

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik I für Innere Medizin
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen des zentralen Nervensystems unter besonderer
Berücksichtigung von sekundären ZNS-Lymphomen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Marie-Luise Wätzel
aus Cottbus

Promoviert am 22. Juni 2011

Druck: A&A Digital Print Center Bonn, 2011.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln 2011.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit in der Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln ermittelt.
Die Krankengeschichten wurden von mir selbst ausgewertet.

Danksagung:

Ich danke Herrn Privatdozent Dr. med. M. Reiser für die Überlassung des Themas und die sehr freundliche und hilfsbereite Betreuung und Unterstützung während dieser Arbeit.

Für
Matthias

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	IX
1. Einleitung	1
1.1 Geschichte und Entwicklung von Non-Hodgkin-Lymphomen	1
1.2 Ätiologie	1
1.3 Epidemiologie.....	2
1.4 Histologie.....	2
1.5 Pathogenese	3
1.6 Lokalisation der ZNS-Lymphome	3
1.7 Klassifikation.....	4
1.8 Stadieneinteilung	6
1.9 Klinik der ZNS-Lymphome.....	7
1.10 Diagnostik der ZNS-Lymphome	8
1.11 ECOG-Performance-Status und Karnofsky-Index	9
1.12 Prognosefaktoren	10
1.13 Therapie von ZNS-Lymphomen.....	12
1.13.1 Operation	12
1.13.2 Glukokortikoide.....	13
1.13.3 Radiotherapie.....	13
1.13.4 Chemotherapie.....	14
1.13.5 Kombinierte Radiochemotherapie.....	15
1.13.6 Therapie von rezidierten ZNS-Lymphomen	16
1.13.7 Therapie von sekundären ZNS-Lymphomen	16
1.14 Fragestellung	17
2. Methodik.....	18
2.1 Daten-Gewinnung.....	18
2.2 Bonner Protokoll.....	18
2.2.1 Bonner Protokoll I (Pilotstudie und Phase II) – mit Ommaya-Reservoir.....	19
2.2.2 Bonner Protokoll II – ohne Reservoir und mit Erhaltungstherapie	20
2.2.3 Bonner Protokoll III.....	21
2.2.4 Therapie-Ablauf.....	21
2.2.5 Medikation.....	23

2.2.5.1	Medikation im Bonner Protokoll I.....	23
2.2.5.2	Medikation im Bonner Protokoll II.....	23
2.2.5.3	Medikation im Bonner Protokoll III.....	24
2.2.6	DepoCyte.....	25
2.2.7	Beurteilungskriterien.....	26
3.	Ergebnisse.....	28
3.1	Häufigkeitsverteilung der Lymphomtypen.....	28
3.1.1	Anzahl der primären und sekundären zentralen Non-Hodgkin-Lymphome.....	28
3.2	Erkrankungsalter und Geschlecht.....	28
3.2.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	28
3.2.2	Alter < 60 Jahre und > 60 Jahre.....	29
3.2.3	Alter der PZNSL-Patienten.....	29
3.2.4	Alter der SZNSL-Patienten.....	30
3.2.5	Alter im Rezidiv bzw. Progress.....	30
3.2.6	Alter < 60 Jahre und > 60 Jahre im Vergleich zwischen Gesamtkollektiv und Patienten mit Rezidiv oder Progress.....	31
3.3	Histologie.....	32
3.3.1	Histologie nach Lymphomtyp.....	32
3.4	Lokalisation der zentralen Lymphome.....	33
3.4.1	Leptomeningealer versus parenchymatöser Lymphombefall des ZNS.....	35
3.5	Prognosefaktoren.....	36
3.5.1	Prognosefaktoren entsprechend der „International extranodal lymphoma study group“ (IELSG).....	36
3.5.2	Prognosefaktoren entsprechend der „International extranodal lymphoma study group“ bei SZNSL versus PZNSL.....	37
3.5.3	Prognosefaktoren nach dem IPI.....	37
3.6	Risikogruppen.....	38
3.6.1	Risikogruppen gemäß „International extranodal lymphoma study group“ (IELSG).....	38
3.6.2	Risikogruppen nach dem IPI.....	39
3.7	Therapie.....	41
3.7.1	Therapie des systemischen Lymphoms.....	41
3.7.2	Primärtherapie des Gesamtkollektivs.....	41
3.7.3	Primärtherapie der PZNSL.....	42
3.7.4	Primärtherapie der SZNSL.....	43

3.7.5 Rezidivtherapie.....	44
3.7.6 Rezidivtherapie der progredienten Lymphome	44
3.8 Ansprechen auf die Primärtherapie	45
3.8.1 Ansprechen der Gesamtgruppe auf die Primärtherapie	45
3.8.2 Ansprechen auf die Primärtherapie nach Lymphomtyp	46
3.8.3 Ansprechen auf die Primärtherapie nach Altersgruppe	46
3.8.4 Ansprechen auf die Primärtherapie nach Lymphomtyp und Bonner Protokoll- Version	47
3.9 Ansprechen auf die Rezidivtherapie.....	48
3.9.1 Ansprechen der Rezidive und progredienten Lymphome auf die Rezidivtherapie.....	48
3.10 Überleben.....	48
3.10.1 Progressionsfreies Überleben von PZNSL	49
3.10.2 Progressionsfreies Überleben von SZNSL	50
3.10.3 Medianes Überleben des gesamten Patientenkollektives	51
3.10.4 Medianes Überleben bezogen auf das Geschlecht	52
3.10.5 Medianes Überleben von PZNSL.....	53
3.10.6 Medianes Überleben von SZNSL.....	54
3.10.7 Medianes Überleben von PZNSL und SZNSL	55
3.10.8 Medianes Überleben der rezidierten und der progredienten Lymphome	56
3.10.9 Medianes Überleben des gesamten Patientenkollektives dem Alter entsprechend.....	57
3.10.10 Medianes Überleben der PZNSL-Patienten dem Alter entsprechend	59
3.10.11 Medianes Überleben der SZNSL-Patienten dem Alter entsprechend	60
3.10.12 Medianes Überleben der Patienten mit Rezidiv oder Progress dem Alter entsprechend.....	61
3.10.13 Medianes Überleben des gesamten Patientenkollektives dem IPI entsprechend.....	61
3.10.14 Medianes Überleben des gesamten Patientenkollektives den Risikogruppen der IELSG entsprechend.....	62
3.10.15 Medianes Überleben des gesamten Patientenkollektives dem ECOG- Performance-Status entsprechend.....	64
3.10.16 Medianes Überleben der Patienten mit erhöhtem Laktat im Liquor	64
3.10.17 Medianes Überleben von 43 Patienten aufgeteilt auf die Versionen des Bonner Protokolls.....	65

4. Diskussion	67
5. Zusammenfassung	88
6. Literaturverzeichnis	90
7. Bildquellenverzeichnis	97
8. Lebenslauf	98

Abkürzungsverzeichnis

A	Ohne Allgemeinsymptome
a	alive
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
Ara-C	Cytarabin, DepoCyte
B	Mit Allgemeinsymptomen
BCA	B-cell-attracting-chemokine
bzw.	beziehungsweise
CHOEP	Polychemotherapie bestehend aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid, Prednison
CHOP	Polychemotherapie bestehend aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CR	Komplette Remission
CT	Computertomographie
CYVE	Chemotherapie bestehend aus hochdosiertem Cytarabin, Etoposid
d	dead
DHAP	Chemotherapie bestehend aus Cytarabin, Cisplatin, Dexamethason
DLBCL	Diffus-großzelliges-B-Zell-Lymphom
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E	extralymphatisch
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD	International classification of diseases
IELSG	International extralymphoma studygroup
IPI	International prognostic index

KM	Kontrastmittel
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
M	männlich
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
n	Anzahl
N	nodal
ND	Not done
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OR	Gesamtansprechrte
OS	Gesamtüberleben
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD	Progress
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	Partielle Remission
PZNSL	Primäres ZNS-Lymphom
R-CHOP	Polychemotherapie bestehend aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison plus Rituximab
REAL	Revised European American Lymphoma
s.o.	siehe oben
SD	Stabiler Zustand
SZNSL	Sekundäres ZNS-Lymphom
SZT	Stammzelltransplantation
W	weiblich
WBRT	Ganzhirnbestrahlung
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) treten jährlich mit einer Inzidenz von 5 - 10/100.000 Einwohnern in Deutschland auf. Sie sind maligne klonale Neoplasien, die von den B- oder T-Lymphozyten des lymphatischen Gewebes ausgehen [38]. Da lediglich ein bis zwei Prozent aller NHL im zentralen Nervensystem (ZNS) lokalisiert sind [60], stellen diese eine sehr seltene Erkrankung dar. Sie wachsen extranodal und können das Parenchym des Gehirns, die Meningen, das Rückenmark oder die Augen befallen. Morphologisch zeigt sich überwiegend das Bild eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL).

Es sind primäre ZNS-Lymphome (PZNSL) von sekundären ZNS-Lymphomen (SZNSL) zu unterscheiden. Lymphome, die bei Erstdiagnose auf das ZNS begrenzt sind, werden als primäre ZNS-Lymphome bezeichnet. Ein sekundärer Befall des ZNS nach einem initial systemischen Lymphom wird als sekundäres ZNS-Lymphom klassifiziert.

Die klinische Relevanz von zentralen NHL hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Steigende Inzidenz und hohe Mortalität dieser Erkrankung zeigen insbesondere im Falle eines Rezidivs, dass bestehende Therapien dringend verbessert und neue Therapiemöglichkeiten entwickelt werden müssen.

1.1 Geschichte und Entwicklung von Non-Hodgkin-Lymphomen

Im Jahr 1832 beschrieb Thomas Hodgkin erstmals die „Hodgkinsche Krankheit“, eine Erkrankung des lymphatischen Systems. 13 Jahre später beschrieb Rudolf Virchow die Leukämie und berichtete im Jahr 1863 über das Lymphosarkom. Dorothy Reed und Carl Sternberg untersuchten im Jahr 1902 lymphatische Tumore und fanden heraus, dass bei Morbus Hodgkin neben einkernigen Tumorzellen auch große, mehrkernige Zellen zu finden sind (Reed-Sternberg-Zellen), die in NHL fehlen. NHL des ZNS wurden erstmals von P. Bailey im Jahr 1929 beschrieben [4].

1.2 Ätiologie

Die Ätiologie der NHL ist bisher noch unklar. In der Vergangenheit wurde immer wieder eine virale Genese diskutiert. Besondere Bedeutung findet hierbei das humanpathogene Epstein-Barr-Virus (EBV). Im Falle einer Immuninkompetenz, wie sie bei Patienten

ten mit HIV, nach Organtransplantation oder bei Patienten mit kongenitalem Immundefizienz-Syndrom besteht, sind in > 95 % der PZNSL EBV-Gene oder -Proteine zu finden [63]. Das Risiko einer ZNS-Lokalisation ist bei EBV und HIV-positiven systemischen NHL zehnmal höher als in EBV-negativen Fällen [69]. Bei immunkompetenten Patienten besteht ein solcher Zusammenhang nicht. Hier ist die Ätiologie weitgehend unbekannt.

1.3 Epidemiologie

NHL des ZNS treten sehr selten auf. Männer sind im Vergleich zu Frauen etwas häufiger von der Erkrankung betroffen (Verhältnis 1,5:1). AIDS-Patienten haben eine bis zu tausendfach erhöhte Inzidenz [38]. Die Inzidenz der NHL nimmt jedoch stetig zu. Nach einer Studie in den USA stieg sie in den Jahren von 1973 bis 1992 um mehr als das Zehnfache an [18]. PZNSL repräsentieren heute 4 % aller primären Hirn-Tumore in den USA [24]. Es konnte bisher noch nicht herausgefunden werden, welche Faktoren diese Entwicklung beeinflussen. Die gestiegene Lebenserwartung und die steigende Inzidenz von HIV-Infektionen könnten in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle spielen.

1.4 Histologie

NHL sind maligne klonale Neoplasien, die in über 85% der Fälle von B-Lymphozyten und in 15% der Fälle von T-Lymphozyten ausgehen [68]. Sie wurden in der Vergangenheit nach der Kiel-Klassifikation eingeteilt in niedrigmaligne und hochmaligne NHL. Zu den niedrigmalignen, zytischen Lymphomen zählen zum Beispiel die Haarzell-Leukämie, Mucosis fungoides und das Plasmozytom. Dieser Zelltyp ist eher klein, mit einem kleinen Kern und einem schmalen Zytoplasmasaum. Im Vergleich zu hochmalignen Lymphomen besitzen die Tumorzellen der niedrigmalignen Lymphome eine geringere Teilungsrate und einen langsameren klinischen Verlauf. Folglich sind sie schwer zu therapieren, denn die in der Therapie eingesetzten Medikamente greifen in den Zellzyklus ein und wirken umso besser, je höher die Teilungsrate der Zellen ist. In der Gruppe der hochmalignen NHL werden das Burkitt-Lymphom, lymphoblastische und DLBCL unterschieden. Die Zellen besitzen große Kerne mit aufgelockertem Kernchromatin.

PZNSL zeigen in der Mehrzahl der Fälle das Bild eines DLBCL [54]. Primäre T-Zell-Lymphome des ZNS sind selten.

1.5 Pathogenese

Es bestehen drei mögliche Mechanismen für die Entstehung von PZNSL vom B-Zelltyp, die jedoch nicht bewiesen sind:

1. Ein ZNS-Lymphom könnte aus einem systemischen B-Zell-Lymphom entstehen, das sich ausschließlich im ZNS absiedelt. In diesem Fall würde das ZNS als „Speicherregion des Immunsystems“ fungieren [69].
2. Eine benigne Entzündung des ZNS könnte polyklonale reaktive B-Zellen anziehen, aus denen sich ein monoklonaler B-Zell-Tumor entwickelt [69].
3. Das Immunsystem könnte B-Zellen mit spezifischen Adhäsionsmolekülen exprimieren, die sie in das ZNS steuern, wo sie sich vermehren und transformieren [69].

Eine Untersuchung an Gehirnproben von 24 Patienten mit PZNSL, die in den USA durchgeführt wurde, hat ergeben, dass alle Tumorzellen an ihrer Oberfläche B-cell-attracting Chemokine 1 (BCA-1) und den BCA-1-Rezeptor CXCL13 exprimieren [80, 9]. Später erfolgte Studien haben gezeigt, dass weitere Chemokin-Rezeptoren (CXCR4, CXCL12, CXCR5) auf der Zell-Oberfläche zu finden sind. Dies könnte darauf hinweisen, dass Chemokin-vermittelte Interaktionen es Zellen des NHL erleichtern, die Blut-hirnschranke zu überwinden, um sich im ZNS auszubreiten [12].

In der vorliegenden Arbeit wird unterschieden zwischen PZNSL und SZNSL. Primäre Lymphome sind bei Erstdiagnose auf das ZNS beschränkt, während ZNS-Lymphome nach initial systemischem Befall als sekundär bezeichnet werden.

1.6 Lokalisation der ZNS-Lymphome

PZNSL kommen als solitäre Raumforderungen innerhalb des Hirnparenchyms oder multifokal vor. Es können sowohl das Gehirn als auch das Rückenmark betroffen sein. Der Herd kann sich tief mit Beziehung zu Stammganglien, Thalamus und Ventrikelwand oder oberflächlich befinden [25]. Auch das Mesencephalon, die Pons oder das Cerebellum werden in einigen Fällen von dem Lymphom befallen. Möglich ist auch ein intraokulärer Befall, der jedoch sehr selten ist [29].

1.7 Klassifikation

Die Klassifikation von NHL erfolgte in der Vergangenheit anhand unterschiedlicher Klassifikationskriterien:

1. Kiel-Klassifikation (1988): Es wird anhand der Morphologie unterschieden zwischen niedrigmalignen, zytischen und hochmalignen, blastischen Lymphomen.
2. Revised European American Lymphoma (REAL)-Klassifikation (1994): Diese Klassifikation der International Lymphoma Study Group teilt Lymphome ein in Vorläuferzellen, B- oder T-Zell-Neoplasien und periphere (reife) B-oder T-Zell-Neoplasien.
3. WHO-Klassifikation (1998): Diese beinhaltet die REAL-Klassifikation in leicht modifizierter Form und wird heute weltweit akzeptiert [81].

Tabelle 1: Kiel-Klassifikation der NHL [49]

NHL von niedrigem Malignitätsgrad	NHL von hohem Malignitätsgrad
lymphozytisch B-CLL T-CLL Haarzelleukämie Mycosis fungoides und Sezary-Syndrom T-Zonen-Lymphom	zentroblastisch
lymphoplasmazytisch	lymphoblastisch B-Typ, meist Burkitt-Typ T-Typ, meist convoluted-cell-type
plasmazytisch	immunoblastisch
zentrozytisch	unklassifiziert
zentroblastisch-zentrozytisch follikulär follikulär und diffus diffus	

Tabelle 2: REAL-Klassifikation und WHO-Klassifikation der B-Zell-Lymphome [81]

Revised European American Lymphoma Classification 1994	New WHO Lymphoma Classification 1998
<u>Precursor Cell Diseases</u> Precursor B-lymphoblastic lymphoma	<u>Precursor Cell Diseases</u> Precursor B-lymphoblastic lymphoma
<u>Peripheral Cell Diseases</u> B-cell chronic lymphocytic leukemia / prolymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma B-CLL-Variant: with plasmacytoid differentiation	<u>Peripheral Cell Diseases</u> B-cell chronic lymphocytic / small lymphocytic lymphoma B-CLL-Variant:with monoclonal gammopathy / plasmacytoid differentiation B-cell prolymphocytic leukemia
Lymphoplasmatic lymphoma	Lymphoplasmatic lymphoma
Mantle cell lymphoma	Mantle cell lymphoma
Follicle center lymphoma,follicular Grade I,Grade II, Follicular center lymphoma, diffuse, small cell Follicle center lymphoma, follicular Grade III	Follicular Lymphoma Grade I and II Variants: Diffuse follicle center lymphoma Cutaneous follicle center lymphoma Follicle center lymphoma, follicular Grade III
Extranodal marginal zone B – cell lymphoma	Marginal zone B – cell lymphoma of MALT type
Nodal marginal zone B-cell lymphoma	Nodal marginal zone B-cell lymphoma
Splenic marginal zone B-cell lymphoma	Splenic marginal zone B-cell lymphoma
Hairy cell leukemia	Hairy cell leukemia
Plasmacytoma / myeloma	Plasma cell myeloma / Plasmacytoma
Diffuse large B-cell lymphoma	Diffuse large B-cell lymphoma Variant: Centroblastic Variant: immunoblastic Variant: anaplastic large B-cell Variant: T-cell or histiocyte-rich Variant: plasmablastic
Primary mediastinal large B-cell lymphoma	Subtype: Mediastinal large B-cell lymphoma

	phoma Subtype: Intravascular large B-cell lymphoma Subtype: Primary effusion lymphoma
Burkitt lymphoma	Burkitt lymphoma
High grade B-cell lymphoma, Burkitt-like	Burkitt-like lymphoma

An dieser Stelle wurde auf eine Auflistung der T-Zell-Lymphome verzichtet, da diese im Zusammenhang mit zentralen NHL nur sehr selten vorkommen.

Zentrale NHL sind in keiner der genannten Klassifikationen als eigenständige Klasse enthalten. In der Mehrheit der Fälle entspricht ihre Morphologie den DLBCL der WHO-Klassifikation.

1.8 Stadieneinteilung

NHL werden nach Ann-Arbor in vier Stadien eingeteilt. Zu lymphatischen Organen und Geweben zählen Lymphknoten, Waldeyer-Rachenring, Milz und Thymus. Ist das Lymphom hier lokalisiert, so wird der Befall als nodal bezeichnet (N). Ein extranodaler Befall ist als Beteiligung von extralymphatischem Gewebe (E) definiert [63].

Tabelle 3: Stadieneinteilung der NHL nach Ann-Arbor

Stadium	Merkmale
I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I N) oder ▪ lokalisierter Befall eines einzigen extralymphatischen Organs (I E)
II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Befall von > 2 Lymphknotenregionen (II N) oder ▪ lokalisierter Befall mehrerer extralymphatischer Organe oder Gewebe (II E) oder ▪ Befall nodaler und extranodaler Herde (II N,E) ▪ auf einer Seite des Zwerchfells
III	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Befall von Lymphknotenregionen (III N) oder ▪ lokalisierter extralymphatischer Organ- oder Gewebefall (III E) oder ▪ nodaler und extranodaler Befall (III N,E) ▪ auf beiden Seiten des Zwerchfells

IV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe oder Gewebe, mit oder ohne vergrößerten Lymphknoten
Zusatz: A: ohne Allgemeinsymptome B: mit einem oder mehreren Allgemeinsymptomen: Fieber > 38°C, Nachtschweiß, Gewichtsverlust von >10% in den vergangenen sechs Monaten.	

Diese Stadieneinteilung gilt für alle NHL, unabhängig von ihrer Lokalisation. Eine eigene Stadieneinteilung für zentrale NHL existiert nicht.

PZNSL zählen zu den extranodalen Lymphomen und werden als Stadium I gewertet. [18]

1.9 Klinik der ZNS-Lymphome

Das mediane Erkrankungsalter von PZNSL-Patienten ist, abhängig davon, ob Immunkompetenz oder Immuninkompetenz vorliegt, sehr unterschiedlich. Bei immunkompetenten Patienten liegt das mediane Alter zwischen 53 und 57 Jahren mit einer Geschlechterverteilung von 1,2 - 1,7: 1 (m : w) [71]. Eine Untersuchung an AIDS-Patienten mit PZNSL hat ergeben, dass hier die Erkrankung häufig schon 31-35-jährige Patienten betrifft [27]. AIDS-assoziierte zentrale NHL zeigen eine Geschlechterverteilung von 7,38: 1 (m : w) [71].

Die Symptomatik der zentralen NHL ist sehr unspezifisch und steht im Zusammenhang mit der Lokalisation im ZNS. Es können neurologische und neuropsychologische Symptome, epileptische Anfälle und Zeichen erhöhten Hirndrucks auftreten. Dazu zählen Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen [60]. Sind Hirnnerven betroffen, so werden neurologische Ausfälle beobachtet.

In den USA wurden im Jahr 2000 248 PZNSL-Patienten in eine Studie einbezogen und untersucht. Die folgende Tabelle stellt die Häufigkeit der Symptome gegenüber.

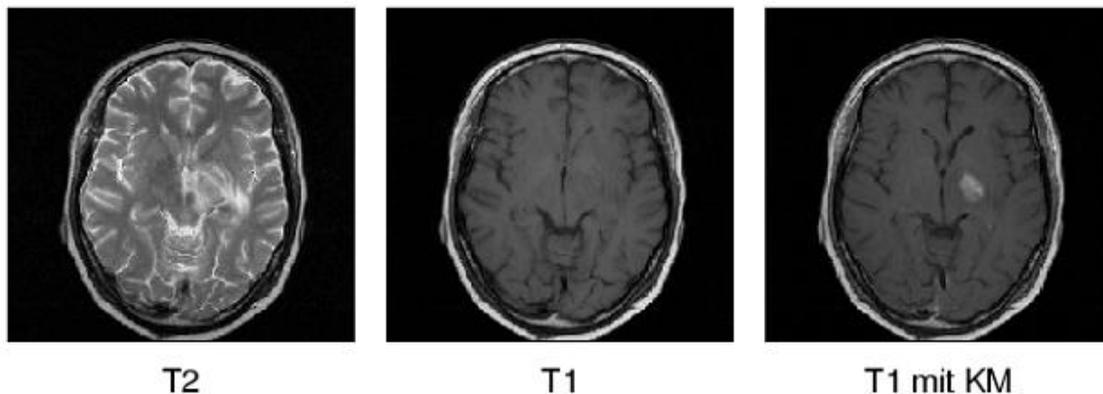
Tabelle 4: „Signs and symptoms of primary central nervous system lymphoma at presentation” [5]

Sign or symptom	Percentage (%)
Focal neurologic deficit	70
Neuropsychiatric symptoms Apathy Depression Slowed thinking Confusion	43
Increased intracranial pressure Headache Nausea Vomiting	33
Seizures	14
Ocular symptoms Floaters Blurred vision Diminished visual acuity Painful red eye	4

1.10 Diagnostik der ZNS-Lymphome

In der Diagnostik von zentralen NHL wird standardmäßig eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels mit Hilfe von Kontrastmittel (Gadolinium) durchgeführt [10, 4]. Es werden in transversaler, koronarer und sagittaler Bildgebung Läsionen sichtbar, die sich in der T1-Wichtung meist hypointens, in der T2-Wichtung iso- oder hyperintens darstellen [29]. Eine Computertomographie (CT) kann alternativ eingesetzt werden. Dieses Verfahren ist jedoch weniger sensitiv [29]. In einer Liquor-Analyse werden die Zell-Zahl und die Morphologie der vorhandenen Zellen bestimmt. Bei abwehrgeschwächten Patienten erfolgt zusätzlich eine Untersuchung auf EBV mittels einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) [29]. In den meisten Fällen ist eine Biopsie in Form einer stereotaktischen Gewebeentnahme zur Diagnosestellung erforderlich. Die gewonnene Gewebeprobe wird anschließend histologisch untersucht. Um einen okulären Befall auszuschließen, sollte eine Untersuchung der Augen mittels Spaltlampe unternommen werden.

Bild 1: zerebrales Lymphom (Bildquelle: siehe Bildquellenverzeichnis Seite 99)



Lymphome, wie hier in Bild 1 gezeigt, stellen sich in der T1-Wichtung nahezu homogen hypointens bis teilweise leicht isointens dar. Nach Applikation von Kontrastmittel (KM) wird eine starke, größtenteils homogene KM-Anreicherung beobachtet. In der T2-gewichteten Aufnahme weist das Lymphom ein hyperintenses Bild mit ebenfalls hyperintensem Randwall auf.

1.11 ECOG-Performance-Status und Karnofsky-Index

Im Jahr 1949 wurde von Karnofsky und Burchenal eine Skala veröffentlicht, mit der in der Onkologie die symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung der Patienten klassifiziert werden können [13].

Der ECOG-Performance-Status fasst von der Eastern Cooperative Oncology Group erarbeitete Kriterien zusammen, die den Allgemeinzustand des Patienten, seine Aktivität und seine Arbeitsfähigkeit anhand einer Skala von 0 - 5 beschreiben [56].

Es hat sich gezeigt, dass abhängig von den einzelnen Arbeitsgruppen und Institutionen der ECOG-Performance-Status bzw. der Karnofsky-Index in der Klassifizierung des Allgemeinzustandes des Patienten präferiert wird. Die folgende Tabelle stellt die Einteilung der beiden Indices gegenüber.

Tabelle 5: ECOG-Performance-Status und Karnofsky-Index [4]

	Karnofsky Index		ECOG – Performance - Status
100 %	Normalzustand, uneingeschränkte Aktivität, keine manifeste Erkrankung	0	Normalzustand, volle Aktivität, keine manifeste Erkrankung
90 %	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome		
80 %	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung	1	Eingeschränkte Aktivität, leichte Arbeit möglich
70 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig		
60 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, gelegentlich fremde Hilfe nötig	2	Selbstversorgung möglich, nicht arbeitsfähig, nicht bettlägerig
50 %	krankenpflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägerig		
40 %	Patient, spezielle Pflege erforderlich	3	Selbstversorgung sehr eingeschränkt, mehr als 50 % der Tageszeit ruhebedürftig (Bett, Sessel)
30 %	Patient schwerkrank, Krankenhauspflege notwendig		
20 %	Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen notwendig	4	Völlig pflegebedürftig, bettlägerig
10 %	rascher Krankheitsfortschritt		
0 %	Tod	5	Tod

1.12 Prognosefaktoren

Durch die Beurteilung prognostischer Faktoren kann der Therapie – Verlauf prospektiv eingeschätzt werden. Somit besteht die Möglichkeit, eine Therapie gegebenenfalls risikoadaptiert zu modifizieren. Um die Faktoren herauszufinden, die etwas über die Prognose der Patienten aussagen, wurden die Daten mehrerer prospektiver Studien zusammengefasst und analysiert. Im „International Prognostic Index“ (IPI) werden fünf voneinander unabhängige Prognosefaktoren dargestellt, die Auswirkungen auf das Überleben von Patienten mit aggressivem NHL haben.

Prognosefaktoren entsprechend IPI: [78]

- Alter > 60 Jahre
- Fortgeschrittenes Stadium (III oder IV nach Ann-Arbor)
- Extranodaler Befall in mehr als einer Region
- Erhöhter LDH-Wert im Serum
- Reduzierter Allgemeinzustand: ECOG-Performance Status ≥ 2 bzw. Karnofsky-Index ≤ 70 %

Anhand dieser Prognosefaktoren wurden vier Risikogruppen für das Überleben von Patienten mit aggressivem NHL definiert.

Tabelle 6: Risikogruppen gemäß IPI [63]

Risiko	Anzahl Risikofaktoren	Rate kompletter Remissionen (%)	Fünf-Jahres-Überlebensrate (%)
niedrig	0 oder 1	87	73 %
intermediär niedrig	2	67	51 %
intermediär hoch	3	55	43 %
hoch	4 oder 5	44	26 %

Die internationale Studiengruppe für extranodale Lymphome hat im Jahr 2003 ein Prognose-System für PZNSL veröffentlicht, das vom IPI abweicht. Hier wurden Daten von 378 Patienten analysiert, die in 23 verschiedenen Krebs-Forschungszentren in fünf unterschiedlichen Ländern behandelt worden sind. Folgende voneinander unabhängige Parameter wurden betrachtet:

Prognosefaktoren entsprechend der „International extranodal lymphoma study group“:
[26]

- Alter > 60 Jahre
- ECOG > 1
- Erhöhter LDH – Wert im Serum
- Erhöhter Gesamtproteingehalt im Liquor
- Beteiligung tiefer Hirnstrukturen

Es wurden mit Hilfe der analysierten Daten drei Risikogruppen definiert.

Tabelle 7: Risikogruppen gemäß „International extranodal lymphoma study group“

Risiko	Anzahl Prognose-Faktoren	Zwei-Jahres-Überleben (%)
Niedrig	0 – 1	80 +/- 8
Mittel	2 – 3	48 +/- 7
Hoch	4 – 5	15 +/- 7

1.13 Therapie von ZNS-Lymphomen

Bisher hat sich noch keine Therapie als hochwirksam erwiesen. Hohe Rezidivraten und kurze Überlebenszeiten zeigen, dass die derzeit zur Verfügung stehenden Therapien optimiert bzw. neue Therapien entwickelt werden müssen.

Dennoch ist die Behandlung zentraler NHL in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert worden. Die Rezidivrate und die Häufigkeit des Auftretens von neurotoxischen Nebenwirkungen konnten im Vergleich zu den Jahren zuvor vermindert werden.

Lymphome sind im Allgemeinen sehr sensitiv sowohl für Strahlentherapie als auch für Chemotherapeutika [75]. Im Laufe der Jahre wurden verschiedene Therapiestudien durchgeführt mit dem Ziel, die Therapieergebnisse zu verbessern und die Langzeittoxizität zu verringern.

1.13.1 Operation

Eine Operation ist in den meisten Fällen nicht möglich. Die tiefe Lokalisation der zentralen NHL und eine häufig multifokale Anordnung der Läsionen führen dazu, dass eine Resektion des Tumors nur sehr schwer durchzuführen ist, das Risiko für chirurgische Komplikationen erhöht ist und einen großen Verlust von umliegendem gesundem Ge-

webe zur Folge hat [22, 4]. Ein häufig durchgeführter minimaler chirurgischer Eingriff erfolgt daher in Form einer stereotaktischen Biopsie und dient lediglich der Diagnosesicherung. Die Feinnadelbiopsie ist das Mittel der ersten Wahl in der Diagnostik von PZNSL [4].

1.13.2 Glukokortikoide

Glukokortikoide, zum Beispiel Dexamethason und Prednisolon, werden in der Therapie sehr häufig eingesetzt. Sie binden an zytoplasmatische Rezeptoren. Nach einer Translokation in den Zellkern der Tumorzellen binden sie dort an die DNA, um die Gen-Expression zu regulieren. Sie induzieren die Apoptose. Die Folge ist eine Tumor-Lyse [76]. Glukokortikoide können ein komplettes Ansprechen in 15 % und ein partielles Ansprechen in 25 % von PZNSL-Patienten bewirken. Allerdings hält die Wirkung nicht sehr lange an, und schon Wochen bis Monate nach Absetzen des Medikamentes vermehren sich die Tumorzellen erneut [22].

1.13.3 Radiotherapie

Eine weitere noch oft angewendete Behandlung ist die Radiotherapie. Sie wurde früher hauptsächlich als alleinige Therapie eingesetzt. Oft ist jedoch auf Grund multifokaler Tumormanifestation und häufiger meningealer Beteiligung eine Bestrahlung des gesamten Hirns (Whole brain radiotherapy, WBRT) erforderlich [2]. WBRT erreicht eine Ansprechrate von 60 %. Das mediane Überleben nach alleiniger WBRT beträgt 12-18 Monate und die Fünf-Jahresüberlebensrate ist mit 4 % schlecht [76]. Warum die Ergebnisse trotz des guten Ansprechens so schlecht sind, ist nicht abschließend geklärt. Untersuchungen innerhalb einzelner Studien konnten zeigen, dass eine Strahlendosis von 40 Gray für die Therapie ausreichend ist. Eine Untersuchung der „Radiation Therapy Oncology Group“ hat ergeben, dass eine Dosis-Intensivierung nicht einhergeht mit einer niedrigeren Rezidivrate [53]. Die Ausbildung neurologischer Defizite nach einer Bestrahlung, die insbesondere bei älteren Patienten beschrieben werden, stellt ein großes Problem dar und hat zur Initiierung des so genannten „Bonner Protokolls“ geführt, in dem der Stellenwert einer alleinigen Chemotherapie geprüft wird.

1.13.4 Chemotherapie

Aufgrund des systemischen Charakters der malignen Lymphome kommt heute überwiegend die Chemotherapie zum Einsatz. Sie besitzt besonders bei aggressiven Lymphomen kurativen Charakter. Die meisten Chemotherapeutika greifen in den Zellzyklus der Tumorzellen ein und verhindern so ihre Vermehrung. Da die Teilungsrate der Zellen in aggressiven Lymphomen sehr hoch ist, besitzen die Medikamente eine hohe Wirksamkeit. Das bislang wirksamste Medikament in der Therapie der zentralen NHL ist Hochdosis-Methotrexat (MTX) [24, 32, 60, 79]. Es hemmt das Enzym Dihydrofolsäurereductase, das Dihydrofolsäure zu Tetrahydrofolsäure reduziert. Der dadurch entstehende Mangel an Tetrahydrofolsäure blockiert die Purinsynthese und somit auch die Replikation der Tumorzellen. Die Dosierung variiert innerhalb verschiedener Studien und liegt zwischen 1-8 mg/m² Körperoberfläche (KOF). Methotrexat kann eine nephrotoxische Wirkung haben. Deshalb ist es wichtig, während der Therapie für eine gesteigerte Flüssigkeitszufuhr von mindestens sechs Litern über 24 Stunden und eine Harn-Alkalisierung zu sorgen [50].

Auch Cytarabin (Ara-C, Cytosinarabinosid) besitzt in hochdosierter Form eine gute ZNS-Wirksamkeit. Dieser Pyrimidin-Antimetabolit hemmt die Pyrimidin-Synthese über die Einschleusung eines falschen Bausteins. Anstelle der Cytosin-Desoxyribose wird das Molekül Cytosin-Arabinose eingebaut und sorgt letztendlich auch für eine Hemmung der DNA-Synthese. Unter einer Cytarabin-Therapie können Nebenwirkungen wie zum Beispiel Arthralgien und Knochenschmerzen sowie Schädigungen der Nieren, der Leber und des Knochenmarkes auftreten [50].

Außerdem werden in der Therapie von Lymphomen Alkylantien eingesetzt. Zu diesen zählen das Cyclophosphamid, sein Analogon Ifosfamid, Procarbazin, Thiotepa, die Harnstoff-Verbindung Lomustin, das Busulfan und Temozolamid. Diese reaktiven Verbindungen übertragen Alkyl-Reste auf die DNA und verhindern dadurch ihre Ablesung. Besondere Nebenwirkungen sind Lungenschädigungen (Busulfan) oder Schädigungen der Harnblasenschleimhaut (Cyclophosphamid), weshalb während einer Cyclophosphamid-Therapie das Medikament Mesna zur Neutralisierung toxischer Stoffwechselprodukte eingesetzt wird [50].

Das Spindelgift Vincristin hemmt die Mitose, indem es die Polymerisation der Tubulin-Dimere verhindert. Auch dieses Medikament findet in Kombination mit anderen Cytostatika Anwendung in der Therapie von malignen Neoplasien [50].

Innerhalb einiger Therapiestudien wurde die Wirksamkeit von hochdosiertem Methotrexat als alleinige Chemotherapie oder in Kombination mit anderen Zytostatika

untersucht. Guha-Thakura und Mitarbeiter behandelten ihre Patienten mit Methotrexat in einer Dosis von 8 g/m² KOF über vier Stunden i.v. innerhalb 2 - 12 Zyklen. 65 % der Patienten erreichten eine komplette und 35 % der Patienten eine partielle Tumorremission. Die mediane Zeit bis zum Rezidiv betrug 17 Monate [32]. In einer Phase-II-Studie der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) wurden 50 PZNSL-Patienten mit MTX (1 g/m² KOF), Lomustin, Procarbazin, Methylprednisolon, MTX intrathekal und Ara-C behandelt. Bei 48 % der Patienten war ein Ansprechen zu erkennen. Die mediane Überlebenszeit betrug 14 Monate mit einer progressionsfreien Zeit von einem Jahr bei 40 % der Patienten [39]. Kraemer und Kollegen versuchten eine intraarterielle MTX-Therapie mit 2,5 g bei 74 PZNSL-Patienten, um möglicherweise intracerebral eine höhere Wirksamkeit zu erzielen. Eine vollständige Tumorremission konnte bei 48 Patienten erreicht werden. Die Fünf-Jahresüberlebensrate betrug 42 %. Dennoch ist eine solche Therapie mit vielen Komplikationen wie zum Beispiel epileptische Anfälle, Hirnödemen oder Schlaganfall verbunden [47].

1.13.5 Kombinierte Radiochemotherapie

Um die Prognose der Patienten zu verbessern, wurden kombinierte Therapien mit WBRT und Chemotherapie untersucht. Durch die Anwendung von Hochdosis-MTX allein oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika, gefolgt von WBRT, konnte eine mediane Überlebenszeit von 12 - 51 Monaten erreicht werden [22]. In einer Studie von DeAngelis und Kollegen mit 31 PZNSL-Patienten wurden zwei Zyklen MTX 1 g/m² intravenös verabreicht. Parallel dazu erhielten die Patienten zweimal pro Woche eine MTX-Gabe von 12 mg intraventriculär über ein Ommaya-Reservoir. Anschließend wurde die WBRT durchgeführt, gefolgt von zwei Zyklen Hochdosis-Ara-C. Die Ansprechrate mit 94 % und die mediane Überlebenszeit von 42,5 Monaten waren erheblich höher als die bis zu diesem Zeitpunkt mit anderen Behandlungskonzepten erreichten Zahlen [20]. Innerhalb einer weiteren Studie, in der 17 PZNSL-Patienten mit 1 g/m² MTX, Thiotepa, Procarbazin und MTX intrathekal, gefolgt von WBRT, behandelt worden sind, wurden Ansprechraten von 82 % und eine mediane Überlebenszeit von 32 Monaten erreicht. Bei fünf der 17 Patienten traten jedoch schwere neurotoxische Komplikationen auf [57].

1.13.6 Therapie von rezidierten ZNS-Lymphomen

Eine Standard-Therapie für rezidierte ZNS-Lymphome konnte bisher nicht etabliert werden. Die Substanzen, die sich als wirksam erwiesen haben, sind zum Beispiel Cytosinarabinosid, Etoposid und Ifosfamid, die auch in der Initialtherapie eingesetzt werden. Hochdosis-MTX kann ebenfalls Bestandteil einer Rezidiv-Therapie sein. Jedoch ist es nach erfolgter Radiotherapie aufgrund des hohen Risikos einer Leukenzephalopathie kontraindiziert. Allgemein muss festgestellt werden, dass die Prognose für Patienten mit Rezidiv sehr schlecht ist. Es werden derzeit verschiedene Studien durchgeführt mit dem Ziel, eine effektive Therapie zu finden. Gute Langzeitergebnisse konnte eine Studie aus dem Jahr 2001 erzielen. Innerhalb dieser Studie wurden 22 Patienten mit therapierefraktärem oder rezidiertem PZNSL bzw. intraokulärem Lymphom mit einer intensiven Chemotherapie, gefolgt von einer Stammzelltransplantation behandelt. Die Chemotherapie bestand aus hochdosiertem Thiotepa, Busulfan und Cyclophosphamid. Die PZNSL-Patienten erhielten diese kombinierte Therapie nur, wenn sie auf eine vorherige Therapie mit Cytarabin und Etoposid ansprachen. Patienten mit intraokulärem Lymphom wurden direkt therapiert. 16 Patienten erlangten eine komplette Remission, zwei Patienten eine partielle Remission, ein Patient sprach nicht auf die Therapie an, und in einem Fall wurde ein Progress des Lymphoms festgestellt. Die Drei-Jahres-Überlebensrate betrug 63,7%. In sieben Fällen wurden Zeichen einer Neurotoxizität beobachtet. Dies betraf überwiegend Patienten jenseits des 60. Lebensjahres [80].

1.13.7 Therapie von sekundären ZNS-Lymphomen

Auch in der Behandlung von SZNSL, die nach initial systemischem Befall das ZNS besiedeln, stellen Glukokortikoide, Radiotherapie und Chemotherapie konventionelle Therapiemethoden dar. Eine Standardtherapie existiert nicht.

Eine Studiengruppe aus Japan hat 2006 die bisherigen Erfahrungen von SZNSL bei Erwachsenen anhand mehrerer Studien zusammengefasst und veröffentlicht [83]. Dabei konzentrierten sich die Autoren auf Patienten mit einer ZNS-Beteiligung zur Zeit eines systemischen Rezidivs/Progresses bzw. auf Patienten mit isoliertem ZNS-Rezidiv nach Remission eines systemischen Lymphoms. Es wurde folgendes festgestellt:

- Glukokortikoide wirken sehr schnell und effektiv. Ihre Wirkung ist jedoch nur von kurzer Dauer.

- Eine alleinige Bestrahlung mit kraniospinaler Irradiation ist verbunden mit neurotoxischen und myelosuppressiven Risiken.
- Eine Chemotherapie, bestehend aus MTX und Cytosinarabinosid in Kombination mit der Radiotherapie, kam in vielen Fällen zur Anwendung. MTX zeigte eine gute Tumoraktivität, insbesondere bei leptomeningealem Befall. Hauptkomplikationen waren schwere neurotoxische Nebenwirkungen insbesondere bei Patienten, die initial bereits einmal bestrahlt worden waren.
- Die Prognose der Patienten im Rezidiv ist mit einer mittleren Überlebenszeit von nur zwei bis zehn Monaten sehr schlecht.

1.14 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht die klinischen Charakteristika und Therapieergebnisse von Patienten mit ZNS-Lymphom, die in den Jahren 1/2000 bis 12/2007 an der Uniklinik Köln behandelt wurden. Dabei erfolgt sowohl die Evaluierung der bei systemischen Lymphomen etablierten Prognosefaktoren des IPI als auch der Prognosefaktoren der IELSG für ZNS-Lymphome in diesem Kollektiv.

Besondere Berücksichtigung findet dabei die Gruppe der Patienten mit SZNSL, da zu dieser Subgruppe bisher nur wenige Daten erhoben wurden.

2. Methodik

In den Jahren 1/2000 bis 12/2007 wurden an der Uniklinik Köln 45 Patienten mit zentralem NHL behandelt, deren Daten innerhalb der vorliegenden Arbeit untersucht werden. Alle Patienten erhielten eine systemische Chemotherapie. Erfüllten sie die Einschlusskriterien für das Bonner Protokoll (siehe dazu aktuelles Studienprotokoll [73]), so wurden sie in das Protokoll aufgenommen. War dies nicht der Fall, insbesondere bei Vorliegen der Diagnose eines SZNSL, erfolgte die Therapie analog zu dem Bonner Protokoll.

Auf Inhalte des Protokolls wird im Folgenden näher eingegangen.

2.1 Daten-Gewinnung

An der Uniklinik Köln erfolgt die elektronische Erfassung aller Patienten nach der „International Classification of Diseases“ (ICD); diese wurde von der Weltgesundheitsorganisation zur internationalen Klassifizierung aller Krankheiten und Diagnosen herausgegeben. Im ICD-10 ist allerdings keine separate Erfassung von zentralen NHL vorgesehen. Eine systematische retrospektive Patientenerfassung aller Patienten mit zentralem NHL war daher nicht möglich.

Retrospektive Identifikationen der für die vorliegende Arbeit relevanten Patienten erfolgten dabei auf diese Weise:

- a) Auswertung der Patientendatei der Klinik für Strahlentherapie (Untersucher PD Dr. H. Eich).
- b) Auswertung der Studiendatenbank der Klinik für Innere Medizin I.
- c) Abfrage aller verwendeten Zytostatika-Protokolle über die Zytostatika-Abteilung der Uniklinik Köln.

2.2 Bonner Protokoll

Das Bonner Protokoll ist eine multizentrische Studie mit dem Ziel, die Effektivität einer alleinigen Polychemotherapie ohne gleichzeitige Strahlentherapie in der Behandlung von immunkompetenten Patienten mit PZNSL zu testen. Das Studienzentrum der Uniklinik Köln ist eines von insgesamt sieben Zentren in Deutschland, in denen diese Studie durchgeführt wird.

Das Bonner Protokoll wurde im Jahr 1995 erstmals für die Therapie von Patienten mit PZNSL angewendet. Seitdem wurde es mehrmals modifiziert. Das ursprüngliche Protokoll wird im Folgenden „Bonner Protokoll I“ bzw. „Pilotstudie“ genannt, dessen Ergebnisse bereits publiziert wurden [59]. Im Jahr 2003 erfolgte eine Modifikation des Protokolls, das daraufhin den Namen „Bonner Protokoll II“ erhielt. Zwei Jahre später erfolgte ein Amendment, das „Bonner Protokoll III“.

1995 – 2002 Bonner Protokoll I (Pilotstudie und Phase II)

2003 – 2005 Bonner Protokoll II

2005 – 2008 Bonner Protokoll III

Auf die Inhalte der einzelnen Protokolle wird im Folgenden eingegangen.

2.2.1 Bonner Protokoll I (Pilotstudie und Phase II) – mit Ommaya-Reservoir

Die Bonner Phase-II-Studie stützt sich auf Daten einer vorausgegangenen Pilotstudie. Diese wurde seit dem Jahr 1995 Patienten mit PZNSL angeboten, bei denen keine andere Organerkrankung vorlag. Alle Patienten erhielten eine systemische Chemotherapie mit einer zusätzlichen intraventrikulären Gabe von Zytostatika über ein Ommaya-Reservoir. Die Studie umfasste 20 Patienten. Nach einer alleinigen Chemotherapie konnten eine Gesamtremissionsrate von über 70 % und ein medianes Überleben von mehr als 50 Monaten erzielt werden [74]. Im Jahr 1998 wurde aufgrund der Erfahrungen der Pilotstudie die Bonner Phase-II-Studie initiiert.

Die Ergebnisse der Pilot- und Phase-II-Studie (Bonner Protokoll I) wurden im Jahr 2003 von Pels und Kollegen publiziert [59]. Berichtet wurde über 65 Patienten mit PZNSL. 30 Patienten waren jünger als 60 Jahre, und 35 Patienten waren älter als 65 Jahre. Von 65 Patienten sprachen 61 auf die Therapie an. Eine komplette Remission wurde bei 37 Patienten erzielt. Bei sechs Patienten konnte eine partielle Remission erreicht werden. Eine Progression unter Therapie wurde bei zwölf Patienten beobachtet. Sechs Patienten starben während der Behandlung auf Grund von Komplikationen. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 26 Monaten (Variationsbreite 0 - 87) konnten folgende Überlebenszeiten erreicht werden: Das mittlere Überleben für das Gesamtkollektiv lag bei 50 Monaten. Für Patienten in einem Alter ≥ 60 Jahre lag die mittlere Überlebenszeit bei 34

Monaten, für die jüngeren Patienten wurde die mittlere Überlebenszeit nicht erreicht. 19 % der Patienten erlitten jedoch eine Infektion des Ommaya-Reservoirs [59].

2.2.2 Bonner Protokoll II – ohne Reservoir und mit Erhaltungstherapie

Um das Infektionsrisiko zu verringern, wurde ab dem Jahr 2003 die Behandlung aller Patienten ohne eine intraventrikuläre Therapie durchgeführt. Dies bedeutete, dass eine neurochirurgische Operation zur Implantation des Reservoirs nicht mehr notwendig war. Die Erfahrungen der vorherigen Jahre hatten gezeigt, dass die Rate an Infektionen, die durch das Reservoir entstanden waren, so hoch war, dass der Nutzen der intraventrikulären Therapie in Frage gestellt wurde.

Insgesamt waren die Ergebnisse trotz hoher Infektionsrate für die Patienten < 60 Jahre sehr ermutigend, während für die Patienten ≥ 60 Jahre eine Verbesserung der Therapieergebnisse angestrebt werden sollte. Es wurde daher durch die Studienleitung folgendes beschlossen:

- „Das Therapiekonzept darf für Patienten < 60 nicht wesentlich geändert werden. Bei Fortfall der intraventrikulären Therapie (s.u.) ist eine frühzeitige Zwischenevaluation (z.B. nach 20 Patienten) erforderlich, um bei Nachweis einer signifikant niedrigeren Remissionsrate als mit kombinierter systemischer und intraventrikulärer Therapie die Studie vorzeitig zu beenden.“ [73]

Dieser Fall ist bei einer Zwischenanalyse Anfang 2008 eingetreten.

- „Die Therapie der Patienten ≥ 60 Jahre muss um zusätzliche wirksame Substanzen erweitert und gleichzeitig verträglicher gestaltet werden. Deshalb sollen die Substanz mit schlechter Blut-Hirn-Schrankengängigkeit und theoretisch fraglicher Wirksamkeit (Cyclophosphamid) sowie die intraventrikuläre Therapie fortfallen. Stattdessen soll Procarbazin im 2. und 5. Zyklus (B1 und B2) und als Erhaltungstherapie, angepasst an die individuelle Myelotoxizität, nach Abschluss der Zyklen A1 bis C2 über zwei Jahre appliziert werden.“ [73]

An dem Konzept wurde also folgendes geändert:

- 1) Patienten < 60 Jahre: Keine intraventrikuläre Therapie
- 2) Patienten ≥ 60 Jahre: Kein Cyclophosphamid und keine intraventrikuläre Therapie; Einsatz von Procarbazin im Zyklus B1 und B2 und zur Erhaltung über zwei Jahre [73].

2.2.3 Bonner Protokoll III

Dieses Protokoll ist ein Amendment des vorherigen Bonner Protokolls II. Seit dem Jahr 2005 werden die Patienten mit PZNSL gemäß diesem Protokoll behandelt. Geprüft wurde die Gabe von intrathekalem liposomalem Ara-C (DepoCyte).

Im Folgenden wird der Inhalt des aktuellen Studienprotokolls vom 23.06.2006 dargestellt [73].

Zwischenzeitlich musste das Bonner Protokoll III für Patienten unter 60 Jahren nach der ersten Zwischenauswertung protokollgemäß abgebrochen werden, da die Ansprechraten zu schlecht waren. Für Patienten ≥ 60 Jahre konnte das Protokoll fortgeführt werden.

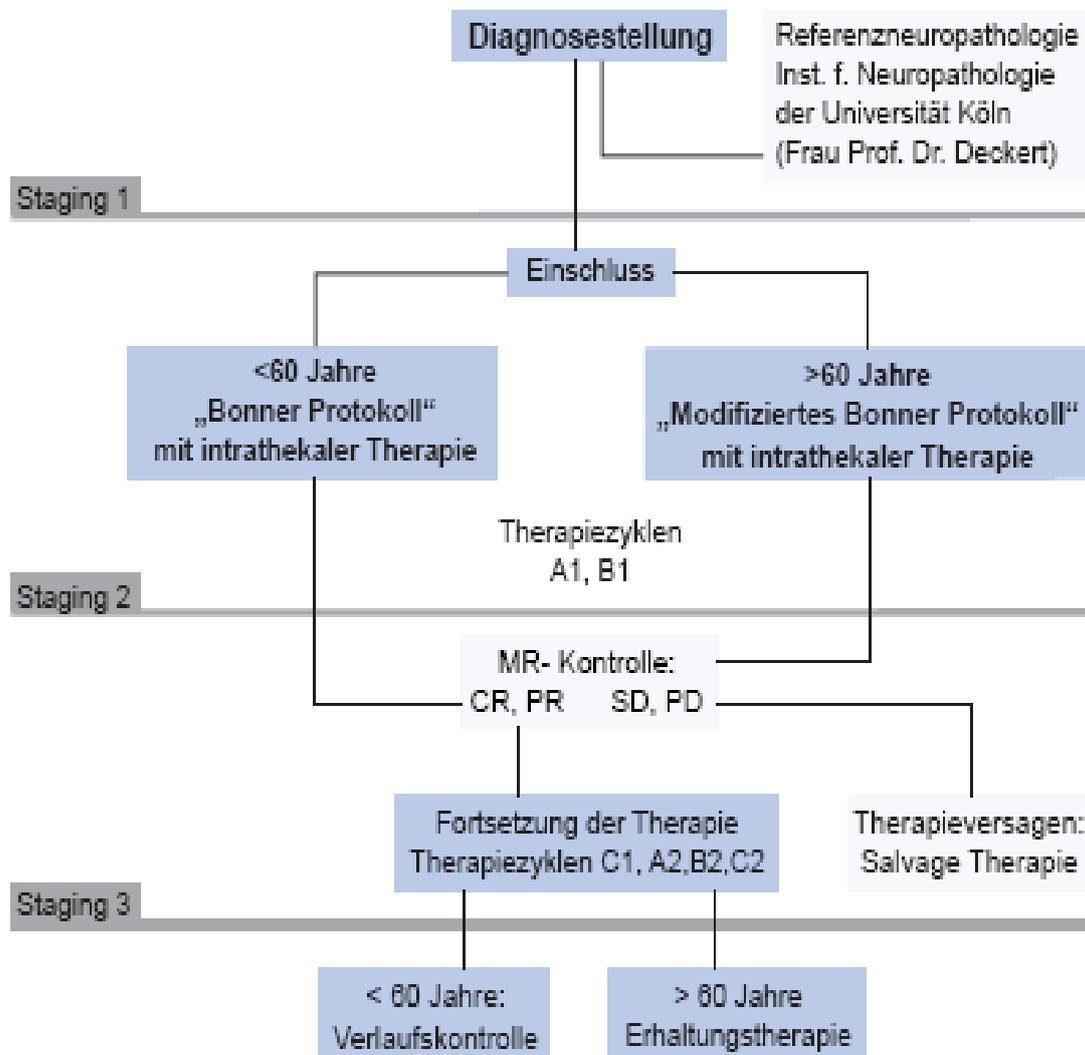
2.2.4 Therapie-Ablauf

Das Bonner Protokoll III sieht folgende Therapie vor:

- 1) Patienten < 60 Jahre: Diese erhalten eine Polychemotherapie über 6 Zyklen (A1 - C2) entsprechend dem Bonner Protokoll; Am Tag 2 eines jeden Zyklus erfolgt eine einmalige intrathekale Injektion von lipophilisiertem Cytarabin (DepoCyte) 50 mg.
- 2) Patienten ≥ 60 Jahre: Diese erhalten eine Polychemotherapie über 6 Zyklen (A1 - C2) entsprechend dem Bonner Protokoll; Jeweils am Tag 2 eines jeden Zyklus erfolgt eine einmalige intrathekale Injektion von lipophilisiertem Cytarabin (DepoCyte) 50 mg; Danach bekommen die Patienten in CR oder PR eine ambulante Erhaltungstherapie für zwei Jahre mit oralem Procarbazin.

Das folgende Diagramm soll die Struktur des Therapie-Ablaufes einschließlich der zwischenzeitlichen Staging-Untersuchungen verdeutlichen.

Diagramm 1: Therapie-Ablauf im Rahmen des Bonner Protokolls [72]



2.2.5 Medikation

2.2.5.1 Medikation im Bonner Protokoll I

Im Bonner Protokoll I (Phase II) erhielten alle Patienten folgende Medikamente:

- Methotrexat 5000 mg/m²Körperoberfläche (KOF) intravenös
- **Methotrexat 3000 mg/m² intraventrikulär**
- Vincristin 2 mg/m² bzw. Vindesin 5 mg/m² intravenös
- Ifosfamid 800 mg/m² bzw. **Cyclophosphamid 200 mg/m²** intravenös
- Dexamethason 10 mg/m² oral
- **Prednisolon 2,5 mg intraventrikulär**
- **Cytarabin 30 mg intraventrikulär**

(Zur Wirkungsweise der Medikamente siehe Kapitel 1.13.4)

Die hervorgehobenen Medikamente wurden im modifizierten Bonner Protokoll II nicht mehr gegeben bzw. nur für ≥ 60 -jährige Patienten aus dem Therapie-Konzept gestrichen (Cyclophosphamid) (siehe dazu Kapitel 2.2.2).

2.2.5.2 Medikation im Bonner Protokoll II

Im Bonner Protokoll II erhielten Patienten bis zu einem Alter von 59 Jahren folgende Chemotherapeutika anhand eines genau definierten Therapie-Plans innerhalb von sechs Zyklen:

- Methotrexat 5000 mg/m²Körperoberfläche (KOF) intravenös
- Vincristin 2 mg/m² bzw. Vindesin 5 mg/m² intravenös
- Ifosfamid 800 mg/m² bzw. Cyclophosphamid 200 mg/m² intravenös
- Cytarabin 3000 mg/m² intravenös
- Dexamethason 10 mg/m² oral

Medikation für Patienten ≥ 60 Jahre:

- Methotrexat 3000 mg/m²Körperoberfläche (KOF) intravenös
- Vincristin 2 mg/m² bzw. Vindesin 5 mg/m²
- Ifosfamid 800 mg/m² intravenös
- Cytarabin 3000 mg/m² intravenös
- Dexamethason 10 mg/m² oral
- **Procarbazin 100 mg/m² oral**

Das hervorgehobene Medikament wurde im Protokoll II für ältere Patienten neu in das Therapie-Konzept integriert (siehe dazu Kapitel 2.2.2).

2.2.5.3 Medikation im Bonner Protokoll III

Medikation für Patienten < 60 Jahre:

- Methotrexat 5000 mg/m² intravenös
- Vincristin 2 mg/m² bzw. Vindesin 5 mg/m² intravenös
- Ifosfamid 800 mg/m² bzw. Cyclophosphamid 200 mg/m² intravenös
- Cytarabin 3000 mg/m² intravenös
- Dexamethason 2 x 4 mg bzw. 10 mg oral
- **Lipophilisiertes Ara-C 50 mg lumbale Instillation**

Für Patienten ab dem 60. Lebensjahr sind in dem Chemotherapie-Protokoll enthalten:

- Methotrexat 3000 mg/m²
- Vincristin 2 mg/m² bzw. Vindesin 5 mg/m²
- Ifosfamid 800 mg/m² intravenös
- Cytarabin 3000 mg/m² intravenös
- Procarbazin 100 mg/m²
- Dexamethason 2 x 4 mg bzw. 10 mg oral
- **Lipophilisiertes Ara-C 50 mg lumbale Instillation**

Das Medikament Ara-C (DepoCyte) wurde im Jahr 2005 Bestandteil der Therapie nach dem aktuellen Bonner Protokoll III (siehe dazu Kapitel 2.2.3).

2.2.6 DepoCyte

Das Pyrimidin-Analogon Cytarabin (DepoCyte) ist in verkapselter Form ein direkt lumbar in die Zerebrospinalflüssigkeit applizierbares Chemotherapeutikum. Es wird langsam in den Lumbalsack injiziert (zur Wirkungsweise siehe Kapitel 1.13.4). Der primäre Ausscheidungsweg von Cytarabin ist die Metabolisierung in die inaktive Substanz Ara-U (Uracilarabinosid), das renal ausgeschieden wird. Die Umwandlung zu Ara-U ist nach intrathekaler Gabe im Gegensatz zu systemisch angewendetem Cytarabin jedoch vernachlässigbar, da das für den Metabolismus verantwortliche Enzym Cytidin-Deaminase in den Geweben des ZNS und im Liquor deutlich inaktiver ist.

Der Wirkstoff ist umgeben von einem speziellen Schaum (DepoFoam). Der in matrixartig angeordneten Kammern verkapselte Wirkstoff wird durch den Abbau der Lipidmembran kontinuierlich freigesetzt.

Bild 2: rasterelektronenmikroskopisches Bild von DepoCyte



Quelle: mundipharma (siehe Bildquellenverzeichnis)

Bei Injektion in den Lumbalsack wird das verkapselte Cytarabin deutlich besser im Liquor verteilt als bei Gabe von konventionellem Cytarabin. Auf diese Weise kann ein therapeutisch wirksamer Spiegel sehr lange aufrechterhalten werden. Die Punktionsfrequenz von verkapseltem Cytarabin ist deutlich geringer [88].

Da Cytarabin potentiell toxisch ist und unerwünschte Wirkungen wie zum Beispiel eine akute Arachnoiditis oder eine Leukenzephalopathie auftreten können, sollten die Patienten ab dem Tag der Behandlung mit Depocyte zweimal täglich 4 mg Dexamethason oral oder intravenös über fünf Tage erhalten [23]. Gelegentlich tritt ein so genanntes Cytarabin-Syndrom auf, das mit Fieber, Muskel- und Knochenschmerzen, maculopapulösem Ausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Konjunktivitis assoziiert ist. Wird eine Gesamtdosis von 30 g überschritten, kann es zu einem zerebellären

Syndrom kommen. Von einer Überdosierung ist abzusehen, da sich ein zerebelläres Syndrom unter Umständen nicht mehr zurückbildet [73].

2.2.7 Beurteilungskriterien

Therapie-Ansprechen

Folgende Remissionskriterien wurden angewendet:

Eine **komplette Remission (CR)** der Erkrankung ist definiert als „vollständiges Verschwinden aller tumorverdächtigen Bezirke im MRT, insbesondere der Kontrastmittelaufnehmenden Regionen im Gadolinium-verstärkten T1-gewichteten Bild“ [73].

Wird im MRT nach der Therapie eine fünfzigprozentige Reduktion des Tumolvolumens verglichen mit der Bildgebung vor Therapiebeginn gesehen, lässt sich in solchen Fällen eine **partielle Remission (PR)** feststellen.

Ist das Ansprechen auf die Therapie jedoch nicht so erfolgt wie erwünscht und hat sich das Volumen des Tumors im Vergleich zu der MRT-Untersuchung vor der Therapie um 25% vergrößert, ist der Fall einer **progredienten Tumorerkrankung (PD)** eingetreten.

Jede andere Situation ist definiert als **stabiler Verlauf (SD)**.

Bei jedem Patienten sollte sieben Tage nach der letzten Chemotherapie-Gabe eine MRT durchgeführt werden. Unter Einbeziehung des klinischen Zustandes des Patienten wird dann das Therapie-Ansprechen anhand der oben genannten Kriterien beurteilt.

Überleben

Das Überleben wurde in der Auswertung wie folgt definiert:

Das **Gesamt-Überleben** (overall survival, OS) bezeichnet den Zeitraum zwischen der Diagnosestellung des zentralen NHL und dem letzten Kontakt mit dem Patienten. Unter letztem Kontakt wird der Eintritt des Todes bzw. die letzte Vorstellung des Patienten im Rahmen der Nachuntersuchung in der Klinik oder bei dem behandelnden Hausarzt verstanden.

Das **progressionsfreie Überleben** (progression free survival, PFS) ist definiert als die Zeit zwischen Beginn der Therapie und Progress bzw. Tod. Wenn kein Progress festzustellen ist und der Patient innerhalb des Beobachtungszeitraumes überlebt, so wird der Zeitpunkt des letzten Kontaktes für die Berechnung herangezogen.

Rezidiv

Ist nach erreichter kompletter Remission in der MRT-Untersuchung erneut eine Läsion sichtbar, die mit Kontrastmittel angereichert ist, wird von einem Rezidiv gesprochen.

3. Ergebnisse

3.1 Häufigkeitsverteilung der Lymphomtypen

3.1.1 Anzahl der primären und sekundären zentralen Non-Hodgkin-Lymphome

Wie bereits oben beschrieben, sind bei den zentralen NHL drei verschiedene Lymphomtypen zu unterscheiden. Besteht ausschließlich eine zentrale Lokalisation, so ist das Lymphom definiert als primäres NHL (PZNSL). Ein sekundärer Befall des ZNS nach einem initial systemischen Lymphom wird als sekundäres NHL bezeichnet (SZNSL). Auch ein gleichzeitiger systemischer und zentraler Befall wird beobachtet, ist jedoch sehr selten und wird innerhalb dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da lediglich ein Patient mit einem solchen NHL in Köln behandelt wurde und dieser Fall für die Auswertung nicht repräsentativ ist.

Innerhalb der vorliegenden Arbeit werden 45 Patienten mit zentralem NHL untersucht, die in den Jahren 1/2000 bis 12/2007 in der Uniklinik Köln analog zu dem Bonner Protokoll behandelt wurden. Dabei handelte es sich in 32 von 45 Fällen (71,1%) um ein PZNSL. In der folgenden Tabelle ist die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Lymphomtypen dargestellt:

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der Lymphomtypen

Lymphomtyp	Anzahl	Anteil (%) (n=45)
PZNSL	32	71 %
SZNSL	13	29 %
Gesamt	45	100 %

3.2 Erkrankungsalter und Geschlecht

3.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Für die Berechnung des Alters wurde das Datum der Erstdiagnose des zentralen NHL gewählt. Bei 45 untersuchten Patienten liegt das mediane Alter bei 64,0 Jahren (Variationsbreite von 31,6 – 73,3). Unter den 45 Patienten sind 25 Männer und 20 Frauen. Der Anteil der Frauen beträgt 44,4 %, der Anteil der Männer beträgt 55,6 %; es liegt also ein Verhältnis von 1: 1,25 vor.

Tabelle 9: Altersmedian des Gesamtkollektivs

Anzahl	45
Median (Jahre)	64,0

Tabelle 10 : Altersmedian in Abhängigkeit des Geschlechts

	Weiblich	Männlich
Anzahl	20	25
Median (Jahre)	58,7	64,9

Das mediane Alter der Frauen lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 58,7 Jahren (Variationsbreite von 31,6 - 70,5). Die männlichen Patienten waren mit einem medianen Alter von 64,9 Jahren (Variationsbreite von 41,7 - 73,3) etwas älter.

3.2.2 Alter < 60 Jahre und > 60 Jahre

Im Folgenden wird das Alter < 60 Jahre bzw. \geq 60 Jahre des gesamten Patientenkollektivs (45 Patienten) betrachtet. Die beiden Altersgruppen werden gegenübergestellt.

Tabelle 11: Alter < 60 Jahre und \geq 60 Jahre

	< 60 Jahre	\geq 60 Jahre	Gesamt
Anzahl	19	26	45
Prozent (n=45)	42 %	58 %	100 %

58 % der 45 Patienten waren bei Diagnosestellung \geq 60 Jahre alt.

3.2.3 Alter der PZNSL-Patienten

Tabelle 12: Alter von 32 PZNSL-Patienten

Lymphomtyp	Alter von n=32 Patienten			
	<60 Jahre		\geq 60 Jahre	
PZNSL	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
	13	41 %	19	59 %

Die Mehrzahl der Patienten mit PZNSL ist bei Diagnosestellung \geq 60 Jahre alt (59 %). Der Anteil der jüngeren Patienten mit PZNSL beträgt 41 %.

3.2.4 Alter der SZNSL-Patienten

Tabelle 13: Alter von 13 SZNSL-Patienten

Lymphomtyp	Alter von n=13 Patienten			
	< 60 Jahre		≥ 60 Jahre	
SZNSL	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
	6	46 %	7	54 %

Die Altersverteilung der SZNSL-Patienten ist mit 46 % (< 60 Jahre) versus 54 % (≥ 60 Jahre) bzw. 6/13 versus 7/13 ausgeglichen.

3.2.5 Alter im Rezidiv bzw. Progress

27 von 45 Patienten entwickelten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv bzw. einen Progress der Erkrankung. 17 von 27 Patienten (63 %) sind bei Diagnosestellung des Rezidivs/Progresses ≥ 60 Jahre alt. Der Altersmedian dieser Patienten liegt bei 66,6 Jahren.

Tabelle 14: Alter im Rezidiv oder im Progress nach Lymphomtyp

Lymphomtyp	Alter von n=27 Patienten			
	<60 Jahre		≥ 60 Jahre	
PZNSL	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
	7	26 %	11	41 %
SZNSL	3	11 %	6	22 %
Gesamt (n=27)	10	37 %	17	63 %

Tabelle 15: Altersmedian der Rezidive und Progresse

Anzahl	27
Median (Jahre)	66,6

3.2.6 Alter < 60 Jahre und > 60 Jahre im Vergleich zwischen Gesamtkollektiv und Patienten mit Rezidiv oder Progress

Diagramm 2: Altersverteilung (< oder \geq 60 Jahre) des Gesamtkollektivs (n=45)

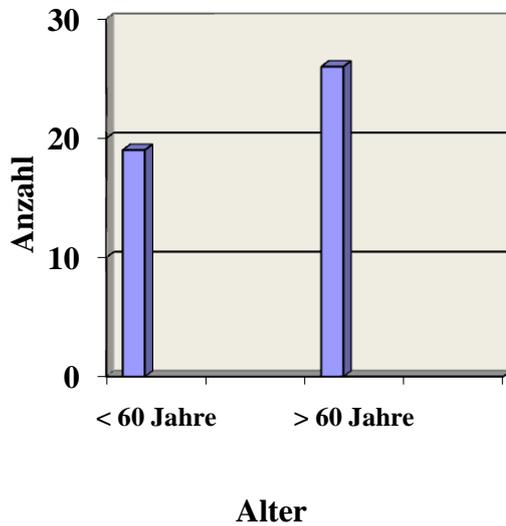


Diagramm 3: Altersverteilung (< oder \geq 60 Jahre) der Patienten mit Rezidiv oder Progress des Lymphoms (n=27)

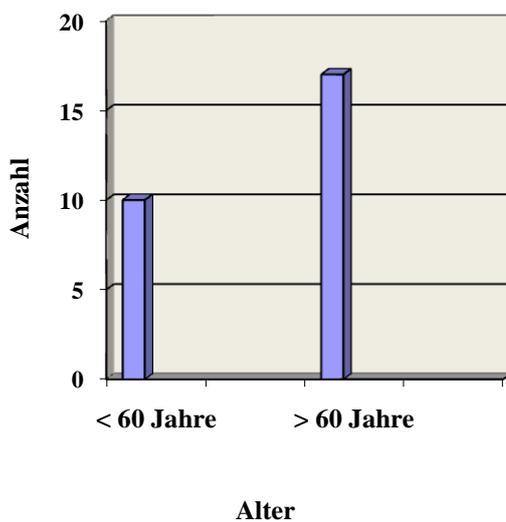


Diagramm 2 zeigt die Altersverteilung des Gesamtkollektivs von 45 Patienten. In Diagramm 3 ist die Anzahl der Patienten mit Rezidiv oder Progress im Alter von < 60 oder \geq 60 Jahren dargestellt.

Sowohl innerhalb der Gesamtgruppe als auch innerhalb der Gruppe mit Rezidiv oder Progress ist die Mehrzahl der Patienten ≥ 60 Jahre alt.

3.3 Histologie

3.3.1 Histologie nach Lymphomtyp

Nach Durchführung einer stereotaktischen Biopsie und anschließender histologischer Untersuchung konnten die NHL entsprechend der WHO-Klassifikation (siehe dazu Kapitel 1.7) in B-Zell-Lymphome mit Subtypen und in T-Zell-Lymphome eingeteilt werden. 44/45 Patienten (98 %) leiden an einem B-Zell-Lymphom, das in 40 Fällen (89 %) den DLBCL zugeordnet werden kann. Lediglich bei einem Patienten wurde ein T-Zell-Lymphom diagnostiziert.

Die Histologie aller Patienten mit PZNSL entspricht dem DLBCL.

Bei Diagnosestellung eines SZNSL wurde bei initial histologisch gesichertem systemischem Lymphom keine histologische Untersuchung des ZNS durchgeführt. In diesem Fall gingen die behandelnden Kollegen auf Grund des klinischen Verlaufes von einer gleichen Histologie aus.

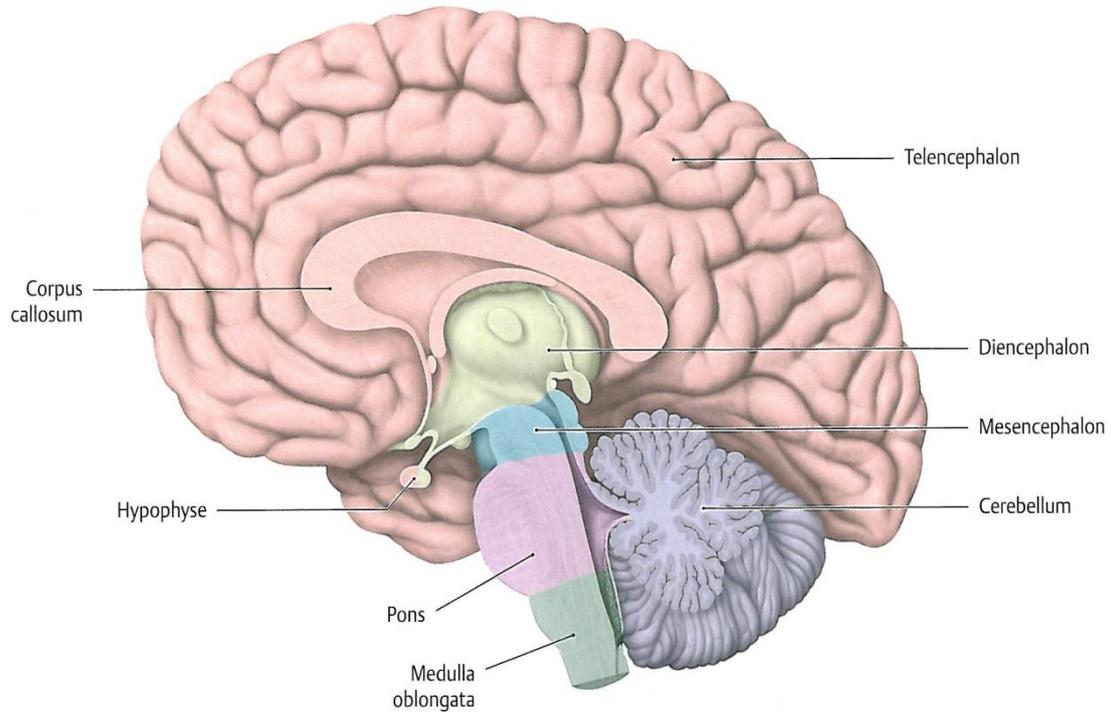
Tabelle 16: Histologie nach Lymphomtyp von 45 Patienten

Lymphomtyp	Anzahl (n=45)	B-Zell-NHL (n=44)			T-Zell-NHL (n=1)
		diffus-großzellig	follikulär	mantelzell-L.	
PZNSL	32	32	0	0	0
SZNSL	13	8	3	1	1
Gesamt	45	40 (89 %)	3 (7 %)	1 (2 %)	1 (2 %)

3.4 Lokalisation der zentralen Lymphome

Das folgende Bild zeigt eine Gliederung des Gehirns in die Bereiche Telencephalon, Diencephalon, Mesencephalon, Cerebellum und Medulla oblongata.

Bild 3: Gliederung des menschlichen Gehirns:



In dem vorliegenden Patientenkollektiv wurde die Lokalisation und Ausdehnung des zentralen NHL mit Hilfe einer MRT und Gadolinium anhand kontrastmittelanreichernder Läsionen bestimmt.

Über die beteiligten Hirnstrukturen gibt die folgende Tabelle einen Überblick:

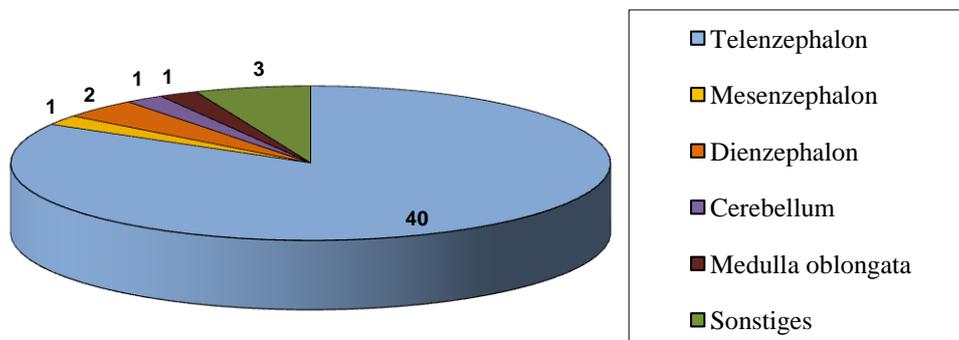
Tabelle 17: Lokalisation der zentralen NHL bei 45 Patienten
n bezeichnet die Gesamtzahl der aufgetretenen Läsionen
(Mehrfachnennungen waren möglich)

Lokalisation	Anzahl gesamt	Prozent (n=50)
frontal links	4	8 %
rechts	8	16 %
parietal links	1	2 %
rechts	3	6 %
temporal links	2	4 %
rechts	2	4 %
parietooccipital	6	12 %
Gyrus cinguli	1	2 %
Großhirnschenkel	1	2 %
Periventrikulär	3	6 %
Meningeal	1	2 %
Corpus callosum	5	10 %
Mesencephalon	1	2 %
Medulla oblongata	1	2 %
Cerebellum	1	2 %
Stammganglien	6	12 %
Seitenventrikel	1	2 %
Hypothalamus	1	2 %
Thalamus	1	2 %
subkortikal	1	2 %
Gesamt N	50	100 %

Aus Tabelle 17 wird ersichtlich, dass die Läsionen in insgesamt 20 unterschiedlichen Lokalisationen des ZNS zu finden sind. Dabei stellt sich jedoch eine eindeutige Bevorzugung des Telenzephalons heraus. 40 der 50 kontrastmittel-anreichernden Läsionen können dem Telenzephalon zugeteilt werden; von diesen befinden sich fünf Läsionen im Corpus callosum, sechs in den Stammganglien und zwölf im Frontallappen.

Die oben genannten Lokalisationen und ihre Häufigkeiten werden den einzelnen Bereichen des Gehirns zugeordnet. Zur Verdeutlichung dient das folgende Diagramm:

Diagramm 4: Lokalisation der ZNS-Lymphome



Wie aus Diagramm 4 hervorgeht, können 40 der 50 Läsionen (80 %) dem Telenzephalon zugeordnet werden. Das Diencephalon ist in zwei Fällen betroffen. Das Mesencephalon, das Cerebellum und die Medulla oblongata sind jeweils nur in einem Fall betroffen. Bei jeweils einem Patienten wird die Lokalisation des Lymphoms beschrieben als meningeal, subkortikal oder periventrikulär (hier unter Sonstiges).

3.4.1 Leptomeningealer versus parenchymatöser Lymphombefall des ZNS

Tabelle 18: Leptomeningealer versus parenchymatöser Lymphombefall des ZNS
n = 45 (Gesamtkollektion von 45 Patienten)

Befallsmuster:

	Anzahl (n=45)	PZNSL (n=32)	SZNSL (n=13)
parenchymatös	32 (71 %)	25 (78 %)	7 (54 %)
leptomeningeal	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0%)
parenchymatös + leptomeningeal	13 (29 %)	7 (22 %)	6 (46 %)

Bei 32/45 Patienten (71 %) ist das Parenchym betroffen. In 13/45 Fällen (29 %) wurden sowohl das Parenchym als auch die Leptomeningeal von dem Lymphom befallen. Bei diesen 13 Patienten wurde der Liquor cerebrospinalis positiv auf Tumorzellen getestet. Ein positiver Liquor trat in der Mehrzahl der Fälle bei Patienten mit SZNSL auf.

Der mit Liquor gefüllte Subarachnoidalraum liegt zwischen Arachnoidea (mittlere Schicht) und Pia mater (innere Schicht). Der Begriff Leptomeninx fasst diese beiden Schichten zusammen [64].

Bei keinem Patienten wurde ein isolierter leptomeningealer Befall diagnostiziert.

3.5 Prognosefaktoren

3.5.1 Prognosefaktoren entsprechend der „International extranodal lymphoma study group“ (IELSG)

Tabelle 19: Verteilung der Prognosefaktoren bei 45 Patienten

ND: not done

Prognosefaktoren	Anzahl der Prognosefaktoren (Patientenkollektiv n=45)	Anteil in Prozent
Alter \geq 60 Jahre	26	58 %
ECOG >1 ND:4	13	29 %
erhöhter LDH-Wert Serum ND:4	16	36 %
erhöhter Proteingehalt Liquor ND:14	17	38 %
Beteiligung tiefer Hirnstrukturen	24	48 %

26/45 Patienten (58 %) sind bei Diagnosestellung des ZNS-Lymphoms 60 Jahre alt oder älter. Der Proteingehalt im Liquor wird bei insgesamt 31/45 Patienten bestimmt. Bei 38 Prozent der Patienten ist er erhöht. Bei 24/45 Patienten (48 %) ist das NHL in den tiefen Hirnstrukturen lokalisiert. Die anderen Prognosefaktoren, ein ECOG-Score von > 1 und ein erhöhter LDH-Wert im Serum, treffen jeweils für beinahe ein Drittel der Patienten zu.

3.5.2 Prognosefaktoren entsprechend der „International extranodal lymphoma study group“ bei SZNSL versus PZNSL

Tabelle 20: Verteilung der Prognosefaktoren nach IELSG bei 45 Patienten, aufgeteilt in Lymphomtypen

	PZNSL	SZNSL
Prognosefaktor	Anzahl (n=32)	Anzahl (n=13)
Alter \geq 60 Jahre	19 (59 %)	7 (54 %)
ECOG $>$ 1	8 (25 %)	5 (39 %)
erhöhter LDH-Wert im Serum	9 (28 %)	7 (54 %)
erhöhter Gesamtprotein- gehalt im Liquor	15 (47 %)	2 (15 %)
Beteiligung tiefer Hirn- strukturen	21 (67 %)	3 (23 %)

Wie aus Tabelle 20 ersichtlich wird, ist die Altersverteilung bei beiden Lymphomtypen sehr ähnlich. Die Mehrzahl der Patienten eines jeden Lymphomtypes ist bei Diagnosestellung \geq 60 Jahre alt. In Bezug auf den ECOG-Performance-Status gibt es zwischen den Patienten mit PZNSL und SZNSL keine signifikanten Unterschiede. Bezüglich des Gesamtproteingehaltes im Liquor kann jedoch im Vergleich dieser beiden Lymphomtypen ein Unterschied festgestellt werden. Während der Gesamtproteingehalt bei 15/32 PZNSL-Patienten (47 %) erhöht war, stellt sich bei den SZNSL eine Erhöhung nur bei 2/13 Patienten (15 %) heraus. Der Wert der LDH im Serum ist bei nur 9/32 Patienten mit PZNSL erhöht (28 %), gegenüber 7/13 SZNSL-Patienten (54 %).

3.5.3 Prognosefaktoren nach dem IPI

Wie in Kapitel 1.11 dargestellt, enthält der IPI fünf voneinander unabhängige Faktoren, die negative Auswirkungen auf das Überleben der Patienten mit aggressivem Lymphom haben. Die Auswertung des Alters, des LDH-Wertes und des ECOG-Performance-Status wurde in Kapitel 3.5.2 bereits abgehandelt.

Patienten mit ausschließlich zentralem NHL befinden sich alle im Stadium I E nach Ann Arbor, da das Lymphom in einem extranodalen Herd lokalisiert ist. „PCNSL is a form of extranodal non-Hodgkin’s lymphoma, and is classified as stage IE disease according to the Ann Arbor staging system, where stage I represents localized lymphoma and E denotes extranodal disease.” [18].

Tabelle 21: Verteilung der Prognosefaktoren nach IPI bei 45 Patienten, aufgeteilt in Lymphomtypen

	PZNSL	SZNSL
Prognosefaktor	Anzahl (n=32)	Anzahl (n=13)
Alter \geq 60 Jahre	19 (59 %)	7 (54 %)
ECOG \geq 2	8 (25 %)	5 (39 %)
erhöhter LDH-Wert im Serum	9 (28 %)	7 (54 %)
fortgeschrittenes Stadium (III/IV nach Ann Arbor)	0	0
extranodaler Befall in $>$ 1 Region	0	0

3.6 Risikogruppen

3.6.1 Risikogruppen gemäß „International extranodal lymphoma study group“ (IELSG)

Es können nach Bestimmung der Prognosefaktoren drei Risikogruppen definiert werden. Dabei wird abhängig von der Anzahl der vorliegenden Prognosefaktoren das Risiko der Patienten als niedrig, mittel oder hoch eingeschätzt. Folglich kann die Wahrscheinlichkeit für ein Zwei-Jahres-Überleben angegeben werden.

Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl der Prognosefaktoren des gesamten Patientenkollektivs sowie die Prognosefaktoren der einzelnen Lymphomtypen.

Tabelle 22: Risikogruppen gemäß „International extranodal lymphoma study group“ Anzahl der Prognosefaktoren von 45 Patienten, aufgeteilt in Lymphomtypen und den Risikogruppen zugeordnet

Risiko	Anzahl der Prognosefaktoren	Anzahl der Prognosefaktoren		
		Gesamt n=45	PZNSL n=32	SZNSL n=13
niedrig	0 – 1	11 (24 %)	7	4
mittel	2 – 3	32 (71 %)	23	9
hoch	4 – 5	2 (5 %)	2	0

11/45 Patienten (24 %) können entsprechend des IELSG-Scores der Gruppe mit niedrigem Risiko zugeordnet werden. Dies betrifft 7/32 Patienten mit PZNSL und 4/13 Patienten mit SZNSL.

Ein mittleres Risiko haben in der Gesamtgruppe 32/45 Patienten (71 %) und in den Subgruppen 23/32 PZNSL-Patienten bzw. 9/13 SZNSL-Patienten.

2/45 Patienten (5 %) haben ein hohes Risiko. Beide sind PZNSL-Patienten.

Diagramm 5: Risiko gemäß „International extranodal lymphoma study group“

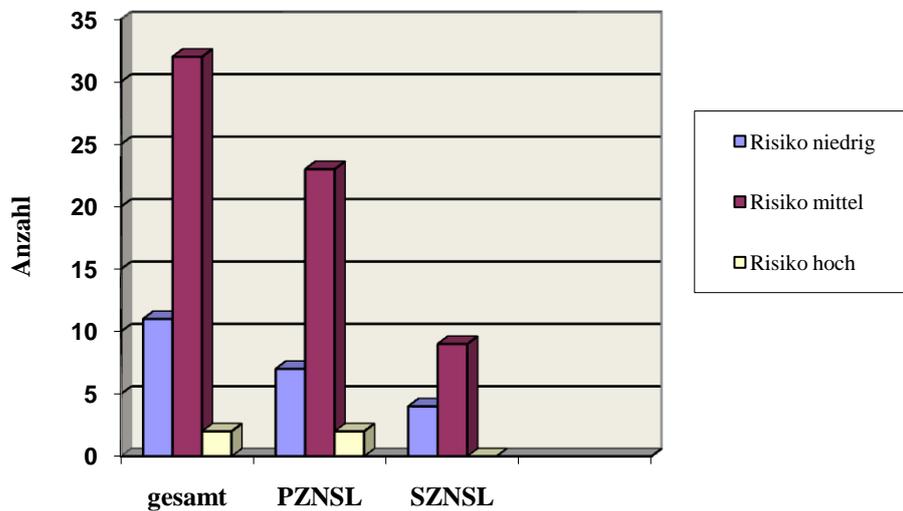


Diagramm 5 zeigt, dass das Risiko entsprechend des IELSG-Scores für den größten Teil der Patienten im mittleren Bereich liegt.

Das Verhältnis zwischen den Patienten mit geringem, mittlerem und hohem Risiko ist bei beiden Lymphomtypen sehr ähnlich.

Nur ein sehr kleiner Anteil hat ein hohes Risiko.

3.6.2 Risikogruppen nach dem IPI

Anhand der Anzahl der Prognosefaktoren können auch entsprechend dem IPI Risikogruppen definiert werden (siehe dazu Tabelle 6 in Kapitel 1.12).

Tabelle 23: Risikogruppen gemäß IPI [63]

Risiko	Anzahl Risikofaktoren			
		Gesamt n=45	PZNSL n=32	SZNSL n=13
niedrig	0 oder 1	30 (67 %)	22 (69 %)	8 (62 %)
intermediär niedrig	2	13 (29 %)	10 (31 %)	3 (23 %)
intermediär hoch	3	2 (4 %)	0	2 (15 %)
hoch	4 oder 5	0	0	0

30/45 Patienten (67 %) können der Gruppe mit niedrigem Risiko zugeordnet werden. Dies betrifft 22/32 Patienten mit PZNSL und 8/13 Patienten mit SZNSL.

Ein intermediär niedriges Risiko haben in der Gesamtgruppe 13/45 Patienten (29 %) und in den Subgruppen 10/32 PZNSL-Patienten bzw. 3/13 SZNSL-Patienten.

2/45 Patienten (4 %) haben ein intermediär hohes Risiko. Beide sind SZNSL-Patienten. Ein dem IPI entsprechend hohes Risiko hat keiner der Patienten.

Diagramm 6: Risiko gemäß IPI

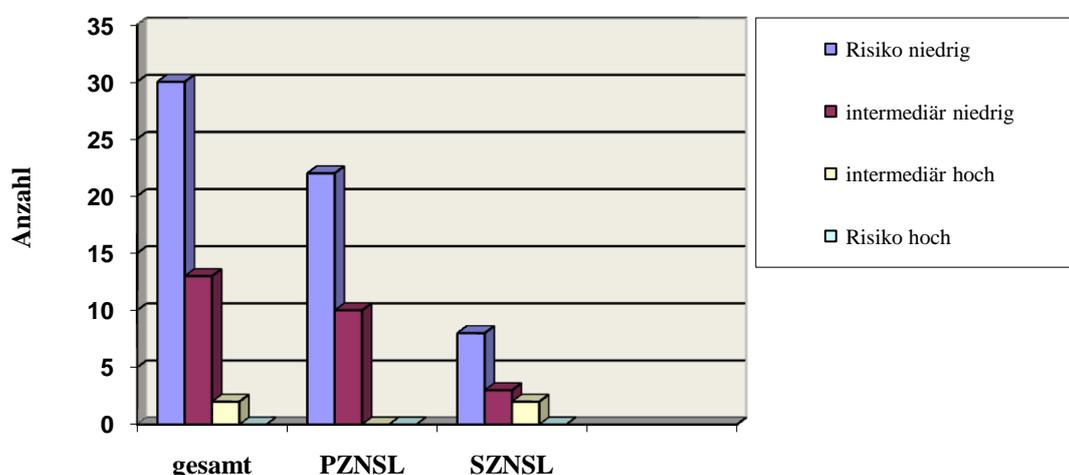


Diagramm 6 zeigt, dass gemäß dem IPI der Hauptteil der Patienten in die Risikogruppe mit niedrigem Risiko einzuordnen ist. Dies trifft sowohl auf die Gesamtgruppe als auch auf die Subgruppen PZNSL und SZNSL zu.

Patienten mit PZNSL haben gemäß IPI alle ein niedriges bzw. ein intermediär niedriges Risiko.

Eine geringe Anzahl der SZNSL-Patienten besitzt ein intermediär hohes Risiko.

3.7 Therapie

3.7.1 Therapie des systemischen Lymphoms

Nach Diagnosestellung eines systemischen NHL wird an der Uniklinik Köln eine Chemo-therapie mit einem CHOP-ähnlichen Schema eingeleitet.

Tabelle 24 zeigt die Therapie des systemischen Lymphoms, die 13 Patienten erhielten, bevor sie ein SZNSL entwickelten.

Tabelle 24: Therapie des systemischen Lymphoms vor zentraler Manifestation eines SZNSL

Therapie	Anzahl (n=13)	Anteil in %
CHOP	4	30,8 %
R-CHOP (mit Rituximab)	6	46,1 %
CHOEP	2	15,4 %
CHOEP 14	1	7,7 %
Gesamt	13	100 %

Die Mehrzahl der SZNSL-Patienten (46 %) erhielt (vor Diagnosestellung eines sekundären Lymphoms im ZNS) eine Therapie des systemischen Lymphoms nach CHOP-Schema in Kombination mit dem Antikörper Rituximab (R-CHOP).

3.7.2 Primärtherapie des Gesamtkollektivs

Die Primärtherapie bezeichnet innerhalb dieser Arbeit die initiale Therapie eines zentralen Lymphoms, unabhängig davon, ob das Lymphom primär oder sekundär im ZNS entstanden ist.

Tabelle 25 zeigt die Primärtherapie des gesamten Patientenkollektivs, bestehend aus 45 Patienten.

Tabelle 25: Primärtherapie der ZNS-Lymphome; betrachtet wird das Gesamtkollektiv (PZNSL + SZNSL)

Therapie	Anzahl (n=45)	Anteil am Kollektiv (n=45 in %)
Bonner Protokoll I	12	27 %
Bonner Protokoll II	16	35 %
Bonner Protokoll III	15	33 %
Gesamt	43	95 %

Bestrahlung	1	2,5 %
B-ALL-Protokoll	1	2,5 %
Gesamt	2	5 %

43/45 Patienten (95 %) werden ausschließlich dem Bonner Protokoll entsprechend therapiert. Die Behandlung nach Protokoll I, II oder III richtet sich nach dem Zeitpunkt, an dem die Diagnose des Lymphoms gestellt wurde (siehe dazu 2.2).

Ein Patient wird nach Diagnosestellung eines SZNSL bestrahlt.

Eine Chemotherapie nach dem B-ALL-Protokoll wird ebenfalls in einem Fall als Primärtherapie angewendet.

3.7.3 Primärtherapie der PZNSL

Alle 32 PZNSL-Patienten werden dem Bonner Protokoll entsprechend mit hochdosierten Chemotherapeutika behandelt.

Tabelle 26: Primärtherapie der 32 PZNSL

Therapie	Anzahl (n=32)	Anteil in %
Bonner Protokoll I	11	34 %
Bonner Protokoll II	13	41 %
Bonner Protokoll III	8	25 %
Gesamt	32	100%

11/32 PZNSL-Patienten (34 %) werden nach dem Therapieschema des ursprünglichen Bonner Protokolls I behandelt. Sie erhalten alle sechs Zyklen der Chemotherapie.

13/32 Patienten (41 %) werden dem modifizierten Bonner Protokoll II entsprechend therapiert. In vier Fällen werden weniger als sechs Zyklen gegeben, da entweder kein Therapieansprechen festzustellen ist oder die Therapie auf Grund eines frühen Todes nicht weitergeführt werden kann.

8/32 Patienten (25 %) erhalten eine Therapie entsprechend dem Bonner Protokoll III.

3.7.4 Primärtherapie der SZNSL

Auch im Falle eines SZNSL, das sekundär im ZNS entstanden ist, wird die Therapie des zentralen Tumors als „Primärtherapie“ bezeichnet.

Die Primärtherapie der 13 SZNSL-Patienten setzt sich wie folgt zusammen:

Tabelle 27: Primärtherapie der 13 SZNSL

Therapie	Anzahl	Anteil in %
Bonner Protokoll I	1	8 %
Bonner Protokoll II	3	23 %
Bonner Protokoll III	7	53 %
Gesamt	11	84 %

Bestrahlung	2	16 %
Gesamt	13	100 %

11/13 Patienten mit SZNSL werden analog zu dem Bonner Protokoll behandelt. 5/11 Patienten erhalten alle sechs Zyklen. In 6/11 Fällen kann die Therapie nicht vollständig durchgeführt werden (Progress unter Therapie bzw. frühzeitiger Tod des Patienten unter Therapie).

Zwei Patienten erhalten eine Ganzhirnbestrahlung.

3.7.5 Rezidivtherapie

14/45 Patienten erleiden ein Rezidiv ihres Lymphoms.

In Tabelle 28 ist die Rezidivtherapie der Patienten mit Rezidiv (eines PZNSL oder eines SZNSL) dargestellt. Es handelt sich um Patienten, die zuvor durch die Primärtherapie (eines PZNSL oder SZNSL) eine komplette Remission erlangt haben (siehe Kapitel 2.2.7).

2/14 Patienten können nach Diagnosestellung des Rezidivs aus folgenden Gründen nicht mehr therapiert werden: Ein Patient leidet an einer schweren Herzinsuffizienz, der zweite Patient verstirbt vor Beginn der Rezidivtherapie aufgrund raschen Tumorprogresses.

Tabelle 28 bezieht sich aus diesem Grund auf 12/14 rezidierten Patienten.

Tabelle 28: Rezidivtherapie von 12 Patienten mit ZNS – Rezidiv eines PZNSL oder eines SZNSL

Therapie	Anzahl n=12	Anteil in %
Bestrahlung	7	58,3 %
Bestrahlung + Dexamethason	1	8,3 %
Bestrahlung + Depocyte	1	8,3 %
CYVE	1	8,3 %
CYVE + Stammzelltransplantation	2	16,8%
Gesamt	12	100 %

Die Rezidivtherapie besteht bei 9/12 Patienten (75 %) mit rezidiertem ZNS-Lymphom aus einer Bestrahlung. Diese Strahlentherapie wird in zwei Fällen mit Dexamethason bzw. Depocyte kombiniert.

3/12 Patienten (25 %) erhalten eine dem CYVE-Protokoll entsprechende Hochdosis-Chemotherapie. Bei zwei dieser Patienten wird im Anschluss an die Chemotherapie eine Stammzelltransplantation durchgeführt.

3.7.6 Rezidivtherapie der progredienten Lymphome

13/45 Patienten erleiden einen Progress des PZNSL bzw. des SZNSL, ohne zuvor in einer kompletten Remission gewesen zu sein. Im Falle eines Krankheitsprogresses nach Primärtherapie wird wie folgt vorgegangen:

2/13 Patienten können auf Grund eines sehr schlechten Allgemeinzustandes und anschließenden Todes nicht mehr therapiert werden.

11/13 Patienten mit Progress eines PZNSL bzw. eines SZNSL werden wie folgt therapiert:

Tabelle 29: Rezidivtherapie von elf Patienten mit Progress eines PZNSL oder eines SZNSL

Therapie	Anzahl n=11
Bestrahlung	10 (91 %)
DHAP	1 (9 %)
Gesamt	11 (100 %)

Die Therapie des Progresses besteht bei 10/11 Patienten (91 %) aus einer Bestrahlung. Ein Patient erhält eine empirische Chemotherapie mit Carboplatin, hochdosiertem Cytarabin, Dexamethason und dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab mit anschließender autologer Stammzelltransplantation.

3.8 Ansprechen auf die Primärtherapie

3.8.1 Ansprechen der Gesamtgruppe auf die Primärtherapie

In der folgenden Tabelle ist das Ansprechen aller Patienten auf die Primärtherapie gezeigt.

(Damit ist, wie bereits oben erwähnt, auch bei SZNSL-Patienten die Therapie des ZNS gemeint.)

Tabelle 30: Ansprechen von 45 Patienten auf die Primärtherapie

Ansprechen	Anzahl (n=45)	Anteil in %
CR	23	51,1 %
PR	9	20,0 %
PD	11	24,5 %
Early death	2	4,4 %
Gesamt	45	100 %

Eine komplette Remission (CR) erreichen nach initialer Therapie 23/45 Patienten (51 %). Bei 9/45 Patienten (20 %) kann eine partielle Remission (PR) erreicht werden. Die Gesamtansprechrate (CR + PR) liegt dementsprechend bei 32/45 Patienten (71 %). Zu einem Progress der Erkrankung kommt es trotz Therapie bei 11/45 Patienten (26 %); zwei sterben im Verlaufe der primären Therapie.

3.8.2 Ansprechen auf die Primärtherapie nach Lymphomtyp

Wird das Ansprechen im Hinblick auf die beiden verschiedenen Lymphomtypen (PZNSL und SZNSL) betrachtet, so kann folgendes festgestellt werden:

Tabelle 31: Ansprechen auf die Primärtherapie nach Lymphomtyp (PZNSL/SZNSL)

Ansprechen	PZNSL n=32	SZNSL n=13	Gesamtkollektiv n=45
CR	16 (50 %)	7 (54 %)	23 (51 %)
PR	7 (22 %)	2 (15 %)	9 (20%)
PD	7 (22 %)	4 (31 %)	11 (25 %)
Early death	2 (6%)	0	2 (4 %)
Gesamt	32 (100 %)	13 (100 %)	45 (100 %)

Ein Vergleich unter den Lymphomtypen liefert ein sehr ähnliches Ansprechen auf die Primärtherapie. Während in der Gruppe der PZNSL 23/32 Patienten (72 %) ein Therapieansprechen zeigen, erreichen dies in der Gruppe der SZNSL 9/13 Patienten (69 %). Bei 7/32 PZNSL-Patienten (22 %) muss ein Progress während der Therapie festgestellt werden. Dies betrifft 4/13 Patienten (31 %) mit SZNSL.

3.8.3 Ansprechen auf die Primärtherapie nach Altersgruppe

Die Analyse des Therapieansprechens erfolgt sowohl für das gesamte Patientenkollektiv als auch für die Altersgruppen < 60 Jahre und ≥ 60 Jahre.

Tabelle 32: Ansprechen auf die Primärtherapie nach Altersgruppe

Ansprechen	Gesamt (n=45)	< 60 Jahre (n=19)	≥ 60 Jahre (26)
	Anzahl	Anzahl	Anzahl
CR	23 (51 %)	10 (53 %)	13 (50%)
PR	9 (20 %)	4 (21 %)	5 (19 %)
PD	11 (25 %)	5 (26 %)	6 (23 %)

Early death	2 (4 %)	0	2 (8 %)
Gesamt	45 (100 %)	19 (100%)	26 (100 %)

Die Gesamtansprechrate auf die Primärtherapie liegt bei 14/19 der jüngeren Patienten (74 %). Dies entspricht in der Gruppe der älteren Patienten 18/26 (69 %). Ein Fortschreiten der Erkrankung unter der Therapie kommt in beiden Altersgruppen bei ungefähr 20 % der Patienten vor. Zwei der ≥ 60 -jährigen Patienten versterben während der Therapie.

3.8.4 Ansprechen auf die Primärtherapie nach Lymphomtyp und Bonner Protokoll-Version

Tabelle 33: Ansprechen auf die Primärtherapie nach Lymphomtyp (PZNSL/SZNSL) und Bonner Protokoll-Version (Bonner Protokoll I, II, III)

Primärtherapie	PZNSL(n=32)		SZNSL (n=13)	
	Ansprechen		Ansprechen	
Bonner Protokoll I	CR: 8 (73%) PR: 2 (18%) PD: 1 (9%)	OR: 91%	CR: 1 (100%) PR: 0 (0%) PD: 0 (0%)	OR: 100%
Bonner Protokoll II	CR: 4 (31%) PR: 5 (39%) PD: 2 (15%) ED: 2 (15%)	OR: 70 %	CR: 1 (33%) PR: 0 (0%) PD: 2 (67%)	OR: 33%
Bonner Protokoll III	CR: 4 (50%) PR: 0 (0%) PD: 4 (50%)	OR: 50 %	CR: 5 (72%) PR: 1 (14%) PD: 1 (14%)	OR: 86%
Radiatio			CR: 0 (0%) PR: 1 (50%) PD: 1 (50%)	
Gesamt	32 (100 %)		13 (100 %)	

Tabelle 33 stellt das Therapieansprechen auf die Primärtherapie dar. Es werden die beiden Lymphomtypen gegenübergestellt. Die Versionen des Bonner Protokolls werden getrennt betrachtet.

Sowohl bei PZNSL als auch bei SZNSL ist die Gesamtansprechrates (OR, CR + PR) nach einer Therapie mit dem Bonner Protokoll I am höchsten. Sie beträgt in der Gruppe der PZNSL 91 % und in der Gruppe der SZNSL 100 %.

Die Gesamtansprechrates auf das Bonner Protokoll II beträgt bei PZNSL 70 % und bei SZNSL 33 %.

Die Gesamtansprechrates auf das Bonner Protokoll III beträgt bei PZNSL 50 % und bei SZNSL 86 %.

3.9 Ansprechen auf die Rezidivtherapie

3.9.1 Ansprechen der Rezidive und progredienten Lymphome auf die Rezidivtherapie

14 Patienten mit einem ZNS-Rezidiv nach CR (bei PZNSL oder SZNSL) und 13 Patienten mit progredientem Lymphom erhalten eine Rezidivtherapie. Es wird im Folgenden dementsprechend ein Patientenkollektiv von 27 Patienten betrachtet.

Aufgrund raschen Tumorprogresses oder Begleitmorbidität können nur 12/14 Patienten mit ZNS-Rezidiv und 11/13 Patienten mit Progress therapiert werden, sodass sich Tabelle 34 auf 23/27 Patienten bezieht.

Tabelle 34: Ansprechen auf die Rezidivtherapie von 12 Patienten mit Rezidiv und von 11 Patienten mit Progress

Ansprechen	Anzahl n=23
CR	8 (35 %)
PR	0 (0 %)
PD	15 (65 %)
Gesamt	23 (100 %)

Die Gesamtansprechrates liegt somit bei 35 %. 8/23 Patienten (35 %) erreichen eine CR. In 15/23 Fällen (65 %) ist das Lymphom weiterhin progredient.

3.10 Überleben

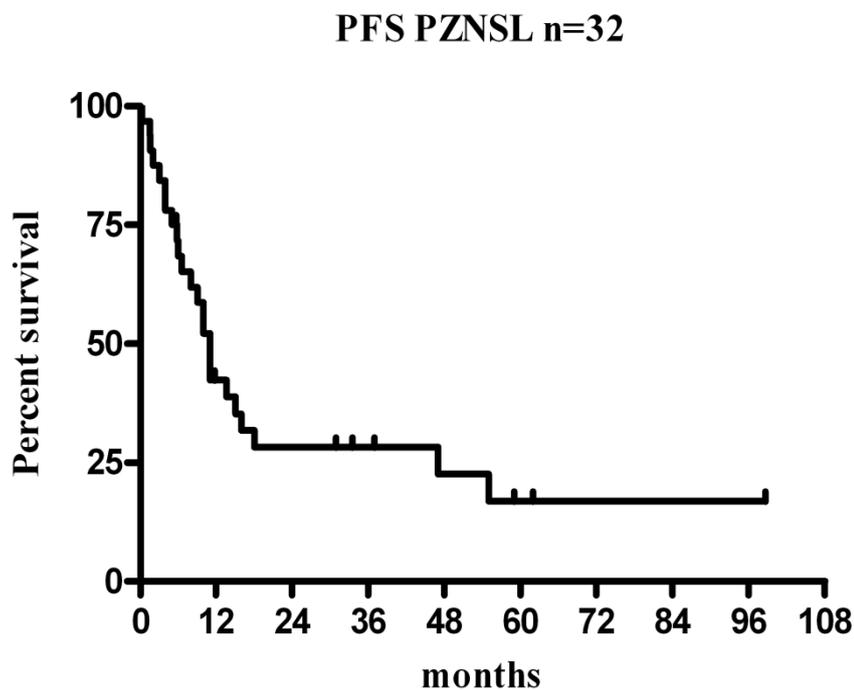
Zentrale NHL stellen eine sehr aggressive Erkrankung dar. Dies spiegelt sich auch in den Überlebendzahlen wider. Von den 45 der innerhalb dieser Arbeit analysierten Patienten versterben innerhalb des Beobachtungszeitraumes 30 Patienten (67 %).

Im Folgenden werden Überlebens-Kurven der Patienten sowohl des gesamten Patientenkollektivs als auch einzelner Subgruppen (PZNSL und SZNSL) dargestellt.

3.10.1 Progressionsfreies Überleben von PZNSL

Das progressionsfreie Überleben zeigt, wie lange die Patienten von der Therapie profitiert haben (siehe dazu 2.2.7).

Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben der PZNSL n=32



Wie bereits in Kapitel 2.2.7 erläutert, wurde hier der Zeitraum zwischen Beginn der Primärtherapie und einem Progress/Rezidiv des Lymphoms oder dem Tod des Patienten betrachtet. Wenn kein Progress festzustellen war und der Patient innerhalb des Beobachtungszeitraumes überlebt hat, so wurde der Zeitpunkt des letzten Kontaktes mit dem Patienten für die Berechnung herangezogen.

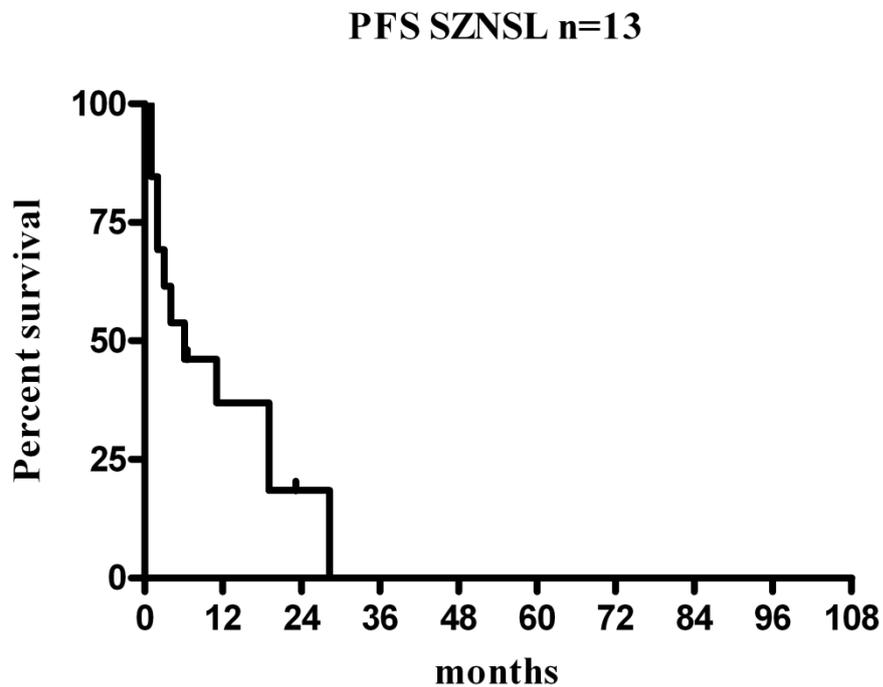
22/32 Patienten mit PZNSL (69 %) sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben.

Bei 11/32 Patienten (34 %) wird ein Rezidiv festgestellt. In 7/32 Fällen (22 %) ist das Lymphom progredient.

Die mediane progressionsfreie Zeit beträgt für Patienten mit PZNSL 11,0 Monate.

3.10.2 Progressionsfreies Überleben von SZNSL

Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben der SZNSL



9/12 Patienten mit SZNSL (75 %) sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben.

Bei 3/12 Patienten (25 %) wird ein Rezidiv nach CR des SZNSL festgestellt. In 4/12 Fällen (33 %) ist das Lymphom progredient.

Die mediane progressionsfreie Zeit beträgt für Patienten mit SZNSL 6,1 Monate.

3.10.3 Medianes Überleben des gesamten Patientenkollektives

Abbildung 3: Medianes Überleben des gesamten Patientenkollektives (n=45)

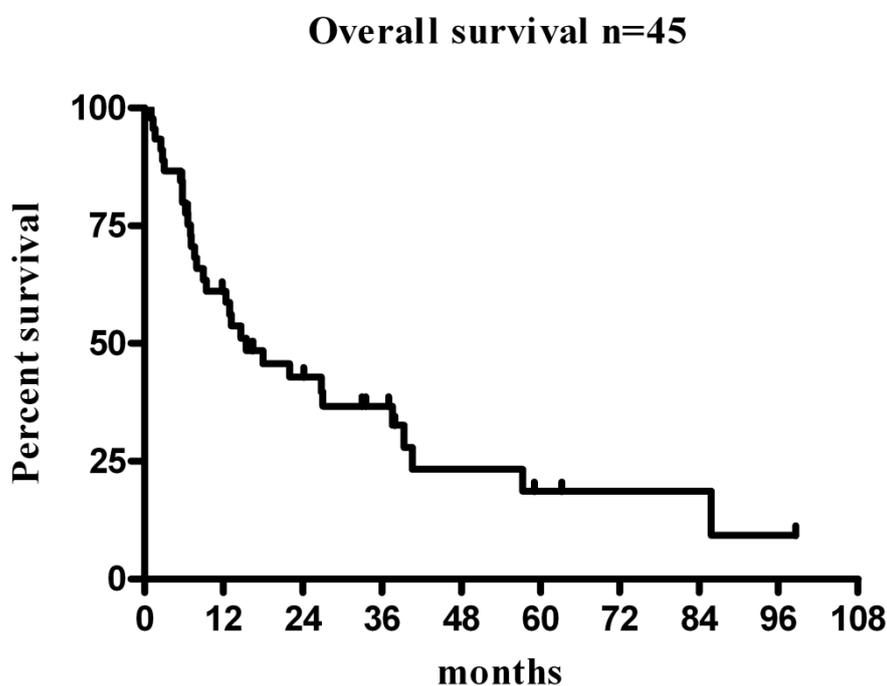


Abbildung 3 zeigt das mediane Überleben von 45 Patienten in Form einer Kaplan-Meier-Kurve.

Die mediane Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektives beträgt 15,4 Monate (1,0 - 98,6).

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten lebten noch 55 % der Patienten. 31 der 45 Patienten (69 %) sind während des gesamten Beobachtungszeitraumes verstorben. 14 Patienten (31 %) leben noch zum Zeitpunkt der Untersuchung.

5/45 Patienten leben länger als 50 Monate (> 4 Jahre), von diesen leben zwei Patienten sogar 80 Monate (> 6 Jahre) nach Diagnosestellung des Lymphoms noch. 4/5 sind Frauen und einer ist ein Mann. 3/5 sind älter als 60 Jahre. Alle fünf Patienten litten an einem PZNSL und erhielten eine Therapie nach dem Bonner Protokoll I. 4/5 Patienten erreichen eine komplette und ein Patient erreicht eine partielle Remission. Bei 2/5 Patienten kommt es nachfolgend zu einem Rezidiv, das in beiden Fällen mit einer Strahlentherapie behandelt wird. Beide Patienten sind verstorben. 2/5 Patienten leben noch.

Tabelle 35: Wichtige Daten der Langzeitüberlebenden

Geschlecht	Lymphomtyp	Alter	Therapie	Ansprechen	Rez.	Rezidiv-Therapie	OS	Status
W	PZNSL	< 60 Jahre	Bonner P. I	PR	Nein		63,2 Monate	a
M	PZNSL	≥ 60 Jahre	Bonner P. I	CR	Ja	Radiatio	85,8 Monate	d
W	PZNSL	< 60 Jahre	Bonner P. I	CR	Nein		98,6 Monate	a
W	PZNSL	≥ 60 Jahre	Bonner P. I	CR	Nein		59 Monate	a
W	PZNSL	≥ 60 Jahre	Bonner P. I	CR	Ja	Radiatio	57,3 Monate	d

3.10.4 Medianes Überleben bezogen auf das Geschlecht

Abbildung 4: Medianes Überleben bezogen auf das Geschlecht

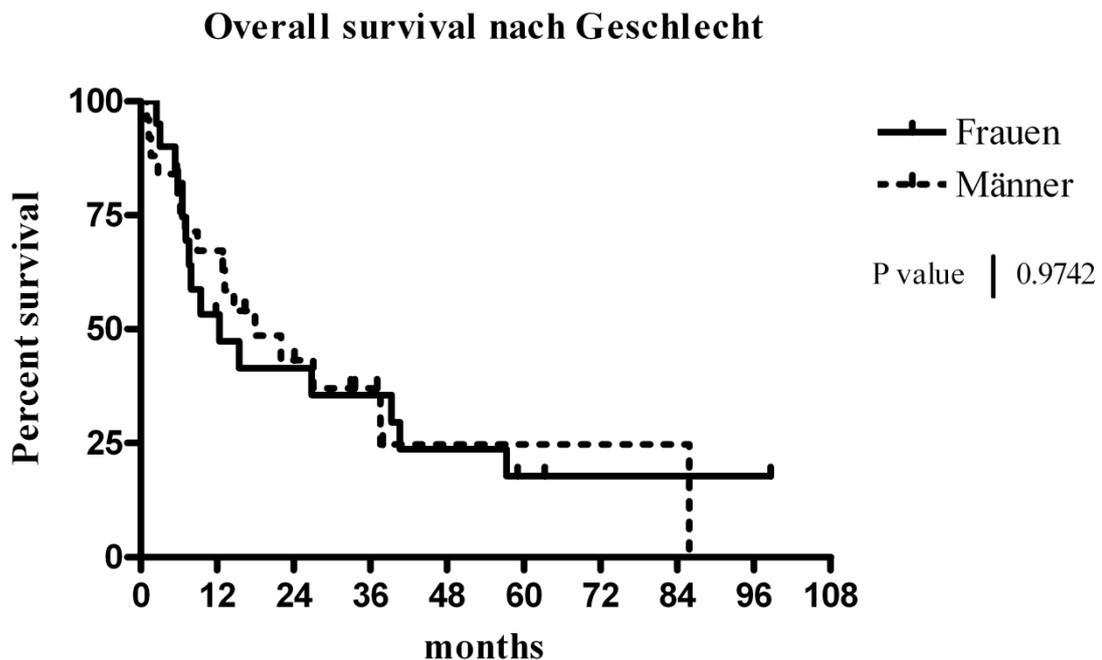


Abbildung 4 zeigt das mediane Überleben von 45 Patienten getrennt nach dem Geschlecht. Die mediane Überlebenszeit der insgesamt 25 männlichen Patienten beträgt 17,9 Monate (1,0 - 85,8). Nach einer medianen Überlebenszeit von 12,9 Monaten leben

noch 64 % der männlichen Patienten. 16/25 der männlichen Patienten (64 %) sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben.

Die mediane Überlebenszeit der insgesamt 20 weiblichen Patienten beträgt 12,3 Monate (2,5 - 98,6). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten leben noch 47 % der weiblichen Patienten. 15/20 der weiblichen Patienten (75 %) sind verstorben.

Ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens beider Geschlechter besteht nicht.

3.10.5 Medianes Überleben von PZNSL

Abbildung 5: Medianes Überleben der PZNSL (n=32)

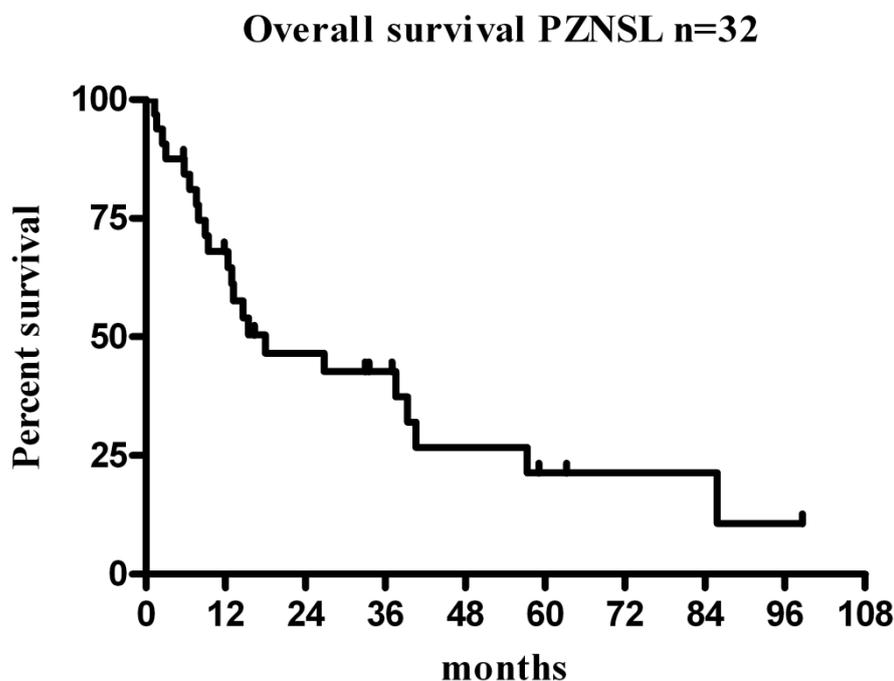


Abbildung 5 zeigt das Gesamtüberleben der Patienten mit PZNSL.

Das Gesamtkollektiv der 32 an einem PZNSL erkrankten Patienten hat eine mediane Überlebenszeit von 17,9 Monaten (0,3 - 98,6). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten leben noch 58 % der PZNSL-Patienten.

22/32 Patienten (69 %) sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben.

3.10.6 Medianes Überleben von SZNSL

Abbildung 6: Medianes Überleben der SZNSL (n=13)

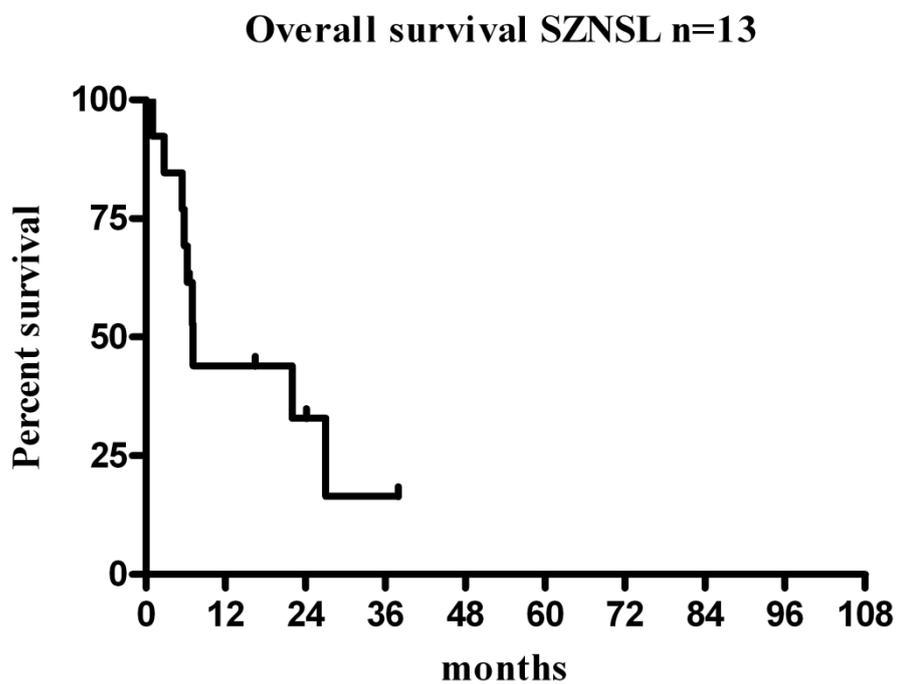


Abbildung 6 zeigt das mediane Überleben der Patienten mit SZNSL.

Das Gesamtkollektiv der 13 an einem SZNSL erkrankten Patienten hat eine mediane Überlebenszeit von 7,1 Monaten (1,0 - 37,9). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten leben noch 44 % der SZNSL - Patienten.

9/13 Patienten (69 %) sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben.

3.10.7 Medianes Überleben von PZNSL und SZNSL

Abbildung 7: Medianes Überleben der PZNSL und SZNSL

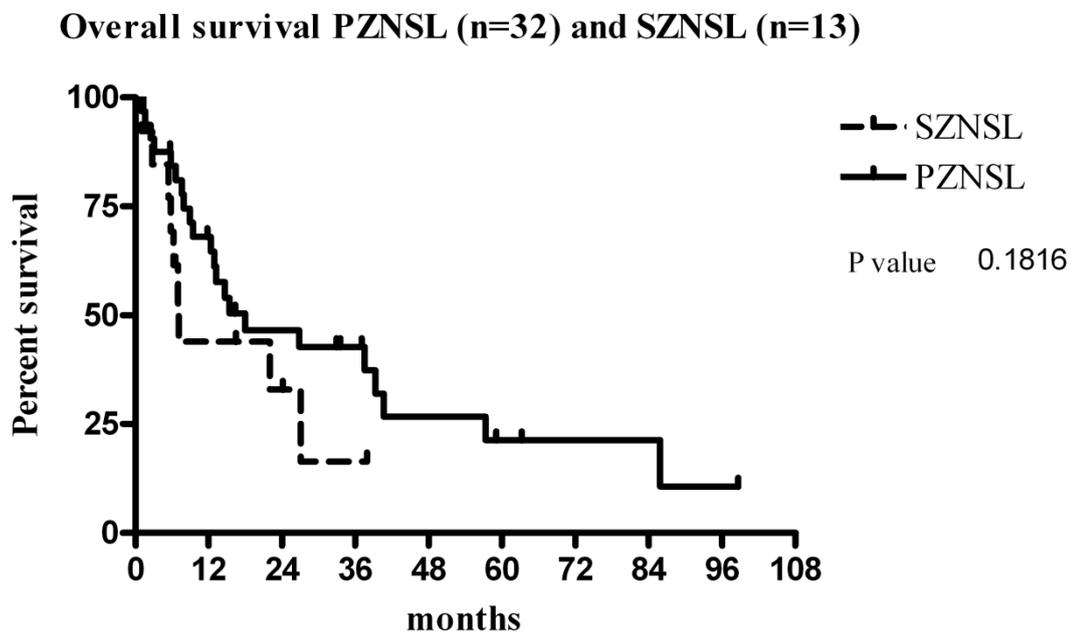


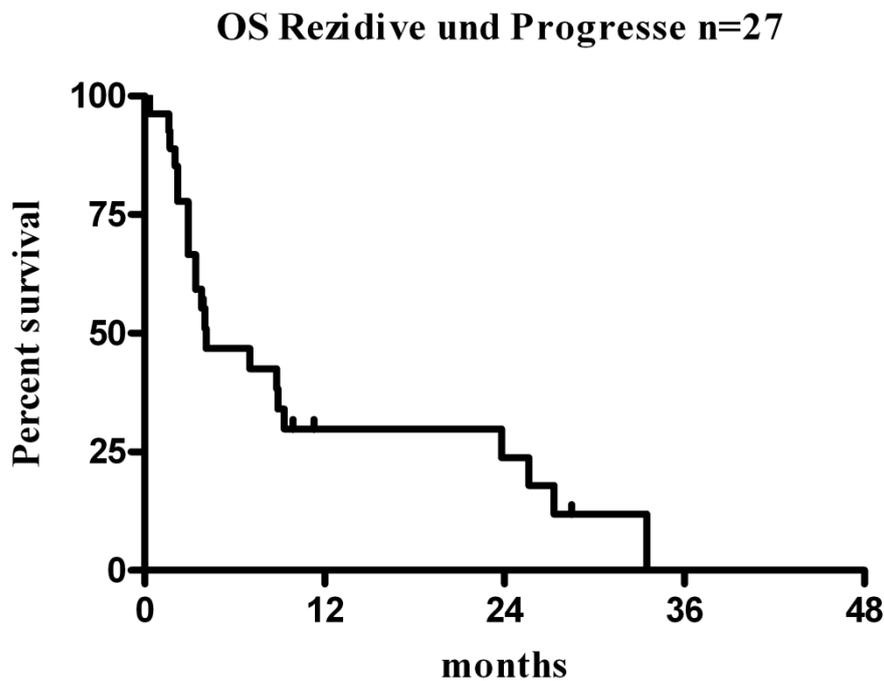
Abbildung 7 vergleicht die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit PZNSL bzw. SZNSL.

Das mediane Überleben ist für die SZNSL mit 7,1 Monaten tendenziell kürzer als für die PZNSL mit 17,9 Monaten. Dieser Unterschied ist jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl nicht signifikant ($p=0,1816$).

3.10.8 Medianes Überleben der rezidierten und der progredienten Lymphome

Die folgende Abbildung 8 zeigt das Überleben der 14 Patienten mit Rezidiv des ZNS-Lymphoms nach erfolgter Primärtherapie sowie der 13 Patienten mit progredientem ZNS-Lymphom. Es wird folglich ein Patientenkollektiv von 27 Patienten betrachtet.

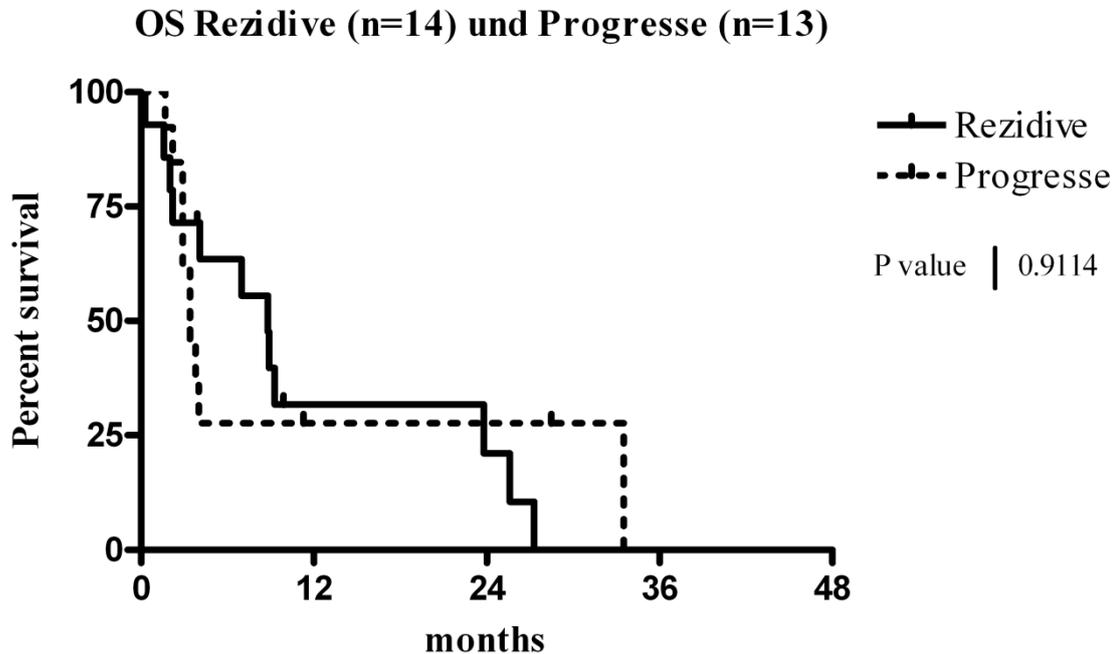
Abbildung 8: Medianes Überleben der Rezidive und Progresse (n=27)



Das Gesamtkollektiv der 27 Patienten mit rezidiertem bzw. progredientem ZNS-Lymphom hat eine mediane Überlebenszeit von 4,1 Monaten (0,3 - 33,5). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten leben noch 30 % der Patienten. 22/27 Patienten (81 %) sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben.

Abbildung 9 vergleicht das Überleben der 14 rezidierten Patienten und der 13 Patienten mit Krankheitsprogress.

Abbildung 9: Medianes Überleben der Rezidive (n=14) und der Progresse (n=13)

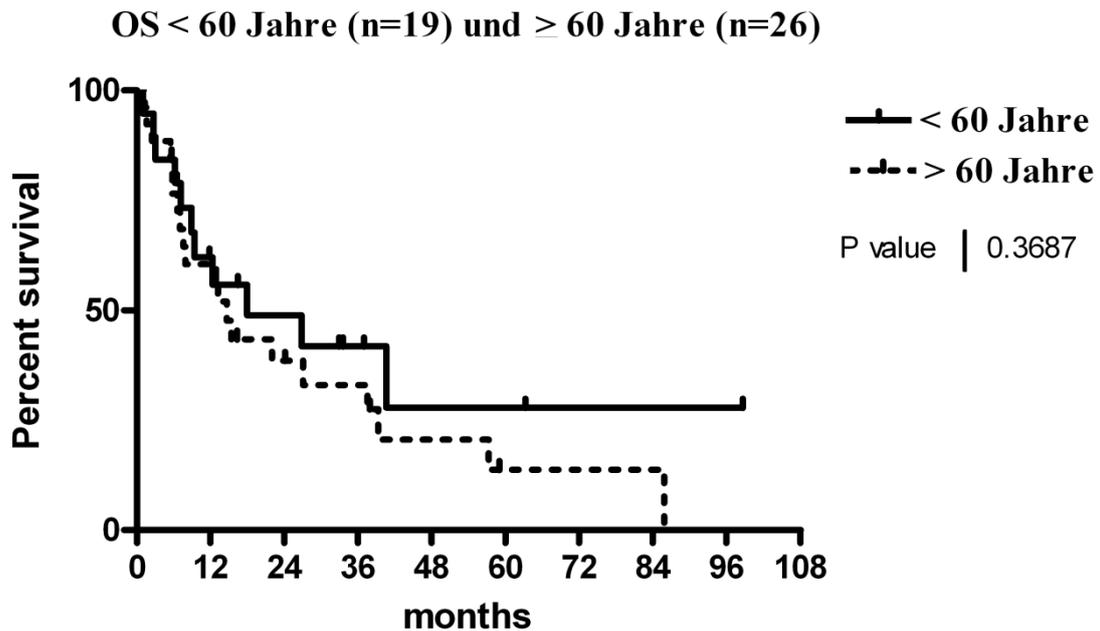


Hier zeigt sich eine Tendenz zu einem kürzeren medianen Überleben der Patienten mit progredientem Lymphom (3,4 Monate) versus den Patienten mit rezidierten Lymphomen (8,8 Monate). Auch dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant, wobei die Überlebenskurve der progredienten Lymphome durch zwei Langzeitüberlebende gestützt wird.

3.10.9 Medianes Überleben des gesamten Patientenkollektives dem Alter entsprechend

Die folgende Abbildung 10 vergleicht das mittlere Überleben der < 60-jährigen mit dem Überleben der älteren Patienten innerhalb des gesamten Patientenkollektives von 45 Patienten. 19/45 Patienten (42 %) sind < 60 Jahre alt und 26/45 Patienten (58 %) haben ein Alter von ≥ 60 Jahren (siehe dazu Tabelle 11 in Kapitel 3.2.2).

Abbildung 10: Medianes Überleben der < 60-jährigen Patienten (n=19) und der ≥ 60-jährigen Patienten (n=26)



Die mediane Überlebenszeit der 19 Patienten ≤ 60 Jahre beträgt 17,9 Monate (1,0 - 98,6). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten leben noch 55 % der ≤ 60 -jährigen Patienten.

Die mediane Überlebenszeit der 26 Patienten ≥ 60 Jahre beträgt 14,6 Monate (1,3 - 85,8). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten leben noch 55 % der Patienten in einem Alter von ≥ 60 Jahren.

Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant.

11/19 (57 %) der jüngeren Patienten sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben. 20/26 (77 %) der älteren Patienten sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben.

3.10.10 Medianes Überleben der PZNSL-Patienten dem Alter entsprechend

Abbildung 11: Medianes Überleben der PZNSL n=32 nach Alter < 60 und ≥ 60 Jahre

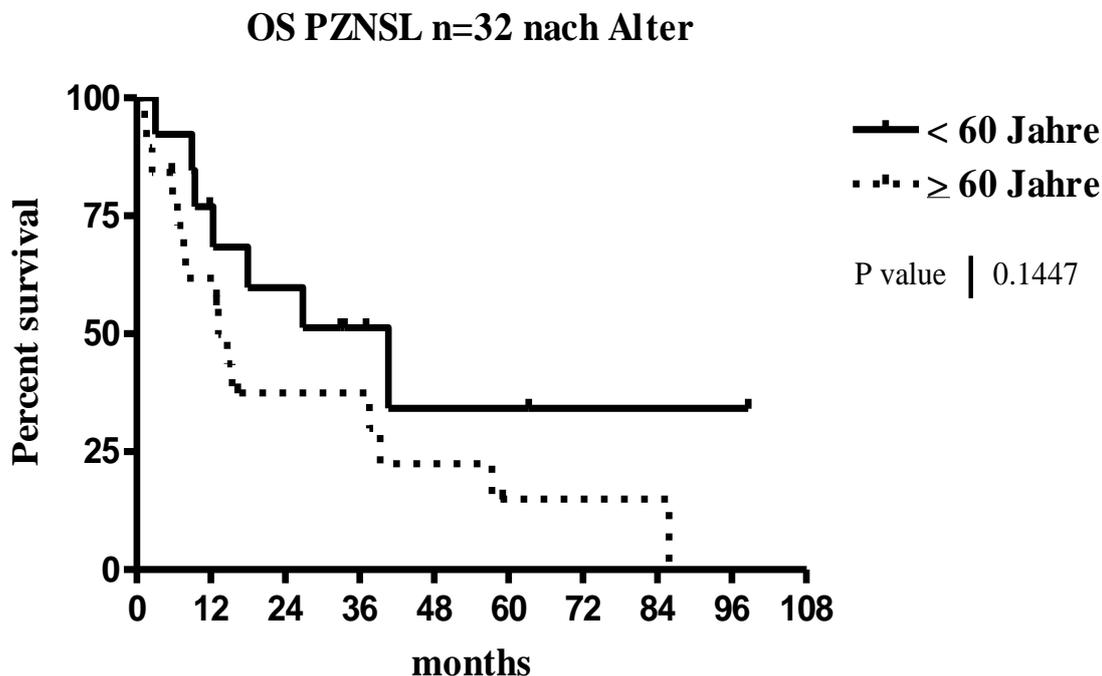


Abbildung 11 vergleicht das mediane Überleben der < 60-jährigen Patienten mit PZNSL mit dem medianen Überleben der PZNSL-Patienten in einem Alter von ≥ 60 Jahren.

Die mediane Überlebenszeit der PZNSL-Patienten < 60 Jahre beträgt 40,6 Monate (3,0 - 98,6). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten leben noch 69 % der unter 60-jährigen Patienten.

Die mediane Überlebenszeit der PZNSL-Patienten ≥ 60 Jahre beträgt 13,2 Monate (1,3 - 59,0). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten leben noch 51 % der älteren PZNSL-Patienten.

Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant.

7/13 (54 %) der < 60-jährigen Patienten mit PZNSL sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben. 15/19 (79 %) der älteren Patienten sind verstorben.

3.10.11 Medianes Überleben der SZNSL-Patienten dem Alter entsprechend

Abbildung 12: Medianes Überleben der SZNSL n=13 nach Alter < 60 und ≥ 60 Jahre

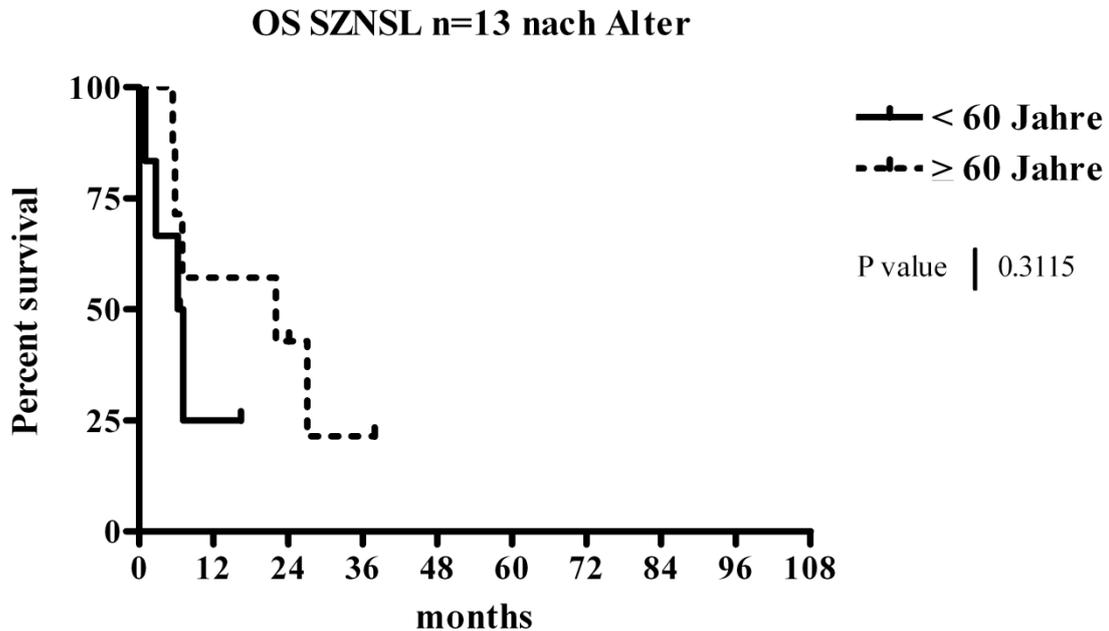


Abbildung 12 vergleicht das mediane Überleben der < 60-jährigen Patienten mit SZNSL mit dem medianen Überleben der SZNSL-Patienten in einem Alter von ≥ 60 Jahren.

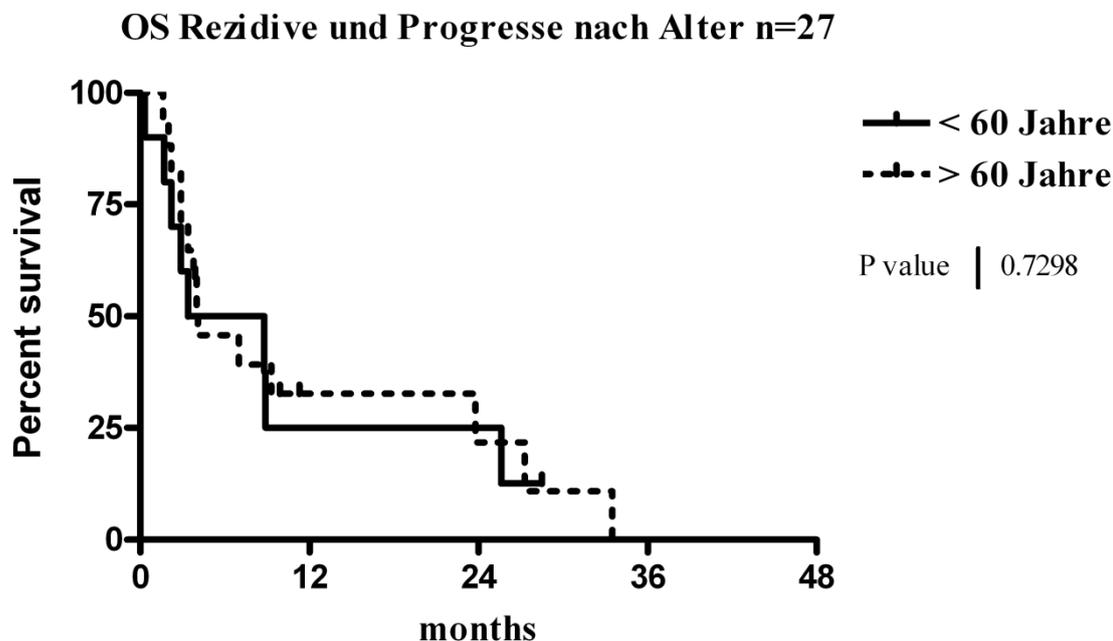
Die mediane Überlebenszeit der SZNSL-Patienten < 60 Jahre beträgt 6,7 Monate (1,0 - 16,4). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten leben noch 24,5 % der unter 60-jährigen Patienten.

Die mediane Überlebenszeit der SZNSL-Patienten ≥ 60 Jahre beträgt 22 Monate (5,4 - 37,9). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten leben noch 58 % der älteren Patienten.

Dieser Unterschied ist jedoch aufgrund der kleinen Fallzahl statistisch nicht signifikant. 4/6 (67 %) der < 60-jährigen Patienten mit SZNSL sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben. 5/7 (71 %) der älteren Patienten sind verstorben.

3.10.12 Medianes Überleben der Patienten mit Rezidiv oder Progress dem Alter entsprechend

Abbildung 13: Medianes Überleben der Patienten mit Rezidiv oder Progress (n=27) nach Alter < 60 und ≥ 60 Jahre



Anhand dieser Abbildung werden die beiden Altersgruppen der über bzw. unter 60-jährigen Patienten bezüglich ihres medianen Überlebens nach Feststellung des Krankheitsprogresses verglichen.

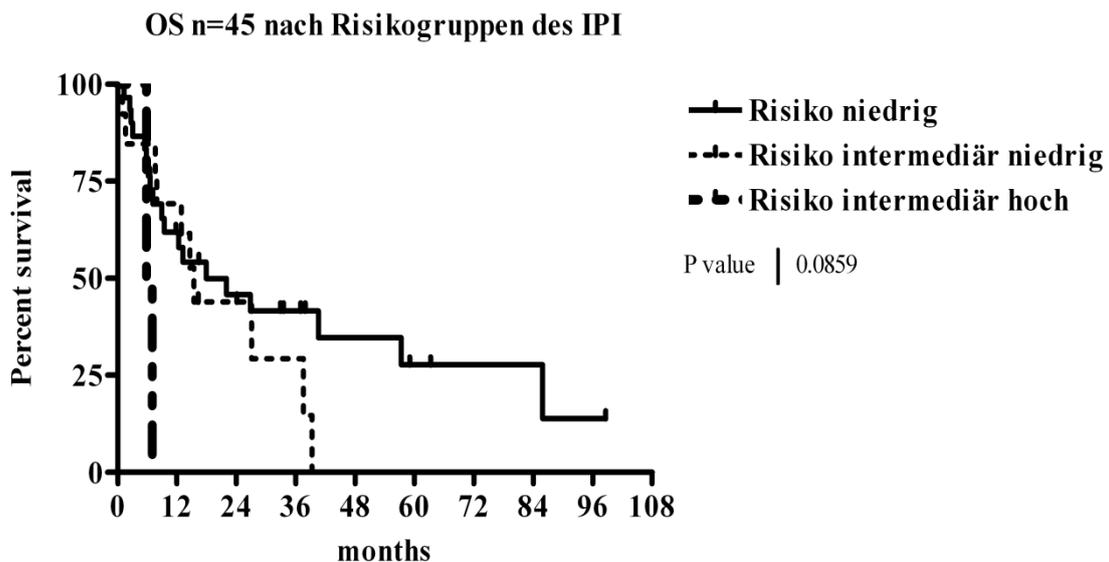
Das mediane Überleben der jüngeren Patienten beträgt 4,1 Monate (0,3 – 28,5). Die > 60-jährigen Patienten haben ein medianes Überleben von 6,1 Monaten (1,6 – 33,5).

3.10.13 Medianes Überleben des gesamten Patientenkollektives dem IPI entsprechend

Anhand der folgenden Abbildung 14 soll untersucht werden, ob der IPI eine prognostische Aussagekraft im untersuchten Patientenkollektiv hat. Wie bereits in Kapitel 3.6.2 beschrieben wurde, können vier Risikogruppen dem IPI entsprechend gebildet werden (Risiko niedrig, intermediär niedrig, intermediär hoch, Risiko hoch). In der Gruppe mit niedrigem Risiko sind z. B. Patienten enthalten, die keinen oder nur einen Risikofaktor haben. Für jede Risikogruppe ist eine Kurve abgebildet, die das mittlere Überleben der in dieser Risikogruppe enthaltenen Patienten widerspiegelt.

Da keiner der Patienten der Gruppe mit hohem Risiko angehört (siehe dazu Tabelle 23 in Kapitel 3.6.2) sind in der unten stehenden Abbildung lediglich drei Kurven enthalten.

Abbildung 14: Medianes Überleben der 45 Patienten dem IPI entsprechend



Das mediane Überleben der Patienten mit (dem IPI entsprechend) niedrigem Risiko beträgt 17,9 Monate. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten leben noch 58 % dieser Patienten. 11/19 Patienten (58 %) mit niedrigem Risiko sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben.

Das mediane Überleben der Patienten innerhalb der Risikogruppe mit intermediär niedrigem Risiko beträgt 15,4 Monate. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten leben noch 63 Prozent dieser Patienten. 10/13 Patienten (77 %) mit intermediär niedrigem Risiko sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben.

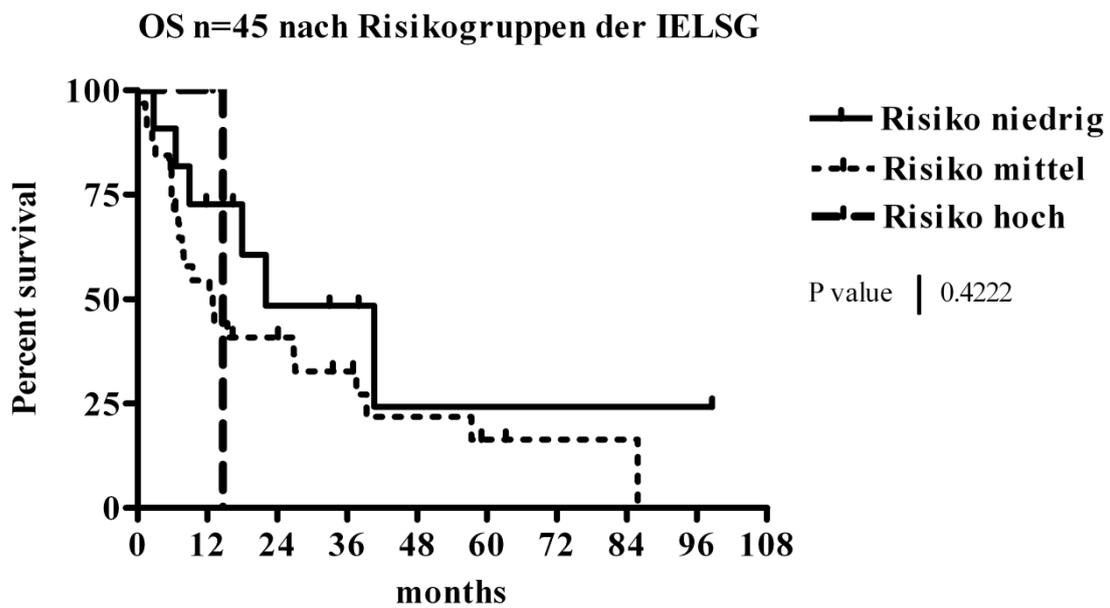
Das mediane Überleben der Patienten mit (dem IPI entsprechend) intermediär hohem Risiko ist mit 6,4 Monaten tendenziell kürzer im Vergleich zu den oben genannten Risikogruppen. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten sind alle Patienten dieser Risikogruppe verstorben.

Somit unterscheiden sich die IPI-Prognosegruppen tendenziell voneinander, auch wenn der Unterschied knapp das Signifikanzniveau nicht erreicht ($p=0,0859$).

3.10.14 Medianes Überleben des gesamten Patientenkollektives den Risikogruppen der IELSG entsprechend

Wie in Kapitel 3.6.1 gezeigt, können die Patienten laut Studienergebnissen der internationalen Studiengruppe für extranodale Lymphome entsprechend der Anzahl ihrer Risikofaktoren in drei Risikogruppen eingeteilt werden. Um einen eventuellen Zusammenhang zwischen einem hohen Risiko und einem kurzen Überleben prüfen zu können, sind in Abbildung 15 die Überlebenskurven jeder Risikogruppe dargestellt.

Abbildung 15: Medianes Überleben von 45 Patienten nach Risikogruppen der IELSG



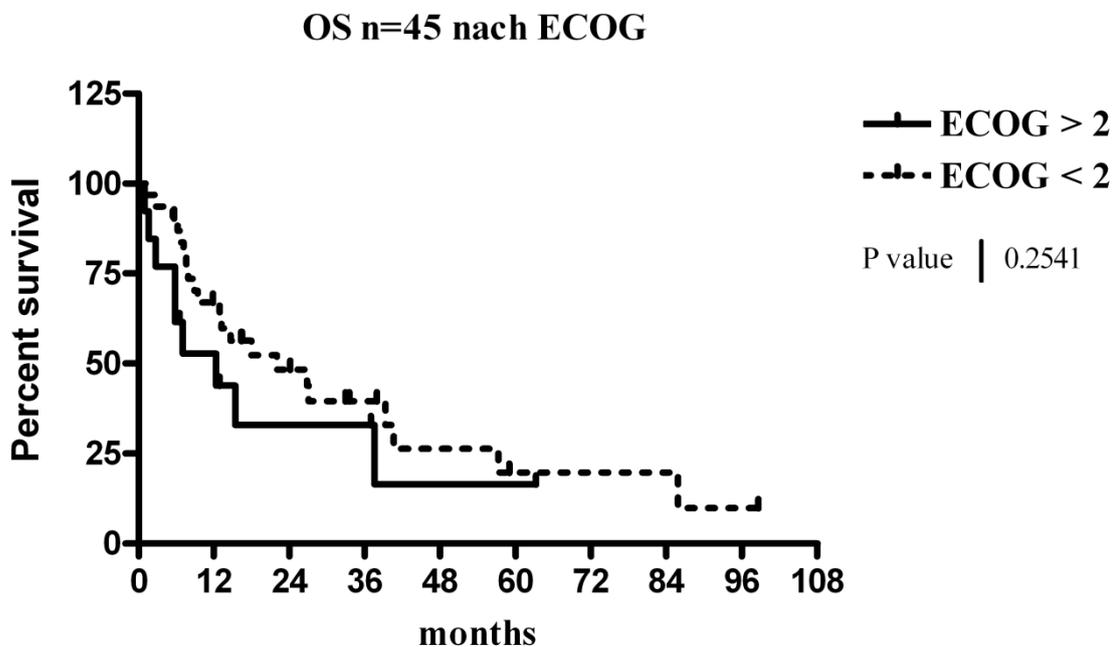
Das mediane Überleben der Patienten mit niedrigem Risiko (entsprechend der IELSG) beträgt 22 Monate. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten leben noch 71 % dieser Patienten. 6/11 Patienten (55 %) mit niedrigem Risiko sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben.

Das mediane Überleben der Patienten innerhalb der Risikogruppe mit mittlerem Risiko beträgt 12,9 Monate. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten leben noch 50 % dieser Patienten. 24/32 Patienten (75 %) mit mittlerem Risiko sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben.

Das mediane Überleben der Patienten mit hohem Risiko beträgt 14,6 Monate. Dies betrifft allerdings lediglich zwei Patienten. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten leben beide Patienten noch.

3.10.15 Medianes Überleben des gesamten Patientenkollektives dem ECOG-Performance-Status entsprechend

Abbildung 16: Medianes Überleben von 45 Patienten dem ECOG-Performance-Status entsprechend



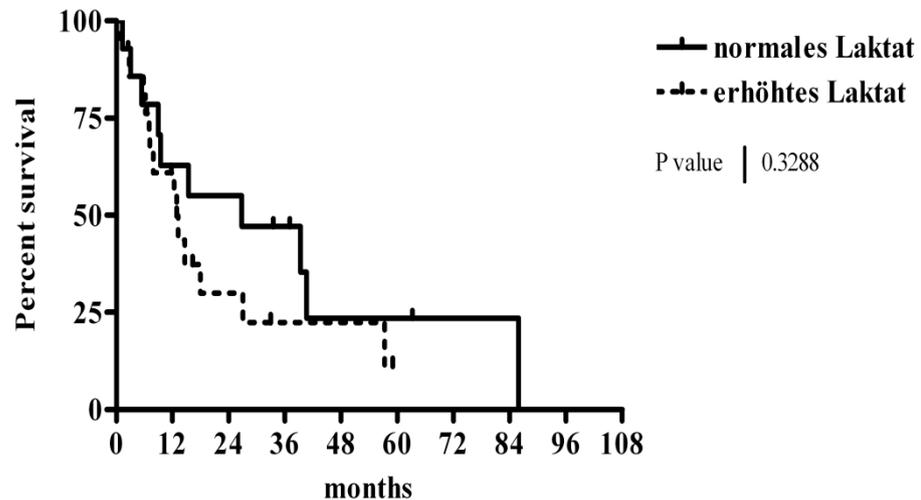
Die Patienten mit einem ECOG-Performance-Status > 2 haben ein medianes Überleben von 12,3 Monaten (1,0 – 37,5). Das mediane Überleben der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status < 2 beträgt 22 Monate (1,3 – 98,6).

3.10.16 Medianes Überleben der Patienten mit erhöhtem Laktat im Liquor

Die in Abbildung 17 enthaltenen Informationen beziehen sich auf insgesamt 35 Patienten, bei denen der Laktat-Wert im Liquor untersucht wurde. Die Abbildung zeigt das mediane Überleben derjenigen Patienten, bei denen ein Laktat-Wert im Liquor von über 2 mmol/l gemessen wurde, verglichen mit dem medianen Überleben von Patienten mit normalem Laktat-Wert.

Abbildung 17: Medianes Überleben von 14 Patienten mit normalem Laktat und 21 Patienten mit erhöhtem Laktat

OS von Patienten mit normalem Laktat (n=14) und erhöhtem Laktat (n=21)



Die Messung des Wertes erfolgte bei Erstdiagnose des zentralen NHL.

Der Laktat-Wert im Liquor liegt bei 21 Patienten über der Norm von 2 mmol/l.

Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten beträgt 12,9 Monate.

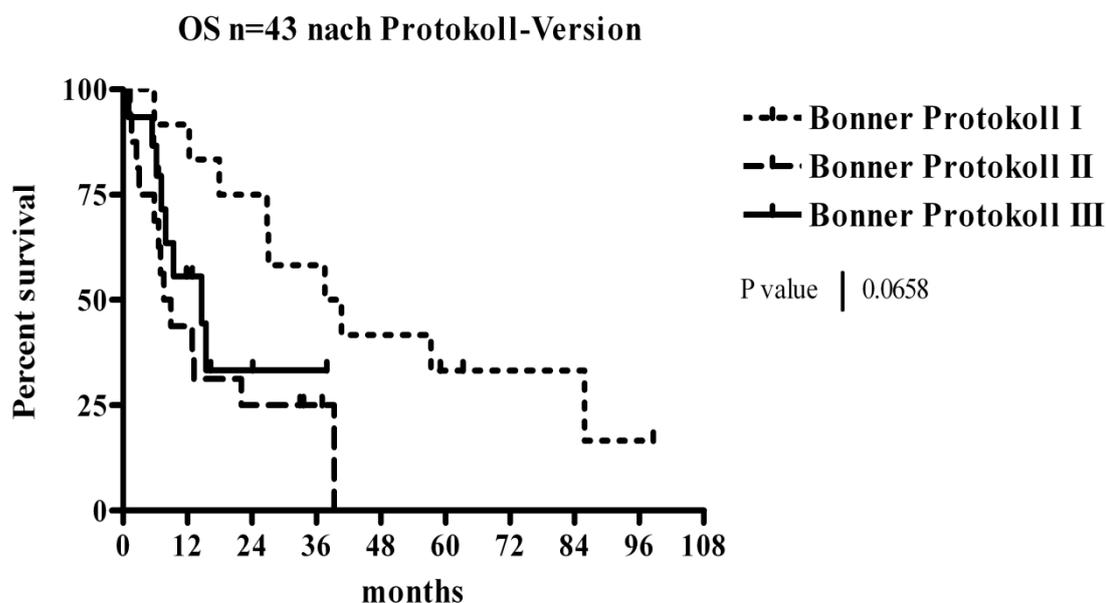
Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit normalem Laktat-Wert liegt bei 26,8 Monaten.

3.10.17 Medianes Überleben von 43 Patienten aufgeteilt auf die Versionen des Bonner Protokolls

Um die Einfluss der verschiedenen Versionen des Bonner Protokolls als Primärtherapie auf das Überleben untersuchen zu können, ist in Abbildung 18 das mediane Überleben der Patienten je nach erhaltener Therapie aufgezeichnet.

Dabei wurden zwei der 45 Patienten nicht analog zu dem Bonner Protokoll therapiert, sodass sich die Kurve auf 43/45 Patienten bezieht.

Abbildung 18: Overall Survival von 43 Patienten nach Protokoll-Version



12/43 Patienten (28 %) erhielten eine Therapie nach dem Bonner Protokoll I. Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten beträgt 39 Monate (5,8 - 98,6). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten leben noch 83 % dieser Patienten. 9/12 Patienten (75 %) sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben.

16/43 Patienten (37 %) erhielten eine Therapie nach dem Bonner Protokoll II. Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten beträgt 8,3 Monate (1,3 - 39,3). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten leben noch 42 % der Patienten, die eine Therapie nach dem Bonner Protokoll II erhielten. 13/16 Patienten (81 %) sind verstorben.

15/43 Patienten (35 %) erhielten eine Behandlung nach dem Bonner Protokoll III. Die mediane Überlebenszeit der Patienten beträgt 14,6 Monate (1,0 - 37,9). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,9 Monaten leben noch 55 % der Patienten. 8/15 Patienten (53 %) sind innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben.

4. Diskussion

NHL des ZNS stellen eine seltene Erkrankung dar, die mit einer schlechten Prognose einhergeht. Im besonderen Falle eines Progresses oder Rezidives eines zentralen NHL überleben die Patienten im Mittel lediglich wenige Monate.

Eine Standardtherapie der zentralen NHL konnte aufgrund der niedrigen Inzidenz bisher nicht etabliert werden, sodass die Patienten nach Möglichkeit im Rahmen kontrollierter Studien behandelt werden sollten.

In der vorliegenden Arbeit werden klinische Charakteristika sowohl von PZNSL als auch von SZNSL betrachtet. Während PZNSL primär im ZNS auftreten, manifestieren sich SZNSL erst nach Auftreten eines systemischen Lymphoms im ZNS.

Man spricht von einem Rezidiv eines PZNSL oder SZNSL, wenn es nach kompletter Remission der Erkrankung zu einem Rückfall im ZNS kommt. Unter einem Progress versteht man PZNSL oder SZNSL, bei denen es trotz Therapie zu einer Volumenzunahme des Tumors um mehr als 25 Prozent kommt.

Während noch vor einigen Jahren die Inzidenz zentraler NHL deutlich anstieg und Weisenburger im Jahr 1994 von einer „beginnenden Epidemie“ sprach [85], sind in der heutigen Literatur unterschiedliche Angaben über die Inzidenz der NHL zu finden. Haldorsen und Kollegen untersuchten die Inzidenz von PZNSL in Norwegen zwischen den Jahren 1989 und 2003 anhand von 98 Patienten und stellten fest, dass sie von 0,98 Neuerkrankungen/1 Million Einwohner auf 1,82 Neuerkrankungen/1 Million Einwohner angestiegen ist [34].

Fitzsimmons und Kollegen veröffentlichten im Jahr 2005 einen Artikel über PZNSL, aus dem zu entnehmen ist: „The highest risk group appears to be those aged 60 and older, a population in which the incidence has increased disproportionately since the mid 1990s“ [29]. Damit nehmen sie Bezug auf eine amerikanische Studie, in der die Inzidenzraten von PZNSL zwischen 1973 und 1998 in den USA untersucht wurden. Laut dieser Studie ist die Inzidenzrate bei älteren Patienten angestiegen, sie hat jedoch bei Patienten unter 60 Jahren deutlich abgenommen. Während im Jahr 1995 noch 10,2 Personen/1 Million Einwohner in den USA von einem PZNSL betroffen waren, betraf dies im Jahr 1998 lediglich noch 5,1 Personen/1 Million Einwohner [43].

Die Therapie von zentralen NHL ist innerhalb der letzten Jahre deutlich effektiver geworden.

Bis Ende der siebziger Jahre wurde die alleinige Bestrahlung als Standardtherapie zentraler NHL eingesetzt. Eine häufige meningeale Mitbeteiligung machte jedoch eine Bestrahlung des gesamten Hirns (WBRT) erforderlich, so dass es häufig zu neurotoxischen Nebenwirkungen kam und die Patienten unter kognitiven Einschränkungen litten. Auch traten häufig lokale Rezidive auf [73].

1976 berichteten Herbst und Kollegen von einem Patienten mit ZNS-Lymphom, der initial bestrahlt worden war, danach jedoch multizentrale Rezidive des Lymphoms bekam. Die Rezidivtherapie des Patienten bestand aus intrathekalem Methotrexat und zeigte eine Remission. Der Patient war vier Jahre später immer noch in kompletter Remission [37].

Um die Behandlungsergebnisse einer alleinigen Strahlentherapie zu verbessern, wurde in den folgenden Jahren versucht, zentrale NHL mit einer kombinierten Radiochemotherapie zu behandeln. 1979 berichteten Young und Kollegen von 38 Patienten mit SZNSL, deren Therapie aus einer Ganzhirnbestrahlung kombiniert mit einer intrathekalen Chemotherapie bestand. 85 % der Patienten profitierten von dieser Therapie [86].

Eine alleinige Chemotherapie (Methotrexat intravenös) kam im Jahr 1999 innerhalb einer Studie von Guha-Thakurta aus den USA mit 31 PZNSL-Patienten zur Anwendung. Die Gesamtansprechrates dieser Patienten lag bei 100 % [32].

Die Rolle der alleinigen Chemotherapie rückte in der Behandlung von zentralen NHL im Laufe der Zeit aufgrund der geringeren Spättoxizität immer mehr in den Vordergrund. Das in der vorliegenden Arbeit vorgestellte „Bonner Protokoll“ untersucht systematisch die alleinige Chemotherapie von zentralen NHL.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, klinische Charakteristika und Therapieergebnisse von Patienten mit PZNSL oder SZNSL, die in den Jahren 1/2000 bis 12/2007 an der Uniklinik Köln behandelt wurden, zu untersuchen. Ein besonderer Schwerpunkt wird dabei auf die SZNSL gesetzt, da bezüglich Prognose und Therapie bisher nur wenige Daten erhoben wurden. Darüber hinaus sollte die Prognose der rezidierten oder progredienten zentralen NHL untersucht werden.

Die Therapie der PZNSL und SZNSL erfolgte hauptsächlich nach dem Bonner Protokoll, wobei eine Behandlung der SZNSL nicht Gegenstand des Studienprotokolls war.

Aufgrund mangelnder etablierter Protokolle für SZNSL erfolgte ihre Behandlung allerdings systematisch analog zu dem Studienprotokoll.

Innerhalb der vorliegenden Arbeit werden Ansprechraten und das Überleben der Patienten beobachtet und dokumentiert, um die Effektivität der Primärtherapie zu prüfen. Es erfolgte dabei eine Analyse des Therapieansprechens sowie des medianen und progressionsfreien Überlebens sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die Subgruppen und insbesondere für die PZNSL und SZNSL.

Untersucht wurden die Daten der Patienten, die in den Jahren 1/2000 bis 12/2007 in der Uniklinik Köln aufgrund eines zentralen NHL behandelt wurden. Es konnten insgesamt 45 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden: 32 Patienten mit einem PZNSL und 13 Patienten mit einem SZNSL.

Bei Erstdiagnose werden folgende Parameter erfasst: Geschlecht und Alter der Patienten, ECOG-Performance-Status, Histologie, Tumorstadium nach Ann Arbor, LDH-Serumkonzentration, Proteinkonzentration im Liquor, Laktat-Wert im Liquor und die Lokalisation des Lymphoms.

Anhand dieser Parameter ist es möglich, die Patienten in verschiedene Risikogruppen einzuteilen.

Geschlecht der Patienten

Im untersuchten Kollektiv von 45 Patienten sind 25 Patienten männlich und 20 Patienten weiblich. Das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patienten liegt hier bei 1,25:1.

Dies entspricht den Daten der internationalen Literatur, in der von einem Verhältnis der männlichen zu weiblichen Patienten mit zentralem NHL zwischen 1,2 - 1,7:1 gesprochen wird [71, 9]. Auch in einer Veröffentlichung von Johnson und Kollegen, die 23 PZNSL-Patienten untersuchten, wird dazu folgendes geschrieben: „A male predominance in cases of primary CNS lymphoma is generally recognized“ [42].

Es zeigt sich im untersuchten Patientenkollektiv kein signifikanter Überlebensvorteil für eines der beiden Geschlechter. Die weiblichen Patienten versterben im Mittel allerdings etwas früher (12,9 Monate versus 17,9 Monaten; siehe Abbildung 4 in 3.10.4). Dieser tendenzielle Unterschied kann jedoch auch an der kleinen Fallzahl liegen.

Eine umfassende retrospektive Analyse der „German Hodgkin Study Group“ (GHSG) mit 4626 Patienten zeigte allerdings ein besseres Überleben von weiblichen Patienten.

Hierbei trat jedoch auch häufiger eine schwere chemotherapie-assoziierte Leukopenie auf [45]. Klimm und Engert von der Uniklinik Köln untersuchten dabei bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom oder anderen Malignomen den Einfluss von Geschlecht und Hematotoxizität auf das Überleben. Sie fanden heraus, dass die therapie-induzierte Hematotoxizität bei weiblichen Patienten mit einer höheren Effektivität der Chemotherapie und somit mit einem längeren Überleben verbunden ist. Ein anderer Enzym-Status und eine verzögerte Clearance der Chemotherapeutika in der Leber könnten die vermehrte Toxizität bei weiblichen Patienten begründen [45].

Vergleichbare Untersuchungen bei Patienten mit zentralem NHL gibt es nicht. Auch wenn vermutet werden kann, dass sich auch hier die vermehrte Hematotoxizität bei den weiblichen Patienten positiv auf die Effektivität der Chemotherapie auswirkt und mit einem längeren Überleben assoziiert sein könnte, ist im untersuchten Kollektiv das Überleben der Frauen tendenziell schlechter. Der Grund hierfür kann an den eingesetzten Hochdosis-Chemotherapie-Protokollen liegen. Diese verursachen eine höhere Toxizität bei den weiblichen Patienten, die sich im Gegensatz zu den konventionell dosierten Hodgkin-Chemotherapien nicht in ein besseres Überleben überträgt, da es eher zu einer Therapieverzögerung und zu Komplikationen kommt.

Alter der Patienten

Die Mehrzahl der in der vorliegenden Arbeit untersuchten zentralen NHL betrifft Patienten höheren Alters. Der Altersmedian der 45 Patienten liegt bei 64 Jahren (siehe Tabelle 9 in 3.2.1). Die internationale Studiengruppe für extranodale Lymphome hat im Jahr 2003 die Erfahrungen in der Behandlung von PZNSL von 23 unterschiedlichen Krebszentren aus fünf verschiedenen Ländern zusammengetragen. Es wurden die Ergebnisse von insgesamt 378 PZNSL-Patienten ausgewertet. Das mediane Alter dieser Patienten lag bei 61 Jahren [26]. Dies entspricht somit dem medianen Alter des untersuchten Kollektivs von 64 Jahren.

Ein Lebensalter ≥ 60 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines zentralen NHL konnte in mehreren Studien als prognostisch ungünstiger Risikofaktor für das Überleben identifiziert werden [26, 15, 6].

In der vorliegenden Arbeit werden daher zwei Altersgruppen (< 60 Jahre und ≥ 60 Jahre) gebildet. Die Patienten in einem Alter von ≥ 60 Jahren bilden mit einem Anteil von 58 % bezogen auf das Gesamtkollektiv die Mehrzahl. 59 % der Patienten mit PZNSL und 54 % der Patienten mit SZNSL sind ≥ 60 Jahre alt. Sowohl PZNSL als auch

SZNSL weisen somit in etwa die gleiche Altersverteilung auf (siehe Tabellen 11 und 12 in Kapitel 3.2).

Auch das Alter im Rezidiv oder Progress des Lymphoms wurde am vorliegenden Kollektiv untersucht. Dabei wird deutlich, dass bei Auftritt des Rezidives bzw. Progresses die Mehrzahl der Patienten (63 %) in höherem Alter ist (siehe dazu Tabelle 14 in 3.2.5). Somit erleiden besonders ältere Patienten einen Rückfall. Auch eine Studie der „German Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group“ aus dem Jahr 2006 untersuchte 283 Patienten mit PZNSL, von denen 52 Patienten ein Rezidiv des Lymphoms erlitten. Das mittlere Alter dieser Patienten betrug zur Zeit des Rezidivs 59 Jahre [40]. Dies entspricht dem zuvor beschriebenen Altersmedian.

Nachdem gezeigt wurde, dass sowohl in dem vorliegenden Kollektiv als auch in der internationalen Literatur die Mehrzahl der Patienten mit einem zentralen NHL ≥ 60 Jahre alt ist, wird im Folgenden der Einfluss des Lebensalters bei Diagnosestellung auf das Überleben untersucht. In dem untersuchten Patientenkollektiv von 45 Patienten sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 26 Patienten ≥ 60 Jahre alt. Diese haben eine mediane Überlebenszeit von 14,6 Monaten. Die Gruppe der unter sechzigjährigen Patienten mit einer medianen Überlebenszeit von 17,9 Monaten weist somit einen, wenn auch nicht signifikanten, Überlebensvorteil gegenüber den älteren Patienten auf (siehe Abbildung 10 in Kapitel 3.10.9). Ein vergleichbares Ergebnis liefert die Untersuchung in der Gruppe der Patienten mit Rezidiv bzw. Progress des zentralen NHL. Hier zeigt sich ebenfalls ein geringfügiger Überlebensvorteil der < 60 -jährigen Patienten. Dieser ist jedoch statistisch nicht signifikant (siehe Abbildung 13 in Kapitel 3.10.12).

Wie relevant das Alter für die Prognose ist, konnte auch in einer Studie mit 2031 an einem aggressiven NHL erkrankten Patienten gezeigt werden. Es wurden zwischen den Jahren 1982 und 1987 Daten aus den USA, Europa und Kanada gesammelt und ausgewertet. Die Patienten in einem Alter ≥ 60 Jahre hatten eine Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 41 %, wohingegen die Gruppe der jüngeren Patienten eine Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 60 % hatte [55]. Auch diese Studie zeigte einen Überlebensvorteil der jüngeren Patienten gegenüber den älteren.

Shipp et al entwickelten auf der Grundlage dieser Daten den sogenannten „International prognostic index“ (IPI), der bereits in Kapitel 1.12 vorgestellt wurde. Das Alter ≥ 60 Jahre ist einer von fünf Prognosefaktoren des IPI, mit deren Hilfe eine Aussage über die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten getroffen werden kann. Ein Alter ≥ 60 Jahre ist somit auch im untersuchten Kollektiv ein relevanter Prognosefaktor.

ECOG-Performance-Status

Der Allgemeinzustand der Patienten ist neben dem Alter ein wichtiger Prognosefaktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten. Der im Jahr 1982 von der „Eastern Cooperative Oncology Group“ entwickelte Performance Status beschreibt, inwiefern die Erkrankung das tägliche Leben der Patienten beeinflusst [56]. Ist der Patient nicht mehr in der Lage, zu arbeiten und sich vollständig selbst zu versorgen (ECOG ≥ 2), so wirkt sich dies negativ auf seine Prognose aus.

Quek und Kollegen aus Singapur berichteten im Jahr 2006 von ihren Erfahrungen mit 37 PZNSL-Patienten, von denen sechs Patienten eine Radiotherapie und 16 Patienten eine Radiochemotherapie mit MTX erhielten. Eine Radiochemotherapie führte in dieser Studie zu einem deutlich längeren Überleben als eine alleinige Bestrahlung (54,1 Monate versus 7,4 Monate). Hierbei war ein besserer ECOG-Performance-Status von 0 - 2 mit einem längeren mittleren Überleben assoziiert [65].

Der ECOG-Performance-Status wird als Bestandteil der Anamnese bei der Erstvorstellung des Patienten bestimmt. Ein ECOG-Performance-Status ≥ 2 liegt innerhalb des untersuchten Patientenkollektives lediglich bei 13 von 45 Patienten (29 %) vor. Ein Grund dafür könnte sein, dass bei der Mehrzahl der Patienten klinische Symptome schon in einem frühen Krankheitsstadium auftraten, so dass die Diagnose eines zentralen NHL gestellt werden konnte, ehe es zu einer erheblichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes und der Arbeitsfähigkeit kommen konnte.

Betrachtet man im vorliegenden Kollektiv das mediane Überleben der Patienten in Bezug auf den ECOG-Performance-Score so lässt sich auch hier ein Überlebensvorteil der Patienten mit einem ECOG-Score < 2 feststellen (22 Monate versus 12,3 Monate). Dieses Ergebnis passt zu den oben genannten Beobachtungen der internationalen Literatur.

Histologie

Bei zentralen NHL handelt es sich in der überwiegenden Anzahl der Fälle um den Subtyp des DLBCL [63, 54, 25, 31, 11, 19, 9]. Nach Durchführung einer stereotaktischen Biopsie und anschließender histologischer Untersuchung können auch in dem hier untersuchten Kollektiv die Lymphome entsprechend der WHO-Klassifikation eingeteilt werden. In 44 von 45 Fällen liegt ein B-Zell-Lymphom vor, das in 89 % der Fälle dem DLBCL zuzuordnen ist. Bei allen PZNSL handelt es sich um ein DLBCL. Bei den SZNSL treten auch andere Subtypen auf (siehe Tabelle 16 in Kapitel 3.3.1). Aufgrund

der histologisch gesicherten Erstdiagnose und des engen zeitlichen Zusammenhanges (zwischen systemischem Lymphom und SZNSL) gingen die behandelnden Kollegen von der gleichen Histologie aus und verzichteten auf eine invasive Diagnosesicherung. Somit bleibt offen, ob tatsächlich die angenommene Histologie vorliegt oder es sich nicht auch in diesen Fällen um ein DLBCL handelt.

Tumorstadium nach Ann Arbor

Ein fortgeschrittenes Tumorstadium (Stadium III/IV nach Ann Arbor) sowie ein extranodaler Lymphombefall in mehr als einer Region stellen bei den nodalen NHL weitere wichtige Risikofaktoren dar, die innerhalb des IPI bewertet werden. Da in der vorliegenden Arbeit jedoch ausschließlich zentrale Lymphome untersucht wurden, liegt ein fortgeschrittenes Tumorstadium bei keinem der 45 Patienten vor. Patienten mit ausschließlich zentralem Lymphom befinden sich definitionsgemäß alle im Stadium IE nach Ann Arbor, da das Lymphom in nur einem extranodalen Herd lokalisiert ist [18]. Ein ausschließlicher ZNS-Befall schließt somit auch den Risikofaktor des Lymphombefalls mehrerer extranodaler Regionen aus. Somit können 2/5 Risikofaktoren des IPI, der ja für nodale NHL entwickelt wurde, nicht systematisch bei ZNS-Lymphomen angewendet werden. Ob dies den prognostischen Stellenwert des IPI für ZNS-Lymphome einschränkt, wird im Folgenden untersucht.

Die Laktatdehydrogenase (LDH)

Die LDH gilt als zuverlässigster Prognoseparameter bei Lymphomerkrankungen [26, 4]. Das zytoplasmatische Enzym ist allerdings nicht tumorspezifisch, da es in allen Geweben vorkommt. Die Serumaktivität der LDH beträgt normalerweise nicht mehr als 240 U/l. Ein erhöhter LDH-Wert ist somit ein Hinweis für einen Gewebsschaden oder einen erhöhten Zellerfall. Auch bei Patienten mit NHL kann die LDH erhöht sein [21]. Es sollte jedoch ein hämolytisches Geschehen ausgeschlossen werden, da die LDH in Erythrozyten in großer Menge vorhanden ist und somit falsch positive Testergebnisse auftreten könnten [21]. Auch eine fehlerhafte Blutentnahme bzw. eine Überlagerung der Blutprobe kann hier zu falsch positiven Ergebnissen führen. Wird bei Diagnosestellung vor Therapieeinleitung bei Patienten mit nodalem NHL ein LDH-Wert gemessen, der über dem Normwert liegt (an der Uniklinik Köln über 240 U/l), so wirkt sich dies negativ auf die Prognose der Patienten aus.

Auch im untersuchten Patientenkollektiv wurde die Serumaktivität der LDH bestimmt. In der Gruppe der SZNSL ist bei mehr als der Hälfte der Patienten (54 %) ein erhöhter

LDH-Wert zu messen. Dies entspricht der Häufigkeit in anderen untersuchten Kollektiven. So berichten Coiffier und Kollegen von 67 % der Patienten mit erhöhter LDH in einer Gruppe von 399 Patienten mit systemischem Lymphom in einem Alter von ≥ 60 Jahren, die mit R-CHOP bzw. CHOP behandelt wurden [16].

Der internationalen Literatur ist zudem zu entnehmen, dass Patienten mit einem systemischen NHL und hoher LDH ein hohes Risiko haben, nach kompletter Remission an einem SZNSL zu erkranken [56]. Haioun und Kollegen untersuchten im Jahr 2000 die Risikofaktoren von 974 Patienten mit aggressivem NHL. Von 974 Patienten erkrankten im weiteren Verlauf 1,6 % an einem SZNSL. Eine erhöhte LDH sowie mehr als ein extranodaler Befall des systemischen Lymphoms wurden als wichtige Risikofaktoren für das Auftreten eines SZNSL identifiziert [56]. Eine Studiengruppe aus den USA kam bei einer Gruppe von 605 Lymphom-Patienten zu den gleichen Ergebnissen: "Serum LDH and involvement of more than one extranodal site are independent risk factors for CNS recurrence in patients with large-cell lymphoma. The presence of both risk factors identifies a patient group at high risk for CNS recurrence." [84].

Für Patienten mit nodalem NHL mit den Risikofaktoren „erhöhte LDH und > ein extranodaler Befall“ müssen daher zukünftig Therapiekonzepte entwickelt werden, um das Rückfallrisiko im ZNS zu verringern. In Schweden erfolgte in dieser Patientengruppe z.B. die prophylaktische intravenöse Gabe von hochdosiertem MTX.

Gesamtprotein-Konzentration im Liquor

Die internationale Studiengruppe für extranodale Lymphome (IELSG) hat im Jahr 2003 ihre Erfahrungen mit PZNSL zusammengetragen. Diese basieren auf Studien, die an 23 Krebs-Zentren auf fünf verschiedenen Kontinenten mit insgesamt 378 PZNSL-Patienten gemacht wurden. Dabei wurde insbesondere versucht, prognostische Risikofaktoren für das PZNSL zu identifizieren. Diese Studiengruppe fand heraus, dass neben dem hohen Alter der Patienten, dem schlechten Performance-Status und der erhöhten LDH-Aktivität auch eine erhöhte Gesamtprotein-Konzentration im Liquor und eine Beteiligung tiefer Hirnstrukturen wichtige Faktoren sind, die sich negativ auf das Überleben der Patienten auswirken [26].

Die Gesamtprotein-Konzentration im Liquor beträgt bei Erwachsenen normalerweise 200 - 400 mg/l. Den Hauptbestandteil bildet dabei das Albumin. Ist das Gesamtprotein erhöht, so ist dies meist ein Hinweis auf eine Störung der Blut-Hirn- bzw. der Blut-Liquor-Schranke [21]. Diese hat die Funktion, bestimmte Substanzen aus der Blutbahn vom Hirngewebe fernzuhalten. Sie ist für lipidlösliche Verbindungen durchlässig [46].

Auch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurde die Gesamtprotein-Konzentration im Liquor bestimmt (siehe Tabelle 20 in 3.5.2). Beinahe die Hälfte aller PZNSL-Patienten hat einen erhöhten Gesamtproteingehalt im Liquor. In der vorliegenden Arbeit erfolgte im Falle eines SZNSL keine systematische Untersuchung des Liquors auf Proteine, sodass die Protein-Liquor-Diagnostik in einigen Fällen fehlt. Sie erfolgte bei 7 von 13 SZNSL-Patienten. Dies ist wahrscheinlich der Grund dafür, warum im untersuchten Patientenkollektiv eine Erhöhung des Gesamtproteins im Liquor bei SZNSL im Vergleich zu PZNSL seltener auftritt (15 % versus 47 %).

Nicht nur das Gesamtprotein kann im Liquor bestimmt werden. Mit Hilfe des Liquor/Serum-Quotienten des Albumins wäre es möglich, Schrankenstörungen zu quantifizieren. Da Albumin nur in der Leber und nicht im ZNS gebildet wird, ist dieser Quotient ein guter Parameter, eine Schrankenstörung erkennen zu können [21]. Diese Untersuchung ist am vorliegenden Patientenkollektiv jedoch nicht erfolgt. Es wurde lediglich das Gesamtprotein im Liquor bestimmt, sodass der Liquor/Serum-Quotient des Albumins nicht bestimmt werden konnte.

Laktat-Konzentration im Liquor

Zusätzlich erfolgte bei 35 Patienten des vorliegenden Patientenkollektivs bei Erstdiagnose des zentralen NHL eine Laktat-Bestimmung des Liquors. Die Laktat-Konzentration im Liquor beträgt normalerweise 1,5 bis 2,6 mmol/l. Eine Laktat-Erhöhung tritt typischerweise bei bakteriellen Meningitiden auf. Doch auch bei primären oder sekundären Tumoren des ZNS wird dies häufig beobachtet [21]. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv ist die Laktat-Konzentration sowohl bei Patienten mit PZNSL als auch bei Patienten mit SZNSL in mehr als der Hälfte der Fälle erhöht. Abbildung 17 in Kapitel 3.10.16 zeigt die Überlebenskurven der Patienten mit einem normalen Laktat-Wert im Liquor im Vergleich zu denen mit erhöhtem Laktat-Wert. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit erhöhtem Laktat ist ca. 14 Monate kürzer (12,9 Monate versus 26,8 Monate).

In den bislang etablierten und hier vorgestellten Prognosesystemen für NHL (IPI, Prognosesystem der IELSG) wird die Laktat-Konzentration des Liquors nicht bestimmt. Es hat sich jedoch in dem hier vorliegenden Patientenkollektiv gezeigt, dass eine erhöhte Laktat-Konzentration im Liquor mit einem kürzeren medianen Überleben korreliert. Dazu sind in der internationalen Literatur keine Daten zu finden.

Krendel und Kollegen berichteten im Jahr 1991 von einer 52-jährigen Patientin mit einem großzelligen zentralen NHL und einem Laktat-Wert im Liquor von 5,66 mmol/l.

Diese Patientin erhielt eine kombinierte systemische und intraventrikuläre Chemotherapie über ein Ommaya-Reservoir und eine anschließende Bestrahlung. In der arteriellen Blutgasanalyse zeigte sich eine respiratorische Alkalose [48]. Inwiefern diese mit einem erhöhten Laktat-Wert im Liquor korreliert, wird diskutiert [35]. In der internationalen Literatur wird von zentralen Hyperventilationen berichtet, die in den meisten Fällen im Rahmen von infiltrativen Tumoren des ZNS auftreten [82, 8, 77, 70]. Eine zentrale Hyperventilation muss laut Tarulli und Kollegen folgende diagnostische Kriterien erfüllen: Auftreten während des Schlafes, geringer arterieller CO₂-Partialdruck, hoher arterieller pH-Wert ohne gleichzeitige Medikamenten-Einnahme oder andere metabolische Ursachen [82]. So vermuten Plum et al, dass ein zentraler Tumor einen bisher unbekanntem respiratorischen Reiz erzeugen und somit eine Hyperventilation hervorrufen könne [62]. Inwiefern eine zentrale Hyperventilation in dem vorliegenden Patientenkollektiv zu Grunde lag, kann nicht beurteilt werden, da keine arterielle Blutgasanalyse erfolgt ist. Vielleicht könnten die erhöhten Laktat-Werte der Patienten ein Hinweis auf eine zentrale Hyperventilation sein; dies zu beweisen ist jedoch auf Grund der fehlenden Daten nicht möglich.

Eine systematische Untersuchung der prognostischen Bedeutung der Laktatkonzentration im Rahmen zukünftiger Studien wäre wünschenswert.

Lokalisation von zentralen NHL

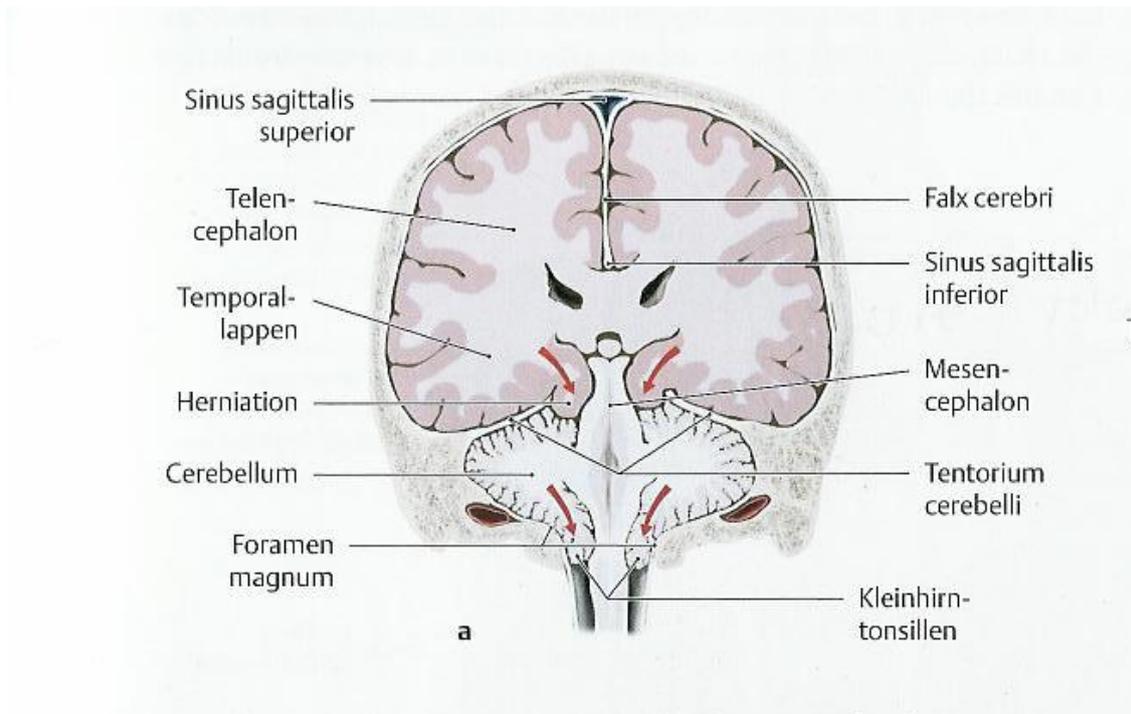
Zentrale NHL können in jeder Hirnregion auftreten. Sie kommen als solitäre Raumforderungen innerhalb des Hirnparenchyms sowie multifokal vor. Die Tumore können in tiefen Regionen wie den Stammganglien und dem Thalamus lokalisiert sein. Aber auch das Mittelhirn, die Pons und das Kleinhirn können von dem Lymphom befallen werden [25].

Es wurden innerhalb der vorliegenden Arbeit die Lokalisationen der zentralen NHL aufgelistet und ausgewertet (siehe dazu Tabelle 17 in 3.4). Es finden sich eindeutig die meisten Läsionen in Strukturen, die dem Großhirn (Telenzephalon) angehören. Lymphomzellen der zentralen NHL siedeln sich in diesem Patientenkollektiv hauptsächlich im Frontallappen sowie in den Stammganglien und dem Corpus callosum an.

Prof. Dr. Feiden aus der Abteilung für Neuropathologie der Universität Homburg schreibt in einem Aufsatz über PZNSL: „Keine Hirnregion bleibt ausgespart, wengleich die meisten Tumore supratentoriell lokalisiert sind“ [25]. Das Tentorium cerebelli (Kleinhirnzelt) unterteilt die Schädelhöhle in einen supratentoriellen und einen

infratentoriellen Raum. Das Großhirn liegt supratentoriell und das Kleinhirn liegt infratentoriell (siehe Bild 4) [64].

Bild 4:



Betrachtet man das Lokalisationsmuster in dem vorliegenden Patientenkollektiv hinsichtlich dieser anatomischen Einteilung, so lässt sich Folgendes feststellen: Hier präsentieren sich 80 % der Läsionen supratentoriell, wobei eine Beteiligung tiefer Hirnstrukturen in 48 % der Fälle auftrat (siehe dazu Tabelle 19 in 3.5.1).

Coulon und Kollegen untersuchten zwischen den Jahren 1991 und 1998 in Paris 37 Patienten mit PZNSL und fassten ihre Ergebnisse bezüglich der radiologischen Eigenschaften von zentralen NHL zusammen. Sie fanden heraus, dass sich 80 % der untersuchten PZNSL supratentoriell präsentierten. In 33 % der Fälle waren tiefe Hirnstrukturen beteiligt [19].

Eine supratentorielle Lokalisation von PZNSL in 80 - 85 % der Fälle wird auch in weiteren Studien bestätigt [9, 14]. Somit korreliert das hier ausgewertete Lokalisationsmuster eindeutig mit den Daten der internationalen Literatur.

Eine pathologisch-anatomische Erklärung für dieses Phänomen gibt es nicht.

Ein ausschließlich meningealer Befall ist bei PZNSL selten [19]. Dies konnte anhand des vorliegenden Patientenkollektives bestätigt werden (siehe Tabelle 18 in 3.4.1). Warum zentrale NHL bevorzugt im Parenchym lokalisiert sind, kann nicht geklärt werden.

Risikoauswertung nach IPI; Überleben

Dem IPI liegen folgende Risikofaktoren zugrunde: Alter ≥ 60 Jahre, Tumorstadium nach Ann Arbor III - IV, extranodaler Lymphombefall in > 1 Region, erhöhter LDH-Wert im Serum und ECOG-Performance-Status ≥ 2 . Mit Hilfe des IPI können je nach Zahl der vorhandenen Risikofaktoren 4 Risikogruppen gebildet werden: eine Gruppe mit niedrigem Risiko, und jeweils eine Gruppe mit intermediär niedrigem Risiko, intermediär hohem Risiko und hohem Risiko. Diese Beobachtung beruht auf den Erfahrungen der bereits erwähnten Studie mit 2031 Patienten an einem systemischen aggressiven NHL erkrankten Patienten. Innerhalb dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten der niedrigen Risikogruppe im Vergleich zu Hochrisikopatienten von einem längeren Überleben profitieren [55].

Die große Bedeutung des IPI-Indexes bei aggressiven Lymphomen konnte in einer Vielzahl von Studien bestätigt werden. Eine Studiengruppe aus Istanbul führte zwischen den Jahren 1989 und 1998 eine retrospektive Analyse bezüglich des Überlebens von 201 NHL-Patienten durch. Diese Studiengruppe teilte die Patienten anhand ihrer Risikofaktoren in die dem IPI entsprechenden Risikogruppen ein und stellte fest, dass die Patienten der niedrigsten Risikogruppe am längsten überlebt haben. Von 201 Patienten hatten 132 Patienten mit niedrigem Risiko eine Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 51 %, während 18 Patienten mit intermediär hohem Risiko eine Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von nur 34 % hatten [3]. In einer niederländischen Studie unter Maartense und Kollegen konnte ebenfalls eine hochsignifikante Korrelation zwischen Risikogruppe und der mittleren Überlebenszeit festgestellt werden. Sie untersuchten 1168 Patienten mit einem NHL über einen Zeitraum von zehn Jahren. Die Patienten mit niedrigem Risiko überlebten im Mittel 43 Monate. Im Vergleich dazu war die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit intermediär hohem Risiko mit nur sieben Monaten viel kürzer [51].

In der vorliegenden Arbeit wird der IPI als ein bei systemischen NHL etabliertes Prognosesystem auf die zentralen NHL angewendet. Es stellte sich die Frage, ob der IPI auch bei zentralen Lymphomen einen Aussagewert bezüglich des Überlebens hat, obwohl hier im Vergleich zu den systemischen Lymphomen wie oben bereits beschrieben zwei der fünf Risikofaktoren wegfallen.

Das hier untersuchte Patientenkollektiv wird in die drei Risikogruppen des IPI aufgeteilt. Es können Risikogruppen mit niedrigem bis intermediär hohem Risiko gebildet werden (siehe Tabelle 23 in 3.6.2). Die Gruppe von 30 Patienten mit niedrigem Risiko hat eine mediane Überlebenszeit von 17,9 Monaten. 13 Patienten mit intermediär nied-

rigem Risiko leben im Mittel 15,4 Monate. Im Gegensatz dazu hat die höchste Risikogruppe mit einem intermediär hohen Risiko nur noch eine mittlere Überlebenszeit von 6,4 Monaten. Dies betrifft jedoch lediglich 2 der 45 Patienten (siehe dazu Abbildung 14 in 3.10.13). Der internationalen Literatur entsprechend konnte der IPI trotz der Einschränkung (durch den Wegfall der Risikofaktoren hohes Stadium und Tumorbefall in mehr als einer extranodalen Region) bestätigt werden.

Abbildung 15 in Kapitel 3.10.14 zeigt die Überlebenskurven einzelner Risikogruppen entsprechend der Risikoeinstufung nach der IELSG. Auch hier besteht eine Korrelation zwischen der Einstufung des Risikos und dem Überleben der Patienten und es zeigt sich eindeutig, dass die Patienten mit dem niedrigsten Risiko im Mittel am längsten überleben.

Es konnte somit gezeigt werden, dass in dem hier untersuchten Patientenkollektiv der PZNSL und SZNSL sowohl der IPI als auch der Prognoseindex der IELSG eine eindeutige prognostische Wertigkeit für die Überlebenswahrscheinlichkeit hat.

Therapie von NHL im Rahmen klinischer Studien

Da eine Standardtherapie der zentralen NHL aufgrund der geringen Inzidenz bisher nicht etabliert werden konnte, sollte die Therapie dieser Erkrankung nach Möglichkeit innerhalb klinischer Studien erfolgen, um neue innovative Therapiekonzepte zu evaluieren.

In dem vorliegenden Patientenkollektiv werden Patienten mit einer Primär- und einer Rezidivtherapie des zentralen NHL untersucht. Die Primärtherapie bezeichnet innerhalb dieser Arbeit die initiale Therapie des zentralen NHL, unabhängig davon, ob das Lymphom primär oder sekundär im ZNS (PZNSL und SZNSL) entstanden ist. Dabei haben Patienten mit SZNSL vor der Primärtherapie des zentralen NHL bereits eine Chemotherapie des systemischen Lymphoms (in der Regel R-CHOP) erhalten. Somit ist in diesem Fall die Rezidivtherapie im Behandlungsverlauf für SZNSL-Patienten mindestens die dritte systemische Therapie (1. Therapie des systemischen Lymphoms, 2. Primärtherapie des SZNSL, 3. Rezidivtherapie des rezidierten/progredienten SZNSL). Für PZNSL-Patienten ist dementsprechend die Rezidivtherapie die zweite systemische Therapie (1. Primärtherapie des PZNSL, 2. Rezidivtherapie des rezidierten/progredienten PZNSL).

Therapie des systemischen Lymphoms der SZNSL-Patienten

Die Therapie des systemischen Lymphoms bestand bei allen SZNSL-Patienten aus einer Chemotherapie nach dem CHOP-Schema und wurde bei der Mehrzahl der SZNSL-Patienten mit dem Antikörper Rituximab kombiniert. Nachdem Mitte des 20. Jahrhunderts die Ära der Chemotherapie eingeleitet worden war, gelang ihr Durchbruch in der Behandlung aggressiver Lymphome erst im Jahr 1976 mit der erfolgreichen Einführung des CHOP-Schemas [52]. Die in diesem Schema enthaltenen Chemotherapeutika Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon können gut ambulant verabreicht werden und führen im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika bei > 60 Prozent der Patienten zu einer kompletten Remission des Lymphoms [36, 17]. Der monoklonale Antikörper Rituximab wird seit dem Jahr 1997 in der Therapie von Lymphomen eingesetzt [28]. Dieser biotechnologisch hergestellte Antikörper richtet sich gegen das Zelloberflächenmolekül CD-20, welches sich auf der Membranoberfläche von CD-20-positiven B-Lymphozyten befindet. Diese Zellen sind sehr häufig an der Entstehung von Lymphomen beteiligt und bilden somit einen guten Angriffspunkt für die Therapie mit Rituximab.

Nach der Diagnosestellung eines zentralen NHL soll die Therapie möglichst zeitnah begonnen werden, um ein weiteres Fortschreiten des Lymphoms zu verhindern. Nach ausführlicher Therapieplanung konnte auch in dem hier vorliegenden Patientenkollektiv die Therapie ein bis zwei Wochen nach Diagnosestellung des zentralen Lymphoms gestartet werden.

Primärtherapie – Das Bonner Protokoll

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte „Bonner Protokoll“ wurde im Jahr 1995 an der Uniklinik Bonn für die Therapie zentraler NHL entwickelt (siehe Kapitel 2.2). An dieser Studie sind insgesamt sieben Studienzentren in Deutschland beteiligt. Das Ziel der Polychemotherapie ist die Vermeidung möglicher neurotoxischer Spätfolgen, die durch eine Ganzhirnbestrahlung entstehen können. Dies soll erreicht werden, indem auf eine Bestrahlung verzichtet wird und eine alleinige Chemotherapie zur Anwendung kommt. Wie bereits in Kapitel 2.2 berichtet wurde, fanden im Laufe der Jahre Modifikationen des Bonner Protokolls statt. Zu Beginn der Studie wurden die Chemotherapeutika über einen Katheter (Ommaya-Reservoir) intraventrikulär appliziert (Bonner Protokoll I). Hier kam es jedoch zu einer hohen Rate an Infektionen des Ommaya-Reservoirs [58], so dass innerhalb der modifizierten Protokolle die Medikamente aus-

schließlich intravenös gegeben und mit einer Erhaltungstherapie kombiniert werden (Bonner Protokoll II).

Das aktuelle Protokoll beinhaltet zusätzlich ein Medikament, das intrathekal appliziert wird (Bonner Protokoll III) und eine protrahierte Freisetzung des Wirkstoffes Ara-C prüft (Näheres zu Ara-C siehe Kapitel 1.13.4 und 2.2.6).

Im Folgenden wird zunächst auf die Therapie der PZNSL eingegangen und im Anschluss das Vorgehen im Falle eines sekundären, progressiven und rezidierten zentralen NHL diskutiert.

Primärtherapie der PZNSL

Im vorliegenden Patientenkollektiv erhalten alle 32 PZNSL-Patienten eine Polychemotherapie nach dem Bonner Protokoll. Die Protokolle kamen konsekutiv zum Einsatz. Alle drei Versionen werden jeweils in ca. einem Drittel der PZNSL-Fälle angewendet, und in allen drei Versionen zeigen die Patienten eine Gesamtansprechrates von mindestens 50 % (siehe Tabelle 33 in 3.8.4). Bereits im Jahr 2003 wurden von Pels und Kollegen die Ergebnisse von 65 PZNSL-Patienten, die zwischen den Jahren 1995 und 2001 in Bonn das Bonner Protokoll I im Rahmen einer multizentrischen Studie erhielten, veröffentlicht. Diese berichteten von einer Gesamtansprechrates von 71 % [59]. Zwei Jahre zuvor berichteten Schlegel und Kollegen über 20 PZNSL-Patienten, die in Bonn dem Bonner Protokoll I entsprechend behandelt wurden. Sie bewerteten die Behandlung als sehr effizient. Die Gesamtansprechrates lag bei 65 % [74]. In der vorliegenden Arbeit liegt das Ansprechen der PZNSL-Patienten, die das Bonner Protokoll I erhielten, mit einer Gesamtansprechrates von 91 % deutlich darüber (siehe Tabelle 33 in 3.8.4). Zu beachten ist jedoch die kleine Fallzahl.

Wird die Therapie unabhängig von den verschiedenen Protokoll-Versionen betrachtet, so zeigen 72 % der Patienten mit einem PZNSL ein Therapieansprechen (CR und PR; siehe Tabelle 31 in 3.8.2). Diese Ansprechrates korreliert mit den bisher veröffentlichten Ergebnissen des Bonner Protokolls [59, 74].

Primärtherapie der SZNSL

SZNSL-Patienten werden an der Uniklinik Köln nach Möglichkeit aufgrund mangelnder etablierter Protokolle analog zu dem Bonner Protokoll behandelt. Im vorliegenden Patientenkollektiv erhalten daher 11 der 13 SZNSL-Patienten eine Polychemotherapie analog zum Bonner Protokoll. Zwei der 13 SZNSL-Patienten erhalten eine Ganzhirnbe-

strahlung. Einer der beiden Patienten litt in der Vorgeschichte an einem rezidierten systemischen Lymphom, erhielt bereits zweimal eine Hochdosis-Chemotherapie und bekam anschließend ein zentrales Rezidiv. Da von einer erschöpften Knochenmarksreserve nach zweimaliger Hochdosis-Chemotherapie ausgegangen wurde, erhielt der Patient daraufhin keine weitere systemische Therapie, sondern eine Ganzhirnbestrahlung. In einem zweiten Fall befand sich der Patient bei Diagnosestellung des SZNSL aufgrund eines stark reduzierten Allgemeinzustandes in einer palliativen Situation, die die Durchführung einer intensiven Chemotherapie nicht ermöglichte; er erhielt aus diesem Grund nur eine alleinige Ganzhirnbestrahlung.

Auch bei der Behandlung der SZNSL kamen die verschiedenen Versionen des Bonner Protokolls konsekutiv zum Einsatz. Daher wurde die Mehrzahl der Patienten mit SZNSL analog zum Bonner Protokoll III behandelt. Hierbei lag die Gesamtansprechrates bei 86 % (siehe Tabelle 33 in 3.8.4) und zeigte damit ein gutes Ansprechen auf die Therapie.

Rezidivtherapie der progredienten und rezidierten zentralen NHL

Im vorliegenden Patientenkollektiv kommt im Falle eines progredienten Lymphoms oder eines Rezidivs als Rezidivtherapie hauptsächlich die alleinige Bestrahlung zur Anwendung (siehe Tabelle 28 in 3.7.5 und Tabelle 29 in 3.7.6). Die Gesamtansprechrates von nur 35 % sowie die Progressionsrate von 65 % (siehe Tabelle 34 in 3.9.1) zeigen jedoch, dass die Strahlentherapie in der Mehrzahl der Fälle den Tumor in dieser Situation nur schlecht kontrolliert.

In vier Fällen wird sekundär mit einer Polychemotherapie (DHAP, CYVE) behandelt. Diese wird bei zwei Patienten mit einer autologen Stammzelltransplantation konsolidiert. Eine Standardtherapie wurde bisher in dieser Situation nicht etabliert. Nach wie vor gilt also: „The optimal management of these patients has not been determined“ [61]. Dieser Satz stammt aus einer amerikanischen Studie aus dem Jahr 2004. In dieser Studie wurden 22 Patienten mit rezidiertem zentralen NHL eingeschlossen. Diese Patienten hatten in der Primärtherapie MTX erhalten und anfangs mit einer kompletten Remission auf die Therapie angesprochen. Die Rezidivtherapie erfolgte daraufhin erneut mit hochdosiertem MTX und war mit einer Gesamtansprechrates von 91 % sehr erfolgreich [61], sodass die Autoren schlussfolgerten, dass eine Hochdosis-MTX-Therapie eine Option für Patienten ist, die bereits in der Primärtherapie auf MTX angesprochen haben. MTX ist neben Ara-C eines der Hauptbestandteile aller drei Versionen des Bonner Protokolls.

Ansprechen der PZNSL auf die Primärtherapie

Im untersuchten Patientenkollektiv konnte im Falle eines PZNSL mit Hilfe der Primärtherapie eine Gesamtansprechrates von 72 % erzielt werden (siehe Tabelle 31 in 3.8.2). Dies ist ein zufrieden stellendes Ergebnis und entspricht dem Ergebnis der Bonner Studiengruppe aus dem Jahr 2003, das bei 65 PZNSL-Patienten eine Gesamtansprechrates von 71 % zeigt [59]. Zu beachten ist jedoch, dass sich die im Jahr 2003 veröffentlichten Ergebnisse ausschließlich auf die dem Bonner Protokoll I entsprechende Therapie beziehen, während in der vorliegenden Arbeit alle drei Protokoll-Versionen konsekutiv zur Anwendung kamen.

Ansprechen der SZNSL auf die Primärtherapie

Im Falle eines SZNSL konnte eine Gesamtansprechrates auf die Primärtherapie von 69 % erzielt werden (siehe Tabelle 31 in 3.8.2).

Die Gesamtansprechrates scheinen sich im vorliegenden Patientenkollektiv zwischen PZNSL und SZNSL dementsprechend nicht zu unterscheiden.

Ansprechen der PZNSL und SZNSL in Abhängigkeit von den einzelnen Protokoll-Versionen

Zudem wurde innerhalb der vorliegenden Arbeit untersucht, ob sich das Therapieansprechen hinsichtlich der einzelnen Versionen des Bonner Protokolls voneinander unterscheidet. In Tabelle 33 in 3.8.4 wurden die Gesamtansprechrates (OR = CR + PR) von PZNSL und SZNSL in Abhängigkeit von den einzelnen Protokollversionen gegenübergestellt. Es kann Folgendes festgestellt werden:

Die Gesamtansprechrates ist sowohl bei PZNSL als auch bei SZNSL nach einer dem Bonner Protokoll I entsprechenden Behandlung am höchsten (91 % und 100 %). Das Bonner Protokoll I beinhaltet eine intraventrikuläre Applikation der Chemotherapeutika. Die Patienten, die eine Therapie nach dem Bonner Protokoll II erhalten, weisen nicht nur eine mit 70 Prozent deutlich niedrigere Remissionsrate auf sondern haben, insbesondere im Falle eines SZNSL, eine höhere Progressionsrate. 67 % der SZNSL-Patienten, die nach dem Bonner Protokoll II therapiert werden, erleiden einen Progress ihrer Erkrankung unter Therapie. Zu beachten ist jedoch die kleine Fallzahl.

Eine Therapie entsprechend dem Bonner Protokoll III zeigt in dem vorliegenden Patientenkollektiv bei PZNSL die niedrigsten Ansprechrates (Gesamtansprechrates bei PZNSL 50 % und bei SZNSL 86 %). Im Unterschied zu der vorherigen Protokoll-Version erfolgt in diesem Protokoll eine zusätzliche intrathekale Applikation von lipophilisiertem

AraC. Die Rationale für den Einsatz dieses Medikamentes wurde bereits in Kapitel 2.2.6 vorgestellt. Im Vergleich der Protokollversionen ist allerdings die kleine Fallzahl zu beachten. Festzuhalten bleibt jedoch, dass die intrathekale Therapie im Rahmen der Version I die höchsten Ansprechraten zeigt. Ob die intrathekale Gabe des lipophilisierten Ara-C hier die gleichen Ergebnisse erzielen kann, bleibt zumindest aufgrund der weiter niedrigen Ansprechraten kritisch zu sehen.

Medianes Überleben der PZNSL und SZNSL im Vergleich

Abschließend wird das mediane Überleben der Patienten betrachtet. Es werden die Überlebenszahlen der PZNSL, der SZNSL und der progredienten bzw. rezidierten ZNS-Lymphome miteinander verglichen. Außerdem wird das Überleben in Beziehung gesetzt sowohl zum Alter und Geschlecht als auch zu der Therapie nach den verschiedenen Versionen des Bonner Protokolls.

Im vorliegenden Patientenkollektiv beträgt das mediane Überleben der Patienten mit PZNSL 17,9 Monate. Das mediane Überleben der Patienten mit SZNSL ist mit 7,1 Monaten im Vergleich kürzer (siehe Abbildung 7 in 3.10.7). Ein Grund dafür könnte sein, dass SZNSL eine aggressive Biologie besitzen. Außerdem ist zu beachten, dass die Patienten mit SZNSL im Verlauf der Erkrankung bereits an einem systemischen Lymphom litten und eine systemische Chemotherapie erhielten. Dies könnte ihr kürzeres medianes Überleben begründen, da möglicherweise chemotherapie-resistente Lymphomzellen vorliegen.

Auch in der internationalen Literatur heißt es, dass Patienten mit SZNSL eine mediane Überlebenszeit von lediglich zwei bis sechs Monaten haben [83, 41, 87, 66]. Haioun und Kollegen berichteten von 16 SZNSL-Patienten mit einer medianen Überlebenszeit von 5 Monaten. 13 von 16 Patienten erhielten eine intrathekale Therapie, bestehend aus Cytarabin, MTX und Dexamethason; neun Patienten erhielten eine systemische Polychemotherapie (MTX, Steroide bzw. Ara-C, Mitoxantron, Etoposid und Ifosfamid) [33].

Im Jahr 2005 wurden die Ergebnisse einer Studie in Berlin mit 43 SZNSL-Patienten veröffentlicht. 33 Patienten erhielten eine intrathekale Chemotherapie, 25 erhielten eine systemische Chemotherapie und 16 Patienten wurden bestrahlt (einzelne Therapiemodalitäten wurden kombiniert). Diese Patienten hatten ebenfalls ein medianes Überleben von nur 5 Monaten [41].

Die Auswertung der Bonner Studiengruppe aus dem Jahr 2003 zeigt ein medianes Überleben der Patienten mit PZNSL von 50 Monaten [59]. Das in der vorliegenden Arbeit ermittelte Ergebnis (medianes Überleben der PZNSL-Patienten von 17,9 Monaten) zeigt, dass die Patienten des vorliegenden Kollektivs deutlich weniger von der Therapie profitieren. Als Grund hierfür muss angenommen werden, dass die Patienten der vorausgegangenen Auswertung aus dem Jahr 2003 ausschließlich die erste Version des Bonner Protokolls (Bonner Protokoll I) erhielten, während in der vorliegenden Arbeit alle drei Versionen des Bonner Protokolls zur Anwendung kamen. Somit könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass PZNSL-Patienten, die eine Therapie nach dem Bonner Protokoll I erhalten, im Mittel länger leben als Patienten, die nach dem Bonner Protokoll II oder III therapiert werden.

Medianes Überleben entsprechend der Versionen des Bonner Protokolls

Abschließend wird das mediane Überleben aller PZNSL- und SZNSL-Patienten betrachtet, die nach dem Bonner Protokoll therapiert wurden. Es soll geklärt werden, ob die Patienten nach Erhalt des Bonner Protokolls I, II oder III gleichermaßen von der Therapie profitieren. Die Auswertungen haben ergeben, dass die Patienten nach einer Therapie mit dem Bonner Protokoll I einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber den anderen Patienten haben (siehe Abbildung 18 in 3.10.17). Wie bereits erwähnt, zeigen diese Patienten auch das beste Therapieansprechen. Die kürzesten Überlebenszeiten zeigen die Patienten nach Erhalt der zweiten Version des Bonner Protokolls (Bonner Protokoll II). Hier scheint insbesondere das Fehlen der intraventrikulären Therapie mit MTX ein kürzeres Überleben dieser Patienten zu begründen. Mit dem Stellenwert der intrathekalen Therapie beschäftigten sich Khan und Kollegen in den USA. Sie fanden anhand einer retrospektiven Studie keinen Unterschied bezüglich des Überlebens von Patienten, die mit bzw. ohne intraventrikuläre MTX-Therapie behandelt wurden [44].

Pels und Kollegen berichten dahingegen in einer aktuellen Analyse des Bonner Protokolls aus dem Jahr 2009 über die Behandlungsergebnisse von 18 PZNSL-Patienten unter 60 Jahren, die keine intrathekale Therapie erhielten, dass ein Auslassen der intraventrikulären Therapie bei jungen Patienten die Therapieergebnisse negativ beeinflusst. In der Gesamtgruppe lag die Ansprechrate zwar bei 77 Prozent. Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen lag jedoch bei nur 10 Monaten [58].

Die Überlebenszeiten der Patienten, die dem Bonner Protokoll III entsprechend behandelt wurden, sind im Vergleich zu den Ergebnissen des Bonner Protokolls II besser,

jedoch nicht so gut wie nach der Therapie mit Protokoll I. Ob die hinzugekommene Therapie mit Depocyte (Ara-C) dazu beiträgt, kann nicht abschließend beurteilt werden.

Das Bonner Protokoll III wurde daher aufgrund der oben genannten Ergebnisse im Studienverlauf für < 60-jährige Patienten mit PZNSL abgebrochen werden, da auch die Ergebnisse aller Studienzentren den Studienergebnissen der Protokolle I und II unterlegen waren. Seit Januar 2008 werden nur noch Patienten in einem Alter ≥ 60 Jahren in die Studie eingeschlossen. Dies hat für die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit jedoch keine Konsequenz, da die hier ausgewerteten Therapien zwischen den Jahren 2000 und 2007 erfolgten. Unter 60-jährige Patienten mit einem zentralen NHL werden seitdem innerhalb des „Freiburger Protokolls“ behandelt und erhalten eine Hochdosis-Chemotherapie bestehend aus Dexamethason, Rituximab, MTX, Ara-C, Filgrastim, Thiotepa (näheres siehe [30]).

Die Auswertungen in der vorliegenden Arbeit zeigen, dass sich fünf Langzeitüberlebende mit einem medianen Überleben von bis zu 80 Monaten von dem gesamten Patientenkollektiv abheben (siehe Tabelle 35 in 3.10.3). Es wird deutlich, dass es sich in allen fünf Fällen um Patienten mit einem PZNSL handelt, die alle das Bonner Protokoll I erhalten haben. Diese Feststellung passt zu den oben genannten Ergebnissen der Erstanalyse des Bonner Protokolls I von Pels und Kollegen aus dem Jahr 2003 [59]. Diese fünf Patienten sprechen alle auf die Therapie an und profitieren sehr von einer intraventrikulären Therapie mit MTX. Zwei der fünf Langzeitüberlebenden (40 %) bekommen im Verlauf ein Rezidiv des Lymphoms, das in beiden Fällen mit einer Bestrahlung behandelt wird. Sie versterben im Laufe der Beobachtungszeit. Die Patienten ohne Rezidiv des Lymphoms leben noch zum Zeitpunkt dieser Untersuchung.

Medianes Überleben der Patienten mit Rezidiv oder Progress des zentralen NHL

In der vorliegenden Arbeit ist das mediane Überleben der Patienten mit Rezidiv oder Progress des zentralen NHL, wie zu erwarten war, mit nur vier Monaten sehr kurz. Dieses Ergebnis korreliert mit den Ergebnissen von internationalen Analysen. Die deutsche Studiengruppe für extranodale Lymphome berichtete im Jahr 2003 über 52 PZNSL-Patienten mit ZNS-Rezidiv. Dieses Kollektiv hatte eine mittlere Überlebenszeit von 4,5 Monaten [40].

Eine Standardtherapie für rezidierte oder progrediente ZNS-Lymphome existiert bislang nicht, doch häufig wird in der Literatur eine Bestrahlung empfohlen [67]. Diese

Behandlungsoption erscheint aufgrund des hoch palliativen Charakters der Erkrankung bei relativ geringer Toxizität auch die beste Therapiestrategie für diese Patienten zu sein.

Medianes Überleben nach Alter

Mehrere Studien haben gezeigt, dass ein Alter ≥ 60 Jahre für Patienten mit zentralem NHL einen Risikofaktor darstellt und mit einem kürzeren Überleben korreliert [55, 84, 3]. Dies ist auch in dem vorliegenden Patientenkollektiv der Fall (medianes Überleben der ≥ 60 -Jährigen 14,6 Monate versus 17,9 Monate der < 60 -Jährigen). Auch in der Einzel-Auswertung der PZNSL zeigen die < 60 -jährigen Patienten einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber den älteren Patienten (siehe Abbildung 11 in 3.10.10). Die Analyse des medianen Überlebens der Patienten mit SZNSL zeigt ein längeres Überleben der ≥ 60 -jährigen Patienten. Die Überlebenskurve in Abbildung 12 wird dabei jedoch gestützt von zwei Patienten, die seit Diagnosestellung des SZNSL schon 25 und 38 Monate überleben. Aufgrund der kleinen Fallzahl kann somit hier keine klare Aussage getroffen werden.

5. Zusammenfassung

Zentrale NHL stellen eine seltene Erkrankung mit einem kurzen medianen Überleben dar. Hierbei werden PZNSL von SZNSL unterschieden. Eine Standardtherapie dieser aggressiven NHL existiert nicht. Aufgrund der niedrigen Inzidenz dieser Lymphome wurden bisher zwar mehrere Phase-II-Studien durchgeführt, aber es existieren nur wenige randomisierte Phase-III-Studien und damit kein Therapiestandard. Eine kombinierte Radiochemotherapie hat sich dabei bei PZNSL als besonders wirksame Therapie gezeigt. Aufgrund der durch die gleichzeitige Strahlentherapie insbesondere bei älteren Patienten auftretenden schweren Neurotoxizitäten erfolgte jedoch an der Uniklinik Köln eine systematische Untersuchung einer primären Polychemotherapie mit ZNS-gängigen Substanzen wie MTX und Ara-C ohne gleichzeitige Strahlentherapie.

Die Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit bestand darin, die klinischen Charakteristika und Therapieergebnisse von Patienten mit zentralem NHL, die in den Jahren 1/2000 bis 12/2007 an der Uniklinik Köln behandelt wurden, zu untersuchen. Dabei erfolgte u.a. sowohl die Evaluierung der bei systemischen Lymphomen etablierten Prognosefaktoren des IPI als auch der Prognosefaktoren der IELSG für zentrale NHL in diesem Kollektiv.

Eine besondere Berücksichtigung fanden dabei die SZNSL. Zur dieser Subgruppe existieren bisher kaum systematische Untersuchungen. Die Therapie der zentralen NHL erfolgte an der Uniklinik Köln für die PZNSL und SZNSL einheitlich nach dem Bonner Protokoll. Die Behandlung der letzteren Gruppe erfolgte jedoch aufgrund mangelnder etablierter Therapiekonzepte einheitlich analog zu dem Studienprotokoll und wurde bisher noch nicht systematisch ausgewertet.

Weiterhin wurden die Therapieergebnisse der Patienten mit einem Rezidiv bzw. Progress eines zentralen NHL untersucht. Hier sollte die Frage geklärt werden, welche Überlebenschancen Patienten in dieser hoch palliativen Situation haben.

Die wichtigsten Ergebnisse der Arbeit sind:

1) Das Bonner Protokoll ist effektiv in der Therapie sowohl von primären (PZNSL) als auch von sekundären (SZNSL) ZNS-Lymphomen.

2) Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Effektivität der einzelnen Protokollvarianten I, II und III. Im untersuchten Kollektiv zeigte sich das beste Therapieansprechen nach Therapie mit dem Bonner Protokoll I mit regelhafter intrathekaler Therapie über ein Omayo-Reservoir, das sich auch in ein besseres Überleben übersetzte.

3) Bei gleicher Effektivität des Bonner Protokolls bei Patienten mit PZNSL und SZNSL war das Überleben für Patienten mit SZNSL gegenüber Patienten mit PZNSL deutlich kürzer, so dass hier dringend neue Therapieoptionen wie Hochdosis-Chemotherapie geprüft werden müssen.

4) Das Überleben der Patienten mit einem rezidierten oder progredienten zentralen NHL betrug im untersuchten Patientenkollektiv im Median lediglich wenige Monate. Diese Ergebnisse entsprechen den Daten anderer Studien und unterstreichen die hoch palliative Situation dieser Patienten, die eine aggressive Therapie hier nicht mehr zu rechtfertigen scheint. Hier scheint eine Strahlentherapie die zukünftig beste Option zu sein.

5) Die Risikofaktoren sowohl der IELSG als auch des IPI haben auch am untersuchten Kollektiv der zentralen NHL ihren Stellenwert, deutlicher für die Gruppe der PZNSL als für die Gruppe der SZNSL. Die Risikostratifizierung des IPI ist damit sowohl für systemische Lymphome als auch für zentrale NHL anwendbar.

Die in der Arbeit vorgelegten und diskutierten Ergebnissen zeigen, dass trotz des Vorhandenseins von effektiven Therapieprotokollen weitere Studien erforderlich sind, um die Therapieergebnisse von Patienten mit PZNSL und SZNSL zu optimieren, Standardtherapien zu etablieren sowie palliative Therapiekonzepte für Patienten mit rezidierten und progredienten zentralen NHL zu entwickeln.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, Smith JR, Korfel A, Soussain C, DeAngelis LM, Neuwelt EA, O'Neill BP, Thiel E, Shenkier T, Graus F, van den Bent M, Seymour JF, Poortmans P, Armitage JO, Cavalli F (2005). Report of an International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol* 22: 5034-5043.
- [2] Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP (2003). Intensive methotrexate and cytarabine followed by high dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 21: 4151-4156.
- [3] Alici S, Bavbek SE, Kaytan E, Basaran M, Bulutlar G, Onat H (2003). Survival outcomes in aggressive non-Hodgkin's lymphoma according to the International Prognostic Index. *J Buon* 8(2): 121-6.
- [4] Bailey P (1929). Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. *Arch Surg* 18: 1359-1402.
- [5] Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, Guy G, Lapierre F (2000). Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 92: 261-6.
- [6] Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, Guy G, Lapierre F (2000). Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 92(2) : 261-6.
- [7] Batchelor T, Loeffler JS (2006). Primary CNS Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1283.
- [8] Bateman DE, Gibson GL, Hudgson P, Tomlinson BE (1985). Central neurogenic hyperventilation in a conscious patient with a primary cerebral lymphoma. *Ann Neurol* 17: 402-405.
- [9] Bhagavathi S, Wilson JD (2008). Primary Central Nervous System Lymphoma. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 132(11): 1830-1834.
- [10] Bierman P, Giglio P (2005). Diagnosis and Treatment of Central Nervous System Involvement in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 19: 597-609.
- [11] Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, Loeffler M., Kaiser U, Pfreundschuh M, Schmitz N (2007). 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). *Annals of Oncology* 18: 149-157.
- [12] Brunn A, Montesinos-Rontgen M, Strack A, Reifenberger G, Mawrin C, Schaller C, Deckert (2007). Expression pattern and cellular sources of chemokines in primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol*

(Berl.) 114(3): 271-6.

- [13] Bucceri G, Ferrigno D, Tamburini M (1996). Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 32A: 1135-1141.
- [14] Camilleri-Broët S, Martin A, Moreau A, Angonin R, Henin D, Gontier MF (1998). Primary central nervous system lymphomas in 72 immunocompetent patients: pathologic findings and clinical correlations. Groupe Ouest Est d'etude des Leucenies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Am J Clin Pathol.* 110:607–612.
- [15] Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose JM, Tilly H, Herbrecht R, Bosly A, Armitage JO (1991). Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. The Groupe d'Etudes des Lymphomes Agressifs. *J. Clin Oncol* 9(2) : 211-9.
- [16] Coiffier B, Herbrecht R, Tilly H, Sebban C, Feugier P, Morel P, Bosly A, Salles G, Reyes F, Gisselbrecht C (2003). GELA study comparing CHOP and R-CHOP in elderly patients with DLCL: 3-year median follow-up with an analysis according to co-morbidity factors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 (abstr 2395).
- [17] Collins-Burow B, Santos ES (2007). Rituximab and its role as maintenance therapy in non-Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 7(3): 257-73.
- [18] Corn BW, Marcus SM, Topham A, Hauk W, Curran WJ Jr (1997). Will primary central nervous system lymphoma be the most frequent brain tumor diagnosed in the year 2000?. *Cancer* 79: 2409-2413.
- [19] Coulon A, Lafitte F, Hoang-Xuan K, Martin-Duverneuil N, Mokhtari K, Blustajn J, Chiras J (2002). Radiographic findings in 37 cases of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Eur Radiol* 12: 329-340.
- [20] DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT (1992). Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 10: 635-643.
- [21] Dörner K. *Klinische Chemie und Hämatologie*. 5.Auflage Thieme, S. 240 ff.
- [22] Enkenel M, DeAngelis LM (2007). Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma. *Current Treatment Options in Neurology* 9: 271-282.
- [23] Fachinformation (05.12.2009). Depocyte 50 mg Injektionssuspension; mundipharma. www.depocyte.de (zuletzt abgerufen am 06.12.2009).
- [24] Fahey JB, DiMaggio C (2007). High-Dose Methotrexate and Primary central Nervous System Lymphoma. *Journal of Neuroscience Nursing*: 83-87.
- [25] Feiden W, Milutinovic S (2002). Morphology and diagnosis of primary central nervous system lymphomas. *Pathologe* 23: 284-291.

- [26] Ferreri AJM, Blay JY, Reni M (2003). Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 21: 266-272.
- [27] Fine HA, Mayer RJ (1993). Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 119: 1093-1104.
- [28] Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr, Miller TP (1993). Comparison of a standard regime (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328(14): 1002-6.
- [29] Fitzsimmons A, Upchurch K, Batchelor T (2005). Clinical Features and Diagnosis of Primary Central Nervous System Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 19: 689-703.
- [30] Freiburger ZNS-NHL Studie, 6/08 Amendment 1. www.uniklinik-freiburg.de/medizin1/live/forschung/klinisch/znslymphome/StudienAerzte/Synopsis_FreiburgerHochdosischemotherapie.pdf (zuletzt abgerufen am 06.12.2009).
- [31] Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, DeAngelis L, Abrey LE (2006). Long – Term Follow-Up of High-Dose Methotrexate-Based Therapy With and Without Whole Brain Irradiation for Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 24(28): 4570-4574.
- [32] Guha – Thakura N, Damek D, Pollak C (1999). Intravenous methotrexat as initial treatment for primary central nervous system lymphoma: Response to therapy and quality of life of patients. *J Neuro-Oncol* 43: 258-268.
- [33] Haioun C, Besson C, Lepage E, Thieblemont C, Simon D, Rose C, Tilly H, Sonet A, Lederlin P, Attal M, Briere J, Reyes F (2000). 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* 11(6): 685-90.
- [34] Haldorsen IS, Krossnes BK, Aarseth JH, Johannesen TB, Mella O, Espeland A (2007). Increasing incidence and continued dismal outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway 1989-2003: time trends in a 15-year national survey. *Cancer* 110(8): 1803-14.
- [35] Hansen EL, Kristensen HS, Brodersen P, Paulson OB, Müllertz S, Jessen O (1974). Acid-base pattern of cerebrospinal fluid and arterial blood in bacterial meningitis and encephalitis. *Acta Med Scand* 196(5): 431-437.
- [36] Heinz R (1990). Long-term follow-up of CHOP-treated non-Hodgkin lymphoma of high-grade malignancy. *Blut* 60(2): 68-75.
- [37] Herbst KD, Corder MP, Justice GR (1976). Successful therapy with methotrexat og a multicentric mixed lymphoma of the central nervous system. *Cancer* 38(4): 1476-8.

- [38] Herold G (2006). Innere Medizin. 63. Köln
- [39] Hoang-Xuan K, Taillandier L, Chinot O (2003). Chemotherapy alone as an 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* 21: 2726-2731.
- [40] Jahnke K, Thiel E, Martus P, Herrlinger U, Weller M, Fischer L, Korfel A, on behalf of the German Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group (G – PCNSL – SG) (2006). Relapse of primary central nervous system lymphoma: clinical features, outcome and prognostic factors. *J Neurooncol* 29, Springer Science + Business Media B.V.
- [41] Jahnke K, Thiel E, Martus P, Schwartz S, Korfel A (2006). Retrospektive study of prognostic factors in non-Hodgkin lymphoma secondarily involving the central nervous system. *Ann Hematol* 85(1): 45-50.
- [42] Johnson BA, Fram EK, Johnson PC, Jacobowitz R (1997). The variable MR appearance of primary lymphoma of the central nervous system: comparison with histopathologic features. *Am J Neuroradiol* 18: 563-572.
- [43] Kadan-Lottick NS, Skluzacek MC, Gurney JG (2002). Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 95(1): 193-202.
- [44] Khan RB, Shi W, Thaler HT, DeAngelis LM, Abrey LE (2002). Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 58(2): 175-8.
- [45] Klimm B, Engert A (2008). Differences in hematotoxicity between male and female patients with Hodgkin lymphoma and other malignancies. *Nat Clin Pract Oncol* 5(6):316-23.
- [46] Klinke R, Silbernagel S. Lehrbuch der Physiologie. 4. Auflage, S. 758 ff.
- [47] Kraemer DF, Fortin D, Doolittle ND (2001). Association of total dose intensity of chemotherapy in primary central nervous system lymphoma (human non-acquired immunodeficiency syndrome) and survival. *Neurosurgery* 19: 742-749.
- [48] Krendel D, Pilch J, Stahl R (1991). Central hyperventilation in primary CNS lymphoma: Evidence implicating CSF lactic acid. *Neurology* 41: 1156-1157.
- [49] Lennert K, Stein H (1981). Histopathologie der Non – Hodgkin – Lymphome (nach der Kiel – Klassifikation). Springer.
- [50] Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. Pharmakologie und Toxikologie. 15. ed: 477.
- [51] Maartense E, Hermans J, Kluin-Nelemans JC, Kluin PM, Van Deijk WA, Snijder S, Wijermans PW, Noordijk EM (1998). Elderly patients with non-Hodgkin`s lymphoma: population-based results in The Netherlands. *Ann Oncol* 9(11): 1219-27.

- [52] McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, Haut A, Talley RW, Stephens R, Lane M, Gamble JF, Jones SE, Grozea PN, Gutterman J, Coltman C, Moon TE (1976). Hydroxyldaunomycin (Adrainmycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* 38(4): 1484-93.
- [53] Nelson DF, Martz KL, Bonner H (1992). Non-Hodgkin`s Lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospektiv trail by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) RTOG 83-15. *J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 9.
- [54] Nimish A. Mohile, Lauren E. Abrey (2007). Primary central nervous system lymphoma. *Semin Radat Oncol.* 17: 223-229.
- [55] No authors listed (1993). A predictive model for aggressive non-Hodgkin`s lymphoma. The International Non-Hodgkin`s Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med.* 329(14): 987-94.
- [56] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, MCFadden ET, Carbone PP (1982). Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5: 649-655.
- [57] Omuro AM, DeAngelis LM, Yahalom J (2005). Chemoradiotherapy for primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis with complete follow-up. *Neurology* 64: 69-74
- [58] Pels H, Juergens A, Glasmacher A, Schulz H, Engert A, Linnebank, Schackert G, Reichmann H, Kroschinsky F, Vogt-Schaden M, Egerer G, Bode U, Schaller C, Lamprecht M, Hau P, Deckert M, Flimmers R, Bangard C, Schmidt-Wolf IG, Schlegel U (2009). Early relapses in primary CNS lymphoma after response to polychemotherapy without intraventricular treatment: results of a phase II study. *J Neurooncol* 91: 299-305.
- [59] Pels H, Schmidt-Wolf IGH, 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 (2003). Primary Central Nervous System Lymphoma: Results of a Pilot and Phase II Study of Systemic and Intraventricular Chemotherapy With Deferred Radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 4489-4495.
- [60] Pels HP (2005). Molekulare Pathogenese, Diagnostik und Therapie primär zerebraler Lymphome bei immunkompetenten Patienten. 8.
- [61] Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, Grossman SA, Lesser GJ, Nabors LB, Chon B, Batchelor TT (2004). Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexat. *Clin Cancer Res.* 10(17): 5643-6.
- [62] Plum F (1990). Cerebral lymphoma and central hyperventilation. *Arch Neurol* 47:10.
- [63] Possinger K, Regierer A (2007). *Facharzt, Hämatologie, Onkologie.* Fischer:

485-488.

- [64] Prometheus (2006). Atlas für Kopf- und Neuroanatomie. 1. Ed. 186.
- [65] Quek R, Ty A, Lim ST, See SJ, Wong MC, Yap SP, Sng, I, Hee SW, Tao M (2006). Primary central nervous system lymphoma in an Asian population: a 15-year experience. *Onkologie* 29(10): 455-9.
- [66] Recht L, Straus DJ, Cirrincione C, Thaler HT, Posner JB (1988). Central nervous system metastases from non-Hodgkin's lymphoma: treatment and prophylaxis. *Am J Med* 84: 425-35.
- [67] Reni M, Ferreri AJ (2001). Therapeutic management of refractory or relapsed primary central nervous system lymphoma. *Ann Hematol* 80: 113-7.
- [68] Roessner A, Pfeifer U, Müller-Hermelink HK (2004). *Allgemeine Pathologie*. 10. ed.: 215.
- [69] Rubenstein JL, Treseler P, O'Brien JM (2005). Pathology and Genetics of Primary Central Nervous System and intraocular Lymphoma. *Hematol Oncol* 19(4): 705-717.
- [70] Sakamoto T, Kokubo M, Sasai K (2001). Central neurogenic hyperventilation with primary cerebral lymphoma: a case report. *Radiat Med* 19: 209-213.
- [71] Schabet M (1999). Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 43: 199-201.
- [72] Schlegel U (2006). Bonner Studienprotokoll 23.06.2006. <http://www.bonner-protokoll.de/die-studie/studiendesign> (Zuletzt abgerufen am 18.09.2010).
- [73] Schlegel U (2006). Bonner Studienprotokoll Amendment No.4: 23.06.2006.
- [74] Schlegel U, Glasmacher A, Kleinschmidt R, Schmidt-Wolf I, Helmstaedter C, Fliessbach K, Deckert M, Van Roost D, Flimmers R, Bode U, Klockgether T (2001). Combined systemic and intraventricular chemotherapy in primary CNS lymphoma: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71(1):118-22.
- [75] Shad GD, DeAngelis LM (2005). Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am*: 611-627.
- [76] Shah GD, DeAngelis LM (2005). Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 19: 611-627.
- [77] Shibata Y, Meguro K, Narushima K, Shibuya F, Doi M, Kikuchi Y (1992). Malignant lymphoma of the central nervous system presenting with neurogenic hyperventilation. *J Neurosurg* 76: 696-700.
- [78] Shipp MA (1994). Prognostic factors in aggressive non – Hodgkins lymphoma: “who has “high-risk” disease?” *Blood* 83(5): 1165-73.
- [79] Silvani A, Salmaggi A, Eoli M, Lamperti E, Broggi G, Marras CE, Fariselli L, Milanesi I, Fiumani A, Gaviani P, Erbetta A, Giovagnoli AR, Pollo B,

- Botturi A, Boiardi A; “Methotrexat based chemotherapy and deffered radiotherapy for primary central nervous system lymphoma (PZNSL): single institution experience”; *J Neurooncol* 2007 May; 82(3): 273-9.
- [80] 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 (2001). Results of intensive chemotherapy followed by hematopoetic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J. Clin Oncol* 19(3): 742-9.
- [81] Stein H (2000). The new WHO classification of malignant lymphoma. After REAL a further step on the road to a worldwide consensus. *Pathologie* 21(2): 101-5.
- [82] Tarulli A, Lim C, Bui J, Saper C, Alexander M (2005). Central Neurogenic Hyperventilation. *Arch Neurol* 62: 1632-1634.
- [83] Tomita N, Kodama F, Kanamori H, Motomura S, Ishigatsubo Y (2006). Secondary Central Nervous System Lymphoma. *International Journal of Hematology* 84: 128-135.
- [84] Van Besien K, Ha CS, Murphy S, McLaughlin P, Rodriguez A, Amin K, Forman A, Romaquera J, Hagemester F, Younes A, Bachier C, Sarris A, Sobocinski KS, Cox JD, Cabanillas F (1998). Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood*. 91(4): 1178-84.
- [85] Weisenburger DD (1994). Epidemiology of non-Hodgkin’s lymphoma: recent findings regarding an emerging epidemic. *Ann Oncol* 5: 19-24.
- [86] Young RC, Howser DM, Anderson T, Fisher RI, Jaffe E, DeVita VT Jr. (1979). Central nervous system complications of non – Hodgkin`s lymphoma. The potential roul of prophylactic therapy. *Am J. Med* 66(3): 435-43.
- [87] Zinzani PL, Magagnoli M, Frezza G, Prologo G, Gherlinzoni F, Bendandi M, Albertini P, Babini L, D’Alessandro R, Tura S (1999). Isolated central nervous system relapse in aggressive non-Hodgkin’s lymphoma: the Bologna experience. *Leuk Lymphoma* 32(5-6): 571-6.
- [88] Zylka-Menhorn V (2005). Liposomales Cytarabin bei leptomeningealem Befall. *Hämatologie/Onkologie, Dtsch Arztebl* 102(5): A-302.

7. Bildquellenverzeichnis

Bild 1: Arbeit von Herrn Wolfgünter Helwig Grieger über die Differenzierung von Hirntumoren mittels dynamischer Magnetresonanztomographie, <http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/grieger-wolfguenter-helwig-2005-09-26/HTML/chapter5.html> (zuletzt abgerufen am 19.10.2010)

Bild 2: Rasterelektronenmikroskopisches Bild von DepoCyte; mundipharma

Bild 3: Prometheus, Atlas für Kopf- und Neuroanatomie, 1. Auflage (2006), S. 185

Bild 4: Prometheus, Atlas für Kopf- und Neuroanatomie, 1. Auflage (2006), S. 189

Diagramm 1: Therapie-Ablauf im Rahmen des Bonner Protokolls; www.bonnerprotokoll.de

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Marie-Luise Wätzel
Geburtsdatum: 06.08.1983
Geburtsort: Cottbus
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung

1990 - 1994: Grundschule in Bornheim
1994 - 2003: Beethoven-Gymnasium in Bonn

Hochschulbildung

2003 Beginn des Medizinstudium an der Friedrich-Wilhelms-
Universität Bonn
2006 Physikum
2010 Staatsexamen

Beruflicher Werdegang

2010 Assistenzärztin der Inneren Medizin im Malteser Kranken-
haus Bonn/Rhein-Sieg

Wissenschaftliche Arbeit

2007 - 2008 Praktischer Teil der Promotion (Datenerhebung)
2008 - 2010 Auswertung und Verfassung der Promotionsschrift