

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Komm. Direktor: Prof. Dr. Ulrich Germing

Stellenwert der Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation
in der Erstlinientherapie bei Patienten mit primären
Lymphomen des Zentralnervensystems

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Tomas Brezina

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Guido Kobbe

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Michael Sabel

Eigene Publikationen

Teile dieser Dissertation wurden veröffentlicht:

Brezina, T., von Dewitz, H., Schroeder, T. *et al.* First-line high-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in patients with primary central nervous system non-Hodgkin lymphomas—a single-centre experience in 61 patients. *Ann Hematol* (2022). <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04745-z1>

I. Zusammenfassung

Primäre Lymphome des zentralen Nervensystems (PZNSL) sind seltene Lymphomerkrankungen, welche auf das Hirnparenchym, Rückenmark oder Auge beschränkt sind. Histologisch handelt es sich in der überwiegenden Mehrzahl um diffus großzellige B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (DLBCL) ohne Nachweis einer systemischen Lymphommanifestation. Obwohl PZNSL durch eine hohe Chemotherapiesensitivität gekennzeichnet sind, stellt deren Lage hinter der hämatoenzephalitischen Barriere (Blut- Hirnschranke) eine therapeutische Herausforderung dar. Nur durch die Gabe von hochdosierten, liquorgängigen Chemotherapeutika kann ein dauerhaftes Ansprechen erreicht werden. Die wissenschaftlichen Bemühungen beschäftigen sich aktuell mit der Frage nach der Zusammensetzung der Induktionstherapie und insbesondere mit der Art der Konsolidierungstherapie. Die Induktionstherapie mit Methotrexat mit anschließender konsolidierender Hochdosistherapie (HDT) und autologer Blutstammzelltransplantation (ABSZT) hat sich vor allem bei jungen Patienten ohne Komorbiditäten als effektives Behandlungskonzept in der Erstlinientherapie etabliert. Aufgrund der Seltenheit dieser Lymphomentität und der daraus resultierenden spärlichen Studienlage bleibt die Rolle der einzelnen Therapieregime weiterhin unklar.

Wir führten eine retrospektive Analyse durch mit dem Ziel, die Wertigkeit der HDT mit ABSZT in unserem eigenen Patientenkollektiv zu klären. Dazu werteten wir die Daten von 61 Patienten mit PZNSL, welche in unserem Zentrum behandelt wurden, retrospektiv aus. Siebzehn Patienten wurden mit einer Induktionchemo-Immuntherapie mit anschließender HDT und ABSZT und 36 Patienten nur mit konventioneller Chemo- Immuntherapie behandelt. Wir konnten zeigen, dass die HDT mit ABSZT zu höheren Ansprechraten und längerem PFS führte ($p < 0.05$). Dieser Trend projizierte sich in der univariaten Analyse auch in das Gesamtüberleben ($p < 0.05$). Die multivariate Analyse zeigte jedoch, dass die HDT kein eindeutiger prädiktiver Marker war, weder für PFS noch für OS. Dies lag vor allem daran, dass die Patientencharakteristika in beiden Gruppen unterschiedlich waren. Mit der intensiveren Therapie waren vor allem junge Patienten ohne Komorbiditäten behandelt worden. Es sind dringend prospektive randomisierte Studien notwendig, um die Rolle der HDT und ABSZT in der Behandlung dieser seltenen Lymphomentität zu klären.

II. Summary

Primary central nervous system lymphomas (PCNSL) are rare lymphomas that are confined to the brain parenchyma, spinal cord or the eye. Histologically, the vast majority are diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphomas (DLBCL) with no evidence of a systemic involvement. PCNSL are characterized by a high sensitivity to chemotherapy although their location behind the blood-brain barrier presents a therapeutic challenge. An effective and durable response can only be achieved through the administration of high-dose, blood-brain barrier penetrating agents. Scientific efforts are currently addressing the question of the optimal induction and consolidation therapy. Induction therapy with high-dose methotrexate followed by a consolidating high-dose therapy (HDT) with autologous blood stem cell transplantation (ABSCT) is considered a standard treatment in the first-line setting in young patients without relevant comorbidities. Due to the rarity of this lymphoma entity the scarce data and paucity of randomized studies, the role of high-dose therapy and ABSCT remains controversial.

We carried out a retrospective analysis with the aim of clarifying the value of HDT with ABSCT in the patient cohort treated at the University Hospital Düsseldorf. We retrospectively analyzed the data of 61 patients with PCNSL who were treated at our center between January 2004 and December 2016. Seventeen patients were treated with induction chemo-immunotherapy followed by HDT with ABSCT and 36 patients with conventional chemo-immunotherapy only. We were able to show that HDT with ABSCT led to higher response rates and to a longer PFS ($p < 0,05$). For OS the same trend was also projected into overall survival in the univariate analysis ($p < 0,05$). However, multivariate analysis showed that HDT was not a clear predictive marker for either PFS or OS. This was mainly due to the substantial difference in the patient characteristics between the two groups. Young patients without comorbidities were treated with the more intensive and more effective therapy. Prospective randomized trials are urgently needed to clarify the role of HDT and ABSCT in the treatment of this rare lymphoma entity.

III. Abkürzungsverzeichnis

ABSCT	Autologous stem cell transplantation/Autologe Blutstammzelltransplantation
cCIT	Conventional immunochemotherapy/Konventionelle Immunchemotherapie
CNS/ZNS	Central nervous system/Zentrales Nervensystem
CR	Complete remission/Komplette Remission
CT	Chemotherapy/Chemotherapie
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma/Diffus großzelliges B-Zell- Lymphom
EFS	Event-free survival/Ereignisfreies Überleben
HD-MTX	High-dose methotrexate/Hochdosiertes Methotrexat
HDT	High-dose therapy/Hochdosistherapie
MRI/MRT	Magnetic resonance imaging/Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexate/Methotrexat
OS	Overall survival/Gesamtüberleben
PCNS-NHL	Primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma/ Primäres Non-Hodgkin-Lymphom des zentralen Nervensystems
PCNSL/PZNSL	Primary central nervous system lymphoma/Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems
PD	Progressive disease/Progressive Erkrankung
PFS	Progression-free survival/Progressionsfreies Überleben
PR	Partial remission/Partielle Remission
SD	Stable disease/Stabile Erkrankung

IV. Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Primäre ZNS Non-Hodgkin Lymphome.....	1
1.2. Diagnostik des PZNSL.....	2
1.3. Histopathologie und Molekularpathologie	5
1.4. Prinzipien der Therapie des PZNSL.....	6
1.5. Ziele der Arbeit.....	10
2. Publierte Originalarbeit.....	11
3. Diskussion und Schlussfolgerungen	12
3.1. Stellenwert der konventionellen Therapie	12
3.2. Stellenwert der Hochdosistherapie	15
3.3. Stellenwert der Radiotherapie.....	18
3.4. Einschränkungen der Studie.....	19
3.5. Kurzzusammenfassung	19
3.6. Ausblicke	21
4. Literatur- und Quellenverzeichnis	22

1. Einleitung

1.1. Primäre Non-Hodgkin-Lymphome des zentralen Nervensystems

Primäre Non-Hodgkin-Lymphome des zentralen Nervensystems (PZNSL) gehören zu den aggressiven extranodalen Lymphomen. Nur aggressive Lymphome mit einem Befall des Hirnparenchyms, des Rückenmarks, der Leptomeningen oder des Auges ohne Nachweis einer systemischen Ausbreitung gehören zu dieser seltenen Lymphomentität. In der Regel handelt es sich um diffus großzellige B-Zell Lymphome (DLBCL). Die Inzidenz beträgt circa 0,7 pro 100 000 und diese Lymphome stellen nur circa 4 % der primären Hirntumoren dar (2, 3). Das PZNSL wird häufiger bei Männern diagnostiziert und das mediane Patientenalter beträgt circa 67 Jahre (4).

Patienten mit einer angeborenen oder sekundären Immundefizienz sind besonders durch die Entwicklung eines PZNSL gefährdet. Dieser Zusammenhang konnte in den 80er- und 90er-Jahren mit dem Ausbruch der HIV-Epidemie beobachtet werden. Seit der Einführung einer effektiven antiviralen Therapie konnte ein Rückgang der Inzidenz in dem von HIV-Infektion betroffenen Patientenkollektiv dokumentiert werden (5).

Das PZNSL ist eine prinzipiell heilbare Erkrankung. Junge Patienten ohne relevante Komorbiditäten haben durch eine moderne Therapie die höchsten Chancen auf eine dauerhafte Remission. Bei Patienten, welche keine lymphomspezifische Therapie erhalten können, führt die Erkrankung rasch zum Tode. In der immunkompetenten Population beträgt das 5-Jahres-Überleben trotzdem nur 30 %. Im HIV-infizierten Patientenkollektiv beträgt das 5-Jahres-Überleben lediglich 19 % (6).

Neue Therapieansätze und eine Optimierung der bisher angewandten Therapieprinzipien im Rahmen von randomisierten Studien sind bei dieser potentiell heilbaren Erkrankung deshalb dringend notwendig.

1.2. Diagnostik des PZNSL

Die meisten Patienten stellen sich mit unspezifischen Krankheitssymptomen, wie Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit, vor. Mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung entwickeln Patienten komplexere Beschwerden, von fokalneurologischen Defiziten und epileptischen Anfällen bis hin zu neuropsychiatrischen und kognitiven Störungen. Die Art der Symptome hängt von der Lokalisation des Tumors ab. Ein Teil der Patienten weist Symptome einer Radikulopathie auf, welche auf einen leptomeningealen Befall zurückzuführen sind (7).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt die bildgebende diagnostische Methode der Wahl dar. Für den cerebralen Lymphombefall ist eine starke und homogene Kontrastmittelaufnahme charakteristisch. In der T1-Wichtung weisen die PZNSL eine Iso- bis Hypointensität auf und in der T2-Wichtung zeigt sich eine starke Diffusionsrestriktion (8). Der periventrikuläre und supratentorielle Raum stellt die häufigste Lokalisation des PZNSL dar (9). Dieses Muster lässt es aber nicht sicher zu, cerebrale Lymphome differentialdiagnostisch von anderen malignen ZNS-Tumoren oder ZNS-Infektionen abzugrenzen, sodass immer eine histologische Sicherung angestrebt werden muss. Der typische MRT-Befund beim Vorliegen eines PZNSL ist in Abb.1 dargestellt.

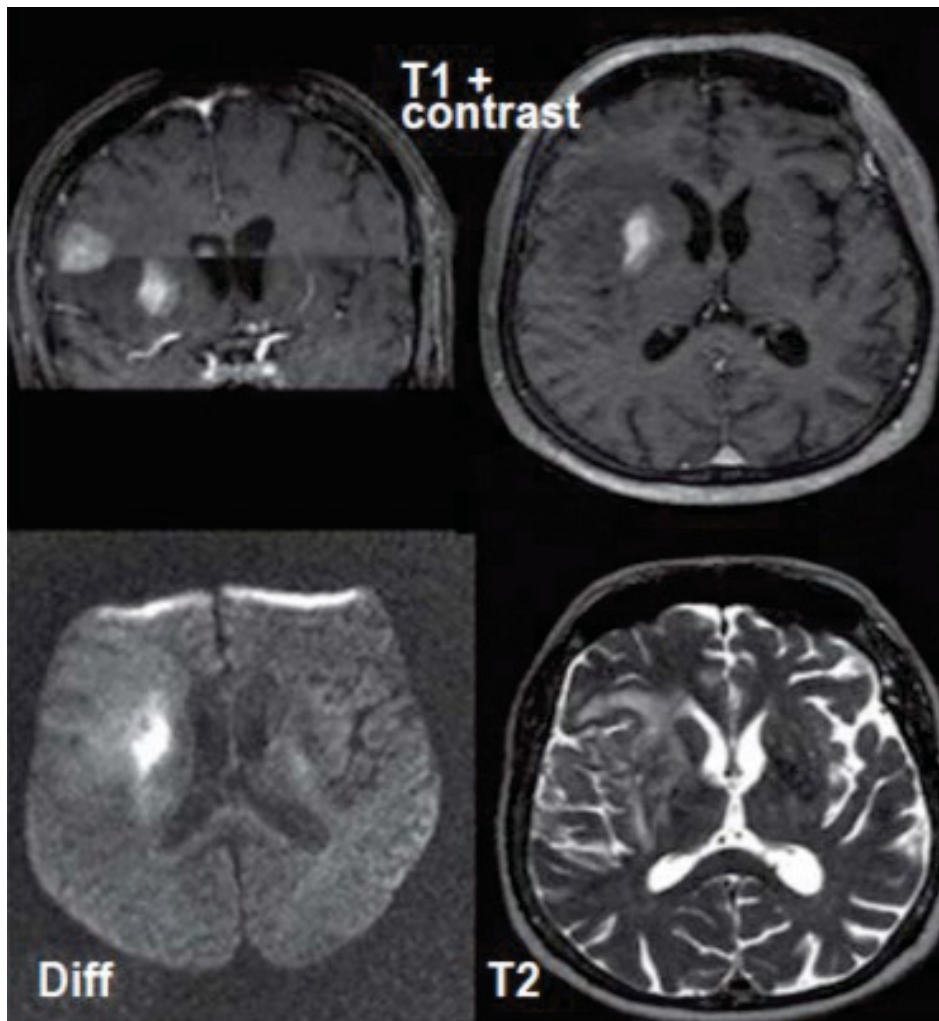


Abb. 1: **Kraniale Magnetresonanztomographie einer Patientin mit primärem ZNS-Lymphom (12).** T1+contrast: T1-gewichtete Sequenz mit Kontrastmittel; T2: T2-gewichtete Sequenz; Diff: diffusions-gewichtete Sequenz.

Sollte die MRT den Verdacht auf das Vorliegen eines PZNSL liefern, ist eine histologische Sicherung erforderlich. Diese erfolgt am häufigsten durch eine stereotaktische Biopsie. Sollte sich der Nachweis eines PZNSL auch histologisch bestätigen, ist der Ausschluss eines peripheren Lymphoms mittels Computertomographie des Halses, Thorax und Abdomens obligat. Eine augenärztliche Vorstellung mit Untersuchung des Augenhintergrundes und eine Lumbalpunktion mit zytologischer und immunzytologischer Liquoruntersuchung gehören ebenso zur Ausbreitungsdiagnostik. Eine Knochenmarkpunktion sollte bei Vorliegen einer Knochenmarkinsuffizienz zum Ausschluss einer Knochenmarkbeteiligung durchgeführt werden. Vor Beginn einer Immuntherapie sollten eine HIV-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Infektion

ausgeschlossen werden. Vor Einleitung einer Chemotherapie müssen weiterhin zwingend die Herz-, Lungen-, Nieren- und Leberfunktion evaluiert werden.

Da das Alter und der Allgemeinzustand (Performance-Status) signifikant die Prognose der Patienten mit PZNSL bestimmen, müssen vor Einleitung beide Faktoren in dem Entscheidungsprozess über die geeignete Therapie berücksichtigt werden (10). Zudem wurden erhöhte Laktatdehydrogenase-Werte, eine hohe Proteinkonzentration im Liquor und ein Lymphombefall der tiefen ZNS-Strukturen als prognostisch relevant identifiziert (11). Mithilfe dieser Parameter kann anhand des IELSG (International Extranodal Lymphoma Study Group)-Scores die Prognose abgeschätzt werden. Wenn der Verdacht auf ein primäres Lymphom des ZNS besteht sind die in Abb.2 dargestellten Untersuchungen indiziert.

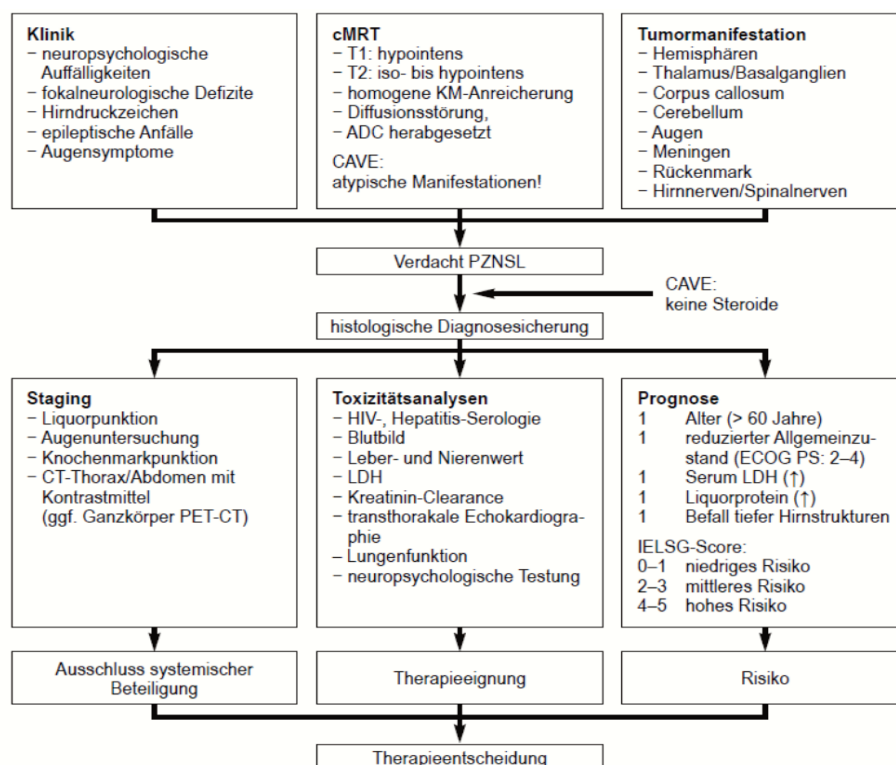


Abb. 2: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf ein primäres ZNS-Lymphom (12). PZNSL: primäres ZNS-Lymphom; ADC: apparent diffusion coefficient; cMRT: kraniale Magnetresonanztomographie; CT: Computertomographie; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; IELSG: International Extranodal Lymphoma Study Group; LDH: Laktatdehydrogenase; PET: Positronenemissionstomographie; T1: T1-gewichtete Sequenz; T2: T2-gewichtete Sequenz; ZNS: zentrales Nervensystem.

1.3. Histopathologie und Molekularpathologie

Die histologische Aufarbeitung des primären ZNS-Lymphoms ergibt in über 90 % der Fälle die Diagnose eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL). Eine Rarität ist der Nachweis eines primär cerebralen Burkitt-Lymphoms, eines niedrigmalignen B-Zell-Lymphoms oder eines T-Zell-Lymphoms (14). In der WHO-Klassifikation von 2016 wird das primäre DLBCL des ZNS als eine eigenständige Entität aufgeführt (15). DLBCL des ZNS kommen in der Lichtmikroskopie als große blastische Zellen mit pleomorphen Kernen und einem einzelnen Nukleolus oder multiplen Nukleoli zur Darstellung. Der typische mikroskopische Befund ist in Abb.3 dargestellt. In der immunhistochemischen Untersuchung weisen die Lymphomzellen eine Expression der klassischen B-Zell-Antigene CD19, CD20 und CD79a auf. Zudem findet sich in über 90 % der Fälle eine Expression von MUM1 und in 60 % der Fälle eine Expression von BCL-6. CD10 und BCL-2 werden hingegen nur in 10 % der Fälle exprimiert. Somit entspricht das immunhistochemische Profil demjenigen des ABC-Subtyps des DLBCL (16). Charakteristisch ist eine hohe Proliferationsrate (von bis zu 80 %), gemessen an der Expression von Ki-67 (17).

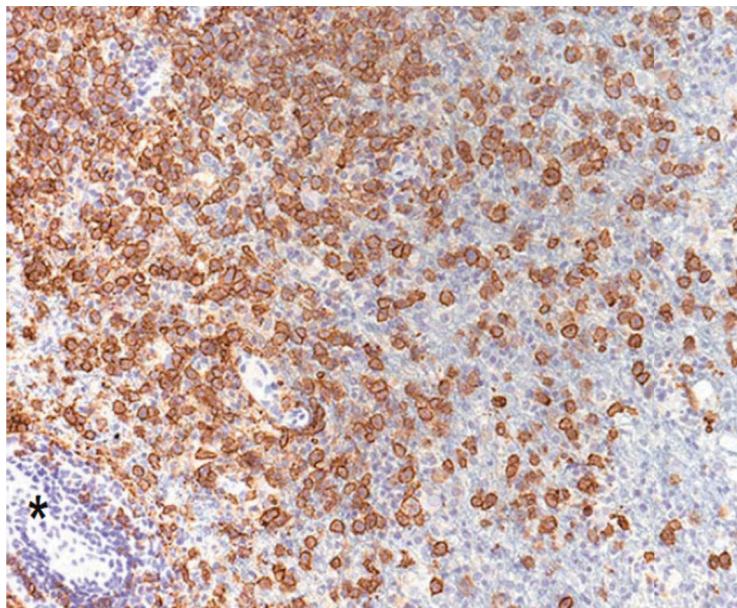


Abb. 3: Histologie des primären ZNS-Lymphoms. Anti-CD20-Immunhistochemie, Originalvergrößerung x 200 (12).

In den letzten Jahren wurden genomische Veränderungen identifiziert, welche eine Rolle in der Pathogenese der Entstehung des PZNSL spielen. Es konnte gezeigt werden, dass sich die genetische Signatur des PZNSL von derjenigen des nodalen DLBCL unterscheidet. Zu diesen für PZNSL spezifischen Veränderungen zählen biallelische Mutationen in den PRKCD- und TOX-Genen (18). Genetische Aberrationen, welche die Signalwege des B-Zell-Rezeptors und des NF- κ B-Transkriptionsfaktors betreffen, kommen im PZNSL besonders häufig vor. In über 75 % der Fälle konnten Veränderungen der für CD79B (B-Zell-Rezeptor und Bruton-Tyrosinkinase-Signalweg) und MYD88 (Toll-like-Rezeptor-Signalweg) kodierenden Gene gezeigt werden (19). Von Interesse sind auch die häufig vorkommenden genetischen Alterationen des Genlokus 9p24.1 auf Chromosom 9, welche zu einer erhöhten Expression von Programmed Death-Ligand 1 und 2 und somit zu einer immunologischen Evasion der Lymphomzellen führen (52). Die rasch fortschreitende molekulargenetische Charakterisierung des PZNSL bietet sowohl ein besseres Verständnis der Tumorphagenese als auch die Möglichkeit einer personalisierten zielgerichteten Therapie.

1.4. Prinzipien der Therapie des PZNSL

Zum Zeitpunkt dieser Arbeit gibt es keinen international anerkannten Standard für die Behandlung des PZNSL. Die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sieht bei jungen fitten Patienten (<66 Jahre) eine Induktionstherapie mit hochdosiertem Methotrexat (HD-MTX) und bei Ansprechen eine myeloablative Hochdosistherapie (HDT) mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) vor. Ältere Patienten ohne relevante Komorbiditäten werden mit nicht myeloablativer Konsolidierungstherapie behandelt. Ältere Patienten mit relevanten Komorbiditäten qualifizieren sich oft nur für eine Monochemotherapie oder eine palliative Ganzhirnbestrahlung (13). Eine rein symptomatische Therapie wird bei Patienten mit einem niedrigen Performance-Status und deutlich

eingeschränkter Organfunktion empfohlen. Sollte jedoch das PZNSL als Ursache für die akute Verschlechterung des Allgemeinzustandes als wahrscheinlich angesehen werden, empfiehlt sich dann die Durchführung einer intensiven Therapie unabhängig vom Performance-Status des Patienten.

In der Übersichtsarbeit von Baumgarten et al. (12) wurde das in Abb.4 geschilderte therapeutische Vorgehen bei Patienten mit Erstdiagnose eines PZNSL vorgeschlagen.

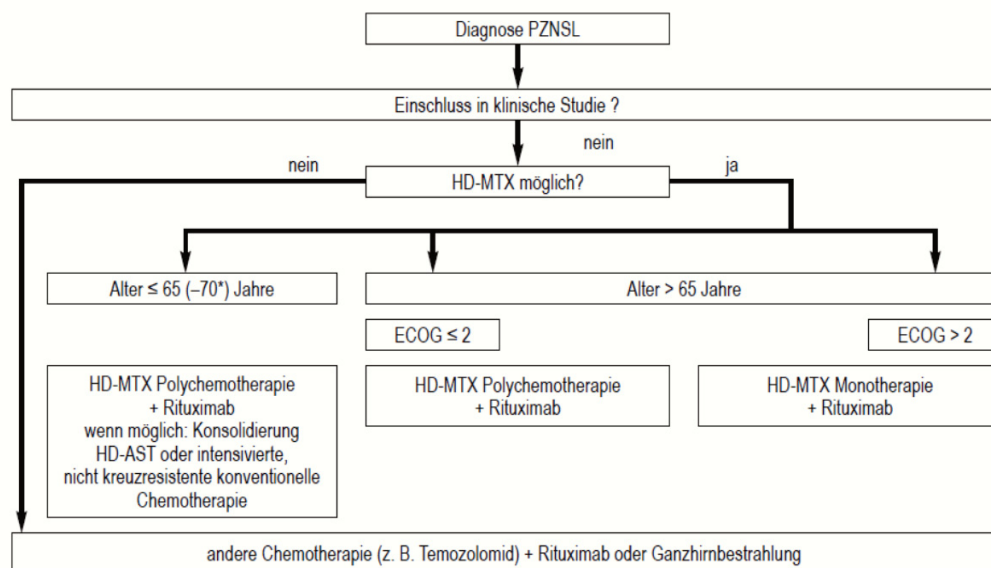


Abb. 4: **Therapeutischer Algorithmus bei histologisch gesichertem primärem ZNS-Lymphom (12).** PZNSL: primäres ZNS-Lymphom; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; HD-AST: Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation; HD-MTX: hochdosiertes Methotrexat.

Aufgrund der Seltenheit dieser Lymphomerkrankung ist die Studienlage sehr spärlich. Aktuelle Therapieempfehlungen wurden von einer kleinen Zahl von prospektiven und retrospektiven Studien abgeleitet. Grundsätzlich besteht die Primärtherapie aus zwei Säulen. Zuerst wird eine Induktionstherapie appliziert mit dem Ziel, eine Remission des Lymphoms zu erreichen. Um ein dauerhaftes Ansprechen zu erzielen, folgt eine Konsolidierungstherapie.

Seit inzwischen 50 Jahren stellt hochdosiertes MTX den Kern der Induktionstherapie dar. Um eine adäquate lymphomtoxische Konzentration im Liquor zu erreichen, ist eine periphere MTX-Gabe von mindestens 3 g/m²

erforderlich. Eine Monotherapie mit MTX führt zu Ansprechraten von bis zu 97 % und zu einem medianen Gesamtüberleben (OS) von etwa 37 Monaten (20–23). In der Regel treten Rezidive der Erkrankung auf. Die Hinzunahme von anderen liquorgängigen Substanzen zeigt eine weitere Verbesserung der Ansprechraten und Verlängerung des Überlebens. Zu den häufigsten zur Anwendung kommenden Kombinationspartnern gehören hochdosiertes Cytarabin, Thiotepa, Procarbazin und Vincristin. Die Kombination von hochdosiertem MTX und Cytarabin verbesserte nicht nur das Gesamtansprechen sondern auch das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu einer alleinigen MTX-Therapie (24). Die zusätzliche Intensivierung der Induktionstherapie wurde im Rahmen einer weiteren Phase-II-Studie untersucht. Die Kombination von hochdosiertem MTX, hochdosiertem Cytarabin, Thiotepa und Rituximab führte auch hier zu hohen Ansprechraten sowie einer Verlängerung nicht nur des PFS sondern auch des OS (25).

Um den Erfolg der Induktionstherapie dauerhaft zu erhalten, ist eine effektive Konsolidierungstherapie vonnöten. Die Kombination von MTX-basierter Polychemotherapie mit einer Ganzhirnbestrahlung mit 45 Gy führte im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie zu besserem PFS. Leider zeichnete sich eine sehr hohe Rate schwerer Neurotoxizität in bis zu 40 % der Patienten ab (39, 40). Der Verzicht auf die konsolidierende Ganzhirnbestrahlung hatte keinen Effekt auf das Gesamtüberleben (26). Eine niedrigere Bestrahlungsdosis wurde für drei Phase-II-Studien gewählt. Hier führte eine Induktionschemotherapie mit nachfolgender konsolidierender Radiotherapie mit 23.4–36 Gy zu hohen Überlebensraten mit relativ niedrigen neuropsychiatrischen Komplikationen (27–29). Da späte Neurotoxizität eine signifikante Morbiditätsursache vor allem in älteren Patienten darstellt und bis hin zur Entwicklung eines schweren dementiellen Syndroms führen kann, wurden neue strahlentherapiefreie Behandlungskonzepte untersucht (30).

Aufgrund der hohen Chemotherapiesensitivität von PZNSL und deren ungünstigen Lage hinter der hämatoenzephalitischen Barriere rückte die HDT mit ABSZT als eine effektive und bei jungen Patienten ohne Komorbiditäten sichere Konsolidierungstherapie in die erste Therapielinie. Durch die HDT

werden hohe Chemotherapiekonzentrationen im ZNS und Liquor erreicht. Die ABSZT ermöglicht eine schnelle Rekonvaleszenz der Hämatopoese. Während der Induktionstherapie werden periphere hämatopoetische Stammzellen apherisiert und hiernach kryokonserviert. Im Falle eines Ansprechens auf die Induktionstherapie erfolgt die HDT mit konsekutiver Rückgabe der hämatopoetischen Stammzellen. Zytostatika wie Thiotepa, Busulfan und Cyclophosphamid sind die am häufigsten verwendeten Substanzen in der Konditionierungstherapie vor der ABSZT.

Durch die HDT konnten hohe Ansprechraten mit stabilen Remissionen erreicht werden. In prospektiven Phase-II-Studien wurde über ein ähnliches 5-Jahres-Überleben von bis zu 74 % berichtet (31, 32). Im Vergleich zur Ganzhirnbestrahlung zeigte sich eine HDT mit ABSZT als eine bezüglich PFS und OS äquieffektive Alternative (33, 34). Die konsolidierende Ganzhirnbestrahlung war mit einem höheren Risiko für späte Neurotoxizität verbunden und wird somit erst in späteren Therapielinien oder bei Versagen der HDT durchgeführt.

Zum Einsatz kommt die Ganzhirnbestrahlung in der ersten Therapielinie bei Patienten, die für eine HDT nicht geeignet sind. Besonders in der Gruppe der älteren und komorbiden Patienten ist die Radiotherapie-induzierte Neurotoxizität am stärksten ausgeprägt und sollte deshalb vermieden werden. Alternative Therapieregime, welche auf einer HD-MTX-Therapie basieren, kommen hier zum Einsatz und haben sich als effektiv erwiesen. Zu den häufigsten Kombinationspartnern für MTX gehören Procarbazin, Temozolomid, Lomustin oder Cytarabin. Die nicht myeloablative Kombinationstherapie kann durchaus zu hohen Ansprechraten und stabilen Remissionen führen (35, 36). Eine Monotherapie mit HD-MTX ist auch bei älteren Patienten möglich und mit einer tolerablen Rate an Nebenwirkungen verbunden (23).

Die Hinzunahme des monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers Rituximab zur Standardchemotherapie hat die Therapie peripherer B-Zell Lymphome revolutioniert. Die Evidenz der Rituximab-Effektivität bei PZNSL ist nicht eindeutig. In einer Phase-II-Studie führte eine Immunchemotherapie mit

Rituximab, HD-MTX, Thiotepa und Cytarabin gegenüber einer Chemotherapie mit HD-MTX und Cytarabin zu höheren Ansprechraten und einer Verlängerung des OS (25). Demgegenüber führte die Erweiterung einer Chemotherapie mit Carmustin, Teniposid und MTX um Rituximab zu keiner signifikanten Verlängerung des PFS und OS (37). Die Rolle des Anti-CD20-Antikörpers in der Therapie des PZNSL bleibt deshalb weiterhin unklar.

Die begrenzte Studienlage und das Fehlen von randomisierten Studien haben es bisher verhindert, eine optimale Therapiestrategie für das PZNSL zu definieren. Wir haben im Rahmen unserer retrospektiven Analyse die Erfahrung mit der Therapie von Patienten mit PZNSL aufgegriffen und mit den bislang publizierten Daten verglichen.

1.5. Ziele der Arbeit

Das Hauptziel der Arbeit war eine Beurteilung der Wertigkeit der Hochdosischemotherapie mit ABSZT als Primärtherapie in der Behandlung von PZNSL. Hierzu wurden retrospektiv die Daten von Patienten mit PZNSL ausgewertet, welche entweder mit HDT oder mit konventioneller Immunchemotherapie behandelt wurden. Anschließend wurden die beiden Patientengruppen miteinander hinsichtlich der Ansprechrate, des erreichten PFS, des OS und der Therapie-assoziierten Mortalität verglichen. Das Studienprotokoll mit der Studiennummer 5079 wurde am 13.05.2015 von der Ethikkommission genehmigt.

So sollten prinzipiell zwei Fragen beantwortet werden:

- 1) Kann durch eine Hochdosischemotherapie mit ASZT im Vergleich zu einer konventionellen Chemoimmuntherapie ein längeres PFS und OS erreicht werden?
- 2) Unterscheidet sich die Rate an Therapie-assoziierten Mortalität zwischen den Gruppen (welches die Wahl der Therapie beeinflussen würde)?

2. Publierte Originalarbeit



First-line high-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in patients with primary central nervous system non-Hodgkin lymphomas—a single-centre experience in 61 patients

T. Brezina¹ · H. von Dewitz² · T. Schroeder³ · S. Ullrich⁴ · K. Nachtkamp³ · G. Reifenberger⁵ · B. Malzkorn⁵ · M. Sabel⁶ · R. Haas³ · G. Kobbe³

Received: 27 June 2021 / Accepted: 14 December 2021 / Published online: 4 January 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Primary central nervous system non-Hodgkin lymphomas (PCNS-NHLs) are extranodal B-cell lymphomas with poor prognosis. The role of high-dose therapy (HDT) followed by autologous blood stem cell transplantation (ASCT) as first-line therapy is still not clear. We retrospectively collected long-term follow up data of 61 consecutive patients with PCNS-NHL at the University Hospital Düsseldorf from January 2004 to December 2016. Thirty-six patients were treated with conventional chemoimmunotherapy (cCIT) only (CT-group). Seventeen patients received an induction cCIT followed by HDT and ASCT. In the CT-group, the overall response rate (ORR) was 61% (CR 47%, PR 14%), and there were 8% treatment-related deaths (TRD). Progression-free survival (PFS) was 31.8 months, and overall survival (OS) was 57.3 months. In the HDT-group, the ORR was 88% (59% CR, 29% PR), and there were 6% TRD. Median PFS and OS were not reached at 5 years. The 5-year PFS and OS were 64.7%. After a median follow up of 71 months, 10 patients (59%) were still alive in CR/PR following HDT and ASCT, one patient was treated for progressive disease (PD), and 7 had died (41%, 6 PD, 1 TRD). All patients achieving CR prior to HDT achieved durable CR. In the CT-group, 8 patients (22%) were alive in CR/PR after a median follow-up of 100 months. Twenty-eight patients died (78%, 24 PD, 2 TRD, 2 deaths in remission). In the univariate analysis, the HDT-group patients had significantly better PFS (not reached vs 31.8 months, $p=0.004$) and OS (not reached vs 57.3 months, $p=0.021$). The multivariate analysis showed HDT was not predictive for survival. Treatment with HDT + ASCT is feasible and offers the chance for long-term survival with low treatment-related mortality in younger patients. In this analysis, ORR, PFS and OS were better with HDT than with conventional cCIT alone. This result was not confirmed in the multivariate analysis, and further studies need to be done to examine the role of HDT in PCNSL.

Keywords Primary CNS lymphoma · High-dose chemotherapy · Hematopoietic stem cell transplantation · Methotrexate

Introduction

Primary central nervous system lymphomas (PCNSLs) are rare extranodal non-Hodgkin lymphomas occurring exclusively in the central nervous system. They represent approximately 2% of all primary central nervous tumours and approximately 1% of all extranodal lymphomas [1, 2]. The most common histological subtype is the diffuse large B-cell lymphoma, and rarely Burkitt, Hodgkin or T-cell lymphoma [2, 3]. PCNSL respond well to chemotherapy entering the central nervous system and to radiotherapy, but prognosis remains poor compared to their nodal counterparts. A standard treatment for this rare hematologic disease remains to be established. Historically, whole-brain radiotherapy (WBRT) was used to treat PCNSL. High response rates were achieved, yet overall survival (OS) rates remained low, as most patients suffered a relapse within a year

✉ T. Brezina
tomas.brezina@usz.ch

¹ Department of Oncology, University Hospital Zuerich, Zuerich, Switzerland

² Department of Internal Medicine A, Hospital Merheim, Cologne, Germany

³ Department of Haematology, Medical Faculty, University Hospital Duesseldorf, Heinrich Heine University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany

⁴ Life Science Center for Statistics, Duesseldorf, Germany

⁵ Department of Neuropathology, University Hospital Duesseldorf, Duesseldorf, Germany

⁶ Department of Neurosurgery, University Hospital Duesseldorf, Duesseldorf, Germany

after WBRT [4–6]. In addition, side effects of radiotherapy are substantial. In need of a more effective therapy, methotrexate (MTX) was incorporated into the upfront therapy regimen. With single-agent MTX, overall response rates (ORRs) of 52–97% with stable and durable remissions have been achieved [7–11]. The combination of high-dose MTX with WBRT has proven to be more effective with a 5-year OS as high as 37% and median OS of 33 months [11, 12]. Escalation of the induction therapy to the combination of MTX with other cytotoxic agents prior to a consolidation radiation therapy has been shown to have an additional positive impact on the disease control, further improving the OS to 37–60 months [13–17]. Due to a high incidence of neurotoxicity after a combination of radiotherapy and high-dose MTX, radiotherapy is generally not recommended as a primary treatment. Omitting radiotherapy from the upfront regimen has had no negative impact on OS [7, 18].

Based on studies on peripheral lymphomas, the anti-CD20 antibody, rituximab, has been added to the upfront therapy of PCNSL. In an ongoing phase 3 study, the addition of rituximab and thiotepa to MTX and cytarabine was associated with a significantly longer OS and PFS [19]. In contrast to these findings, another prospective study did not show a clear benefit of rituximab added to the front-line therapy [20]. Due to a high efficacy in peripheral lymphomas, rituximab is generally added to an MTX-based induction chemotherapy in patients with PCNSL.

Over the years, different consolidating strategies have been investigated. High-dose therapy (HDT) with autologous blood stem cell transplantation (ASCT) has been broadly accepted as an effective therapy to consolidate the response achieved by induction therapy. In two phase 2 studies, an ORR of 90% with a median PFS over 74 months were achieved with the combination of induction chemotherapy and HDT with ASCT [21, 22]. In another multicentre phase 2 study, HDT with ASCT without WBRT was shown to induce high rates of disease control in young patients with PCNSL. The overall response rate was 91%, the median OS was 104 months, and there were no treatment-related deaths [23]. The treatment-related mortality reported in phase 2 studies on HDT with ASCT varied between 0 and 12% [22, 24, 25]. Recent phase 2 studies directly compared consolidation therapy with HDT and ASCT with WBRT. Both studies have shown HDT and WBRT to be an effective consolidation in patients with PCNSL. With both strategies, similar PFS and OS rates could be achieved. Consistent with historic studies, the negative impact on cognitive functions was higher in the WBRT group [24, 26]. These studies showed that consolidation HDT and ASCT is a very effective approach with tolerable toxicity in young patients. The efficacy of a consolidation strategy with high-dose chemotherapy and ASCT versus a non-meloablative consolidation with conventional chemotherapy is currently being tested in several randomized trials (NCT01511562, NCT02531841).

The main objective of this retrospective study was the assessment of “real-world” response to either conventional

Table 1 Patient characteristics at diagnosis

	HDT group	CT group
Male	13 of 17 (76%)	20 of 36 (56%)
Age > 60 years	6 of 17 (35%)	28 of 36 (78%)
ECOG 0–1	12 of 16 (75%)	23 of 33 (70%)
LDH elevation	3 of 15 (20%)	8 of 33 (24%)
IPI score 0–2	11 of 15 (75%)	20 of 33 (61%)
MSKCC score 0–2	13 of 15 (87%)	23 of 33 (70%)
Multiple Lesions (> 1)	7 of 17 (41%)	20 of 35 (57%)
Diagnosis by:		
- biopsy	17 of 17 (100%)	21 of 35 (60%)
- partial resection	0 of 17 (0%)	7 of 35 (20%)
- complete resection	0 of 17 (0%)	7 of 35 (20%)
Histologic subtype		
- diffuse large B-cell lymphoma	17 of 17 (100%)	34 of 35 (97%)
- anaplastic B-cell lymphoma	0 of 17 (0%)	1 of 35 (3%)
CD-20 positivity	13 of 13 (100%)	24 of 33 (73%)
Radiotherapy	0 of 17 (0%)	2 of 36 (6%)

therapy or to HDT with ASCT and their impact on the PFS and OS among patients treated at the Department of Hematology, Oncology and clinical Immunology of the University Hospital Duesseldorf.

Methods

Study design

This is a retrospective, single-centre, registry-based analysis covered by a positive vote of the ethics committee of the Heinrich Heine University Duesseldorf. Patients were eligible for inclusion if they were aged 18 or older with newly diagnosed PCNSL. The diagnosis was suggested through magnetic resonance imaging, and definitive diagnosis of PCNSL was made by a histopathological examination of a tumour specimen obtained through a stereotactic biopsy or a tumour resection. At the initial diagnosis, all patients underwent staging with computed tomography of the chest, abdomen and pelvis. All patients with involvement outside the central nervous system at the time of diagnosis were excluded from this study. Data on patients' characteristics, treatment and outcome were retrospectively collected from patients' charts and the hospital information system.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to summarize patient characteristics. Primary endpoints were overall survival, defined as the time from the start of therapy to death from any cause,

Fig. 1 PFS and OS comparing both groups

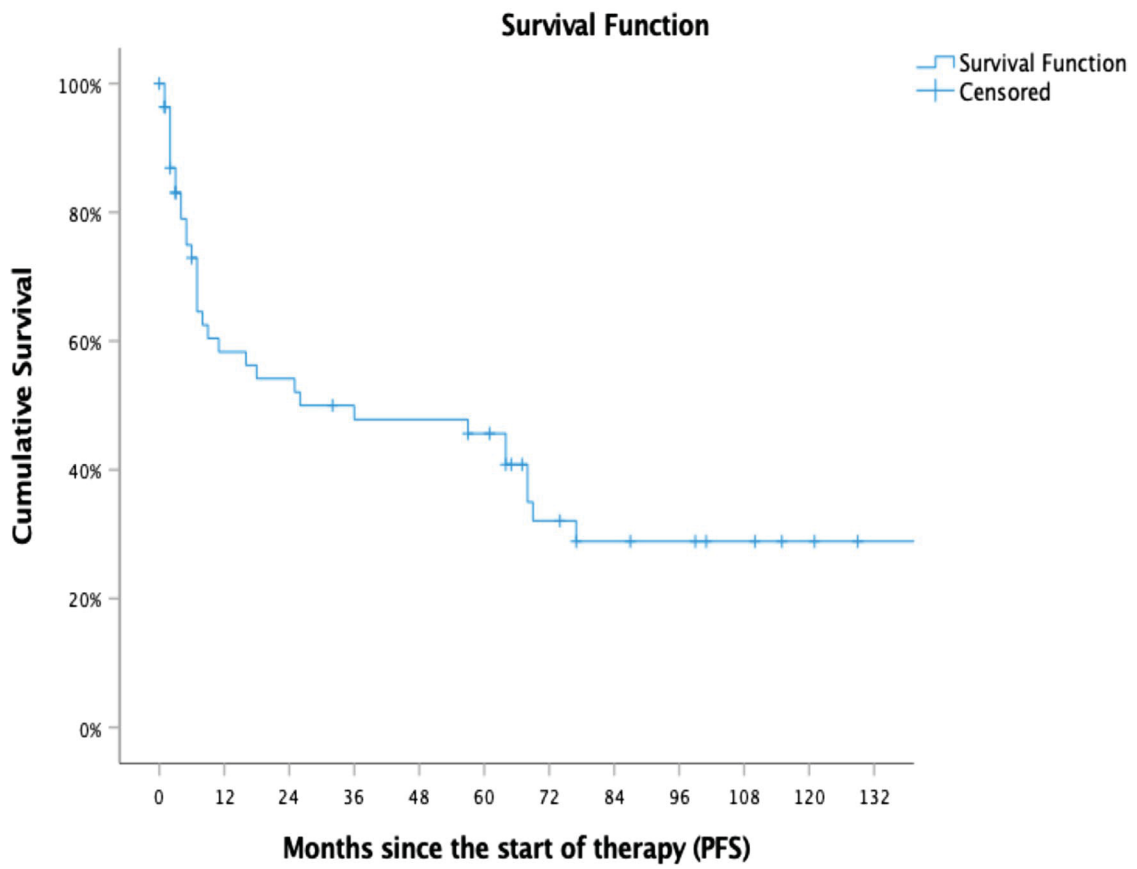
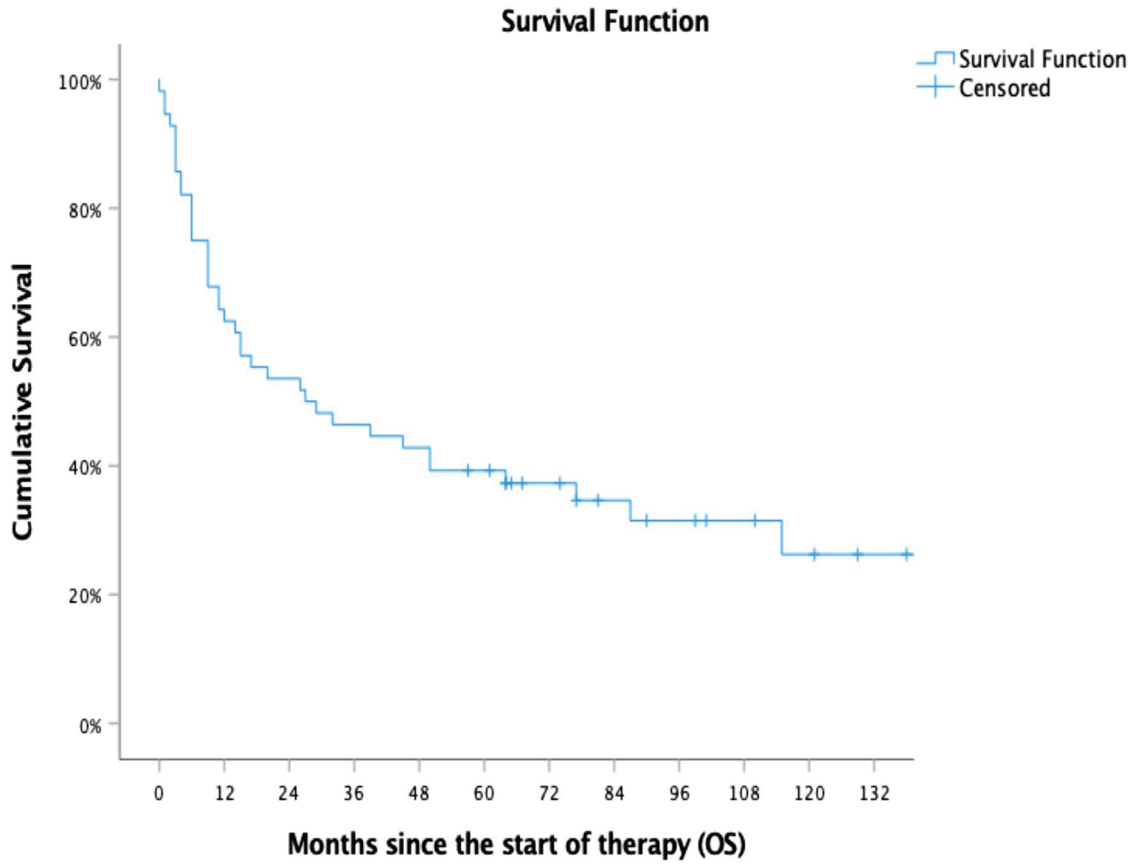


Table 2 Conditioning regimens in high-dose therapy group

Conditioning regimen	n (%)
Rituximab/BCNU/thiotepa	7 (41%)
BCNU/thiotepa	7 (41%)
Rituximab/BCNU/etoposide/cytarabine/melphalan	2 (12%)
BCNU/etoposide/cytarabine/melphalan	1 (6%)

as well as progression-free survival, defined as the time from the start of therapy to disease relapse or progression or death. Secondary endpoints were ORR, defined as the proportion of patients who achieved a partial or complete response to therapy, and treatment-related mortality (TRM), defined as death in a direct relation to treatment and in the absence of prior relapse or progression. The Kaplan–Meier methodology and log-rank test were used to examine OS and PFS according to patients' characteristics. Cox's regression model was used to determine the clinical predictors for OS and PFS. The factors examined were the first-line therapy (HDT and cCIT), age, international prognostic score, the use of radiotherapy and the use of rituximab. Median follow-up of all surviving patients was 85.5 months (range 57–196) at February 2021.

Results

We collected data of 61 patients with PCNS-NHL who were diagnosed and treated at the University Hospital Düsseldorf between January 2004 and December 2016. The cohort consisted of sixty-one patients with a median age of 64 years (range 29–80). Fifty-nine per cent of the patients were male.

Table 3 Chemotherapy regimens in conventional chemotherapy group

Chemotherapy in CT arm	n (%)
Methotrexate	11 (31%)
Rituximab/methotrexate	17 (47%)
Rituximab/methotrexate/cytarabine	3 (8%)
Rituximab/methotrexate/procarbazine/vincristine	2 (6%)
Rituximab/ifosfamid	1 (3%)
Rituximab/methotrexate/ifosfamid	1 (3%)
Rituximab/cytarabine	1 (3%)

Table 4 Multivariate analysis for factors affecting progression-free and overall survival

Factor	PFS			OS		
	HR	95% CI	<i>p</i> -value	HR	95% CI	<i>p</i> -value
First line therapy	0.51	0.15–1.65	0.260	0.43	0.13–1.35	0.148
Age	1.44	0.16–13.32	0.748	1.44	0.16–13.15	0.748
IPI Score	1.57	0.87–2.83	0.136	1.29	0.74–2.25	0.374
Radiotherapy	0.80	0.29–2.18	0.658	0.92	0.34–2.52	0.874
Rituximab	0.50	0.21–1.19	0.118	0.79	0.34–1.84	0.589

Fig. 2 PFS and OS of the whole cohort

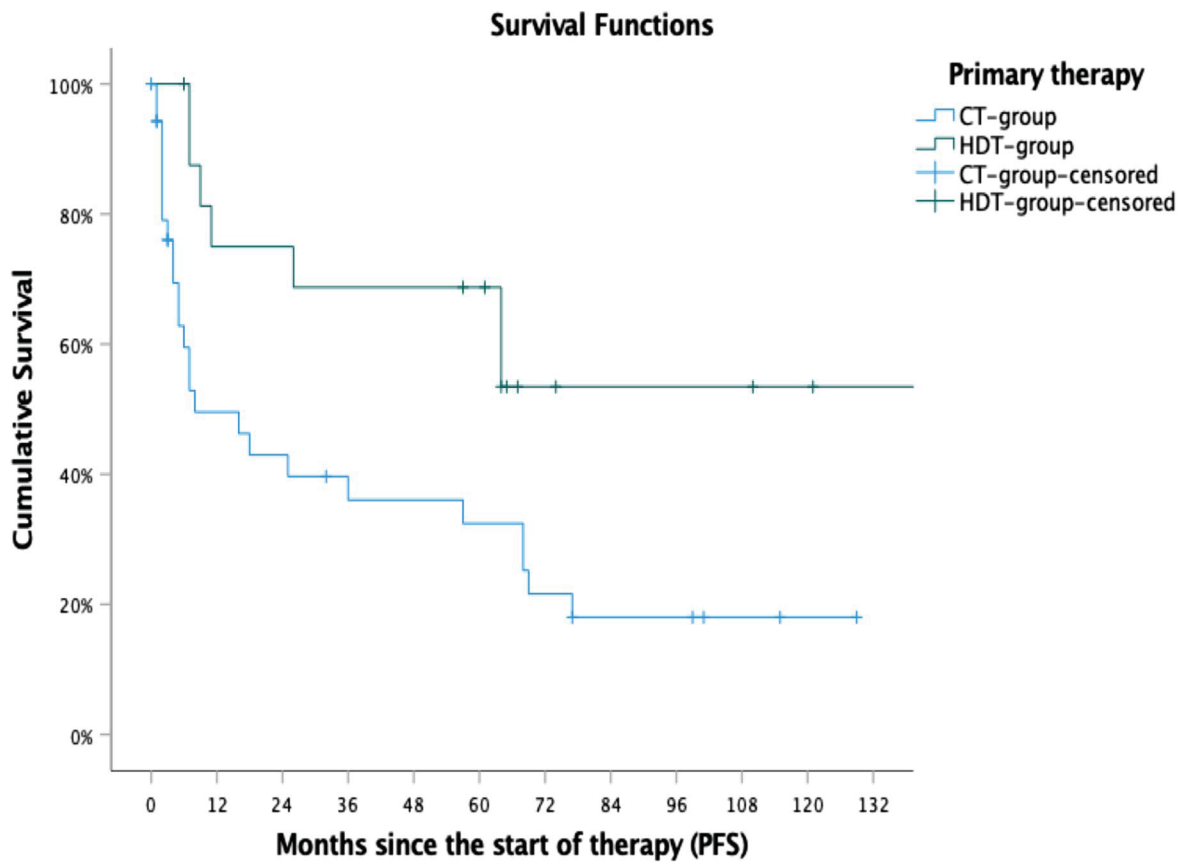
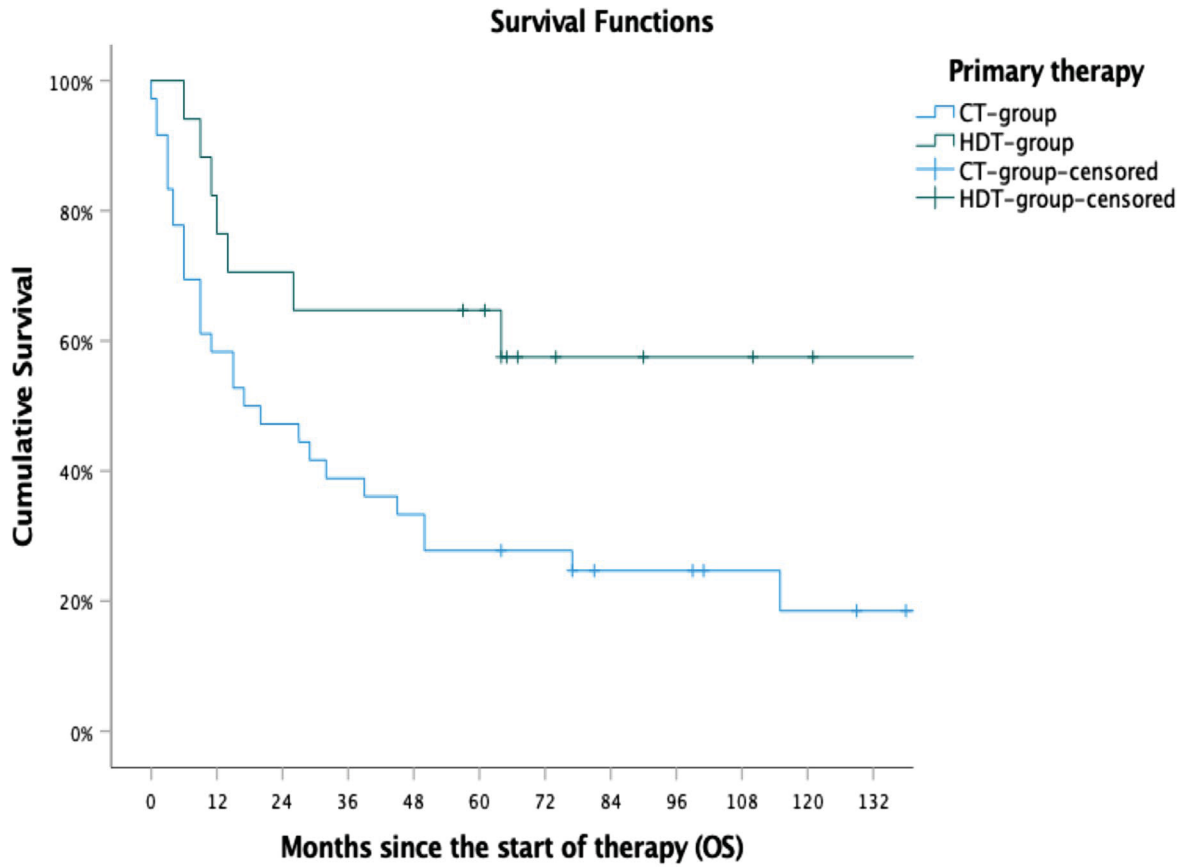
Patients in the high-dose therapy (HDT) group were younger when compared to patients in the conventional therapy (CT) group (54.6 years vs. 66.5 years, $p < 0.001$). Patients' characteristics are summarized in Table 1.

In the CT-group, 36 patients were treated with conventional chemo-immunotherapy (cCIT). Two patients in this group received consolidating whole brain radiotherapy. In the HDT-group, 17 patients received induction chemo-immunotherapy followed by HDT with ASCT. Three patients were treated solely with radiotherapy, and five patients received best supportive care only. Patients that received only radiotherapy or best supportive care were not included in further analyses (Fig. 1).

High-dose chemotherapy group

Induction chemo-immunotherapy followed by consolidation therapy consisting of HDT and ASCT was performed in 17 patients. The induction therapy preceding HDT consisted mainly of rituximab and high-dose MTX (median 3 cycles; range 2–6 cycles), high-dose cytarabine and thiotepa (median 2 cycles; range 1–4 cycles). All patients achieved an objective response after induction therapy: five patients (29%) achieved complete remission (CR) and 12 patients (71%) achieved partial remission (PR). The conditioning regimen consisted of BCNU and thiotepa, with or without rituximab in 14 patients (82%). Three patients (18%) received BCNU, etoposide, cytarabine and melphalan, with or without rituximab as a conditioning regimen. The details on HDT with ASCT are shown in Table 2.

With a median follow-up of 71 months (range 57–147), the ORR in the HDT group was 88%, and there was 1 treatment-related death due to sepsis (6%). Seven patients died of progressive disease after HDT (41%). Median PFS and OS at 5 years after diagnosis were not reached in the HDT group. Estimated 5-year PFS was 64.7% (95% CI, 46–91%), and estimated 5-year OS was 64.7% (95% CI, 42–87%: Fig. 2). After HDT with ASCT, 10 patients (59%) were alive at the last recorded follow-up. Nine patients (53%) were in CR or PR and one patient was treated with radiotherapy due to progressive disease. Seven patients had died (41%, 6 progressive disease, 1 treatment related death). All patients that



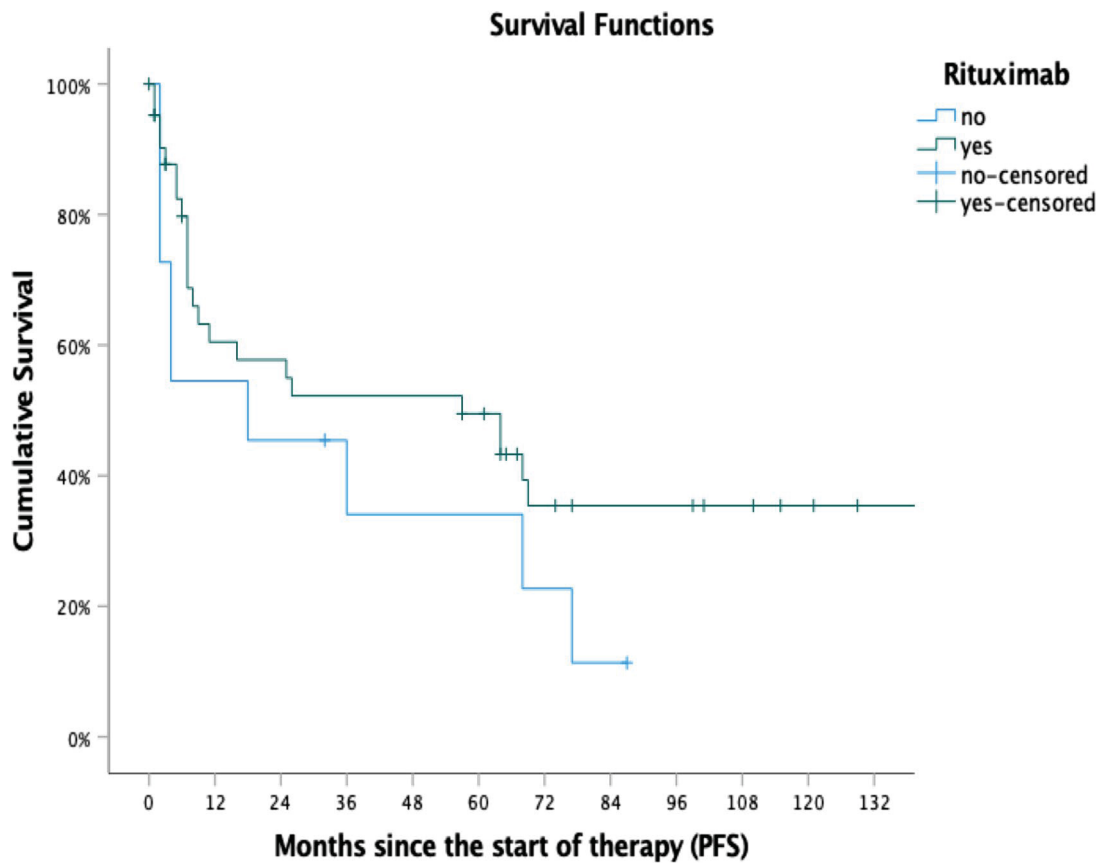
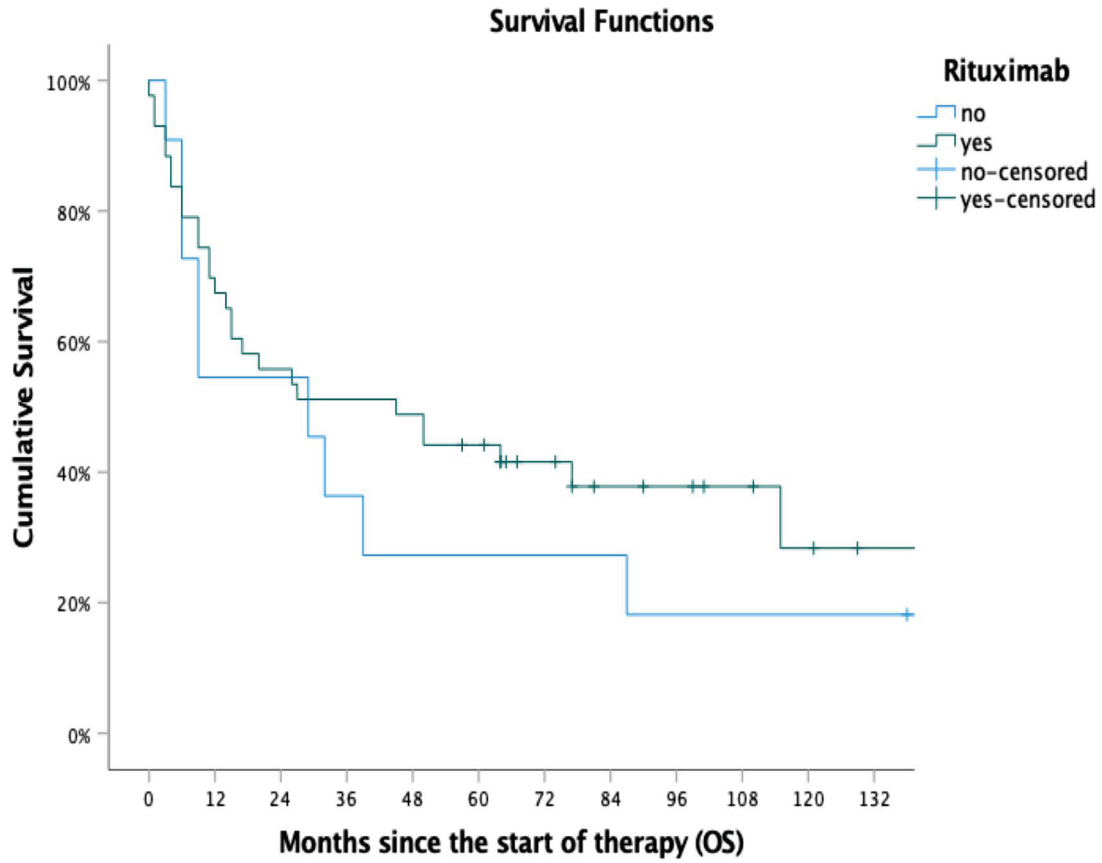


Fig. 3 Progression-free survival and overall survival in patients treated with or without rituximab

achieved CR prior to HDT remained in CR at the last documented follow-up.

Conventional chemotherapy group

Thirty-six patients were treated with conventional chemotherapy. Therapy regimens varied in this cohort. Twenty-eight patients (78%) received single-agent MTX with or without rituximab. A median of 3 cycles (range 2–8) of high-dose MTX was administered. Eight patients (22%) received other regimens listed in Table 3. Two patients received consolidating radiotherapy.

The ORR in the CT group was 61%. Seventeen patients (47%) achieved CR, and five patients (14%) achieved PR. Two patients (6%) had treatment-related deaths (due to sepsis). PFS was 31.8 months, and OS was 57.3 months, with a median follow-up in surviving patients of 100 months (range 64–196). The survival curves are shown in Fig. 2. In the CT-group, eight patients (22%) were alive at the last documented follow-up. Only 3 patients (8%) in the CT-group achieved a durable CR. Five patients (14%) suffered from progressive disease. Of those, 2 underwent salvage HDT with ASCT, two received a salvage radiotherapy, and one received salvage chemoimmunotherapy. Twenty-four patients treated with conventional chemotherapy (67%) died of disease progression, two patients died in remission of unrelated causes (6%), and there were two treatment-related deaths (6%, due to sepsis).

Outcome

For the whole patient cohort, PFS was 48.1 months and OS was 76.1 months (Fig. 1). Compared to the CT group, PFS was significantly longer in the HDT group (not reached vs 32.7 months, $p=0.004$). The OS was also found to differ significantly between the HDT group and the CT group (not reached vs 57.3 months, $p=0.021$). Patients in the HDT group were younger when compared to patients in the CT group (54.6 years vs 66.5 years, $p<0.001$). The survival curves for both groups are shown in Fig. 2. The addition of rituximab to conventional chemotherapy did not have an impact on PFS or OS in either group as shown in Fig. 3. When age, the use of rituximab, the use of radiotherapy, the international prognostic score and the use of HDT were included in a multivariate model, HDT was not an independent predictive parameter for PFS ($p=0.260$; HR 0.51; 95% CI 0.15–1.65) and OS ($p=0.148$; HR 0.43; CI 0.13–1.35). Although the use of HDT did not reach a statistical significance in the multivariate analysis, the hazard ratios of 0.43 and 0.51 for OS and PFS, respectively, suggest a favourable

outcome of the HDT group in comparison with the cCIT group. The results of the multivariate analysis are shown in Table 4.

Discussion

Treatment of patients with PCNSL remains a challenge. The best standard treatment for PCNSL has not yet been established. Due to the low incidence of PCNSL, the evidence for effective induction and consolidation therapy is limited. Only a few phase II trials have shown benefit from HDT. As most of the trials included only a small number of patients, the role, feasibility and efficacy of upfront HDT with ASCT still remain uncertain.

WBRT has been shown to be an effective consolidation therapy, but is generally omitted from first-line therapy, due to high rates of neurotoxicity. HDT with ASCT may be an alternative to consolidating irradiation. In young patients, HDT has become a standard upfront therapy, although clear evidence in favour of HDT over consolidation with standard chemotherapy is missing.

In our study, induction therapy, consisting of cCIT, led to CR in 29% and an ORR of 100% among patients in the HDT group. High-dose therapy further improved the CR rate to 59%. Interestingly, all patients that achieved CR prior to HDT had a better outcome than those achieving CR after the HDT. This suggests the importance of an effective induction therapy prior to proceeding to a definitive consolidation therapy. The majority of our patients received a BCNU and thiotepa-based HDT. This conditioning regimen proved to be more effective than other regimens commonly used in peripheral lymphomas.

In recent years, randomised trials and retrospective studies have evaluated the role of HDT. In one prospective study, HDT was applied after induction therapy with HD-MTX. The addition of cytarabine and thiotepa as a mobilisation chemotherapy to the induction regimen led to a high ORR of 80% prior to HDT with thiotepa and carmustin. The 5-year OS in this study was 70% and the median OS as high as 104 months [23]. Another phase II study showed similar effectivity of MTX-based induction therapy and thiotepa and carmustin-based HDT as the 5-year OS was 79% [22]. The addition of cyclophosphamide to the HDT therapy with carmustin and thiotepa and intensification of the MTX-based induction treatment with procarbazine and vincristine was associated with an improvement of the CR rate to nearly 66% and ORR to 97%. After HDT, the CR rate rose to 77%, and the 2-year OS was 81% [25]. In another phase 2 trial, patients received an induction therapy consisting of high-dose MTX, high-dose cytarabine and thiotepa. The induction therapy was followed by a BCNU and thiotepa-based HDT. The treatment with HDT

led to a further improvement of the ORR (62% prior to HDT and 84% after HDT). The 3-year OS was 77% in the group that underwent HDT with ASCT [27]. These values correlate well with our results, which showed high ORR and survival rates in the HDT-group.

In our retrospective study, most of the patients in the CT group received single-agent MTX. After a median of 3 cycles, which were mostly combined with rituximab, the ORR was 62%. These results are consistent with previously published studies that examined the role of MTX in the treatment of PCNSL. Single-agent MTX achieved an ORR ranging from 52 to 97%. PFS from 7 to 13 months and OS from 37 to 54 months were reported [7–10]. The addition of rituximab to a chemotherapy backbone did not lead to a significant improvement in PFS and OS [20, 28]. In the CT cohort of our study, we observed similar findings (PFS was 32.7 months and OS was 57.3 months). Moreover, the addition of rituximab to the conventional chemotherapy or induction therapy prior to HDT had no effect on the PFS and OS. Furthermore, there was relatively low TRM in both groups (8% in the CT group, 6% in the HDT group), comparable to the TRM reported in previous studies [22, 24, 25].

The findings of our retrospective analysis of patients with PCNSL treated at our institution show in the univariate analysis a benefit of consolidation HDT with ASCT in eligible patients compared to standard chemotherapy. Patients in our study that received HDT achieved significant longer PFS and OS which is consistent with previously published studies. OS was longer in the HDT-group despite the fact that many patients in the CT-group with progression or relapse proceeded to an effective salvage therapy. In the multivariate analysis, the effect of primary HDT on the OS and PFS did not reach statistical significance. The hazard ratio for PFS and OS yet indicate a tendency for a better outcome with a first-line HDT as opposed to a primary cCIT.

Our study has a number of limitations that could have had an impact on the results reported. First, it is a retrospective study with a limited number of patients included. Second, the patients' characteristics in both cohorts were very heterogeneous, and patients in the HDT group were significantly younger when compared to the CT group. Third, the induction and consolidation therapy lacked standardization.

In conclusion, intensive cCIT induction followed by HDT with ASCT is an effective therapy achieving high cure rates with low treatment-related mortality in selected patients with PCNS-NHL. Further randomized comparative studies are needed to define the role of HDT and ASCT in the treatment for PCNS-NHL.

Author contribution T. Brezina wrote the first draft of the manuscript. All the authors edited the manuscript and approved the final version.

Data availability The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Code availability The final DOI will be cited in the manuscript.

Declarations

Ethics approval The study was entirely based on register data and was approved by the ethical committee of Heinrich Heine University Dueseldorf.

Consent to participate Not applicable.

Consent for publication Not applicable.

Competing interests The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol.* 2020;22(12 Suppl 2):iv1-iv96. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200>
- Giannini C, Dogan A, Salomão DR (2014) CNS lymphoma: a practical diagnostic approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 73(6):478–494. <https://doi.org/10.1097/NEN.0000000000000076>
- Camilleri-Broët S, Martin A, Moreau A, Angonin R, Hénin D, Gontier MF, Rousselet MC, Caulet-Maugendre S, Cuillière P, Lefrancq T, Mokhtari K, Morcos M, Broët P, Kujas M, Hauw JJ, Desablens B, Raphaël M. Primary central nervous system lymphomas in 72 immunocompetent patients: pathologic findings and clinical correlations. *Groupe Ouest Est d'étude des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS).* *Am J Clin Pathol.* 1998;110(5):607–12. <https://doi.org/10.1093/ajcp/110.5.607>
- Nelson DF, Martz KL, Bonner H, Nelson JS, Newall J, Kerman HD, Thomson JW, Murray KJ (1992) Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23(1):9–17. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90538s](https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90538s)
- Shibamoto Y, Ogino H, Hasegawa M, Suzuki K, Nishio M, Fujii T, Kato E, Ishihara S, Sougawa M, Kenjo M, Kawamura T, Hayabuchi N (2005) Results of radiation monotherapy for primary central nervous system lymphoma in the 1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62(3):809–813. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.12.043>

6. Milgrom SA, Yahalom J (2015) The role of radiation therapy in the management of primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma* 56(5):1197–1204. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.961014>
7. Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, Röth A, Hertenstein B, von Toll T, Hundsberger T, Mergenthaler HG, Leithäuser M, Birnbaum T, Fischer L, Jahnke K, Herrlinger U, Plasswilm L, Nägele T, Pietsch T, Bamberg M, Weller M (2010) High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 11(11):1036–1047. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70229-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70229-1)
8. Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossman SA, Alavi J, New P, Hochberg F, Priet R (2003) Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96–07. *J Clin Oncol* 21(6):1044–1049. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.03.036>
9. Gerstner ER, Carson KA, Grossman SA, Batchelor TT (2008) Long-term outcome in PCNSL patients treated with high-dose methotrexate and deferred radiation. *Neurology* 70(5):401–402. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000300671.37279.0e>
10. Zhu JJ, Gerstner ER, Engler DA, Mrugala MM, Nugent W, Nierenberg K, Hochberg FH, Betensky RA, Batchelor TT (2009) High-dose methotrexate for elderly patients with primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 11(2):211–215. <https://doi.org/10.1215/15228517-2008-067>
11. O'Brien P, Roos D, Pratt G, Liew K, Barton M, Poulsen M, Olver I, Trotter G (2000) Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 18(3):519–526. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.3.519>
12. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, Calderoni A, Tirelli U, Pivnik A, Aondio GM, Ferrarese F, Gomez H, Ponzoni M, Borisch B, Berger F, Chassagne C, Iuzzolino P, Carbone A, Weis J, Pedrinis E, Motta T, Jouvet A, Barbui T, Cavalli F, Blay JY (2002) A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 58(10):1513–1520. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.10.1513>
13. DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT, Kher U (1992) Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 10(4):635–643. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.4.635>
14. Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H, Van't Veer M, Hansen M, Soubeyran P, Taphoorn M, Thomas J, Van den Bent M, Fickers M, Van Imhoff G, Rozewicz C, Teodorovic I, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4483–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.03.108>
15. Ferreri AJ, Reni M, Dell'Oro S, Ciceri F, Bernardi M, Camba L, Ponzoni M, Terreni MR, Tomirotti M, Spina M, Villa E (2001) Combined treatment with high-dose methotrexate, vincristine and procarbazine, without intrathecal chemotherapy, followed by consolidation radiotherapy for primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Oncology* 60(2):134–140. <https://doi.org/10.1159/000055310>
16. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, Cabras MG, Fabbri A, Corazzelli G, Ilariucci F, Rossi G, Soffietti R, Stelitano C, Vallisa D, Zaja F, Zoppegno L, Aondio GM, Avvisati G, Balzarotti M, Brandes AA, Fajardo J, Gomez H, Guarini A, Pinotti G, Rigacci L, Uhlmann C, Picozzi P, Vezzulli P, Ponzoni M, Zucca E, Caligaris-Cappio F, Cavalli F; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009;374(9700):1512–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61416-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61416-1)
17. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ; Radiation Therapy Oncology Group Study 93–10. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93–10. *J Clin Oncol* 2002;20(24):4643–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.11.013>
18. Korfel A, Thiel E, Martus P, Möhle R, Griesinger F, Rauch M, Röth A, Hertenstein B, Fischer T, Hundsberger T, Mergenthaler HG, Junghanß C, Birnbaum T, Fischer L, Jahnke K, Herrlinger U, Roth P, Bamberg M, Pietsch T, Weller M (2015) Randomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma. *Neurology* 84(12):1242–1248. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001395>
19. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, Torri V, Fox CP, Rosée PL, Schorb E, Ambrosetti A, Roth A, Hemmaway C, Ferrari A, Linton KM, Rudà R, Binder M, Pukrop T, Balzarotti M, Fabbri A, Johnson P, Gørløv JS, Hess G, Panse J, Pisani F, Tucci A, Stilgenbauer S, Hertenstein B, Keller U, Krause SW, Levis A, Schmoll HJ, Cavalli F, Finke J, Reni M, Zucca E, Illerhaus G; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiopeta, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2016;3(5):e217–27. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)00036-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)00036-3)
20. Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, Minnema MC, Seute T, Durian M, Cull G, Schouten HC, Stevens WBC, Zijlstra JM, Baars JW, Nijland M, Mason KD, Beeker A, van den Bent MJ, Beijert M, Gonzales M, de Jong D, Doorduijn JK (2019) Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 20(2):216–228. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30747-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30747-2)
21. Illerhaus G, Kasenda B, Ihorst G, Egerer G, Lamprecht M, Keller U, Wolf HH, Hirt C, Stilgenbauer S, Binder M, Hau P, Edinger M, Frickhofen N, Bentz M, Möhle R, Röth A, Pfreundschuh M, von Baumgarten L, Deckert M, Hader C, Fricker H, Valk E, Schorb E, Fritsch K, Finke J (2016) High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 3(8):e388–e397. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30050-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30050-3)
22. Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, Guttenberger R, Ostertag C, Derigs G, Frickhofen N, Feuerhake F, Volk B, Finke J (2006) High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 24(24):3865–3870. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.2117>
23. Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, Finke J, Illerhaus G (2015) Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma—a long-term follow-up study. *Ann Oncol* 26(3):608–611. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv002>
24. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, La Rosée P, Binder M, Fabbri A, Torri V, Minacapelli E, Falautano M, Ilariucci F, Ambrosetti A, Roth A, Hemmaway C, Johnson P, Linton KM, Pukrop T, Sønderskov Gørløv J, Balzarotti M, Hess G, Keller U, Stilgenbauer S, Panse J, Tucci A, Orsucci L, Pisani F, Levis A, Krause SW, Schmoll HJ, Hertenstein B, Rummel M, Smith J, Pfreundschuh M, Cabras G, Angrilli F, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, Finke J, Reni M, Cavalli F, Zucca E, Illerhaus G; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG).

- Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemioimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(11):e510–e523. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30174-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30174-6).
25. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, Moskowitz CH, Matasar MJ, Kaley TJ, Gavrilovic IT, Nolan C, Pentsova E, Grommes CC, Panageas KS, Baser RE, Faivre G, Abrey LE, Sauter CS (2015) R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood* 125(9):1403–1410. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-604561>. Epub 2015 Jan 7
 26. Houillier C, Taillandier L, Dureau S, Lamy T, Laadhari M, Chinot O, Moluçon-Chabrot C, Soubeyran P, Gressin R, Choquet S, Damaj G, Thyss A, Abraham J, Delwail V, Gyan E, Sanhes L, Cornillon J, Garidi R, Delmer A, Tanguy ML, Al Jijakli A, Morel P, Bourquard P, Moles MP, Chauchet A, Gastinne T, Constans JM, Langer A, Martin A, Moisson P, Lacomblez L, Martin-Duverneuil N, Delgadillo D, Turbiez I, Feuvret L, Cassoux N, Touitou V, Ricard D, Hoang-Xuan K, Soussain C; Intergroupe GOELAMS–ANOCEF and the LOC Network for CNS Lymphoma. Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma in patients 60 years of age and younger: results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(10):823–833. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00306>
 27. Illerhaus G, Müller F, Feuerhake F, Schäfer AO, Ostertag C, Finke J (2008) High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica* 93(1):147–148. <https://doi.org/10.3324/haematol.11771>
 28. Kansara R, Shenkier TN, Connors JM, Sehn LH, Savage KJ, Gerrie AS, Villa D (2015) Rituximab with high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma. *Am J Hematol* 90(12):1149–1154. <https://doi.org/10.1002/ajh.24204>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3. Diskussion und Schlussfolgerungen

3.1. Stellenwert der konventionellen Therapie

Die Therapie des PZNSL hat sich in den letzten Jahren kontinuierlich weiterentwickelt. Die Strahlentherapie rückt aufgrund der Sorge vor später Neurotoxizität in die Rezidivtherapie. Neue, zielgerichtete Therapieansätze stellen vor allem in der Rezidivtherapie vielversprechende Möglichkeiten dar, diese aggressive Erkrankung zu bewältigen (53–56). Das hochdosierte MTX bleibt weiterhin die effektivste Therapie in der ersten Therapielinie. In den meisten Studien wurde eine MTX-Dosis von über 3 g/m² gewählt, um eine ausreichende Konzentration im ZNS zu erreichen. Eine optimale Dosis und Zahl an Therapiezyklen wurde bisher nicht definiert. In Phase-II-Studien konnten durch die Monotherapie mit HD-MTX hohe Ansprechraten zwischen 74 % und 97 %, ein medianes PFS zwischen 7 und 13 Monaten und ein OS zwischen 37 und 55 Monaten erzielt werden (21–23). Im Vergleich zu der historisch angewandten Ganzhirnbestrahlung stellte die Einführung von MTX in die Erstlinientherapie einen Durchbruch für Patienten mit PZNSL dar. Die Kombination aus HD-MTX und konsolidierender Ganzhirnbestrahlung erwies sich als besser als eine alleinige Radiotherapie, mit einer Steigerung der Ansprechraten und einer Verlängerung des PFS und OS (37, 38).

Die Erweiterung der Lymphomtherapie um weitere liquorgängige Substanzen führte in mehreren Phase-II-Studien zur weiteren Verbesserung der Überlebensraten. Hochdosierte Cytarabin erwies sich als ein potenter Kombinationspartner für hochdosierte MTX (39). Das 2-Jahres-OS konnte durch die Kombinationstherapie von 29 % auf 45 % gesteigert werden. In einer weiteren randomisierten Phase-II-Studie erreichte die Kombinationschemotherapie mit MTX und Cytarabin eine Steigerung der 3-Jahres-Überlebensrate von 32 % auf 46 % (24). Diese Ergebnisse förderten die

Entstehung von komplexeren Therapieprotokollen und eine Inkorporation weiterer Substanzen in die Erstlinientherapie. Eine weitere Phase-II-Studie verglich die Wirksamkeit einer Induktionstherapie mit MTX, Cytarabin, Thiotepa und Rituximab (MATRIX) mit derjenigen einer Induktionstherapie mit MTX und Cytarabin. Das Ansprechen auf das sogenannte Matrix-Protokoll betrug 65 % im Vergleich zu 40 % auf die Kombination mit MTX und Cytarabin. Das 2-Jahres-OS konnte durch die Vierfach-Kombination von 42 % auf 69 % erhöht werden (25). Eine weitere randomisierte Phase-II-Studie verglich eine Chemotherapiekombination mit MTX und Temozolomid mit einer vierfachen Chemotherapie mit MTX, Vincristin, Cytarabin und Procarbazin. Besonders war, dass in jener Studie nur Patienten über 60 Jahre eingeschlossen werden konnten. Die vierfache Chemotherapie wies keine erhöhte Toxizität gegenüber der Doublette auf und führte zu einem signifikant verlängerten OS von 31 Monaten (50). Eine multizentrische Phase-II-Studie erprobte die Wertigkeit einer nicht myeloablativen Chemotherapie. Fitte Patienten aller Altersgruppen wurden mit einer Kombination aus MTX, Temozolomid und Rituximab induziert. Patienten mit einer kompletten Remission (CR) wurden mit Etoposid und Cytarabin konsolidiert. In der gesamten Kohorte konnte ein 4-Jahres-OS von 65 % verzeichnet werden. Auch ältere Patienten profitierten in gleichem Maße von dieser Konsolidierungstherapie (51).

Durch die Hinzunahme des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab zur Standardchemotherapie konnte ein substantieller Erfolg der Therapie peripherer B-Zell-Lymphome verzeichnet werden. Die relative Größe des Antikörpers stellt in Bezug auf die Lage der PZNSL hinter der hämatoenzephalitischen Barriere ein Problem dar und die Effektivität der Immuntherapie bleibt weiterhin unklar. In zwei retrospektiven Analysen war die Hinzunahme von Rituximab mit einer besseren Ansprechrate und verlängertem Überleben vergesellschaftet (48, 49). Prospektive Studien lieferten keine eindeutigen Resultate. Eine Erweiterung der Chemotherapie mit Carmustin, Teniposid und MTX um Rituximab führte in einer Phase-III-Studie zu keiner signifikanten Verlängerung des PFS und OS. Auch die Ansprechrate in beiden Armen war identisch (37). In einer weiteren dreiarmligen Phase-II-Studie führte die Hinzunahme von Rituximab zu HD-MTX und Cytarabin jedoch zu höheren

Ansprechraten (51 % vs. 40 %) und es zeigte sich ein Trend zum besseren PFS und OS. Ein eindeutiger Überlebensvorteil zeichnete sich nur in dem mit Rituximab, HD-MTX, Thiotepa und Cytarabin behandelten Studienarm ab (25). Eine Supportivtherapie mit der prophylaktischen Gabe von Antibiotika und Virostatika, die primärprophylaktische Gabe von Granulozyten-stimulierenden Faktoren und die Anwendung von Breitbandantibiotika im Falle von Chemotherapie-assoziierten Infektionen führte zur Senkung der Therapie-assoziierten Mortalität (41). Die Therapie-assoziierte Mortalität stellt vor allem bei älteren Patienten ein signifikantes Problem dar. In unserer Studie wies die mit der konventionellen Chemotherapie behandelte Gruppe eine Therapie-assoziierte Mortalität von 8 % auf. Eine ähnliche Mortalität (von 0 % bis 9 % reichend) wurde auch in prospektiven Studien beobachtet (22, 24, 25).

In unserer retrospektiven Analyse zeichnete sich eine im Vergleich zu den oben aufgeführten Daten vergleichbare Ansprechrate von 62 % auf die konventionelle Chemotherapie ab. Soweit vergleichbar, sind auch die im Rahmen unserer Studie erhobenen Daten zum PFS und OS kongruent mit den historischen Studienergebnissen. Ein signifikanter Effekt der Immuntherapie mit Rituximab auf das PFS und OS konnte in keiner der beiden Gruppen beobachtet werden. Aufgrund der Heterogenität der Therapieregime in unserer retrospektiven Analyse können aber keine definitiven Rückschlüsse auf die Wirksamkeit des Antikörpers gezogen werden.

Der Stellenwert einer Konsolidierung mit cCIT gegenüber Konsolidierung mit HDT wird aktuell im Rahmen von Phase-II- und Phase-III-Studien untersucht. Die konsolidierende HDT wird mit einer Immunchemotherapie nach dem R-DeVIC-Protokoll (47) oder mit Rituximab, Etoposid und Cytarabin verglichen (NCT01511562).

3.2. Stellenwert der Hochdosistherapie

Die Rolle der HDT mit ASZT bleibt weiterhin unklar. Ein Vorteil für die HDT in der ersten Therapielinie konnte bisher nur im Rahmen von Phase-II-Studien gezeigt werden. Die Voraussetzung für die Durchführung einer HDT mit ASZT sind eine ausreichende Fitness des Patienten und erhaltene Organfunktionen. Aufgrund dessen ist die HDT in den meisten Zentren vor allem bei jüngeren Patienten die Erstlinientherapie der Wahl. Das Fehlen von randomisierten Studien erschwert aber die Verteidigung der Rolle der HDT in der Therapie des PZNSL. Die Wertigkeit der HDT sollte deshalb gegenüber einer konsolidierenden konventionellen Chemo- Immuntherapie untersucht werden.

Im Rahmen der Rezidivtherapie peripherer B-Zell-Lymphome verwendete Protokolle nach dem BEAM-Schema (Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan) zeigten in der Therapie des PZNSL niedrigere Überlebensraten als neuere Therapieprotokolle mit Thiotepa und Carmustin (42, 43). Die Ergebnisse widerspiegeln am ehesten die niedrigere ZNS-Penetranz der einzelnen Substanzen im BEAM Protokoll. Demgegenüber zeigte die in die HDT inkorporierte alkylierende Substanz Thiotepa eine vielversprechende Wirksamkeit. Die HDT mit Thiotepa und Carmustin nach einer Induktionstherapie mit HD-MTX und Mobilisierungstherapie mit Cytarabin und Thiotepa führte zu einer hohen 5-Jahres-Überlebensrate von 70 % und zu einem medianen Überleben von 104 Monaten (31). Eine ähnliche Effektivität der HDT mit Carmustin und Thiotepa, mit einem 5-Jahres-OS von 79 %, wurde in einer weiteren prospektiven Phase-II-Studie berichtet (32). Die Erweiterung der HDT um Cyclophosphamid sowie die Erweiterung der Induktionstherapie mit HD-MTX um Procarbazin und Vincristin zeigte in einer weiteren Phase-II-Studie ähnliche Ergebnisse, mit einem 2-Jahres-OS von 81 %. Die nach der Transplantation durchgeführte neurokognitive Testung zeigte stabile kognitive Funktionen ohne Hinweis auf eine schwere HDT-assoziierte Neurotoxizität (44). Die Wichtigkeit des Ansprechens auf die Induktionstherapie wurde in einer weiteren Phase-II-Studie hervorgehoben. Es

konnte gezeigt werden, dass die Überlebensrate mit dem Ansprechen korreliert. Diejenigen Patienten, die eine CR vor der HDT erreicht hatten, zeigten ein 5-Jahres-OS von 89 %, also höher als das OS von 77 % jener Patienten, welche nur mit einer partiellen Remission auf die Induktionstherapie angesprochen hatten (44).

Die in den Phase-II-Studien mit HDT berichtete Therapie-assoziierte Mortalität bewegte sich zwischen 3 % und 12 % (31, 32, 43–45). Vor allem ältere und komorbide Patienten sind besonders gefährdet. Daher wurde in den meisten Studien ein Alter von über 65 Jahren als ein Ausschlusskriterium gewählt. Die Wertigkeit der HDT bei älteren Patienten wurde im Rahmen einer retrospektiven Studie untersucht (46). Die Analyse lieferte ermutigende Ergebnisse mit einem 2-Jahres-OS von 71 % und einem medianen OS von 122 Monaten. Die HDT-assoziierte Mortalität lag bei 4 % und war somit vergleichbar mit der früher berichteten Mortalität bei jüngeren Patienten.

Die Ganzhirnbestrahlung stellt zwar eine effektive konsolidierende Therapie dar, ist jedoch mit einer hohen neurologischen Morbidität vergesellschaftet. Die HDT mit ASZT zeigte sich in vielen Studien gleichwertig, was das Ansprechen und Überleben angeht, und war nicht durch eine erhöhte Neurotoxizität kompromittiert. Die HDT mit Thiotepa, Busulfan und Cyclophosphamid führte im Vergleich zu einer konsolidierenden Ganzhirnbestrahlung mit 40 Gy zu einem 4-Jahres-Überleben von 64 % im Radiotherapiearm und 66 % im HDT-Arm (33). Eine weitere randomisierte Phase-II-Studie verglich die Ganzhirnbestrahlung mit 36 Gy mit der konsolidierenden HDT mit Carmustin und Thiotepa. Das 2-Jahres-OS unterschied sich in der statistischen Analyse zwischen den beiden Therapiearmen nicht (82 % vs. 77 %). Diese Überlebensraten konnten unabhängig vom Alter (18–59 Jahre, 60–64 Jahre und 65–70 Jahre) beobachtet werden. Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten bezüglich neurokognitiver Störungen zeigten eine signifikante Störung der Neurokognition nach der Ganzhirnbestrahlung. Demgegenüber führte die HDT zu keiner schweren Neurotoxizität (34).

Die Rate der Therapie-assoziierten Mortalität variierte zwischen 3 % und 11 % bei Patienten nach einer HDT und war am häufigsten infektiologischen Komplikationen zuzuschreiben (33, 34). Im Vergleich zu einer konsolidierenden Ganzhirnbestrahlung führte die HDT jedoch zu einer signifikanten Verbesserung der kognitiven Funktionen. Die Konsolidierung mit 40 Gy führte bei mehr als 50 % der Patienten zu einer Verschlechterung der kortikalen Funktionen, insbesondere der Konzentration (33). Diese Ergebnisse unterstützen die bezüglich Spättoxizität überlegene Rolle der HDT bei therapienaiven Patienten mit PZNSL. Weitere komparative randomisierte Studien zur Optimierung der beiden Formen der konsolidierenden Therapie sind zwingend notwendig.

In unserer retrospektiven Analyse führte die Induktionstherapie mit HD-MTX, Cytarabin und Thiotepa zu einem Gesamtansprechen von 100 % und einer CR-Rate von 29 %. Nach der HDT konnte eine CR-Rate von 59 % erreicht werden. Beim letzten Follow-up waren alle 5 Patienten, welche vor der HDT eine CR erreicht hatten, am Leben. Dass die Tiefe des Ansprechens vor der HDT mit dem Überleben korreliert, konnte in einer weiteren Phase-II-Studie beobachtet werden (44). In der univariaten Analyse konnten wir zeigen, dass die HDT bezüglich ihrer Effektivität der CT überlegen ist. Das nach der HDT dokumentierte PFS und OS war konsistent mit den im Rahmen von prospektiven Studien erhobenen Überlebensdaten. Wenn das Alter, die Gabe von Rituximab, die konsolidierende Radiotherapie und der IPI-Score im Rahmen der multivariaten Analyse berücksichtigt wurden, war die HDT kein unabhängiger prädiktiver Parameter für PFS und OS. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass wir vor allem jüngere Patienten mit einer HDT behandelten, also eine Vorab- Selektion durchführten. Obwohl die Konsolidierung mit der HDT zu keinem klaren statistischen Vorteil führte, suggerierte die im Rahmen der multivariaten Analyse erhobene Hazard-Ratio einen positiven Einfluss der HDT auf das Überleben. Des Weiteren unterschied sich die Therapie-assoziierte Mortalität in unserem HDT-Patientenkollektiv nicht von publizierten Komplikationsraten. Trotz der Einschränkungen unserer retrospektiven Analyse unterstützen unsere Ergebnisse die Unentbehrlichkeit der HDT mit ASZT in der Primärtherapie von Patienten mit PZNSL.

3.3. Stellenwert der Radiotherapie

Die Radiotherapie ist eine hocheffektive Therapiemodalität in der Behandlung des PZNSL. Aufgrund des diffusen oder multifokalen Wachstums der cerebralen Lymphome kommt bei dieser Indikation eine Ganzhirnbestrahlung zum Einsatz. Aufgrund des raschen Ansprechens galt die Monotherapie mit Ganzhirnbestrahlung bis zur Einführung der HD-MTX-Therapie als Therapiestandard für das PZNSL. Die alleinige Radiotherapie führte zwar zu hohen Ansprechraten, aber die Krankheitskontrolle blieb nicht lange erhalten und die meisten Patienten rezidierten innerhalb von einem Jahr (4, 5).

Die Kombination von Chemotherapie und Radiotherapie erwies sich der alleinigen Radiotherapie als überlegen. Eine Induktionschemotherapie mit HD-MTX mit konsekutiver konsolidierender Ganzhirnbestrahlung mit mindestens 36 Gy zeigte eine Erhöhung des 2-Jahres-OS auf 73 %. Jedoch wurde bei bis zu 40 % der Patienten von einer sehr hohen Rate an später Neurotoxizität berichtet (39). Eine konsolidierende Radiotherapie mit 45 Gy nach einer Induktionstherapie mit HD-MTX und Vincristin resultierte in einem medianen OS von 37 Monaten und einem 2-Jahres-OS von 64 %. Eine späte schwere Neurotoxizität wurde bei 15 % der Patienten beschrieben (40). Im Rahmen einer Phase-II-Studie wurde bei Erreichen einer CR nach der Induktionschemotherapie eine Dosis von 23,4 Gy appliziert. Im Falle eines Versagens der Induktionstherapie wurde eine höhere Dosis von 45 Gy appliziert. Das 5-Jahres-OS im 23,4-Gy-Arm lag bei 80 %. Keiner der mit 23,4 Gy behandelten Patienten entwickelte eine hochgradige kognitive Störung (27). Eine randomisierte Phase-III-Studie untersuchte die Nicht-Unterlegenheit der Chemotherapie versus Chemotherapie und Radiotherapie (20). Das OS in beiden Armen unterschied sich nicht, aber die prädefinierte Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde formal nicht erreicht. Aufgrund der signifikant niedrigeren Rate von hochgradiger Neurotoxizität ist laut den Autoren jedoch das radiotherapiefreie Regime zu favorisieren.

Die niedrige Zahl der in unserem Zentrum mit alleiniger Ganzhirnbestrahlung behandelten Patienten lässt keine validen Rückschlüsse bezüglich der Wertigkeit der Radiotherapie ziehen. Trotzdem kann erwähnt werden, dass keiner der mit alleiniger Ganzhirnbestrahlung behandelten Patienten nach 5 Jahren am Leben war.

3.4. Einschränkungen der Studie

Die Auswertung der Patientendaten wurde retrospektiv durchgeführt. Die Ergebnisse unserer Analyse wurden durch die begrenzte Zahl der analysierten Patienten beeinflusst. Zudem zeigten sich erhebliche Unterschiede in den Patientencharakteristika zwischen den beiden Therapiegruppen. Die Zahl der Patienten in der konventionellen CT-Gruppe war doppelt so hoch wie die in der HDT-Gruppe. Vor allem der signifikante Altersunterschied dürfte sich in den Überlebensraten widerspiegeln. Des Weiteren fehlte eine Standardisierung der applizierten Chemotherapie. Insbesondere in der konventionellen CT-Gruppe wurden zwischen 2 und 8 MTX-Zyklen appliziert (41). In der HDT-Gruppe dagegen war die Zusammensetzung der Induktionstherapie und Konsolidierungstherapie in den meisten Fällen einheitlich.

3.5. Kurzzusammenfassung

PZNSL sind aggressive Lymphome, deren Ausbreitung nur auf das Hirnparenchym oder den Liquor beschränkt ist. Sie gehören zu den seltenen extranodalen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. Das 5-Jahres-Überleben bei dieser potentiell heilbaren Erkrankung beträgt trotzdem nur 30 %. Trotz der hohen Chemotherapiesensitivität der PZNSL stellt deren Lage hinter der hämatoenzephalitischen Barriere eine therapeutische Herausforderung dar. Die Induktionstherapie mit HD-MTX mit anschließender konsolidierender HDT

und ASZT kommt vor allem bei jungen fitten Patienten zum Einsatz. Ältere Patienten profitieren von einer nicht myeloablativen Konsolidierungschemotherapie.

Im Rahmen unserer retrospektiven Analyse versuchten wir die Wertigkeit der HDT mit ASZT zu klären. Wir verglichen die Ansprechraten, Überlebensdaten und Komplikationen nach einer HDT mit denjenigen nach einer konventionellen Chemotherapie. Wir konnten zeigen, dass die HDT mit ASZT zu höheren Ansprechraten führte. In der univariaten Analyse waren PFS und OS in der HDT-Gruppe signifikant länger als in der cCIT-Gruppe. Diese Signifikanz konnte in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden, obwohl rein numerisch ein Vorteil für die HDT gezeigt werden konnte. Die Therapieassoziierte Mortalität in beiden Gruppen war vergleichbar. Die retrospektive Auswertung zeigte, dass eine HDT mit anschließender ABSZT eine effektive Erstlinientherapie für PZNSL darstellt. Auch die Prognose bei älteren Patienten ließ sich mit der konventionellen Therapie positiv beeinflussen und war mit historischen Studienergebnissen vergleichbar.

Die Ergebnisse dieser Arbeit tragen zu den bisher zur Wertigkeit der HDT publizierten Studienresultaten bei. Da das mediane Alter von Patienten bei der Erstdiagnose 65 Jahre beträgt, ist eine HDT oft nicht durchführbar. Es sind zwingend kontrollierte randomisierte Studien notwendig, um sowohl die konventionellen als auch die intensivierten Therapieansätze zu optimieren und zielgerichtete Therapiemöglichkeiten mit der konventionellen Therapie zu kombinieren.

3.6. Ausblick

Die Therapie von Patienten mit PZNSL stellt eine besondere Herausforderung dar. Der Fortschritt im Verständnis der Pathogenese dieser seltenen Lymphomentität führte zu einer Erprobung verschiedener zielgerichteter Substanzen in der Zweitlinientherapie. Die Blockade des Bruton-Tyrosinkinase-Signalweges durch Ibrutinib, die Inhibition der Interaktion zwischen PD-L1 und PD1 mittels Nivolumab und Pembrolizumab, sowie die immunmodulierende Wirkung von Lenalidomid zeigten eine vielversprechende Wirkung in rezidivierten und refraktären PZNSL (53–55). Die Therapien mit chimären Antigenrezeptor-T-Zellen sind zu einer etablierten Rezidivtherapie der peripheren DLBCL geworden und zeigten auch Wirksamkeit in refraktären DLBCL mit ZNS-Beteiligung (56). Trotz der neusten Entwicklungen in der molekulargenetischen Charakterisierung und Therapie der PZNSL bleibt die Chemotherapie und vor allem das HD-MTX der Therapiestandard in der Primärtherapie. Es sind dringend weitere randomisierte kontrollierte Studien zur Optimierung der Induktions- und Konsolidierungstherapie notwendig. Sollten die zielgerichteten Therapeutika in rezidivierten und refraktären PZNSL weitere Hinweise auf eine Wirksamkeit liefern, müssen Studien deren Wertigkeit in der Primärtherapie prüfen.

4. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Brezina, T., von Dewitz, H., Schroeder, T. *et al.* First-line high-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in patients with primary central nervous system non-Hodgkin lymphomas—a single-centre experience in 61 patients. *Ann Hematol* (2022). <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04745-z>
2. O'Neill BP, Decker PA, Tieu C, Cerhan JR. The changing incidence of primary central nervous system lymphoma is driven primarily by the changing incidence in young and middle-aged men and differs from time trends in systemic diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol.* 2013 Dec;88(12):997-1000. doi: 10.1002/ajh.23551. Epub 2013 Sep 12. PMID: 23873804; PMCID: PMC4020348.
3. Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1999. *Neuro Oncol.* 2006 Jan;8(1):27-37. doi: 10.1215/S1522851705000323. PMID: 16443945; PMCID: PMC1871920.
4. Shiels MS, Pfeiffer RM, Besson C, Clarke CA, Morton LM, Nogueira L, Pawlish K, Yanik EL, Suneja G, Engels EA. Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S. *Br J Haematol.* 2016 Aug;174(3):417-24. doi: 10.1111/bjh.14073. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27018254; PMCID: PMC4961566.
5. Besson C, Goubar A, Gabarre J, Rozenbaum W, Pialoux G, Châtelet FP, Katlama C, Charlotte F, Dupont B, Brousse N, Huerre M, Mikol J, Camparo P, Mokhtari K, Tulliez M, Salmon-Céron D, Boué F, Costagliola D, Raphaël M. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood.* 2001 Oct 15;98(8):2339-44. doi: 10.1182/blood.v98.8.2339. PMID: 11588028.
6. Shiels MS, Pfeiffer RM, Besson C, Clarke CA, Morton LM, Nogueira L, Pawlish K, Yanik EL, Suneja G, Engels EA. Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S. *Br J Haematol.* 2016 Aug;174(3):417-24. doi: 10.1111/bjh.14073. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27018254; PMCID: PMC4961566.
7. Fischer L, Martus P, Weller M, Klasen HA, Rohden B, Röth A, Storek B, Hummel M, Nägele T, Thiel E, Korfel A. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: prospective evaluation of 282 patients. *Neurology.* 2008 Sep 30;71(14):1102-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000326958.52546.f5. PMID: 18824675.
8. Küker W, Nägele T, Korfel A, Heckl S, Thiel E, Bamberg M, Weller M, Herrlinger U. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol.* 2005 Apr;72(2):169-77. doi: 10.1007/s11060-004-3390-7. PMID: 15925998.

9. Bhagavathi S, Wilson JD. Primary central nervous system lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2008 Nov;132(11):1830-4. doi: 10.1043/1543-2165-132.11.1830. PMID: 18976024.
10. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, Yahalom J, Berkey B, Curran W, Schultz C, Leibel S, Nelson D, Mehta M, DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol.* 2006 Dec 20;24(36):5711-5. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2941. Epub 2006 Nov 20. PMID: 17116938.
11. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, Calderoni A, Rossi A, Vavassori V, Conconi A, Devizzi L, Berger F, Ponzoni M, Borisch B, Tinguely M, Cerati M, Milani M, Orvieto E, Sanchez J, Chevreau C, Dell'Oro S, Zucca E, Cavalli F. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 15;21(2):266-72. doi: 10.1200/JCO.2003.09.139. PMID: 12525518.
12. von Baumgarten L, Illerhaus G, Korfel A, Schlegel U, Deckert M, Dreyling M. The Diagnosis and Treatment of Primary CNS Lymphoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2018 Jun 22;115(25):419-426. doi: 10.3238/arztebl.2018.0419. PMID: 29999484; PMCID: PMC6056710.
13. Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, Baehring J, Brem H, Brem S, Butowski N, Campian JL, Clark SW, Fabiano AJ, Forsyth P, Hattangadi-Gluth J, Holdhoff M, Horbinski C, Junck L, Kaley T, Kumthekar P, Loeffler JS, Mrugala MM, Nagpal S, Pandey M, Parney I, Peters K, Puduvalli VK, Robins I, Rockhill J, Rusthoven C, Shonka N, Shrieve DC, Swinnen LJ, Weiss S, Wen PY, Willmarth NE, Bergman MA, Darlow SD. Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020 Nov 2;18(11):1537-1570. doi: 10.6004/jnccn.2020.0052. PMID: 33152694.
14. Giannini C, Dogan A, Salomão DR. CNS lymphoma: a practical diagnostic approach. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014 Jun;73(6):478-94. doi: 10.1097/NEN.000000000000076. PMID: 24806301.
15. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. Epub 2016 May 9. PMID: 27157931.
16. Ho KG, Grommes C. Molecular profiling of primary central nervous system lymphomas - predictive and prognostic value? *Curr Opin Neurol.* 2019 Dec;32(6):886-894. doi: 10.1097/WCO.0000000000000759. PMID: 31592789; PMCID: PMC7141780.
17. Krogh-Jensen M, Johansen P, D'Amore F. Primary central nervous system lymphomas in immunocompetent individuals: histology, Epstein-Barr virus genome, Ki-67 proliferation index, p53 and bcl-2 gene expression. *Leuk*

Lymphoma. 1998 Jun;30(1-2):131-42. doi: 10.3109/10428199809050936. PMID: 9669683.

18. Braggio E, Van Wier S, Ojha J, McPhail E, Asmann YW, Egan J, da Silva JA, Schiff D, Lopes MB, Decker PA, Valdez R, Tibes R, Eckloff B, Witzig TE, Stewart AK, Fonseca R, O'Neill BP. Genome-Wide Analysis Uncovers Novel Recurrent Alterations in Primary Central Nervous System Lymphomas. *Clin Cancer Res*. 2015 Sep 1;21(17):3986-94. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2116. Epub 2015 May 19. PMID: 25991819; PMCID: PMC4558226.
19. Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, Matsushita Y, Tamura K, Kinoshita M, Tanaka K, Fukushima S, Takami H, Arita H, Kubo A, Shuto T, Ohno M, Miyakita Y, Kocialkowski S, Sasayama T, Hashimoto N, Maehara T, Shibui S, Ushijima T, Kawahara N, Narita Y, Ichimura K. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016 Apr;42(3):279-90. doi: 10.1111/nan.12259. Epub 2015 Jul 20. PMID: 26111727.
20. Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, Röth A, Hertenstein B, von Toll T, Hundsberger T, Mergenthaler HG, Leithäuser M, Birnbaum T, Fischer L, Jahnke K, Herrlinger U, Plasswilm L, Nägele T, Pietsch T, Bamberg M, Weller M. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2010 Nov;11(11):1036-47. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70229-1. Epub 2010 Oct 20. PMID: 20970380.
21. Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossman SA, Alavi J, New P, Hochberg F, Priet R. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 15;21(6):1044-9. doi: 10.1200/JCO.2003.03.036. PMID: 12637469.
22. Gerstner ER, Carson KA, Grossman SA, Batchelor TT. Long-term outcome in PCNSL patients treated with high-dose methotrexate and deferred radiation. *Neurology*. 2008 Jan 29;70(5):401-2. doi: 10.1212/01.wnl.0000300671.37279.0e. PMID: 18227422; PMCID: PMC4118737.
23. Zhu JJ, Gerstner ER, Engler DA, Mrugala MM, Nugent W, Nierenberg K, Hochberg FH, Betensky RA, Batchelor TT. High-dose methotrexate for elderly patients with primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol*. 2009 Apr;11(2):211-5. doi: 10.1215/15228517-2008-067. Epub 2008 Aug 29. PMID: 18757775; PMCID: PMC2718993.
24. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, Cabras MG, Fabbri A, Corazzelli G, Ilariucci F, Rossi G, Soffiatti R, Stelitano C, Vallisa D, Zaja F, Zoppegno L, Aondio GM, Avvisati G, Balzarotti M, Brandes AA, Fajardo J, Gomez H, Guarini A, Pinotti G, Rigacci L, Uhlmann C, Picozzi P, Vezzulli P, Ponzoni M, Zucca E, Caligaris-Cappio F, Cavalli F; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009 Oct

31;374(9700):1512-20. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61416-1. Epub 2009 Sep 18. PMID: 19767089.

25. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, Torri V, Fox CP, Rosée PL, Schorb E, Ambrosetti A, Roth A, Hemmaway C, Ferrari A, Linton KM, Rudà R, Binder M, Pukrop T, Balzarotti M, Fabbri A, Johnson P, Gørlov JS, Hess G, Panse J, Pisani F, Tucci A, Stilgenbauer S, Hertenstein B, Keller U, Krause SW, Levis A, Schmoll HJ, Cavalli F, Finke J, Reni M, Zucca E, Illerhaus G; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2016 May;3(5):e217-27. doi: 10.1016/S2352-3026(16)00036-3. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27132696.
26. Korfel A, Thiel E, Martus P, Möhle R, Griesinger F, Rauch M, Röth A, Hertenstein B, Fischer T, Hundsberger T, Mergenthaler HG, Junghanß C, Birnbaum T, Fischer L, Jahnke K, Herrlinger U, Roth P, Bamberg M, Pietsch T, Weller M. Randomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2015 Mar 24;84(12):1242-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000001395. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25716362.
27. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, Raizer JJ, Schiff D, Grant B, Grimm S, Lai RK, Reiner AS, Panageas K, Karimi S, Curry R, Shah G, Abrey LE, DeAngelis LM, Omuro A. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol.* 2013 Nov 1;31(31):3971-9. doi: 10.1200/JCO.2013.50.4910. Epub 2013 Oct 7. PMID: 24101038; PMCID: PMC5569679.
28. Glass J, Won M, Schultz CJ, Brat D, Bartlett NL, Suh JH, Werner-Wasik M, Fisher BJ, Liepman MK, Augspurger M, Bokstein F, Bovi JA, Solhjem MC, Mehta MP. Phase I and II Study of Induction Chemotherapy With Methotrexate, Rituximab, and Temozolomide, Followed By Whole-Brain Radiotherapy and Postirradiation Temozolomide for Primary CNS Lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227. *J Clin Oncol.* 2016 May 10;34(14):1620-5. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8634. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27022122; PMCID: PMC4872318.
29. Omuro, A. M. P., DeAngelis, L. M., Karrison, T., Bovi, J. A., Rosenblum, M., Corn, B. W., et al. (2020). Randomized phase II study of rituximab, methotrexate (MTX), procarbazine, vincristine, and cytarabine (R-MPV-A) with and without low-dose whole-brain radiotherapy (LD-WBRT) for newly diagnosed primary CNS lymphoma (PCNSL). *Journal of Clinical Oncology*, 38(15_suppl), 2501–2501. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15.
30. Omuro AM, Ben-Porat LS, Panageas KS, Kim AK, Correa DD, Yahalom J, Deangelis LM, Abrey LE. Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol.* 2005 Oct;62(10):1595-600. doi: 10.1001/archneur.62.10.1595. PMID: 16216945.

31. Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, Finke J, Illerhaus G. Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma--a long-term follow-up study. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23(10):2670-2675. doi: 10.1093/annonc/mds059. Epub 2012 Apr 3. Erratum in: *Ann Oncol*. 2015 Mar;26(3):608-11. PMID: 22473593.
32. Illerhaus G, Kasenda B, Ihorst G, Egerer G, Lamprecht M, Keller U, Wolf HH, Hirt C, Stilgenbauer S, Binder M, Hau P, Edinger M, Frickhofen N, Bentz M, Möhle R, Röth A, Pfreundschuh M, von Baumgarten L, Deckert M, Hader C, Fricker H, Valk E, Schorb E, Fritsch K, Finke J. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2016 Aug;3(8):e388-97. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30050-3. Epub 2016 Jul 13. PMID: 27476790.
33. Houillier C, Taillandier L, Dureau S, Lamy T, Laadhari M, Chinot O, Moluçon-Chabrot C, Soubeyran P, Gressin R, Choquet S, Damaj G, Thyss A, Abraham J, Delwail V, Gyan E, Sanhes L, Cornillon J, Garidi R, Delmer A, Tanguy ML, Al Jijakli A, Morel P, Bourquard P, Moles MP, Chauchet A, Gastinne T, Constans JM, Langer A, Martin A, Moisson P, Lacomblez L, Martin-Duverneuil N, Delgadillo D, Turbiez I, Feuvret L, Cassoux N, Touitou V, Ricard D, Hoang-Xuan K, Soussain C; Intergroupe GOELAMS–ANOCEF and the LOC Network for CNS Lymphoma. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients 60 Years of Age and Younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol*. 2019 Apr 1;37(10):823-833. doi: 10.1200/JCO.18.00306. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30785830.
34. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, La Rosée P, Binder M, Fabbri A, Torri V, Minacapelli E, Falautano M, Ilariucci F, Ambrosetti A, Roth A, Hemmaway C, Johnson P, Linton KM, Pukrop T, Sønderkov Gørlov J, Balzarotti M, Hess G, Keller U, Stilgenbauer S, Panse J, Tucci A, Orsucci L, Pisani F, Levis A, Krause SW, Schmoll HJ, Hertenstein B, Rummel M, Smith J, Pfreundschuh M, Cabras G, Angrilli F, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, Finke J, Reni M, Cavalli F, Zucca E, Illerhaus G; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017 Nov;4(11):e510-e523. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30174-6. Epub 2017 Oct 17. PMID: 29054815.
35. Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, Hau P, Bloehdorn J, Möhle R, Löw S, Binder M, Atta J, Keller U, Wolf HH, Krause SW, Heß G, Naumann R, Sasse S, Hirt C, Lamprecht M, Martens U, Morgner A, Panse J, Frickhofen N, Röth A, Hader C, Deckert M, Fricker H, Ihorst G, Finke J, Illerhaus G. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). *Leukemia*. 2017 Apr;31(4):846-852. doi: 10.1038/leu.2016.334. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27843136; PMCID: PMC5383936.

36. Omuro A, Chinot O, Taillandier L, Ghesquieres H, Soussain C, Delwail V, Lamy T, Gressin R, Choquet S, Soubeyran P, Huchet A, Benouaich-Amiel A, Lebouvier-Sadot S, Gyan E, Touitou V, Barrié M, del Rio MS, Gonzalez-Aguilar A, Houillier C, Delgadillo D, Lacomblez L, Tanguy ML, Hoang-Xuan K. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2015 Jun;2(6):e251-9. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00074-5. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26688235.
37. Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, Minnema MC, Seute T, Durian M, Cull G, Schouten HC, Stevens WBC, Zijlstra JM, Baars JW, Nijland M, Mason KD, Beeker A, van den Bent MJ, Beijert M, Gonzales M, de Jong D, Doorduijn JK. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol.* 2019 Feb;20(2):216-228. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30747-2. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30630772.
38. O'Brien P, Roos D, Pratt G, Liew K, Barton M, Poulsen M, Olver I, Trotter G. Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2000 Feb;18(3):519-26. doi: 10.1200/JCO.2000.18.3.519. PMID: 10653867.
39. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, Calderoni A, Tirelli U, Pivnik A, Aondio GM, Ferrarese F, Gomez H, Ponzoni M, Borisch B, Berger F, Chassagne C, Iuzzolino P, Carbone A, Weis J, Pedrinis E, Motta T, Jouviet A, Barbui T, Cavalli F, Blay JY. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2002 May 28;58(10):1513-20. doi: 10.1212/wnl.58.10.1513. PMID: 12034789.
40. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ; Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol.* 2002 Dec 15;20(24):4643-8. doi: 10.1200/JCO.2002.11.013. PMID: 12488408.
41. Ferreri AJM, Holdhoff M, Nayak L, Rubenstein JL. Evolving Treatments for Primary Central Nervous System Lymphoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019 Jan;39:454-466. doi: 10.1200/EDBK_242547. Epub 2019 May 17. PMID: 31099614.
42. Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, Crump M, Stewart D, Forsyth P, Paleologos N, Correa DD, Anderson ND, Caron D, Zelenetz A, Nimer SD, DeAngelis LM. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. *J Clin Oncol.* 2003 Nov 15;21(22):4151-6. doi: 10.1200/JCO.2003.05.024. PMID: 14615443.
43. Brevet M, Garidi R, Gruson B, Royer B, Vaida I, Damaj G. First-line autologous stem cell transplantation in primary CNS lymphoma. *Eur J Haematol.* 2005 Oct;75(4):288-92. doi: 10.1111/j.1600-0609.2005.00508.x. PMID: 16146534.

44. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, Moskowitz CH, Matasar MJ, Kaley TJ, Gavrilovic IT, Nolan C, Pentsova E, Grommes CC, Panageas KS, Baser RE, Faivre G, Abrey LE, Sauter CS. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015 Feb 26;125(9):1403-10. doi: 10.1182/blood-2014-10-604561. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25568347; PMCID: PMC4342354.
45. Schorb E, Kasenda B, Atta J, Kaun S, Morgner A, Hess G, Elter T, von Bubnoff N, Dreyling M, Ringhoffer M, Krause SW, Derigs G, Klimm B, Niemann D, Fritsch K, Finke J, Illerhaus G. Prognosis of patients with primary central nervous system lymphoma after high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Haematologica*. 2013 May;98(5):765-70. doi: 10.3324/haematol.2012.076075. Epub 2013 Jan 8. PMID: 23300179; PMCID: PMC3640122.
46. Schorb E, Fox CP, Fritsch K, Isbell L, Neubauer A, Tzalavras A, Witherall R, Choquet S, Kuitinen O, De-Silva D, Cwynarski K, Houillier C, Hoang-Xuan K, Touitou V, Cassoux N, Marolleau JP, Tamburini J, Houot R, Delwail V, Illerhaus G, Soussain C, Kasenda B. High-dose thiotepa-based chemotherapy with autologous stem cell support in elderly patients with primary central nervous system lymphoma: a European retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Aug;52(8):1113-1119. doi: 10.1038/bmt.2017.23. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28436974.
47. Schorb E, Finke J, Ferreri AJ, Ihorst G, Mikesch K, Kasenda B, Fritsch K, Fricker H, Burger E, Grishina O, Valk E, Zucca E, Illerhaus G. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant compared with conventional chemotherapy for consolidation in newly diagnosed primary CNS lymphoma--a randomized phase III trial (MATRix). *BMC Cancer*. 2016 Apr 21;16:282. doi: 10.1186/s12885-016-2311-4. PMID: 27098429; PMCID: PMC4839072.
48. Holdhoff M, Ambady P, Abdelaziz A, Sarai G, Bonekamp D, Blakeley J, Grossman SA, Ye X. High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):235-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000000593. Epub 2014 Jun 13. PMID: 24928128; PMCID: PMC4117362.
49. Birnbaum T, Stadler EA, von Baumgarten L, Straube A. Rituximab significantly improves complete response rate in patients with primary CNS lymphoma. *J Neurooncol*. 2012 Sep;109(2):285-91. doi: 10.1007/s11060-012-0891-7. Epub 2012 May 9. PMID: 22570142.
50. Omuro A, Chinot O, Taillandier L, Ghesquieres H, Soussain C, Delwail V, Lamy T, Gressin R, Choquet S, Soubeyran P, Huchet A, Benouaich-Amiel A, Lebouvier-Sadot S, Gyan E, Touitou V, Barrié M, del Rio MS, Gonzalez-Aguilar A, Houillier C, Delgadillo D, Lacomblez L, Tanguy ML, Hoang-Xuan K. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2015 Jun;2(6):e251-9. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00074-5. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26688235.

51. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung SH, Nakashima MO, Grant B, Cheson BD, Kaplan LD. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol*. 2013 Sep 1;31(25):3061-8. doi: 10.1200/JCO.2012.46.9957. Epub 2013 Apr 8. PMID: 23569323; PMCID: PMC3753699.
52. Chapuy B, Roemer MG, Stewart C, Tan Y, Abo RP, Zhang L, Dunford AJ, Meredith DM, Thorner AR, Jordanova ES, Liu G, Feuerhake F, Ducar MD, Illerhaus G, Gusenleitner D, Linden EA, Sun HH, Homer H, Aono M, Pinkus GS, Ligon AH, Ligon KL, Ferry JA, Freeman GJ, van Hummelen P, Golub TR, Getz G, Rodig SJ, de Jong D, Monti S, Shipp MA. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood*. 2016 Feb 18;127(7):869-81. doi: 10.1182/blood-2015-10-673236. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26702065; PMCID: PMC4760091.
53. Grommes C, Pastore A, Palaskas N, Tang SS, Campos C, Schartz D, Codega P, Nichol D, Clark O, Hsieh WY, Rohle D, Rosenblum M, Viale A, Tabar VS, Brennan CW, Gavrilovic IT, Kaley TJ, Nolan CP, Omuro A, Pentsova E, Thomas AA, Tsyvkin E, Noy A, Palomba ML, Hamlin P, Sauter CS, Moskowitz CH, Wolfe J, Dogan A, Won M, Glass J, Peak S, Lallana EC, Hatzoglou V, Reiner AS, Gutin PH, Huse JT, Panageas KS, Graeber TG, Schultz N, DeAngelis LM, Mellinger IK. Ibrutinib Unmasks Critical Role of Bruton Tyrosine Kinase in Primary CNS Lymphoma. *Cancer Discov*. 2017 Sep;7(9):1018-1029. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0613. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28619981; PMCID: PMC5581705.
54. Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, Mukundan S, Roemer MGM, Chapuy B, Armand P, Rodig SJ, Shipp MA. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood*. 2017 Jun 8;129(23):3071-3073. doi: 10.1182/blood-2017-01-764209. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28356247; PMCID: PMC5766844.
55. Ghesquieres H, Chevrier M, Laadhari M, Chinot O, Choquet S, Moluçon-Chabrot C, Beauchesne P, Gressin R, Morschhauser F, Schmitt A, Gyan E, Hoang-Xuan K, Nicolas-Virelizier E, Cassoux N, Touitou V, Le Garff-Tavernier M, Savignoni A, Turbiez I, Soumelis V, Houillier C, Soussain C. Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVRI) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multicenter prospective 'proof of concept' phase II study of the French Oculo-Cerebral lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA). *Ann Oncol*. 2019 Apr 1;30(4):621-628. doi: 10.1093/annonc/mdz032. PMID: 30698644.
56. Abramson JS, McGree B, Noyes S, Plummer S, Wong C, Chen YB, Palmer E, Albertson T, Ferry JA, Arrillaga-Romany IC. Anti-CD19 CAR T Cells in CNS Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Aug 24;377(8):783-784. doi: 10.1056/NEJMc1704610. PMID: 28834486.