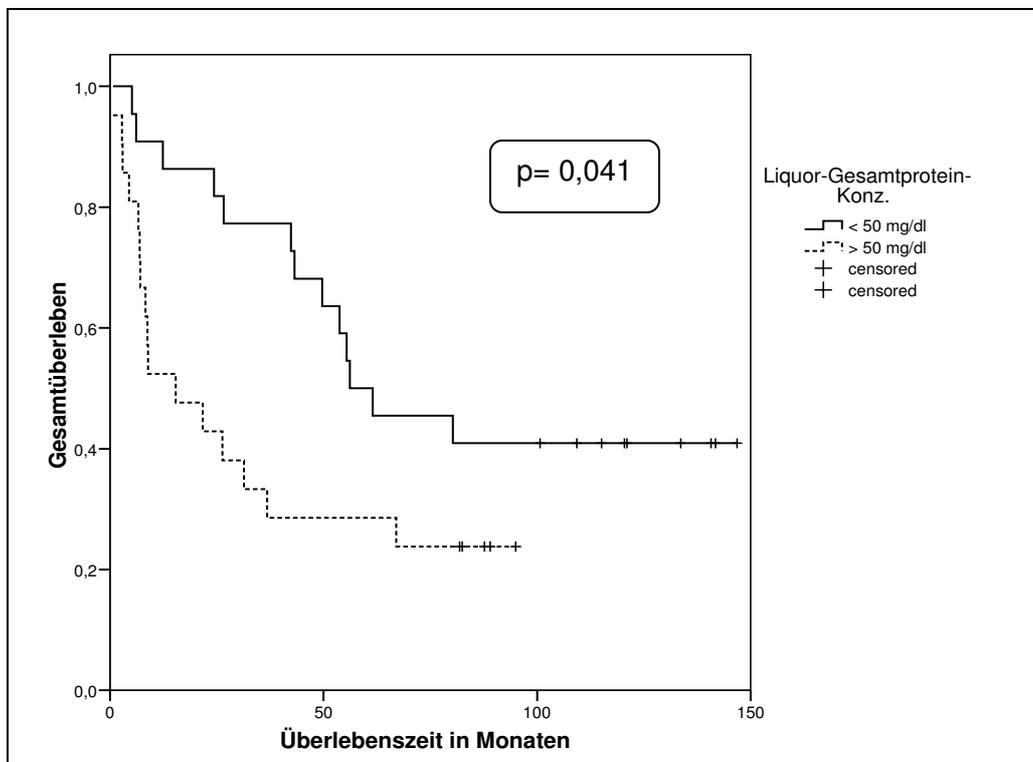


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der Liquorprotein-Konzentration (PZNSL-Kollektiv)

3.3.3 Ereignisfreies Überleben

Das ereignisfreie Überleben ist definiert als Zeitraum zwischen Diagnosesicherung eines ZNS-Lymphoms und Auftritt eines Ereignisses (Tod, Tumorrezidiv, Tumorprogress).

Ereignisfreies Überleben	Median	Mittel	-95% CI	+95% CI
PZNSL	16	53	38	68
SZNSL	13	12	6	18

Tabelle 10: Analyse der ereignisfreien Verläufe

Für die Patienten mit PZNSL betrug das mediane Überleben ohne ein Ereignis nach Diagnosestellung 16 Monate (**Tabelle 10**). Das ereignisfreie 2-Jahres-Überleben lag dabei bei 44%. Bei den Patienten mit einem sekundären ZNS-Lymphom betrug das mediane ereignisfreie Überleben nach Diagnosestellung des ZNS-Lymphoms 13 Monate, bei einer ereignisfreien 1-Jahresüberlebensrate von 20%.

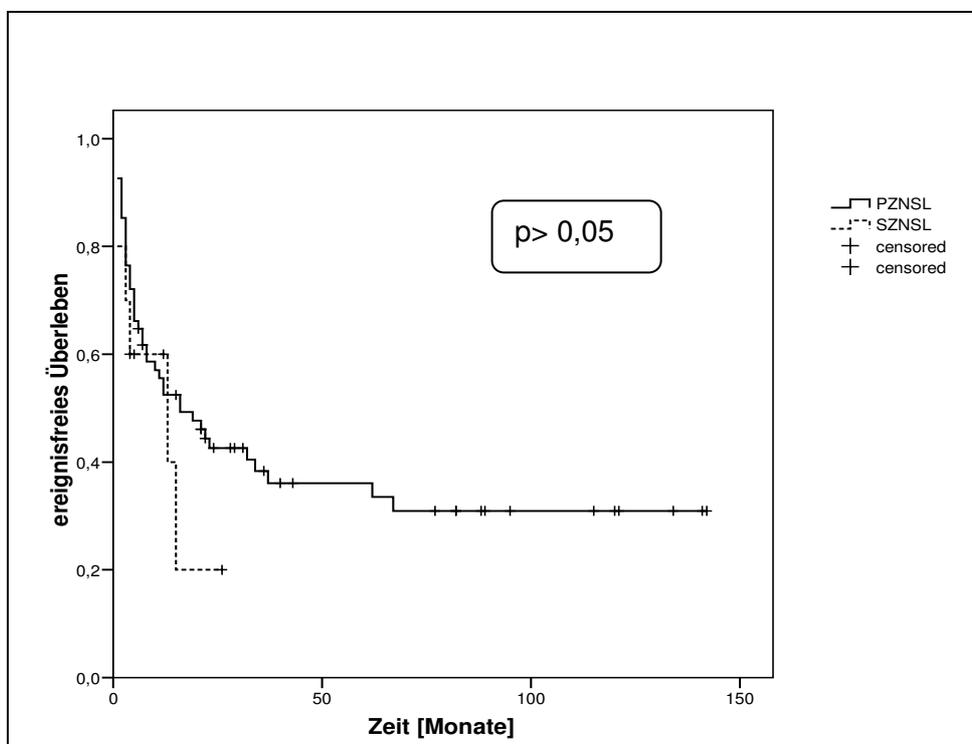


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens

3.3.4 Einflüsse auf die Entstehung eines Rezidivs / Progresses

Bei 24 der 70 PZNSL-Patienten und bei 2 der 10 SZNSL-Patienten trat, nach vorübergehender kompletter bzw. partieller Remission des cerebralen Tumors, im Verlauf ein erneutes Krankheitsereignis (Rezidiv) auf. 25 der insgesamt 26 Patienten (96%) mit einem Rezidiv wurden bei Erstdiagnose eines primären bzw. sekundären ZNS-Lymphoms mit einer Chemotherapie nach dem Bonner Protokoll behandelt. Nur ein Rezidiv (4%) entwickelte sich nach einer Primärtherapie mit alleiniger Strahlenbehandlung. Bei der Betrachtung des Erkrankungsalters ergab sich für die Patienten mit einem Alter unter 60 Jahren sowohl in der Cox-Regression ($p= 0,015$) als auch im Log-Rank-Test der Kaplan-Meier-Analyse ($p= 0,011$) im Vergleich zu älteren Patienten ein signifikanter Unterschied, mit einem deutlich geringeren Risiko an einem Rezidiv zu erkranken (**Abbildung 11**).

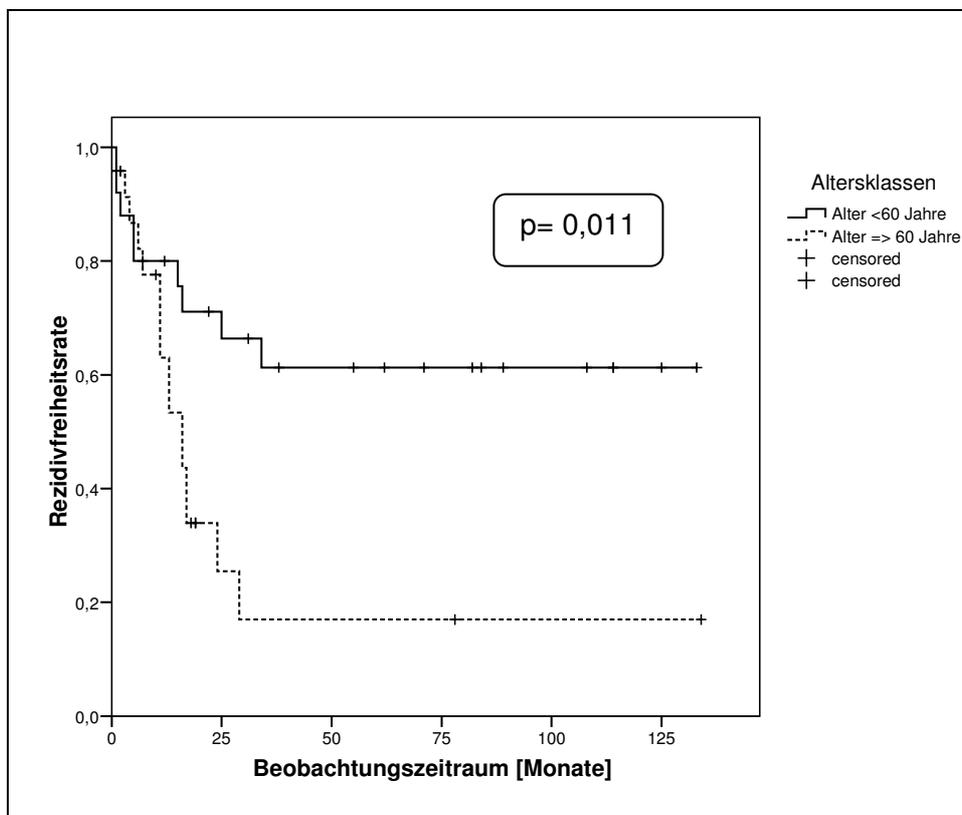


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve der Rezidivfreiheitsrate in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter

Bei 15 der 70 PZNSL-Patienten, die initial mit einer Polychemotherapie nach dem Bonner Protokoll behandelt wurden, kam es unter der Therapie oder in deren Anschluss zu einer Progression der Tumorerkrankung. Bei 3 von 10 Patienten mit einem SZNSL verlief die Erkrankung unter einer Therapie ebenfalls progredient. Dabei wurde ein Patient nach der Diagnosesicherung eines SZNSL mit einer Chemotherapie nach dem Bonner Protokoll behandelt, ein Patient unterzog sich einer Therapie nach dem GMALL-B-ALL/NHL 2002 Protokoll und dem Dritten wurde eine i.th. Tripeltherapie appliziert. Im Gegensatz zu den Patienten mit einem ZNS-Rezidiv zeigte sich bei den Patienten mit einer PD kein signifikanter Zusammenhang ($p>0,05$) zwischen dem Erkrankungsalter und einem progredienten Verlauf der Erkrankung.

3.3.5 Überleben in Abhängigkeit von der Art des Therapieversagens

Tabelle 11 zeigt zusammenfassend die wichtigsten Daten zum Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit einem PZNSL bzw. einem SZNSL.

	Art des Therapieversagens		TTR (Monate)		Alter (Jahre)	
	Rezidiv	Progress	≤12	>12	<60	≥60
PZNSL	24	15	10	14	13	28
SZNSL	2	3	1	1	0	3
insgesamt	26	18	11	15	13	31

Tabelle 11: Alter, rezidivfreie Zeit (TTR) und Art des Therapieversagens

Das mediane Alter der Patienten mit einem Rezidiv ($n=26$) und der Patienten mit einer progredienten Tumorerkrankung ($n=18$) war annähernd gleich (62 Jahre und 63 Jahre). Dabei waren in beiden Gruppen zusammengefasst 70% der Patienten 60 Jahre alt oder älter und 30% jünger als 60 Jahre (**Tabelle 11**). Die mediane TTD (Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt des Therapieversagens) betrug für die unter 60-jährigen 20 Monate und

für die über 60-jährigen 5 Monate. Dieser Unterschied war mit einem $p=0,109$ nicht signifikant. Jedoch unterschied sich in einer Vergleichsanalyse die TTD der beiden Gruppen (Rezidive vs. PD) erheblich. Die mediane Zeit zwischen Therapieversagen und Versterben lag bei Patienten mit einem Rezidiv bei 19 Monaten, während die Patienten mit einer PD eine mediane TTD von 4 Monaten aufwiesen. Die Differenz zwischen diesen beiden Überlebenskurven zeigte sich im Log-Rank-Test der Kaplan-Meier-Analyse als statistisch signifikant ($p=0,001$) (**Abbildung 12**).

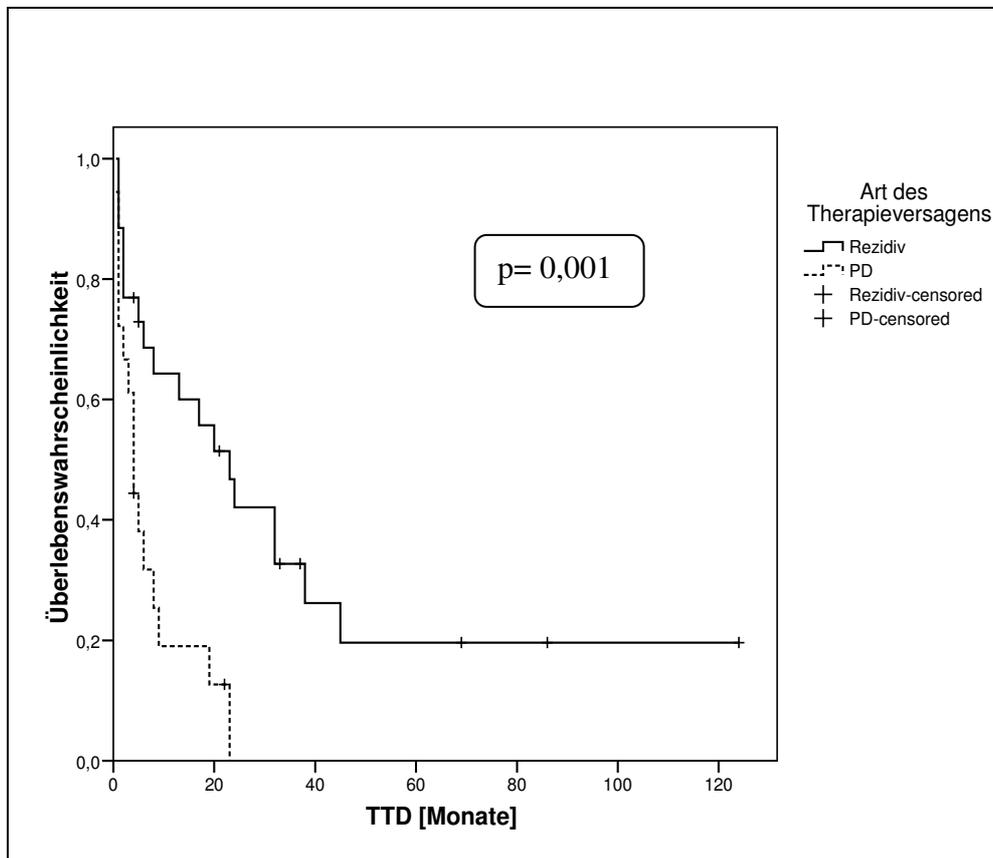


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Art des Therapieversagens

3.3.6 Rezidivfreies Intervall und Überleben nach Rezidiv

Als rezidivfreies Intervall (TTR) wurde die Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose eines PZNSL oder SZNSL bis zum Auftreten eines Rezidivs definiert. Die Rezidive der 26 Patienten manifestierten sich nach einem medianen Intervall von 16 Monaten (Spannweite 4 – 40 Monate). Dabei trat das Rezidiv bei 11 von 26 Patienten (42%) innerhalb des ersten Jahres nach der Erstdiagnose auf („Frührezidiv“), bei 15 von 26 Patienten (58%) kam es erst nach mehr als 12 Monaten zu einem Rezidiv („Spätrezidiv“) (**Tabelle 11**). Das mediane Alter der Patienten mit einem Frührezidiv lag bei 61 Jahren, die mediane Überlebenszeit nach Therapieversagen (TTD) bei 2 Monaten. Die Patienten mit einem Spätrezidiv dagegen hatten ein medianes Alter von 67 Jahren und eine Überlebenszeit von 32 Monaten nach Rezidivaufreten. Der Vergleich der TTD von Patienten mit einem Frührezidiv versus Patienten mit einem Spätrezidiv ergab im Log-Rank-Test der Kaplan-Meier-Analyse eine statistische Signifikanz ($p= 0,002$). **Abbildung 13** zeigt die beiden dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven im Vergleich.

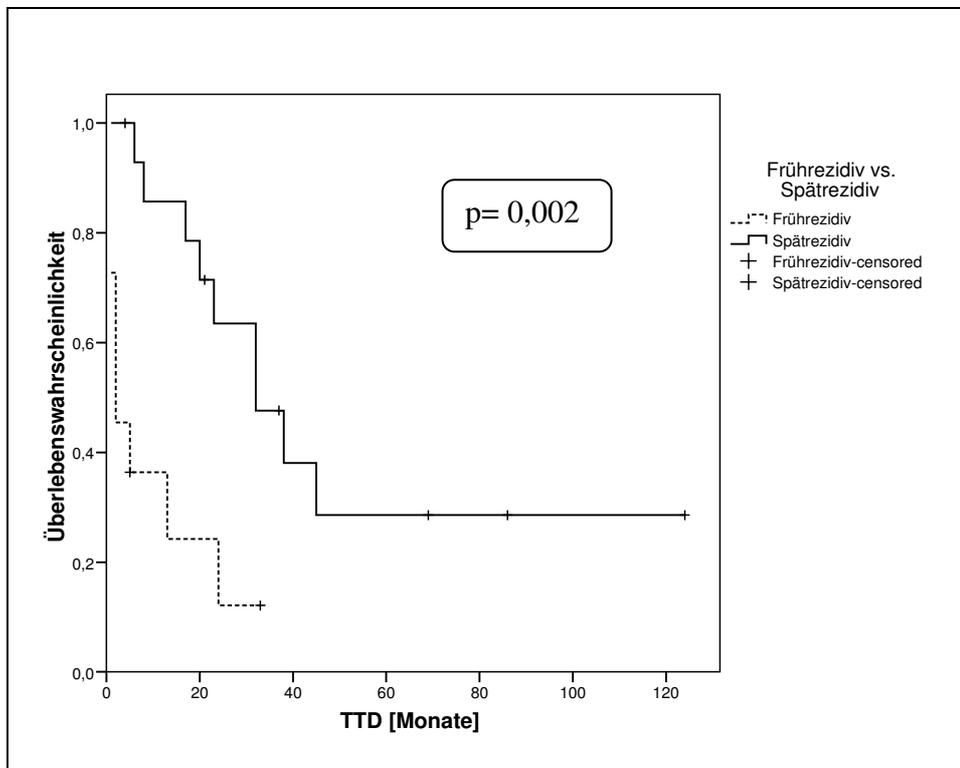


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Rezidivauftritts

Die mediane Überlebenszeit nach der Erstdiagnose eines ZNS-Lymphoms betrug für die 80 Patienten aus beiden Gruppen (PZNSL und SZNSL) zusammengefasst 24 Monate mit einer 1-Jahresüberlebensrate von insgesamt 60% und einer 3-Jahresüberlebensrate von 41%. Bei den Patienten mit einer progredienten Tumorerkrankung im Verlauf konnte ab dem Zeitpunkt des Therapieversagens (TTD) eine 1-Jahresüberlebensrate von nur 11% ermittelt werden, da nur 2 von den 18 Patienten länger als 1 Jahr lebten. Dabei wurden 14 von 18 Patienten bei Nachweis eines Progresses erneut mit einer Chemotherapie oder einer Strahlentherapie behandelt. Bei 4 Patienten wurde aufgrund eines stark reduzierten Allgemeinzustandes nach der Initialtherapie oder aufgrund eines frühzeitigen Versterbens kein erneuter Therapieansatz durchgeführt. Von den Patienten mit einem Rezidiv unterzogen sich dagegen alle Patienten (n=26) einer erneuten Chemo- oder Strahlentherapie bei Nachweis eines Rezidivs. Die 1-Jahresüberlebensrate nach Auftreten eines Rezidivs lag in dieser Patientengruppe bei 58%, die 3-Jahresüberlebensrate bei 23%. Insgesamt 6 der 26 Rezidiv-Patienten lebten länger als 3 Jahre. Diese 6 Patienten litten alle an einem PZNSL und wurden bei Rezidiv wie in **Tabelle 12** beschrieben behandelt.

Rezidivtherapie	Anzahl der Patienten	Überlebenszeit nach Rezidiv [Monate]
Alleinige Radiatio	3	38; 45; 86
Chemotherapie nach dem Bonner Protokoll	1	124
CYVE	1	37
BEAM	1	69

Tabelle 12: Therapie und Überlebenszeit nach einem Rezidiv

3.5 Todesursachen

In dem Beobachtungszeitraum sind insgesamt 52 von 80 Patienten (PZNSL-Patienten + SZNSL-Patienten) verstorben. Von diesen Patienten litten 45 an einem primären ZNS-Lymphom und 7 an einem sekundärem ZNS-Lymphom.

Tabelle 13 zeigt zusammengefasst die Todesursachen der verstorbenen Patienten.

Von allen 52 Patienten konnte bei 61 % der Patienten eine Progression der Tumorerkrankung als Todesursache evaluiert werden. Dabei schritt die Erkrankung in 91% der Fälle isoliert innerhalb des ZNS fort und führte somit zum Tod. Die Toxizität der Chemotherapeutika machte eine Letalität von 21% aus, wobei die systemische Toxizität eine etwas höhere Letalität als die Neurotoxizität verursachte. Bei 17% der Patienten führten andere Ursachen zum Tod während bei 4 der 52 Patienten die Todesursache nicht eindeutig zu ermittelt war.

Ursache	Anzahl der Patienten	
	n	%
Total	52	(100 %)
Lymphomprogression	32	(61%)
Ausbreitung der Lymphomprogression		
ZNS	29	
ZNS und systemisch	3	
Therapietoxizität	11	(21%)
ZNS-Toxizität	6	
Systemische Toxizität	5	
Andere Ursachen*	9	(17%)
* Andere Toderursachen waren Aspergillose (n=1), anderer maligner Tumor (n=2) und Ursache unbekannt (n=6).		

Tabelle 13: Todesursachen

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Literatur über rezidivierende und refraktäre Lymphome des zentralen Nervensystems existiert nur sehr begrenzt. Obwohl das sekundäre ZNS-Lymphom eine verheerende Komplikation aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome darstellt und mit einer infausten Prognose einhergeht, gibt es aktuell keine einheitliche Leitlinie zur Behandlung dieser Erkrankung. Ziel der vorliegenden Arbeit war eine genaue Evaluierung und ein Vergleich klinischer Charakteristika, angewandter Therapieansätze mit Therapieansprechen sowie der Verläufe der Erkrankung, wobei das Augenmerk besonders auf die Behandlung und Prognose von rezidivierten oder refraktären ZNS-Lymphomen bei Patienten mit einem PZNSL versus Patienten mit einem SZNSL gerichtet wurde. An zwei Patientenkollektiven die in den Jahren 1995 – 2007 mit der Diagnose eines PZNSL (n=70) oder SZNSL (n=10) an der Universitätsklinik Bonn behandelt wurden, konnten folgende hauptsächliche Ergebnisse ermittelt werden:

- Unter den Patienten mit einem primären ZNS-Lymphom wurde im Anschluss an die Therapie nach dem Bonner Protokoll eine Remissionsrate (CR + PR) von insgesamt 84% erreicht. In dem Patientenkollektiv der SZNSL-Patienten, die bei Erstdiagnose der cerebralen Manifestation nicht einheitlich therapiert wurden, konnte eine Remissionsrate von 66% erzielt werden.
- Das mediane Gesamtüberleben nach Diagnosestellung betrug für PZNSL-Patienten 25 Monate mit einer 1-Jahresüberlebensrate von 63%. Im Vergleich dazu konnte eine mediane Überlebenszeit von 12 Monaten für die Patienten mit einem SZNSL ermittelt werden, bei einer 1-Jahresüberlebensrate von 40%.
- Im PZNSL-Patientenkollektiv war ein Alter unter 60 Jahren sowie eine Liquor-Gesamtprotein-Konzentration unter 50 mg/dl signifikant mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert. Ein niedriger LDH-Serum-Spiegel sowie ein

Karnofski-Index von weniger als 70% zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Im Patientenkollektiv mit einem SZNSL konnte für keinen dieser Prognosefaktoren eine Signifikanz in Bezug auf das Gesamtüberleben gefunden werden.

- Das mediane ereignisfreie Überleben betrug bei Patienten mit einem PZNSL 16 Monate im Gegensatz zu 13 Monaten bei den SZNSL-Patienten. Insgesamt konnte in beiden Patientenkollektiven zusammen eine Rezidivrate von 33% eruiert werden, wobei alle bis auf einen Rezidivpatienten zuvor als Initialtherapie mit der Polychemotherapie nach dem Bonner Protokoll behandelt wurden.
- Ein Erkrankungsalter unter 60 Jahren ging signifikant mit einem deutlich geringeren Risiko an einem Rezidiv des ZNS-Tumors zu erkranken einher als bei Patienten über 60 Jahren.
- Die mediane Überlebenszeit nach Therapieversagen (TTD) war bei den Rezidivpatienten mit 19 Monaten signifikant höher als bei Patienten mit einer PD (4 Monate). Dabei hatten die Patienten unter 60 Jahren eine deutlich längere Überlebenszeit trotz Therapieversagens als die älteren Patienten über 60 Jahren (20 Monate vs. 5 Monate).
- Spätrezidive traten häufiger auf als Frührezidive auf (58% vs. 42%). Jedoch gingen die Spätrezidive mit einer hochsignifikant besseren Prognose bezüglich der Überlebensdauer einher als die Frührezidive. Insgesamt betrug die 1-Jahresüberlebensrate nach einem Rezidivaufreten noch 58%.
- 65% der PZNSL- und SZNSL-Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Häufigste Todesursache war dabei eine Lymphomprogression.

4.2 Primäre ZNS-Lymphome

4.2.1 Gesamtüberleben

Die Chemotherapie, mit oder ohne Strahlentherapie, gehört zu der Standardmethode der heutigen PZNSL-Behandlung. Methotrexat ist dabei das wirksamste Medikament, das in Dosen von 1-8 g/m² KOF als alleiniges Mittel oder in Kombination mit anderen Medikamenten eingesetzt wird. Mit der steigenden Inzidenz der primären ZNS-Lymphome sind in den letzten Jahren zahlreiche Studien in der Literatur erschienen, die die Wirksamkeit von MTX alleine, auf MTX-basierenden Polychemotherapien und Kombinationen mit auf MTX-basierenden Chemotherapien gefolgt von einer Strahlentherapie bei PZNSL-Patienten untersucht haben (Abrey et al., 2000; Batchelor et al., 2003; Bessell et al., 2002; DeAngelis et al., 2002; Guha-Thakurta et al., 1999; Herrlinger et al., 2005; Hoang-Xuan et al., 2003; O'Brien et al., 2000; Pels et al., 2003; Poortmans et al., 2003). Aufgrund der Variabilität der Therapieregime gestaltet sich ein Vergleich dieser Studien recht schwierig.

Die in dieser retrospektiven Arbeit evaluierten 70 PZNSL-Patienten wurden alle in eine multizentrische Phase II Studie eingeschlossen und mit einer Polychemotherapie mit hochdosiertem Methotrexat in Kombination mit Vincristin, Ifosfamid, Prednisolon und Cytarabin behandelt (**Tabelle 17 / Anhang**). Darunter konnte eine Remissionrate von 84% erreicht werden, wobei 57% der Patienten eine komplette Remission und 17% eine partielle Remission aufwiesen. Hoang-Xuan et al., (2003) erreichte bei der Behandlung eines PZNSL-Patientenkollektivs ebenfalls mit einer Polychemotherapie ohne nachfolgende Radiatio nur eine Gesamtremissionsrate von 71%. Dies könnte einerseits durch das gewählte Regime mit einer Methotrexatdosis von nur 1g/m² KOF im Vergleich zu 5g/m² KOF Methotrexat, wie es in dem Bonner Protokoll angewendet wird, erklärt werden. Andererseits schloss er in seine Studie ausschließlich Patienten mit einem Alter über 60 Jahren ein, die bekanntermaßen eine deutlich schlechtere Prognose haben als jüngere Patienten. Nichts desto trotz war die mediane Überlebenszeit seiner Patienten mit 50 Monaten deutlich länger als die in dem vorliegendem Patientenkollektiv. Hier betrug die Gesamtüberlebensdauer nach Diagnosestellung nur 25 Monate, wobei die Länge des Überlebens jedoch stark von der Remission abhängig war. So zeigten die

Patienten mit einer CR oder PR eine mediane Überlebensdauer von 50 Monaten im Vergleich zu den Patienten mit einer PD, die nach Diagnosestellung nur 6 Monate Überlebenszeit aufwiesen ($p < 0,001$).

Ein insgesamt besseres Outcome lieferten Therapieansätze mit einer auf MTX-basierenden Chemotherapie gefolgt von einer Strahlentherapie. Dort konnten Remissionsraten von bis zu 94% mit einer Gesamtüberlebensdauer von 32 - 60 Monaten erreicht werden (Abrey et al., 2000; DeAngelis et al., 2002; Poortmans et al., 2003; Omuro et al., 2005). Allerdings wurden bei Patienten, die mit einer kombinierten Chemoradiotherapie behandelt wurden, im Verlauf sehr häufig kognitive Veränderungen wie z.B. Demenz sichtbar, die auf eine Therapie-assoziierte Neurotoxizität zurückzuführen sind (Abrey et al., 2000; Harder, 2004; O'Brien et al., 2000). Diese Spätfolge wurde nach Therapieansätzen mit alleiniger Chemotherapie so gut wie kaum beobachtet (Correa et al., 2007; Fliessbach et al., 2005; Neuwelt et al., 2005). Abrey et al., (2000) und Omuro et al., (2005) belegten, dass eine Neurotoxizität vor allem als Spätfolge einer Ganzhirnbestrahlung auftritt und somit diese alleine oder in Kombination mit einer Chemotherapie zwar gute Resultate bezüglich einer langen Überlebensdauer bietet, jedoch mit einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität einhergeht.

4.2.2 Einflüsse auf das Gesamtüberleben

Um Prädiktoren für ein längeres Überleben von Patienten mit einem primären ZNS-Lymphom zu finden und dadurch die Patienten in unterschiedliche Risikogruppen einteilen zu können, untersuchte eine italienische Arbeitsgruppe 378 heterogen behandelte PZNSL-Patienten und erstellte anhand der evaluierten Untersuchungs- und Behandlungsdaten einen Prognose-Score (Ferreri et al., 2003b). Dieser ermittelte das *Alter*, den *Performenccesstatus (PS)*, den *LDH-Serum-Spiegel*, die *Liquor-Gesamproteint-Konzentration* sowie die *Beteiligung tiefer Hirnareale* als unabhängige Prädiktoren für das Überleben von PZNSL-Patienten. Bis dato waren nur das *Alter*, der *klinische Zustand* und die *LDH-Konzentration im Serum* die einzigen universell akzeptierten

Prognose-Faktoren des primären ZNS-Lymphoms (Abrey et al., 2000; Corry et al., 1998; Fine und Mayer, 1993; Michalski et al., 1990; Reni et al., 1997)

In der vorliegenden Arbeit konnten mit Hilfe der Cox-Regressions-Analyse, nur das *Alter* sowie die *Liquor-Gesamtprotein-Konzentration* als unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben ermittelt werden (**Tabelle 9**). Eine Liquor-Gesamtprotein-Konzentration von weniger als 50 mg/dl vor Beginn der Therapie und ein Alter unter 60 Jahren gingen mit einem deutlich längerem Überleben der Patienten einher (**Abbildung 8 / 9**). Der *Karnofski-Index* und die LDH-Serumkonzentration dagegen zeigten in unserer Analyse keinen statistischen Einfluss auf das Gesamtüberleben, obwohl diese beiden Faktoren in zahlreichen Studien als signifikante Prädiktoren beschrieben werden. Die *Tumorlokalisation* als möglicher prognostischer Faktor wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Ein Grund für die fehlende Signifikanz der beiden oben genannten Faktoren in der vorliegenden Analyse könnte der Stichproben-Umfang sein, der mit nur 70 PZNSL-Patienten im Vergleich zu den anderen Studien sehr gering ist. Zudem wurde der *Performance Status* in dieser retrospektiven Arbeit anhand des *Karnofski-Index* bestimmt (**Tabelle 16 / Anhang**). Ferreri et al., 2003b dagegen beurteilten und klassifizierten den klinischen Zustand der Patienten gemäß des *ECOG-Scores* (*Eastern Cooperative Oncology Group*), der ebenfalls einen anerkannten Index zur Beurteilung der Lebensqualität darstellt.

4.3 Sekundäre ZNS-Lymphome

Anhand der folgenden Tabelle werden die bisher veröffentlichten Ergebnisse verschiedener Studien zum sekundären ZNS-Lymphom aufgeführt und anschließend diskutiert.

					Statistische Signifikanz der Variablen zur Prognose eines SZNSL-Auftretens *					
Studie	n	SZNSL %	ED bis SZNSL [Monate]	Mediane Überlebenszeit [Monate]	Alter (>60)*	LDH-Serum-Spiegel	Albumin-Serum-Spiegel	Befall von > 1 extranodaler Struktur	Niedriger PS**	Fortgeschrittenes Stadium
Arkenau et al. (2006)	3	1,1	31,8	3; 3,2; 1	KA	KA	KA	KA	KA	KA
Boehme et al. (2007)	37	2,2	KA	4,4	X	<0,001	KA	0,002	X	X
Doolittle et al., (2007)	113	KA	22	19	KA	KA	KA	KA	KA	KA
Feugier et al. (2004)	20	5	6	< 24	X	0,005	KA	X	0,018	0,014
Haioun et al. (2000)	22	1,6	8	5	X	0,009	KA	0,002	0,02	X
Hollender et al. (2002)	106	4,2	KA	< 24	0,002	0,049	0,005	0,001	X	X
Kawamura et al. (2001)	14	KA	KA	10	KA	KA	KA	KA	KA	KA
Van Besien et al. (1998)	25	4	< 6	KA	X	0,0008	KA	0,0005	X	X

* Alter ≤ 60 vs. > 60; **WHO-PS; X= keine statistische Signifikanz; KA= keine Angaben / nicht untersucht

Tabelle 14: Studien zu Risikofaktoren für das Auftreten von sekundären ZNS-Lymphomen und zu deren Verlauf

4.3.1 Gesamtüberleben und Vergleich mit PZNSL-Kollektiv

Ein isolierter Befall des zentralen Nervensystems ist eine seltene Komplikation von systemischen Non-Hodgkin-Lymphomen. Die Inzidenz variiert in der Literatur zwischen 1 - 5% (Arkenau et al., 2007; Boehme et al., 2007; Feugier et al., 2004; Hollender et al., 2002; van Besien et al., 1998). Dabei steht fest, dass die Inzidenz eines sekundären ZNS-Lymphoms bei Patienten mit einem „high-grade“-NHL, wie das Burkitt-Lymphom oder das lymphoblastische Lymphom, deutlich höher liegt als bei sogenannten „low-grade“-NHL. Diese Angaben korrelieren nur teilweise mit den Ergebnissen dieser Arbeit. In der durchgeführten Analyse wurden 915 Patienten mit verschiedenen Subtypen eines NHL retrospektiv evaluiert und analysiert. Darunter konnten 10 Patienten (1%) mit einem isolierten ZNS-Befall ausfindig gemacht werden, wobei keine Einschränkungen bezüglich des ZNS-Befallzeitraumes gemacht wurden. So wurden alle Patienten, die nach abgeschlossener Therapie unter einer Remission (CR oder PR) ein SZNSL entwickelt haben, in das Patientenkollektiv einbezogen. Die evaluierte Inzidenz für ein sekundäres ZNS-Lymphom war mit 1% vergleichbar niedrig mit vorangegangenen Studien (**Tabelle 14**). Jedoch bestätigte das eigene Patientenkollektiv die Annahme, dass „high grade“-NHL eine höhere Inzidenz für SZNSL haben. Nur ein Patient hatte ein „low grade“-NHL, die restlichen 9 NHL zählten definitionsgemäß zu den „high grade“-NHL. Allerdings können diese evaluierten Ergebnisse nur eingeschränkt mit anderen Studien verglichen werden, da das Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit mit nur 10 Patienten vergleichsweise klein ist.

Trotz einer relativ niedrigen Inzidenz stellt das SZNSL eine schwerwiegende Komplikation mit einer deutlich schlechteren Prognose als das PZNSL dar. Es gibt in der Literatur nur vereinzelt wenige Studien, die sich mit den klinischen Charakteristika, dem Therapiemanagement sowie dem Therapieansprechen auf verschiedene Behandlungsmethoden beschäftigen (Arkenau et al., 2007; Doolittle et al., 2008; Feugier et al., 2004; Kawamura et al., 2001; van Besien et al., 1998). Dementsprechend gibt es für die Behandlung von SZNSL-Patienten keine etablierte Therapie, die die Prognose dieser Komplikation verbessern könnte.

Genau wie in vorangegangenen, publizierten Studien wurden auch die in dieser Arbeit vorgestellten SZNSL-Patienten bei cerebraler Manifestation der Erkrankung sehr

heterogen behandelt (**Tabelle 7**). 3 von 9 Patienten erhielten eine intrathekale Tripeltherapie mit Dexamethason, MTX und Cytarabin (CR, PR, PD), 2 Patienten wurden nach dem GMALL-B-ALL-Protokoll therapiert (PR und PD), zwei weitere wurden mit einer Polychemotherapie nach dem Bonner Protokoll behandelt (CR und PD), ein Patient erhielt eine Hochdosis-BEAM-Chemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzell-transplantation (CR) und einer alleinigen Ganzhirnbestrahlung (CR). Die Remissionsrate von 66% mit 4 kompletten Remissionen und 2 partiellen Remissionen übertrifft die in der Literatur beschriebenen Remissionsraten von 12% (Levitt et al., 1980; MacKintosh et al., 1982). Die mediane Überlebenszeit nach ZNS-Beteiligung lag bei 12 Monaten mit einer 1-Jahresüberlebensrate von 40%. 5 der 9 Patienten sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes (Median: 12 Monate) verstorben. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der Literatur, die von einer medianen Überlebenszeit von 4,4 Monaten bis 1-2 Jahre spricht (**Tabelle 14**).

Jedoch basieren diese Überlebenszeiten alle auf retrospektiv erhobenen Daten mit zum Teil sehr kleinen Patientenkollektiven. Erschwerend kommt hinzu, dass in den oben genannten Studien die Patienten, wie auch in der eigenen Arbeit, sehr unterschiedlich, mit zum Teil nur einzelnen Patienten in den Therapiekollektiven, therapiert worden sind. Dies ist auch der Grund weshalb der Vergleich zwischen dem PZNSL- und dem SZNSL-Patientenkollektiv nur sehr eingeschränkt möglich ist. Die mit einer Polychemotherapie nach dem Bonner Protokoll behandelten PZNSL-Patienten hatten mit 25 Monaten und einer 1-Jahresüberlebensrate von 63% eine deutlich bessere Prognose als die SZNSL-Patienten.

Obwohl im Log-Rank-Test sowie in der Kaplan-Meier-Analyse keine statistische Signifikanz zwischen der Überlebensrate der PZNSL- und SZNSL-Patienten gezeigt werden konnte, ist bekannt, dass SZNSL-Patienten mit einer schlechteren Prognose einhergehen (Kawamura et al., 2001; Shimizu et al., 1990). Dies ist zumindest zum Teil dadurch erklärbar, dass sich die Patienten mit einem SZNSL zum Zeitpunkt der cerebralen Manifestation des Tumors bereits einer Chemotherapie (CHOP) unterzogen haben und sich aufgrund dessen in einem insgesamt schlechteren Allgemeinzustand bei Erstdiagnose des SZNSL befanden als Patienten mit einem PZNSL. Für die PZNSL-Patienten galt nämlich eine andere maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren als Ausschlusskriterium für die Phase I/II-Studie zur Wirksamkeit der Chemotherapie nach

dem Bonner Protokoll für PZNSL (2.2.1). Doolittle et al., (2008) belegten jedoch mit ihrem vergleichsweise sehr großen Patientenkollektiv (n=113) dass eine ZNS-Therapie mit Methotrexat als Basismedikament eine signifikante Verbesserung des Überlebens von SZNSL-Patienten bieten kann. Moreton et al., (2004) zeigte sogar in seiner Pilotstudie mit 8 PZNSL-Patienten und 16 SZNSL-Patienten, dass mit einer kombinierten Chemoradiotherapie ein vergleichsweise hohes Outcome in beiden Patientenkollektiven erreicht werden. So konnte eine komplette Remission bei 88% der PZNSL-Patienten und bei 75% der SZNSL-Patienten erlangt werden.

4.3.2 Einflüsse auf das Gesamtüberleben

Zahlreiche Studien haben sich in der Vergangenheit mit der Evaluierung von Prognosefaktoren für das Auftreten eines ZNS-Befalls bei aggressiven NHL befasst (Boehme et al., 2007; Doolittle et al., 2008; Feugier et al., 2004; Hollender et al., 2002; van Besien et al., 1998). Ziel dieser Arbeiten war, Patienten mit einem NHL anhand bestimmter Risikofaktoren in Gruppen zu unterteilen, bei denen die Durchführung einer intrathekalen Prophylaxe gerechtfertigt wäre. Die meisten Autoren sehen dabei einen erhöhten LDH-Serum-Spiegel und den initialen Befall von mehr als einer extranodalen Struktur als unabhängige prognostische Faktoren für die Entwicklung eines SZNSL an. Die restlichen in der **Tabelle 14** aufgelisteten Faktoren sind umstritten.

Die eingeschränkte Aussagekraft dieser zahlreichen Studien beruht jedoch auf einer mangelnden histologischen Homogenität. In die meisten Studien wurden sowohl Patienten mit diffusen, großzelligen B-Zell-Lymphomen als auch Patienten mit einer anderen Histologie einbezogen. Daher wäre ein einheitlicher und evidenzbasierender Risiko-Index von großer Bedeutung, der in bestimmten histologischen Untergruppen der NHL die Patienten evaluiert, die ein deutlich erhöhtes Risikoprofil für die Entwicklung eines SZNSL besitzen und demnach von einer intrathekalen ZNS-Prophylaxe profitieren würden.

In der Literatur findet man im Gegensatz dazu jedoch kaum Angaben über prognostische Faktoren, die das Überleben der Patienten, die trotz allem an einem SZNSL erkrankt sind, beeinflussen. Ein Index für sekundäre ZNS-Lymphome, der mit

dem von Ferreri et al. (2003b) erstellten Prognose-Score für primäre ZNS-Lymphome vergleichbar wäre, existiert nicht.

Die vorliegende Arbeit untersuchte bestimmte klinische Charakteristika in Bezug auf das Gesamtüberleben im Patientenkollektiv der SZNSL. Aufgefallen ist dabei, dass 9 der 10 evaluierten Patienten männlich waren. Beim PZNSL waren zwar auch die Männer in der Mehrheit, jedoch lediglich mit 56%. Das mediane Alter bei Erstdiagnose war bei beiden Patienten-Kollektiven annähernd gleich (63 Jahre für SZNSL und 62 Jahre für PZNSL), wobei in beiden Kollektiven die Mehrheit der Patienten zwischen 60 und 69 Jahre alt war. Die Serum-LDH war bei 60% der SZNSL-Patienten über 240 U/l, im Vergleich zu nur 26% in dem PZNSL-Kollektiv. Ein erhöhter Liquorprotein-Spiegel sowie ein erniedrigter Karnofski-Index wurde bei beiden Patientenkollektiven prozentual annähernd gleich oft beobachtet. Obwohl weder das Alter noch ein erhöhter LDH-Serum-Spiegel, eine erhöhte Liquorgesamtprotein-Konzentration oder ein Karnofski-Index unter 70% in der Cox-Regressions-Analyse eine statistisch signifikante Beeinflussung des Gesamtüberlebens von SZNSL-Patienten gezeigt haben, ist bei der Betrachtung der beiden Patientenkollektive im Vergleich anzunehmen, dass diese Parameter ebenso einen Einfluss auf das Therapieansprechen sowie auf das Überleben haben. Doolittle et al., (2008) belegten, dass zumindest das Alter einen unabhängigen Prognosefaktor für das Outcome der SZNSL-Patienten darstellt. Die fehlende Signifikanz in der vorliegenden Arbeit ist möglicherweise durch das sehr kleine SZNSL-Patientenkollektiv sowie den retrospektiven Charakter der Arbeit bedingt, da nicht von allen Patienten sämtliche Daten zusammengetragen werden konnten.

4.4 Rezidivierende und refraktäre ZNS-Lymphome

Ca. 10-15% aller PZNSL-Patienten zeigen unter der Primärtherapie des ZNS-Lymphoms einen Progress der Erkrankung. Bei insgesamt 35-60% aller PZNSL-Patienten, die im Anschluss an die Primärtherapie eine komplette Remission erreichen, kann im Verlauf ein Rezidiv auftreten (DeAngelis und Iwamoto, 2006; Glass et al., 1996). Die Prognose ist, sowohl für rezidierte als auch für refraktäre ZNS-Lymphome, ohne erneute Behandlung sehr schlecht. Die meisten Patienten sterben innerhalb von

2-4 Monaten (DeAngelis und Iwamoto, 2006; Reni et al., 1999). Eine optimale Behandlungsstrategie für diese fatale Komplikation ist bis heute nicht beschrieben. Die meisten in der Literatur veröffentlichten Studien zu primären- und sekundären ZNS-Lymphomen gehen auf die Therapie und das Therapieansprechen der Patienten mit einem solchen Verlauf der Erkrankung nicht ein. Jedoch haben einzelne Studien in der Vergangenheit bereits bewiesen, dass Patienten mit einem Rezidiv oder einer PD von einer erneuten ZNS-Therapie erheblich profitieren (Neuwelt et al., 1991; Reni et al., 1999; Soussain et al., 2001).

Auch in der vorliegenden Studie wurde nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 23,5 Monaten bei insgesamt 26 von 43 Patienten (60%), die zuvor eine CR oder PR erreicht haben, ein cerebrales Rezidiv diagnostiziert (24 PZNSL-Rezidive und 2 SZNSL-Rezidive). Bei 3 der 10 SZNSL-Patienten trat unter oder nach der Initialtherapie ein Progress der Tumorerkrankung auf, ebenso bei 15 der 70 PZNSL-Patienten. Das mediane ereignisfreie Überleben betrug dabei 16 Monate für die PZNSL-Patienten und 13 Monate für SZNSL-Patienten.

4.4.1 Einflüsse auf die Entstehung eines Rezidivs / Progresses

Bei 25 von 26 Rezidivpatienten entwickelte sich das Rezidiv nach der Primärbehandlung des ZNS-Lymphoms mit einer Polychemotherapie nach dem Bonner Protokoll. Das mediane Alter bei Rezidivaufreten betrug 64 Jahre. Damit waren die Patienten in dem eigenen Patientenkollektiv etwas älter als diejenigen in Vergleichsstudien (Fischer et al., 2006; Plotkin et al., 2004; Reni et al., 1999). Bei der Betrachtung des Erkrankungsalters zeigten dabei die Patienten unter 60 Jahren sowohl in der Cox-Regressions-Analyse als auch im Log-Rank-Test einen statistisch signifikanten Unterschied mit einem deutlich geringerem Risiko an einem Rezidiv zu erkranken gegenüber Patienten über 60 Jahren (**Abbildung 11**). Einen Grund hierfür könnte die modifizierte Polychemotherapie nach dem Bonner Protokoll liefern, die den Patienten über 60 Jahren verabreicht wurde. Da Patienten über 60 Jahren eine deutlich schlechtere Prognose bezüglich des Therapieansprechens sowie der Überlebensdauer mit sich bringen, wurde für diese Patienten die Therapie angepasst, indem sie durch zusätzlich wirksame Substanzen

erweitert und gleichzeitig verträglicher gestaltet wurde. Diese Veränderungen könnten daher die unterschiedliche Rezidivrate der beiden Altersgruppen erklären. Dagegen sprechen würde allerdings, dass unter den Patienten mit einer progredienten Tumorerkrankung (n=18) kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsalter und einem refraktären Therapieverlauf ermittelt werden konnte.

4.4.2 Therapie und Outcome

Die **Tabelle 15** zeigt aktuelle Studien zur Wirksamkeit verschiedener Therapieansätze bei rezidierten und refraktären ZNS-Lymphomen.

Studie	Anzahl Patienten	Therapieregime	Remissionsrate (CR+PR)	Überleben [Monate]*
Enting et al. (2004)	15	Temozolomid + Rituximab	53%	14
Fischer et al. (2006)	27	Topotecan	33%	8,4
Herrlinger et al. (2000)	7	PCV	86%	> 16
Nguyen et al. (2005)	27	Ganzhirnbestrahlung (Median: 36 Gy)	74%	10,9
Plotkin et al. (2004)**	22	Methotrexat ($\geq 3\text{g/m}^2$)	91%	61,9
Reni et al. (2004)	23	Temozolomid	30%	3,5
Soussain et al. (2001)	10	Chemotherapie mit Stammzelltranspl.	100%	24
Voloschin et al. (2004)	15	Topotecan	40%	32

*Überleben in Monaten nach Auftritt eines Rezidivs/Progresses

** nur Patienten mit Rezidiv, die nach Primärtherapie mit MTX in CR waren

Tabelle 15: Studien zu Zweittherapien bei Patienten mit rezidierten oder refraktären ZNS-Lymphomen

Wie bereits erwähnt gibt es keine verbindliche Empfehlung zur Therapie rezidivierender oder refraktärer ZNS-Lymphome. Die Wahl der Strategie hängt wesentlich von der Primärtherapie ab. Eine erneute Hochdosis MTX-Therapie ist insbesondere nach einem langen rezidivfreiem Intervall häufig effektiv (Plotkin et al., 2004). Bei ausschließlich chemotherapierten Patienten ohne anschließende Strahlentherapie kann bei Rezidiv oder PD eine Ganzhirnbestrahlung mit beispielsweise 24 X 1,5 Gy als Zweittherapie Erfolge bringen (Nguyen et al., 2005). Bei jungen Patienten mit gutem Allgemeinzustand sollte auch eine Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen erwogen werden (Soussain et al., 2004).

In der vorliegenden Studie wurden 38 der 44 Patienten mit einem ZNS-Rezidiv oder einer progredienten Tumorerkrankung nach dem Therapieversagen erneut behandelt. 6 Patienten verstarben frühzeitig an einer Lymphomprogression und konnten somit keiner Zweittherapie unterzogen werden. 23 Patienten wurden mit einer Ganzhirnbestrahlung behandelt (5CR, 7PR, 11PD), 6 der Untersuchten erhielten erneut eine Polychemotherapie nach dem Bonner Protokoll (2CR, 3PR, 1PD), 6 von 38 Patienten wurden mit einer Hochdosis-Chemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation therapiert (3CR, 2PR, 1PD), 2 weitere Patienten erhielten eine Ganzhirnbestrahlung mit Temozolomid (2PD) und 1 Patient unterzog sich einer PCV-Chemotherapie (1PD). 6 der insgesamt 38 erneut therapierten Patienten lebten länger als 3 Jahre. Diese Patienten hatten alle ein rezidiviertes ZNS-Lymphom und erhielten als Zweittherapie eine Ganzhirnbestrahlung (n=3), eine Polychemotherapie nach dem Bonner Protokoll (n=1) oder eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (n=2).

Der Vergleich dieser Ergebnisse mit den in der **Tabelle 15** aufgelisteten Studien zeigt einige Differenzen. Weder die PCV-Chemotherapie noch die Kombination von einer Strahlentherapie mit Temozolomid zeigten in der Behandlung der eigenen refraktären bzw. rezidivierten ZNS-Lymphome Erfolge. Beide Ansätze führten bei den Patienten zu einer weiteren Tumorprogression. Ein besonders gutes Outcome dagegen konnte sowohl bei der Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation als auch bei einer erneuten Polychemotherapie nach dem Bonner Protokoll erreicht werden. In beiden Gruppen war eine Remissionsrate von 83% nachweisbar, wobei 25% der Patienten nach 3 Jahren noch am Leben waren. Diese Ergebnisse stimmen mit Studien

über die Effektivität einer erneuten auf MTX-basierenden Chemotherapie sowie über die Wirksamkeit von Hochdosis-Chemotherapien wie z.B. CYVE überein (Plotkin et al., 2004; Soussain et al., 2001).

Nguyen et al., 2005 sprechen in ihrer Studie mit 27 Patienten, die als Primärtherapie mit hochdosiertem MTX und bei Therapieversagen mit einer Ganzhirnbestrahlung behandelt wurden, über eine Remissionsrate von 74%. Die Remissionsrate korreliert zwar nicht mit unseren Ergebnissen, die nur eine Remissionsrate von insgesamt 52% ergeben haben, es konnte aber in der eigenen Studie ebenfalls eine deutliche Verbesserung der Überlebensdauer nach Zweittherapie mit einer Ganzhirnbestrahlung gezeigt werden (3 Patienten lebten > 3 Jahre).

Jedoch muss die Aussagekraft der oben genannten Studien, die sich mit dem Therapieansprechen auf verschiedene Therapieansätze beschäftigen, kritisch betrachtet werden. Nahezu alle aktuellen Studien betrachten das Outcome nach Zweittherapie ohne eine Differenzierung zwischen Patienten mit einem Rezidiv und Patienten mit einer PD. Reni et al., 1999 zeigten in einer großen retrospektiven Analyse zahlreicher bereits veröffentlichter Studien, dass das Überleben und somit auch die Prognose von Patienten mit einer progredienten Tumorerkrankung deutlich schlechter ist als die von Rezidivpatienten.

Auch die vorliegende Arbeit zeigt, dass Progresspatienten deutlich schlechter auf eine Zweittherapie ansprechen als Rezidivpatienten (**Tabelle 5 und 6**). Obwohl das Gesamtüberleben der Rezidivpatienten nach Therapieversagen (TTD) mit 19 Monaten und einer 1-Jahresüberlebensrate von 58% im Vergleich zu Reni et al. (1999) deutlich höher liegt (5 Monate), zeigt auch die eigene Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben zwischen den Patienten mit einem rezidierten und refraktären ZNS-Lymphom (**Abbildung 12**). Dabei wiesen die Progresspatienten lediglich eine mediale Überlebenszeit (TTD) von 5 Monaten mit einer 1-Jahresüberlebensrate von nur 11% auf. Plotkin et al., 2004 belegen, dass sogar eine mediane Überlebenszeit von 61,9 Monaten nach einem Therapieversagen erreicht werden kann. Jedoch beziehen sich auch diese Angaben ausschließlich auf Rezidivpatienten und können deshalb nicht mit den Überlebenszeiten anderer Studien verglichen werden.

Zudem unterscheiden die meisten Studien nicht zwischen Patienten mit einem „Frührezidiv“ oder einem „Spätrezidiv“. Das rezidivfreie Intervall (TTR) gilt als einziger unabhängiger Prognosefaktor in Bezug auf die Überlebensdauer nach einem Rezidiv (DeAngelis und Iwamoto , 1992 ; Ferreri et al. , 2000 ; Reni et al. , 1999). Dies kann auch mit dem eigenen Patientenkollektiv belegt werden. 11 von den 26 Rezidivpatienten (42%) erlitten innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnose des ZNS-Lymphoms ein Rezidiv („Frührezidiv“). Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten nach Diagnose des Rezidivs betrug nur 2 Monate. 15 Patienten (58%) dagegen entwickelten erst nach 12 Monaten ein Rezidiv („Spätrezidiv“) und erreichten danach noch eine mediane Überlebenszeit von 32 Monaten (**Abbildung 13**).

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Sekundäre ZNS-Lymphome stellen zwar eine seltene, dafür aber verheerende Komplikation von aggressiven NHL dar, die mit einer nur kurzen Überlebensdauer nach Diagnosestellung verbunden ist. Das klinische Management der betroffenen Patienten gestaltet sich aufgrund von fehlenden, evidenzbasierenden Studien sehr schwer und führt zu heterogenen Behandlungsmustern von Patient zu Patient. Obwohl gezeigt wurde, dass SZNSL-Patienten ähnlich hohe Remissionsraten wie PZNSL-Patienten sowie eine deutliche Überlebensverlängerung mit auf MTX-basierenden Chemotherapien erreichen können, gibt es derzeit nur eine prospektive Phase-II Studie, die sich intensiv mit der Therapie der SZNSL beschäftigt. Es wäre notwendig weitere, prospektive multizentrische Studien zu planen, um das Therapieverhalten sowie das Outcome von größeren SZNSL-Kollektiven auf bereits etablierte PZNSL-Therapieschemata zu untersuchen.

Im Verlauf der Erkrankung rezidivierende oder Therapie-refraktäre ZNS-Lymphome werden bislang ebenfalls sehr heterogen behandelt, obwohl die Inzidenz dieser Komplikation parallel zur PZNSL-Inzidenz steigt. Unbehandelt führt ein solcher Krankheitsverlauf innerhalb weniger Monaten zum Tod. Auch hier sollten in multizentrischen Studien neue Chemotherapie-Protokolle erstellt werden, die aber anders als in den meisten aktuellen Studien das Therapieansprechen für Rezidive und

progrediente Tumorerkrankungen getrennt untersuchen. Damit könnte speziell auf refraktäre Lymphome, die insgesamt eine deutlich schlechtere Prognose haben als Rezidive (4 Monate vs. 19 Monate), eingegangen werden. Zudem ist es dringend notwendig, bereits bestehende Chemotherapie-Protokolle an das Alter der Patienten anzupassen, da über 60-jährige mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergehen als jüngere Patienten (5 Monate vs. 20 Monate).

5 Zusammenfassung

Sekundäre Lymphome des ZNS stellen eine seltene, aber verheerende Komplikation von systemischen Non-Hodgkin-Lymphomen dar. Da die Erkenntnisse über SZNSL sehr limitiert sind, wurden in dieser Arbeit alle Patienten mit einem primären und sekundären ZNS-Lymphom, die in dem Zeitraum 09/1995–12/2007 an der Universitätsklinik Bonn behandelt worden sind, evaluiert und anhand klinischer Charakteristika sowie dem Krankheitsverlauf miteinander verglichen.

Die PZNSL-Patienten (n=70) wurden alle mit einer Polychemotherapie nach dem Bonner Protokoll behandelt, die SZNSL-Patienten (n=10) dagegen erhielten bei zerebraler Manifestation des Lymphoms unterschiedliche Therapieansätze. Die damit erreichte Remissionsrate von 66% (CR+PR) sowie das mediane Gesamtüberleben von 12 Monaten war deutlich niedriger als die der PZNSL-Patienten (84%, 25 Monate). Jedoch ist aus dieser Analyse ersichtlich, dass bereits etablierte PZNSL-Therapieschemata ebenso bei einem SZNSL wirksam sind und dass diese Patienten trotz einer insgesamt schlechteren Prognose erheblich von einer solchen Therapie profitieren.

Im Hinblick auf die schlechtere Prognose der SZNSL-Patienten untersuchte die vorliegende Arbeit den Einfluss von bestimmten Risikofaktoren auf das Überleben (*Alter, Karnofski-Index, LDH-Serum-Konzentration und Liquor-Gesamtprotein-Konzentration*). Entgegen bereits veröffentlichter Studien zeigten bei den PZNSL-Patienten lediglich ein Alter < 60 Jahren und eine Liquor-Gesamtprotein-Konzentration < 50 mg/dl einen prognostisch günstigen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Im Gegensatz dazu konnten in dem SZNSL-Patientenkollektiv keine signifikanten Prognosefaktoren ermittelt werden. Im Verlauf der Erkrankung zeigten 55% des Patientenkollektivs ein rezidiertes oder refraktäres ZNS-Lymphom. Die Prognose dieser Patienten war trotz einer erneuten Therapie insgesamt bei einer medianen Überlebenszeit von 19 Monaten (Rezidiv) bzw. 4 Monaten (PD) insgesamt sehr schlecht. Zurückzuführen ist dieses Ergebnis vor allem auf die heterogenen Behandlungsstrategien. Viele Patienten erhielten bei Therapieversagen eine alleinige Strahlentherapie, obwohl aus zahlreichen Studien hervorgeht, dass diese Therapieform mit einer erheblichen Neurotoxizität und einem hohen Rezidivrisiko einhergeht. Interessanterweise hatten jedoch jüngere Patienten

(<60 Jahren) eine deutlich bessere Prognose als ältere (20 Monate vs. 5 Monate) sowie ein erheblich geringeres Risiko an einem Rezidiv zu erkranken. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Prognose der Rezidiv-Patienten maßgeblich vom Zeitpunkt des Rezidivauftritts abhängig war. Spätrezidive (>12 Monate) zeigten mit 32 Monaten eine signifikant längere Überlebenszeit als Frührezidive (2 Monate). Daraus lässt sich schließen, dass neue Therapieansätze, die an das Alter der Patienten, die Art des Therapieversagens sowie an den Zeitpunkt des Rezidivauftritts angepasst wären, zu einer deutlichen Prognoseverbesserung der Patienten führen würden und demnach eine Anpassung von großer Bedeutung wäre.

6 Anhang

Normale Aktivität möglich, keine spezielle Pflege notwendig	1. Normalzustand, keine Krankheitszeichen	100 %
	2. Normale Aktivität möglich, geringere Krankheitssymptome vorhanden	90 %
	3. Normale Aktivität mit etwas Anstrengung möglich, Krankheitszeichen vorhanden	80 %
Arbeitsunfähigkeit besteht. Überwiegend selbständige Versorgung zu Hause möglich, unterschiedliches Maß von Hilfsbedürftigkeit.	4. Selbstversorger. Normalaktivität oder Arbeitsfähigkeit jedoch nicht gegeben.	70 %
	5. Gelegentliche Hilfe notwendig, jedoch fast selbständig.	60 %
	6. Hilfsbedürftigkeit in größerem Umfang gegeben, medizinische Hilfe oft notwendig.	50 %
Selbstversorgung unmöglich, professionelle Hilfe oder Krankenhauspflege notwendig. Möglicherweise rascher Krankheitsprogreß.	7. Erhebliche Beeinträchtigung durch Krankheitsverlauf. Spezielle medizinische und soziale Hilfe notwendig.	40 %
	8. Schwere Beeinträchtigung, Krankenhauspflege indiziert, keine unmittelbare vitale Bedrohung.	30 %
	9. Schwerstkrank, Krankenhauspflege notwendig, aktiv unterstützende Therapie notwendig	20 %
	10. Moribund, rascher Krankheitsprogress	10 %
	11. Tod	0 %

Tabelle 16: Karnofsky-Index (1967)

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, 5g/m ² KOF** i.v.	X						
Vincristin, 2 mg i.v.							
Ifosfamid, 800 mg/m ² KOF # i.v.		X	X	X	X		
Dexamethason, 10 mg/m ² KOF oral		X	X	X	X		
Prednisolon, 2,5 mg i.th.	X	X	X	X			
Methotrexat, 3 mg i.th.	X	X	X	X			
Ara-C 30 mg i.th.					X		
Zyklus B1/B2							
Methotrexat 5mg/m ² KOF** i.v.	X						
Vincristine i.v.	X						
Cyclophosphamid, 200 mg/m ² KOF # i.v.		X	X	X	X		
Dexamethason, 10 mg/m ² KOF oral		X	X	X	X		
Prednisolon, 2,5 mg i.th.	X	X	X	X			
Methotrexat, 3 mg i.th.	X	X	X	X			
Ara-C 30 mg i.th.					X		
Zyklus C1/C2							
Ara-C 3g/m ² ## i.v.	X	X					
Vindesin, 5mg i.v.	X						
Dexamethason, 20 mg/m ² KOF oral			X	X	X	X	X
Prednisolon, 2,5 mg i.th.			X	X	X	X	
Methotrexat, 3 mg i.th.			X	X	X	X	
Ara-C, 30 mg i.th.							X

* Reihenfolge der Zyklen: A1 (Tag 1-5), B1 (Tag 22-26), C1 (Tag 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

Tabelle 17: Bonner Chemotherapie-Protokoll

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf PZNSL	16
Abbildung 2: Verteilung der SZNSL in Abhängigkeit von der Erstdiagnose	31
Abbildung 3: Altersverteilung bei Diagnosestellung eines ZNS-Lymphoms	43
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Therapien und des Therapieansprechens bei PZNSL und SZNSL	45
Abbildung 5: Therapeutischer Verlauf von PZNSL-Patienten nach beendeter Primärtherapie („Bonner Protokoll“)	46
Abbildung 6: Therapeutischer Verlauf von SZNSL-Patienten nach Primärtherapie des sekundären ZNS-Lymphoms	47
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens	53
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter	55
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der Liquorprotein-konzentration (PZNSL-Kollektiv)	55
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens	56
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve der Rezidivfreiheitsrate in Abhängigkeit vom Erkrankungsalter	57
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Art des Therapieversagens	59
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Rezidivauftretens	60

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome (WHO, 2001)	10
Tabelle 2: Ann-Arbor-Klassifizierung zum Staging von Non-Hodkin-Lymphomen	12
Tabelle 3: Fragebogen PZNSL / SZNSL	38
Tabelle 4: Patientencharakteristika	41
Tabelle 5: Ansprechen der PZNSL-Patienten auf eine Therapie bei Progress	48
Tabelle 6: Ansprechen der PZNSL-Patienten auf eine Rezidivtherapie	49
Tabelle 7: Ansprechen auf die Therapie bei sekundärem ZNS-Lymphom	50
Tabelle 8: Überlebenszeiten	52
Tabelle 9: Cox-Regressions-Analyse zur Testung einer Signifikanz möglicher Prognosefaktoren bezüglich des Gesamtüberlebens	54
Tabelle 10: Analyse der ereignisfreien Verläufe	56
Tabelle 11: Alter, rezidivfreie Zeit (TTR) und Art des Therapieversagens	58
Tabelle 12: Therapie und Überlebenszeit nach einem Rezidiv	61
Tabelle 13: Todesursachen	62
Tabelle 14: Studien zu Risikofaktoren für das Auftreten von sekundären ZNS-Lymphomen und zu deren Verlauf	68
Tabelle 15: Studien zu Zweittherapien bei Patienten mit rezidivierten oder refraktären ZNS-Lymphomen	74
Tabelle 16: Karnofsky-Index (1967)	81
Tabelle 17: Bonner Chemotherapie-Protokoll	82

9 Literaturverzeichnis

Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: The next Step. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3144-3150

Arellano-Rodrigo E, Lopez-Guillermo A, Bessell EM, Nomdedeu B, Montserrat E, Graus F. Salvage treatment with etoposide (VP-16), ifosfamide and cytarabine (Ara-C) for patients with recurrent primary central nervous system lymphoma. *Eur J Haematol* 2003; 70: 219-224

Arkenau HT, Chong G, Cunningham D, Watkins D, Agarwal R, Sirohi B, Trumper M, Norman A, Wotherspoon A, Horwich A. The role of intrathecal chemotherapy prophylaxis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2007; 18: 541-545

Batchelor T, Carson K, O'Neill, Grossman 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

Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1281-1288

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

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: 89-98

Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, Loeffler M, Kaiser U, Pfreundschuh M, Schmitz N. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma--a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol* 2007; 18; 149-157

Bokstein F, Lossos A, Lossos IS, Siegal T. Central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin's lymphoma: results of treatment based on high-dose methotrexate combination chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 587-593

Bollen EL, Brouwer RE, Hamers S, Hermans J, Kluin M, Sankatsing SU, Tjak RV, Charvat MV, Kluin-Nelemans JC. Central nervous system relapse in non-Hodgkin lymphoma. A single-center study of 532 patients. *Arch Neurol* 1997; 54: 854-859

Bos GM, van Putten WL, van der Holt B, Van den Bent M, Verdonck LF, Hagenbeek A. For which patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma is prophylaxis for central nervous system disease mandatory? Dutch HOVON Group. *Ann Oncol* 1998; 9: 191-194

Buhring U, Herrlinger U, Krings T, Thiex R, Weller M, Kuker W. MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology* 2001; 57: 393-396

Coffey J, Hodgson DC, Gospodarowicz MK. Therapy of non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30 Suppl 1: 28-36

Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2003; 346: 235-242

Correa DD, Maron L, Harder H, Klein M, Armstrong CL, Calabrese P, Bromberg JE, Abrey LE, Batchelor TT, Schiff D. Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: literature review and assessment guidelines. *Ann Oncol* 2007; 18: 1145-1151

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

Cote TR, Manns A, Hardy CR, Yellin FJ, Hartge P. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. AIDS/Cancer Study Group. *J Natl Cancer Int* 1996; 88: 675-679

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

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

DeAngelis LM, Iwamoto FM. An update on therapy of primary central nervous system lymphoma. *Haematology Am Soc Haematol Educ Program* 2006; 311-316

Doolittle ND, Abrey LE, Shenkier TN, Tali S, Bromberg JE, Neuwelt EA, Soussain C, Jahnke K, Johnston P, Illerhaus G, Schiff D, Batchelor T, Montoto S, Kraemer DF, Zucca E. Brain parenchyma involvement as isolated central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin lymphoma: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood* 2008; 111: 1085-1093

Eby NL, Grufferman S, Flannelly CM, Schold SC Jr, Vogel FS, Burger PC. Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US. *Cancer* 1988; 62: 2461- 2465

Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM, Abrey LE. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. *Neurology* 2004; 63: 901-903

Ferreri AJ, Reni M, Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma: lessons from prospective trials. *Ann Oncol* 2000; 8: 927-937

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* 2002; 58: 1513-1520

Ferreri AJ, Abrey LE, Blay JY, Borisch B, Hochman J, Neuwelt EA, 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; 21: 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, Orvieto E, Sanchez J, Chevreau C, Dell'Oro S, Zucca E, Cavalli F. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003b; 21: 266-272

Feugier P, Virion JM, Tilly H, Haioun C, Marit G, Macro M, Bordessoule D, Recher C, Blanc M, Molina T, Lederlin P, Coiffier B. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. *Ann Oncol* 2004; 15: 129-133

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

Fischer L, Thiel E, Klasen HA, Kirchen H, Jahnke K, Korfel A. Response of relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma (PCNSL) to topotecan. *Neurology* 2004; 62: 1885-1887

Fischer L, Thiel E, Klasen HA, Birkmann J, Jahnke K, Martus P, Korfel A. Prospective trial on topotecan salvage therapy in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol* 2006; 17: 1141-1145

Fliessbach K, Helmstaedter C, Urbach H, Althaus A, Pels H, Linnebank M, Juergens A, Glasmacher A, Schmidt-Wolf IG, Klockgether T, Schlegel U. Neuropsychological outcome after chemotherapy for primary CNS lymphoma: a prospective study. *Neurology* 2005; 64: 1184-1188

Geyer JR, Taylor EM, Milstein JM, Shaw CM, Hubbard BA, Geraci JP, Thornquist M, Bleyer WA. Radiation, methotrexate, and white matter necrosis: laboratory evidence for neural radioprotection with preirradiation methotrexate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 373-375

Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ, Maria B, LaFollette S, Schumann GB, Cole BF, Howell SB. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res* 1999a; 5: 3394-3402

Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozental JR, Phuphanich S, Rogers LR, Gutheil JC, Batchelor T, Lyter D, Chamberlain M, Maria BL, Schiffer C, Bashir R, Thomas D, Cowens W, Howell SB. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999b; 17: 3110-3116

Glass J, Shustik C, Hochberg FH, Cher L, Gruber ML. Therapy of primary central nervous system lymphoma with pre-irradiation methotrexate, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone (MCHOD). *J Neurooncol* 1996; 30: 257-265

Grier J, Batchelor T. Metastatic neurologic complications of non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Oncol Rep* 2005; 7: 55-60

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

Haioun C, Besson C, Lepage E, Thieblemont C, Simon D, Rose C, Tilly H, Sonet A, Lederlin P, Attal M, Briere J, Reyes F. Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Ann Oncol* 2000; 11: 685-690

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

Hausdorff J, Davis E, Long G, Hoppe R, van der Pas M, Lassman C, Kamel O, Jacobs C. Non-Hodgkin's lymphoma of the paranasal sinuses: clinical and pathological features, and response to combined-modality therapy. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 303-311

Hayakawa T, Takakura K, Abe H, Yoshimoto T, Tanaka R, Sugita K, Kikuchi H, Uozumi T, Hori T, Fukui H. Primary central nervous system lymphoma in Japan--a retrospective, co-operative study by CNS-Lymphoma Study Group in Japan. *J Neurooncol* 1994; 19: 197-215

Hegde U, Filie A, Little RF, Janik JE, Grant N, Steinberg SM, Dunleavy K, Jaffe ES, Abati A, Stetler-Stevenson M, Wilson WH. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2005; 105: 496-502

Herrlinger U, Schabet M, Clemens M, Kortmann RD, Petersen D, Will BE, Meyermann R, Dichgans J. Clinical presentation and therapeutic outcome in 26 patients with primary CNS lymphoma. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 257-264

Herrlinger U, Brugger W, Bamberg M, Kuker W, Dichgans J, Weller M. PCV salvage chemotherapy for recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 2000; 54: 1707-1708

Herrlinger U, Kuker W, Uhl M, Blaicher HP, Karnath HO, Kanz L, Bamberg M, Weller M. NOA-03 trial of high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma: final report. *Ann Neurol* 2005; 57: 843-847

Hoang-Xuan K, Taillandier L, Chinot O, Soubeyran P, Bogdhan U, Hildebrand J, Frenay M, De Beule N, Delattre JY, Baron B. Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: a multicenter phase II study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2726-2731

Hoang-Xuan K, Camilleri-Broet S, Soussain C. Recent advances in primary CNS lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 601-606

Hochberg FH, Baehring JM, Hochberg EP. Primary CNS lymphoma. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 24-35

Hochman J, Assaf N, Deckert-Schluter M, Wiestler OD, Pe'er J. Entry routes of malignant lymphoma into the brain and eyes in a mouse model. *Cancer Res* 2001; 61: 5242-5247

Hollender A, Kvaloy S, Nome O, Skovlund E, Lote K, Holte H. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol* 2002; 13: 1099-1107

Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *Ca Cancer J Clin* 2006; 56: 106-130

Kadan-Lottick NS, Skluzacek MC, Gurney JG. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2002; 95: 193-202

Kawamura T, Koga S, Okamoto M, Kanno T, Iwamura H. Results of combined-modality therapy for primary and secondary malignant lymphoma of the central nervous system (CNS). *Radiat Med* 2001; 19: 145-149

Kern WF, Spier CM, Hanneman EH, Miller TP, Matzner M, Grogan TM. Neural cell adhesion molecule-positive peripheral T-cell lymphoma: a rare variant with a propensity for unusual sites of involvement. *Blood* 1992; 79: 2432-2437

Khan RB, Shi W, Thaler HT, DeAngelis LM, Abrey LE. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 2002; 58: 175-178

Korfel A, Thiel E. Primäre Lymphome des zentralen Nervensystems. *Onkologe* 2006; 12: 634-640

Kuker W, Nagele T, Korfel A, Heckl S, Thiel E, Bamberg M, Weller M, Herrlinger U. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 2005; 72: 169-177

Levitt LJ, Dawson DM, Rosenthal DS, Moloney WC. CNS involvement in the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1980; 45: 545-552

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

MacKintosh FR, Colby TV, Podolsky WJ, Burke JS, Hoppe RT, Rosenfelt FP, Rosenberg SA, Kaplan HS. Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 105 cases. *Cancer* 1982; 49: 586-595

Magrath IT, Haddy TB, Adde MA. Treatment of patients with high grade non-Hodgkin's lymphomas and central nervous system involvement: is radiation an essential component of therapy? *Leuk Lymphoma* 1996; 21: 99-105

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

Montoto S, Lister TA. Secondary central nervous system lymphoma: risk factors and prophylaxis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19: 751-763

Moreton P, Morgan GJ, Gilson D, Smith GM, McVerry BA, Davies JM, Mackie MJ, Bolam S, Jalihal SS, Howard MR, Parapia LA, Williams AT, Child JA. The development of targeted chemotherapy for CNS lymphoma-a pilot study of the IDARAM regimen. *Cancer Chomother Pharmacol* 2004; 53: 324-328

Muller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* 2005; 84: 1-12

Nakagawa H, Murasawa A, Kubo S, Nakajima S, Nakajima Y, Izumoto S, Hayakawa T. Diagnosis and treatment of patients with meningeal carcinomatosis. *J Neurooncol* 1992; 13: 81-89

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

Neuwelt EA, Goldman DL, Dahlborg SA, Crossen J, Ramsey F, Roman-Goldstein S, Brazier R, Dana B. Primary CNS lymphoma treated with osmotic blood-brain barrier disruption: prolonged survival and preservation of cognitive function. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1580-1590

Neuwelt EA, Guastadisegni PE, Varallyay P, Doolittle ND. Imaging changes and cognitive outcome in primary CNS lymphoma after enhanced chemotherapy delivery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 258-265

Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, Hochberg FH, Batchelor TT, Loeffler JS. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1507-1513

O'Brien P, Roos D, Pratt G, Liew K, Barton M, Poulsen M, Olver I, Trotter G. Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 519-526

Omuro AM, Ben-Porat LS, Panageas KS, Kim AK, Correa DD, Yahalom J, DeAngelis LM, Abrey LE. Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 2005; 62: 1595-1600

Paulus W. Classification, pathogenesis and molecular pathology of primary CNS lymphomas. *J Neurooncol* 1999; 43: 203-208

Pels H, Schmidt-Wolf IG, 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

Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, Grossman SA, Lesser GJ, Nabors LB, Chon B, Batchelor TT. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5643- 5646

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. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J Clin Oncol* 2003; 24: 4483-4488

Recht L, Straus DJ, Cirrincione C, Thaler HT, Posner JB. Central nervous system metastases from non-Hodgkin's lymphoma: treatment and prophylaxis. *Am J Med* 1988; 84: 425-435

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, Villa E. Second-line treatment for primary central nervous system lymphoma. *Br J cancer* 1999; 79: 530-534

Reni M, Mason W, Zaja F, Perry J, Franceschi E, Bernardi D, Dell'Oro S, Stelitano C, Candela M, Abbadessa A, Pace A, Bordonaro R, Latte G, Villa E, Ferreri AJ. Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1682-1688

Rodriguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Ann Oncol* 2007; 18 Suppl 1: 3-8

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

Schultz C, Scott C, Sherman W, Donahue B, Fields J, Murray K, Fisher B, Abrams R, Meis-Kindblom J. Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. *J Clin Oncol* 1996; 14: 556-564

Shahab N, Doll DC. Testicular lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26: 259-269

Shimizu T, Nishimura T, Teshima T, Kaneko M. Radiation therapy of CNS lymphoma. *Nippon Gan Chiryo Gakkai Shi* 1990; 25: 2676- 2683

Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, Nieuwenhuis K, Schouten H, Mulder A, van Reijswoud I, Hop W, Lowenberg B. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2530-2539

Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, Cassoux N, Levy V, Azar N, Belanger C, Achour E, Ribrag V, Gerber S, Delattre JY, Leblond V. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 742-749

Soussain C, Hoang-Xuan K, Levy V. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *Bull Cancer* 2004; 91: 189-192

Tyson RM, Siegal T, Doolittle ND, Lacy C, Kraemer DF, Neutwelt EA. Current status and future of relapsed primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 627-633

Van Besien K, Ha CS, Murphy S, McLaughlin P, Rodriguez A, Amin K, Forman A, Romaguera J, Hagemester F, Younes A, Bachier C, Sarris A, Sobocinski KS, Cox JD, Cabanillas F. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998; 91: 1178- 1184

Voloschin AD, Betensky R, Wen PY, Hochberg F, Batchelor T. Topotecan as salvage therapy for relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 2008; 86: 211-215

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

Yang J, Yuan G. Primary intracranial malignant lymphoma: report of 40 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1996; 34: 102-103

10 Danksagung

Vielen Dank meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Schmidt-Wolf für die Vergabe des interessanten Themas, die kompetente fachliche Betreuung und vor allem seine ständige Hilfsbereitschaft zu jeder Zeit.

Ferner danke ich PD Dr. med. Lutz Lehmann, der mit seiner Motivation jegliche Schreibblockaden zu lösen wusste und mir mit seiner unermüdlichen Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit zur Seite stand.

Besonderer Dank gilt meiner Schwester für das zeitintensive Korrekturlesen, die anregende Kritik und die stete Geduld und Hilfsbereitschaft.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern für ihren nicht zu ersetzenden Anteil an meiner Ausbildung, sie haben durch ihre immerwährende liebevolle Förderung und Unterstützung zum Gelingen und Fertigstellen der Arbeit beigetragen.