Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Katharina Faust

Klinisches Outcome bei Patienten mit ZNS-Lymphom nach chirurgischer Resektion vs. Biopsie

Dissertation

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

vorgelegt von
Jos Rittenauer
2025

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

gez.:

Dekan/in:	Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter/in:	PD Dr. med. Franziska Staub-Bartelt
Zweitgutachter/in:	PD Dr. med. Jörg Felsberg

„Wer kämpft, kann verlieren. Wer nicht kämpft, hat schon verloren.“

- Bertolt Brecht

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Staub-Bartelt, F.; **Rittenauer, J.**; Sabel, M.; Rapp, M. Functional Outcome and Overall Survival in Patients with Primary or Secondary CNS Lymphoma after Surgical Resection vs. Biopsy. *Cancers* **2023**, *15*, 5266. https://doi.org/10.3390/cancers15215266

Zusammenfassung

Zentrales-Nervensystem-Lymphome (ZNSL) sind eine seltene Form der Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS). Es unterscheiden sich primäre, allein im ZNS auftretende (PZNSL), von sekundären, parallel oder metachron zu systemischen Lymphomen auftretende ZNSL (SZNSL). Die operative Resektion dieser Tumoren galt lange als obsolet, da sie ein gutes Ansprechen auf intensive Radio-/Chemotherapien zeigten. Im Laufe der Jahre konnte jedoch, aufgrund der sich stetig verbessernden und schonenderen Möglichkeiten der modernen Neurochirurgie, dieses Dogma revidiert werden.

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurden bei 157 Patienten mit PZNSL oder SZNSL im Zeitraum von 2010 bis 2022, behandelt an einem Zentrum, das klinische Outcome nach neurochirurgischer Resektion mit anschließender Radio-/Chemotherapie im Vergleich zur offenen oder stereotaktischen Biopsie mit weiterführender Therapie untersucht.

Zu diesem Zwecke wurden drei Gruppen, orientierend am neurochirurgischen Verfahren gebildet. Gruppe 1: stereotaktische Biopsie (STX) (n = 101), Gruppe 2: offene Biopsie (n = 21) und Gruppe 3: Resektion (n = 35). Deskriptive Statistiken wurden bezüglich demographischer Eckdaten, funktioneller Parameter, bildgebender Daten sowie der Histologie angefertigt. Eine ausführliche Überlebenszeitanalyse erfolgte mithilfe der Kaplan-Meier-Methode. Ebenfalls wurde zur Ermittlung der Einflussgrößen auf das Überleben eine Cox-Regression durchgeführt.

Das mediane *Follow-up* der Gesamtkohorte lag bei 34,5 Monaten. Bezüglich des *Overall survival* (OS) konnte ein signifikanter Unterschied im Log-rank-Test beim Vergleich zwischen Resektion und STX zugunsten der Resektion beobachtet werden ($p = 0,035$). Ebenfalls konnte in Gruppe 3 das längste mediane OS mit 44 Monaten erreicht werden (Gruppe 2: 13 Monate, Gruppe 1: 9 Monate). Positive Einflussgrößen auf das OS stellten sich in der multivariaten Analyse als postoperativer *Karnofsky Performance Score* (KPS) ($p < 0,001$) und Resektion vs. STX ($p = 0,040$) dar. Ein OS-verkürzender Faktor war das Lebensalter ($p < 0,001$). Bei Betrachtung des KPS im weiteren Behandlungsverlauf fiel ein deutlicher Einbruch zum Zeitpunkt drei Monate postoperativ in den Gruppen 1 und 2 auf (Gruppe 1: 47,86%, Gruppe 2: 42,94%), wohingegen der Wert in Gruppe 3 im Verlauf eher stabil blieb.

Diese Ergebnisse unterstreichen das bessere Gesamtüberleben und die gute postoperative Funktionalität der Patienten nach chirurgischer Resektion im Vergleich zur Biopsie. Dennoch ist aufgrund der teilweise unvollständigen Daten und dem retrospektiven Design der Studie auf die limitierte Aussagekraft hinzuweisen. Eine weitergehende Erörterung der Thematik im Rahmen prospektiver Analysen ist daher ratsam.

Abstract

Central nervous system lymphoma (CNSL) is a rare type of central nervous system (CNS) tumors. There are primary (PCNSL) tumors originating solely in the CNS and secondary (SCNSL) tumors which instead arise from parallel systemic lymphoma or relapse from previous systemic disease. For a long time, there was no indication for a surgical approach due to the good response to radio-/chemotherapy. But as surgical techniques and technological support in neurosurgery have dramatically improved over the past decades, there is now no clear recommendation against surgery for specific cases.

This single center retrospective analysis provides information on 157 cases with PCNSL or SCNSL treated between 2010 and 2022 regarding the clinical outcome after surgical approach vs. biopsy both followed by radio-/chemotherapy.

For this purpose, three groups were built according to the primary neurosurgical technique. Group 1: Stereotactic Biopsy (STX) (n = 101), Group 2: Open Biopsy (n = 21) and Group 3: Resection (n = 35). Descriptive statistics focused on demographic data, functional parameters, neuroimaging data and histological subtype. A meticulous analysis of survival was performed with help of the Kaplan Meier method. Additionally, there was an analysis of factors influencing overall survival (OS) in terms of a Cox regression model.

Median follow-up was indicated at 34.5 months. There was a statistically significant difference according to log-rank test comparing OS between resection and STX in favor of resection ($p = 0.035$). Group 3 reached longest median OS with 44 months followed by group 2 (13 months) and group 1 (9 months). Factors influencing OS in a positive manner were postoperative Karnofsky performance score (KPS) ($p < 0.001$) and resection vs. STX ($p = 0.040$). Age affected OS in a negative fashion ($p < 0.001$). When observing KPS during the follow-up period, one noticed a sharp decline in group 1 and 2 three months postoperative (group 1: 47.86%, group 2: 42.94%). KPS in group 3 stayed mostly stable during follow-up.

These results emphasize the longer survival and good postoperative functionality in patients undergoing surgery as primary surgical option compared to biopsy. Nevertheless, hard limitations of this study include partly missing data and the retrospective study design. For further investigations one should consider performing prospective studies with stringent data acquisition.

Abkürzungsverzeichnis

5-ALA	5-Aminolävulinsäure
ABC-Typ	*Activated B-cell like* Typ
ADC	*Apparent diffusion coefficient*
ANOVA	*Analysis of variance*
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation
Bcl-6	*B-cell lymphoma 6*
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR-T	*chimeric antigen receptor T-cell*
CD19	*Cluster of differentiation 19*
CD20	*Cluster of differentiation 20*
CD79B	*Cluster of differentiation 79B*
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin (Hydroxydaunorubicin), Vincristin (Oncovin), Prednisolon
cm^3	Kubikzentimeter
cMRT	kraniale Magnetresonanztomografie
CNS-IPI	*Central nervous system international prognostic index*
COO	*Cell-of-origin*
CR	*complete remission*
CRu	*unconfirmed complete remission*
CT	Computertomografie
DCE-MRT	*dynamic contrast enhanced perfusion* Magnetresonanztomografie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DLBCL	*Diffuse large B-cell lymphoma*
DSC-MRT	*dynamic susceptibility contrast perfusion* Magnetresonanztomografie
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
FDG	[^{18}F]Fluor-Desoxy-Glukose
FFS	*failure free survival*
FLAIR	*Fluid attenuated inversion recovery*
GCB-Typ	*Germinal Center B-cell like* Typ
HD	Hochdosis-Chemotherapie
HD-MTX	hochdosiertes Methotrexat
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HR	*hazard ratio*
HSCT	*hematopoietic stem cell transplant*
ICB	*intracerebral bleeding*, intrazerebrale Blutung
IONM	intraoperatives Neuromonitoring
IPCG	*International Primary CNS lymphoma Collaborative Group*
IVB	intraventrikuläre Blutung
JÜR	Jahres-Überlebensrate
KI	Konfidenzintervall
KPS	*Karnofsky performance score*
MATRix	Methrotrexat, Cytarabin, Thiotepa, Rituximab
MPR	multiplanare Rekonstruktion
MRT	Magnetresonanztomografie
MSKCC	*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*
MYD88	*myeloid differentiation primary response protein*
NFκB	*Nuclear factor κB*
NHL	*Non-Hodgkin-Lymphom*
OS	*overall survival*
PCR	*Polymerase chain reaction*, Polymerase-Kettenreaktion
PD	*progressive disease*
PD1	*Programmed cell death protein 1*
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	*progression free survival*
PR	*partial response*
PTLD	*Post transplant lymphoproliferative disease*
PZNSL	primäres ZNS-Lymphom
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	*Standard deviation*, Standardabweichung
SD	*stable disease*
SIADH	Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons
SOT	*solid organ transplant*
STX	stereotaktische Biopsie
SZNSL	sekundäres ZNS-Lymphom
WBRT	*whole brain radiation therapy*
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZNSL	Zentrales-Nervensystem-Lymphom

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung ..... **I**

Abstract ..... **II**

Abkürzungsverzeichnis ..... **III**

1. Einleitung **1**

1.1 ZNS-Lymphom *1*
1.1.1 Primäres ZNS-Lymphom 2
1.1.2 Sekundäres ZNS-Lymphom 3

1.2 Symptomatik *4*

1.3 Diagnostik *5*
1.3.1 Bildgebende Verfahren 6
1.3.2 Stereotaktische Biopsie 9
1.3.3 Offene Biopsie 11
1.3.4 Liquordiagnostik 11
1.3.5 Staging 12

1.4 Therapie *13*
1.4.1 Chirurgische Resektion 13
1.4.2 Chemo-/Immuntherapie 14

1.5 Konsolidierende Therapie *16*
1.5.1 Autologe Stammzelltransplantation 16
1.5.2 Radiatio 16

1.6 Weitere Therapieansätze *17*

1.7 Nachsorge *19*

1.8 Ziele der Arbeit *20*

2. Material und Methoden **21**

2.1 Studiendesign *21*

2.2 Auswahl der Patienten *21*

2.3 Einteilung der Gruppen *22*

2.4 Überlebenszeitanalyse *23*
2.4.1 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben 23
2.4.2 Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) Score 23

2.5 Funktionelles Outcome *24*

2.6 Bildgebende Daten *25*

2.7 Statistische Analyse *25*

3. Ergebnisse **26**

3.1 Analyse der Subgruppen nach operativem Vorgehen *28*

3.2 Prognostiziertes medianes Gesamtüberleben mittels MSKCC-Score *29*

3.3 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben *30*
3.3.1 Subanalyse PFS und OS bei unilokulärer Manifestation 33

3.4 Jährliche Überlebensraten *34*

3.5 Nicht-operative Therapie *35*

3.6 Risikofaktoren mit Einfluss auf das OS 37
3.7 Funktionalität im Verlauf 39

4. Diskussion 41
4.1 Epidemiologische Faktoren 42
4.2 Tumorentität 42
4.3 Patientenauswahl und operative Methode 44
4.4 Bewertung des funktionellen Outcomes 45
4.5 Bewertung der bildgebenden Daten 47
4.6 Bewertung des Überlebens 49
4.7 Bewertung der Nicht-operativen Therapie 52
4.8 Bewertung des Therapieverlaufs 53
4.9 Limitationen 54
4.10 Schlussfolgerungen 55

5. Literaturverzeichnis 56

6. Abbildungsverzeichnis 63

7. Tabellenverzeichnis 64

Danksagung .....

1. Einleitung

1.1 ZNS-Lymphom

Lymphome des zentralen Nervensystems (ZNS-Lymphome, ZNSL) sind mit einer jährlichen Inzidenz von 0,45-0,5 pro 100.000 Einwohner und einem Anteil von ca. 2% aller Hirntumoren eine relativ seltene Erkrankung [1]. Der Ätiologie nach lässt sich das primäre ZNS-Lymphom (PZNSL) vom sekundären ZNS-Lymphom (SZNSL) unterscheiden. PZNSL manifestieren sich initial im ZNS, wohingegen SZNSL als Absiedlungen systemischer Lymphome in Gehirn, Rückenmark, Augen oder Meningen angesehen werden. In aller Regel handelt es sich um Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), also bösartige Tumore des Immunsystems mit einer großen histomorphologischen Diversität. Der für beide Entitäten häufigste histologische Subtyp ist das diffus-großzellige B-Zell-Lymphom (*Diffuse large B-cell Lymphoma*, DLBCL) mit einem Anteil von etwa 90% [2]. Es können sowohl einzelne Läsionen (unilokuläre Manifestation) als auch multiple Läsionen (multilokuläre Manifestation) auftreten. In den letzten Jahren konnte ein Anstieg der Inzidenz in den Altersgruppen über 60 Jahren festgestellt werden [3]. Abbildung 1 veranschaulicht die Unterteilung von PZNSL und SZNSL.

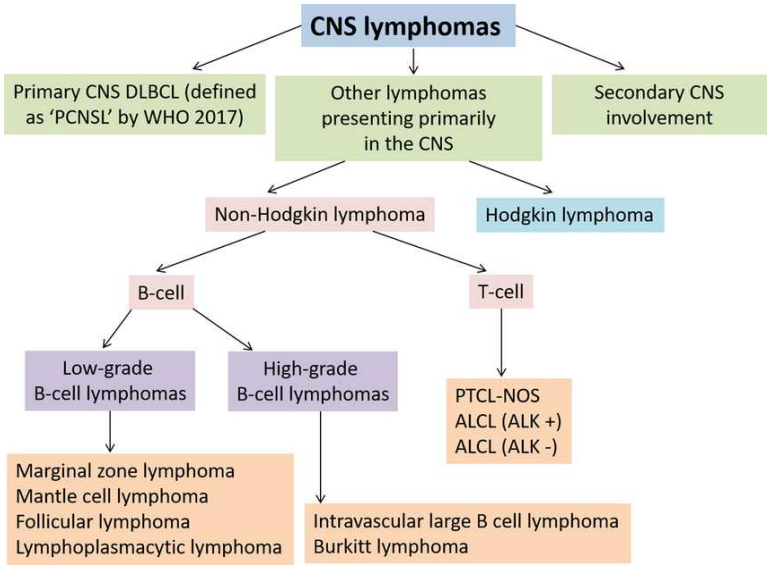

Abb. 1: **Unterteilung PZNSL und SZNSL mit histopathologischer Klassifikation.** ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*, ALK, *anaplastic lymphoma kinase*; DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*; PCNSL, *primary central nervous system lymphoma*; PTCL-NOS, *peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified*; WHO 2017, *World Health Organisation 2017 definition*. (übernommen aus [4], veröffentlicht unter der Lizenz CC BY 4.0, Link: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.18128)

1.1.1 Primäres ZNS-Lymphom

Definitionsgemäß handelt es sich beim PZNSL um einen primär im zentralen Nervensystem auftretenden Prozess in Abwesenheit eines systemischen Lymphoms außerhalb des zentralen Nervensystem [5]. Es tritt sowohl bei immunkompetenten Patienten als auch im Rahmen von Immunsuppression auf. Bei einer in diesem Zusammenhang sehr häufigen Form der Immunsuppression, bedingt durch Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), werden fast ausschließlich Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierte PZNSL beschrieben und als AIDS-definierende Erkrankung eingeordnet [6, 7]. Ursächlich für das gehäufte Auftreten von PZNSL bei immunkompromittierten Patienten wird die beeinträchtigte Immunabwehr, bedingt durch die EBV-Infektion, diskutiert [8]. Die durch die Immunsuppression verminderte Aktivität der zytotoxischen T-Zellen ermöglicht letztendlich die Proliferation EBV-infizierter Lymphozyten [9]. Das EBV-assoziierte DLBCL macht bei HIV-Patienten mit Abstand den größten Anteil der ZNSL aus, seltener finden sich Burkitt-Lymphome [6].
Ein weiteres Beispiel für das Auftreten von PZNSL unter Immunsuppression findet sich bei Patienten im Zustand nach Organtransplantation. Die *Post Transplant Lymphoproliferative Disease* (PTLD) kann als Komplikation nach Transplantation solider Organe (*Solid Organ Transplantation*, SOT) oder auch nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (*Hematopoietic stem cell transplant*, HSCT) auftreten [10]. Ebenso wie bei der HIV-Infektion ist auch bei PTLD assoziierten PZNSL ein Großteil der Tumore EBV-positiv. Am häufigsten treten PZNSL als PTLD nach Nierentransplantation auf, mit einem zeitlichen Abstand von durchschnittlich 54 Monaten nach der Transplantation [11]. Durch Absetzen der zur Abstoßungsprophylaxe eingesetzten Immunsuppressiva nach Auftreten der PTLD, kann diese im Verlauf gebremst werden. Zwar wird so das erhöhte Risiko einer Organabstoßung in Kauf genommen, jedoch ist dies bei den allermeisten Patienten angesichts der oft rasch progredienten klinischen Verschlechterung zu akzeptieren. Bereits vor über 20 Jahren konnte, bedingt durch Fortschritte bei der antiretroviralen Therapie, ein Rückgang der Inzidenz des PZNSL bei Immunsupprimierten festgestellt werden, wohingegen eine stetige Zunahme der Ersterkrankungen bei Immunkompetenten verzeichnet wurde [12].

Bei Immunkompetenten macht das PZNSL einen Anteil von etwa 4 bis 6% aller extranodaler Lymphome aus [13]. Die grundlegende Pathophysiologie ist nicht abschließend geklärt, jedoch konnte in aktuelleren Studien die Bedeutung molekularpathologischer Merkmale erforscht werden und Signalwege beschrieben werden, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung von PZNSL zu haben scheinen.

1.1.2 Sekundäres ZNS-Lymphom

Als sekundäre ZNSL werden jene Tumoren bezeichnet, die synchron zu einem vorliegenden systemischen Lymphom als zerebrale Manifestation bestehen oder zeitversetzt als zerebrales Rezidiv auftreten [14]. Am häufigsten werden SZNSL bei Patienten mit Burkitt-Lymphom beschrieben und bedeuten hierbei eine wesentliche Verschlechterung der Prognose [15].

Bei Patienten mit vorbekanntem DLBCL kann es mit einer etwa fünfprozentigen Wahrscheinlichkeit zur zerebralen Mitbeteiligung kommen. Es konnten neben einem erhöhten Punktwert des *CNS International Prognostic Index* (CNS-IPI) als prognostischem Score ebenfalls der Befall weiterer extranodaler Organe, insbesondere der Nieren und Nebennieren, als Risikofaktor identifiziert werden [16]. Im Rahmen weitergehender Untersuchungen wurden sogenannte *Cell-of-origin*(COO)-Testungen durchgeführt, bei denen umfangreiche Analysen des Genexpressions-Musters zum Einsatz kamen. Als molekulargenetischer Risikofaktor der ZNS-Beteiligung wurden hier ein nachgewiesener *Activated B-cell like* Phänotyp beim Primärtumor mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 7-9% beschrieben [17, 18].

Bei fortschreitender systemischer Erkrankung kann es zur Disruption der Blut-Hirn-Schranke und somit zum parenchymatösen Befall des ZNS kommen. Gegenstand aktueller Diskussionen über Empfehlungen zur ZNS-Prophylaxe bei systemischen Lymphomen ist daher auch die intravenöse bzw. intrathekale Therapie mit ZNS-gängigen Chemotherapeutika [19].

1.2 Symptomatik

Die klinische Präsentation der Patienten ist zunächst von der betroffenen Region abhängig, also ob es sich um zerebrale oder spinale Herde handelt. Bei zerebraler Manifestation ist die Symptomatik, wie auch bei anderen Hirntumoren, maßgeblich vom betroffenen Hirnareal abhängig. Neben allgemeinen Symptomen wie Wesensveränderung oder kognitivem Abbau, treten bei bis zu 70% der Patienten fokalneurologische Defizite auf. Häufig zeigen sich auch Zeichen des erhöhten Hirndrucks (bis zu 33% der Patienten), weniger häufig Krampfanfälle (bis zu 14% der Patienten) [20]. In den meisten Fällen liegen die Herde supratentoriell und betreffen die frontoparietale Region [5]. Dementsprechend betreffen neurologische Ausfälle in den meisten Fällen die Sensomotorik oder die Sprache.

Infiltrieren die Tumoren tief gelegene intrazerebrale Strukturen wie das Corpus callosum oder die Capsula interna, werden Symptome wie Veränderungen der Persönlichkeit, kognitive Verschlechterung oder Schwäche beschrieben. Sind die Wände des dritten Ventrikels betroffen, können auch neuroendokrine Syndrome wie Diabetes insipidus, das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), Hyposexualität, Hyperphagie oder psychotisches Denken auftreten. Bei Lokalisation im Hirnstamm oder um den vierten Ventrikel kommt es gegebenenfalls zu Störungen der Blickfolge, Ataxie, Schwindel oder Übelkeit und Erbrechen [21].

Spinale ZNSL werden meist schleichend, durch stetig zunehmende Myelonkompression oder die Beeinträchtigung der jeweiligen Spinalnerven(-wurzeln) der betroffenen Höhen, auffällig. Komplette oder inkomplette Querschnittssyndrome präsentieren sich initial durch schlaffe Paresen abhängig von der Lokalisation in zervikalem, thorakalem oder lumbalem Rückenmark mit begleitendem Verlust der Sensibilität für die Rückenmarkssegmente unterhalb der Läsion. Im Verlauf geht die schlaffe Lähmung meist in eine spastische Lähmung mit Hyperreflexie und teilweise Kloni über. Neben Querschnittssyndromen können klinisch auch Paresen, Sensibilitätsstörungen, Schmerzen oder auch Blasen-/Mastdarmstörungen auftreten. Ebenfalls sind asymptomatische Verläufe möglich.

1.3 Diagnostik

Entscheidend ist in der Diagnostik der ZNSL neben der klinischen Präsentation der Patienten der Gebrauch bildgebender Verfahren des Neurokraniums. Als Methode der Wahl hat sich die Magnetresonanztomografie (MRT) etabliert. Wird nach erfolgter MRT der Verdacht auf das Vorliegen eines ZNSL geäußert, muss zur Diagnosesicherung eine histopathologische Aufarbeitung von bioptisch gesichertem Material erfolgen. Zur Erweiterung der Diagnostik sollte ebenfalls, falls nicht im Vorfeld geschehen, der Immunstatus des Patienten, sowie eine HIV-Diagnostik durchgeführt werden.

Die Leitlinie zum PZNSL der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2015 gibt einige Empfehlungen hinsichtlich des Ablaufs und Umfangs der erforderlichen diagnostischen Schritte. Neben Bildgebung, Liquoruntersuchung sowie der augenärztlichen Mitbeurteilung zum Ausschluss des intraokulären Befalls, kommt auch dem systemischen *Staging* eine entscheidende Rolle zu. Hierdurch ist eine Differenzierung zwischen primärem Befall des ZNS oder sekundärem Befall, bei gleichzeitig vorliegender systemischer Ausbreitung des Lymphoms, möglich. Diese Unterscheidung hat einen wesentlichen Einfluss auf die Festlegung des Therapieziels [22]. Abbildung 2 gibt einen Überblick über das systematische Vorgehen zur Diagnostik.

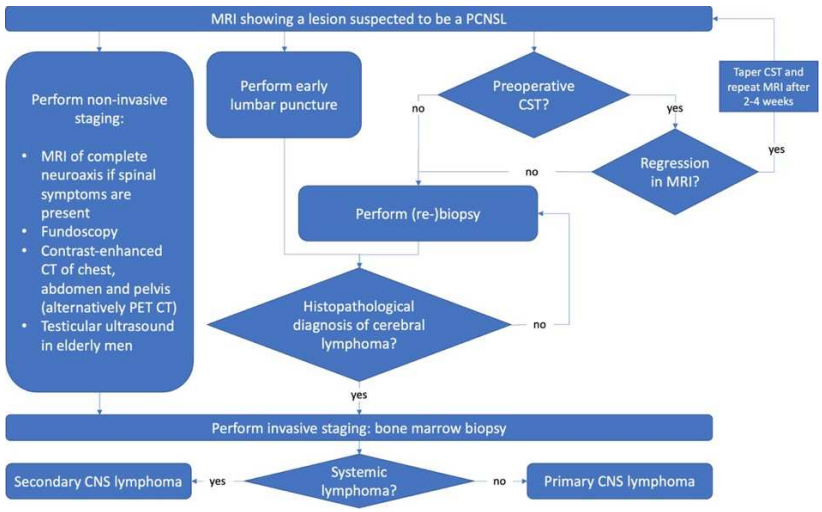

Abb. 2: **Systematisches Vorgehen in der Diagnostik bei PZNSL.** Im Idealfall wird die Liquoruntersuchung so früh wie möglich durchgeführt, ohne die Probengewinnung zu verzögern. Weitere non-invasive Diagnostika sollten überbrückend zwischen Lumbalpunktion und Probengewinnung oder während der Wartezeit auf den histologischen Befund erfolgen. MRI, *magnetic resonance imaging*; PCNSL, *primary central nervous system lymphoma*; CST, *corticosteroid therapy*; CT, *computed tomography*; PET, *positrone-emission tomography*; CNS, *central nervous system*. (übernommen aus [23], veröffentlicht unter der Lizenz Creative Commons Attribution License (CC BY), Link: https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.884724/full)

1.3.1 Bildgebende Verfahren

Nachdem durch Anamnese und körperliche Untersuchung der Verdacht auf das Vorliegen einer Raumforderung im ZNS geäußert wurde, wird in der Regel als nächster diagnostischer Schritt eine Bildgebung des Schädels und/oder gegebenenfalls des Rückenmarks durchgeführt.

Bei rasch progredienter neurologischer Verschlechterung oder im Extremfall gar vital bedrohten Patienten steht der zeitliche Faktor im Vordergrund. In diesen Fällen wird eine Computertomografie (CT) mit ihrer schnellen und nahezu ubiquitären Verfügbarkeit regelhaft durchgeführt. Gegebenenfalls kann auch intravenöses Kontrastmittel verabreicht werden.

Bildgebung der Wahl ist die bereits erwähnte MRT. Je nach vermuteter Lokalisation wird entweder eine kraniale (cMRT) oder spinale MRT oder beides angefertigt. In der T1-Wichtung, mit Gadolinium-haltigem Kontrastmittel unterstützt, kann die Tumormasse eingeschätzt werden. Dabei korreliert die Ausbreitung des Kontrastmittels mit dem Ausmaß der Disruption der Blut-Hirn-Schranke, also mit dem Ausmaß der Invasion durch Tumorzellen [24]. Typische Verteilungsmuster für Kontrastmittelanreicherungen umfassen das periventrikuläre Marklager sowie das tief gelegene Marklager oder die Stammganglien. Bis zu 80% der Läsionen liegen supratentoriell. Es finden sich sowohl multilokuläre, in bis zu 30% der Fälle, als auch unilokuläre Befallsmuster, in bis zu 70% der Fälle [24, 25]. Bei spinaler Manifestation können sich bildmorphologisch eine leptomeningeal disseminierte Ausbreitung, epidurale Tumoren oder seltener auch intramedulläre Läsionen darstellen [26].

Radiologische Bildanalysetechniken, wie etwa die Volumetrie, ermöglichen eine Erfassung der Kontrastmittelanreicherung zum Ausgangspunkt und erlauben in den Verlaufsbildgebungen eine Kontrolle des Therapieerfolges [27]. Mithilfe einer radiologischen Software kann das Volumen der Kontrastmittelanreicherung in Kubikzentimerten (cm^3) berechnet werden und mit den Volumina der nachfolgenden Untersuchungen korreliert werden. Abbildung 3 zeigt ein T1-gewichtetes kraniales MRT in der multiplanaren Rekonstruktion (MPR) eines Patienten mit unilokulärem ZNSL.

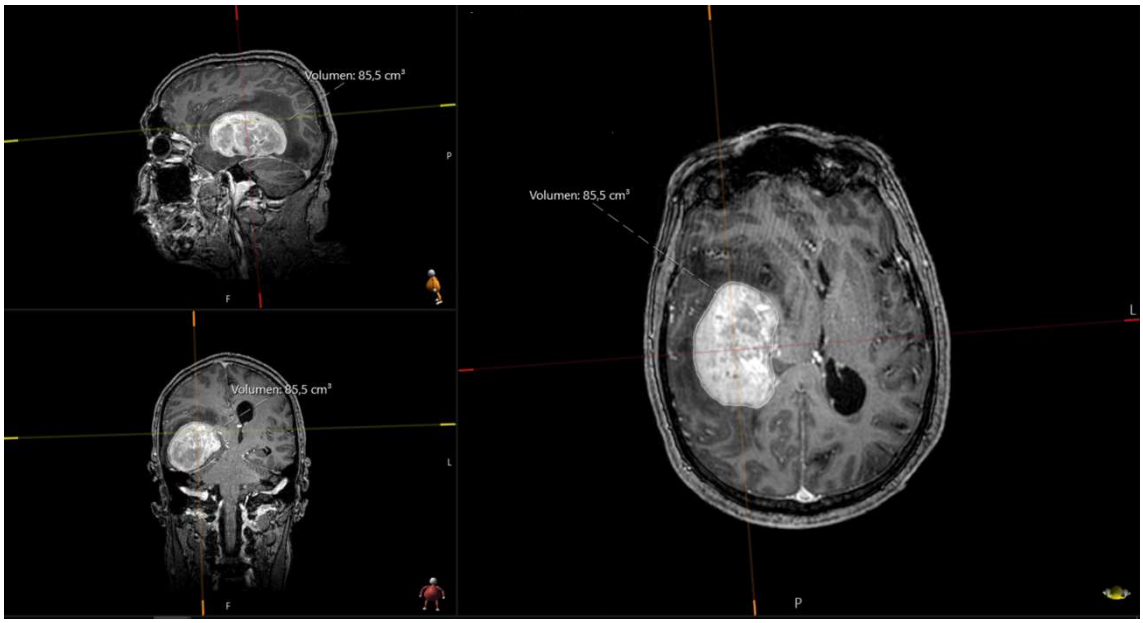

Abb. 3: **cMRT eines Patienten mit unilokulärem ZNSL.** Gezeigt wird ein Schnittbild in T1-Wichtung im MPR-Modus. Ebenfalls wurde mithilfe des Volumetrie-Tools das Volumen berechnet. (Mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf)

Mithilfe der T2-Wichtung kann das Vorliegen eines perifokalen Ödems evaluiert werden. Dieses variiert stark in seiner Ausprägung, kann also teils massiv verdrängende Effekte ausüben oder auch komplett abwesend sein.

Weitere in der klinischen Praxis routinemäßig eingesetzten MRT-Sequenzen sind beispielsweise die *Fluid-attenuated inversion-recovery*-Sequenz (FLAIR) oder diffusionsgewichtete Sequenzen (DWI). Insbesondere die DWI liefert in der Diagnostik von ZNSL bezüglich relevanter Differentialdiagnosen wichtige Hinweise. Anhand von Messwerten, die den Grad der Diffusion von Wassermolekülen zwischen den intrazellulären und extrazellulären Kompartimenten darstellen, wird der sogenannte *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC) berechnet. Diagnostisch relevant ist hierbei, dass der durchschnittliche ADC-Wert eines Areals in der MRT invers zur Zelldichte korreliert.

Dynamische bildgebende Verfahren, die zur Differenzierung zwischen ZNSL und Hirntumoren anderer Ätiologie eingesetzt werden, sind etwa die *Dynamic susceptibility contrast perfusion* MRT (DSC-MRT), die *Dynamic contrast-enhanced perfusion* MRT (DCE-MRT) oder auch die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) des Schädels mit [^{18}F]Fluor-Desoxy-Glukose (FDG) sowie die Spektroskopie. Diese Spezialuntersuchungen werden aufgrund der limitierten Datenlage nur fakultativ als zusätzliche Diagnostik bei ZNSL

verwendet. In Abbildung 4 werden verschiedene MRT-Sequenzen eines Patienten mit multilokulärem ZNSL dargestellt.

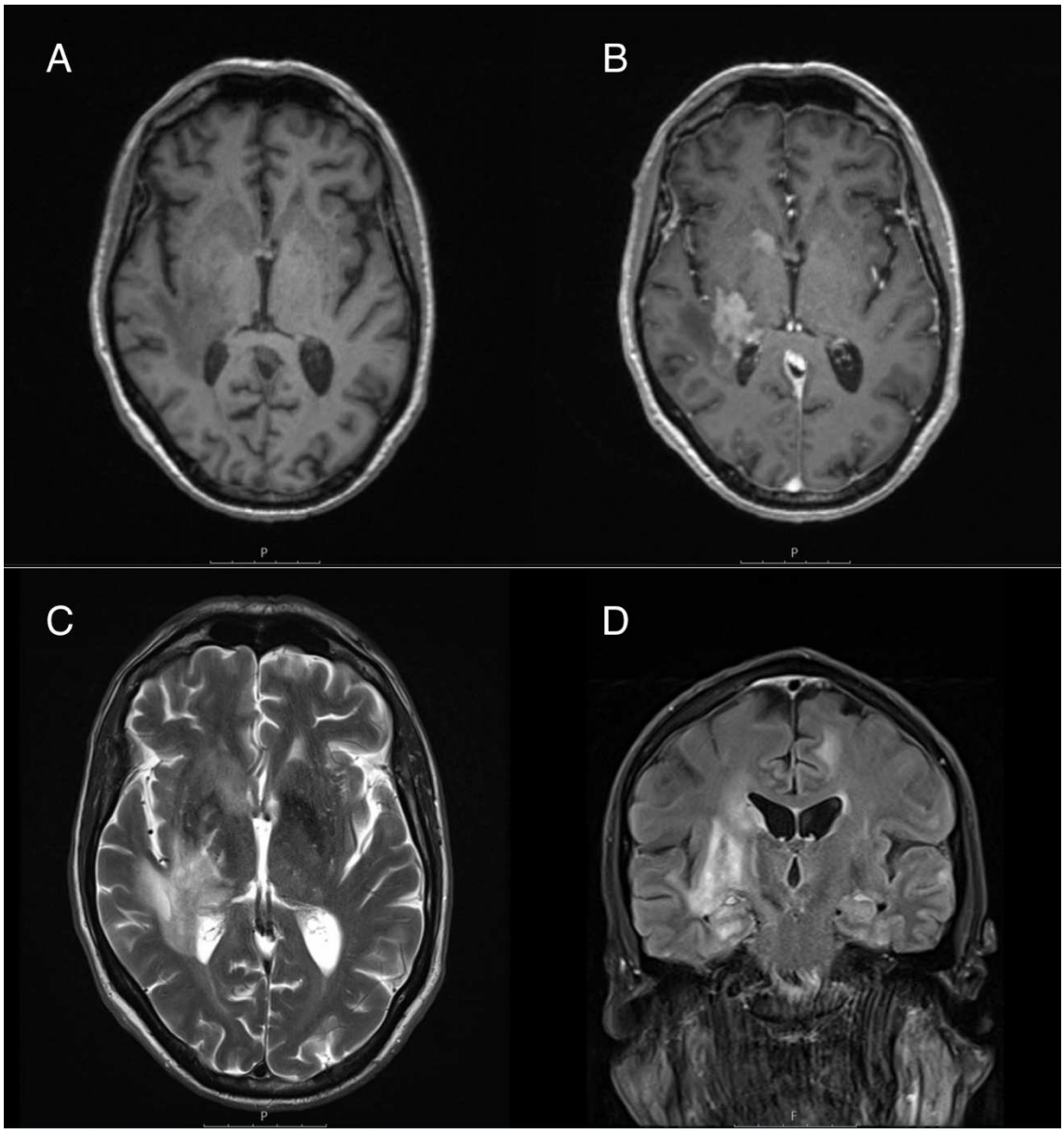

Abb. 4: **Vier MRT-Sequenzen eines Patienten mit multilokulärem ZNSL.** A: T1-Wichtung ohne Kontrastmittel. B: T1-Wichtung mit Kontrastmittel. C: T2-Wichtung. D: FLAIR-Sequenz. Der Hauptbefund, entsprechend der größten Kontrastmittelaufnahme, befindet sich im rechtsseitig, an das Hinterhorn des Seitenventrikels angrenzend. (Mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf)

1.3.2 Stereotaktische Biopsie

Bei bildmorphologischem Verdacht auf ZNSL ist die diagnostische Prozedur der Wahl die stereotaktische Biopsie. Dieses neurochirurgische Verfahren ermöglicht es, minimalinvasiv, ausreichend Probenmaterial für die histopathologische Aufarbeitung zu gewinnen. Über eine Bohrlochtrepanation wird eine feine Sonde zur Gewebeentnahme ins Schädelinnere eingeführt, über die mehrere Proben genommen werden können. Zielpunkt und Eintrittspunkt sowie die gewünschte Trajektorie werden im Vorfeld adäquat durch den Operateur geplant. Dabei wird beachtet, dass in der Trajektorie keine relevanten Strukturen wie intrakranielle Gefäße oder eloquente Hirnareale liegen. Ein stereotaktischer Rahmen wird am Patientenkopf befestigt und es erfolgt eine Dünnschicht-CT. Die Datensätze der präoperativen MRT und der CT mit Stereotaxierahmen werden mithilfe einer Planungssoftware fusioniert. Dann werden die Koordinaten des geplanten Eintrittspunktes sowie des Zielpunktes berechnet, um später auf den Zielbügel des jeweiligen Stereotaxiesystems übertragen werden zu können. Abbildung 5 zeigt einen Ausschnitt eines Planungs-MRT mit vorgegebener Trajektorie in der Spezialsoftware.

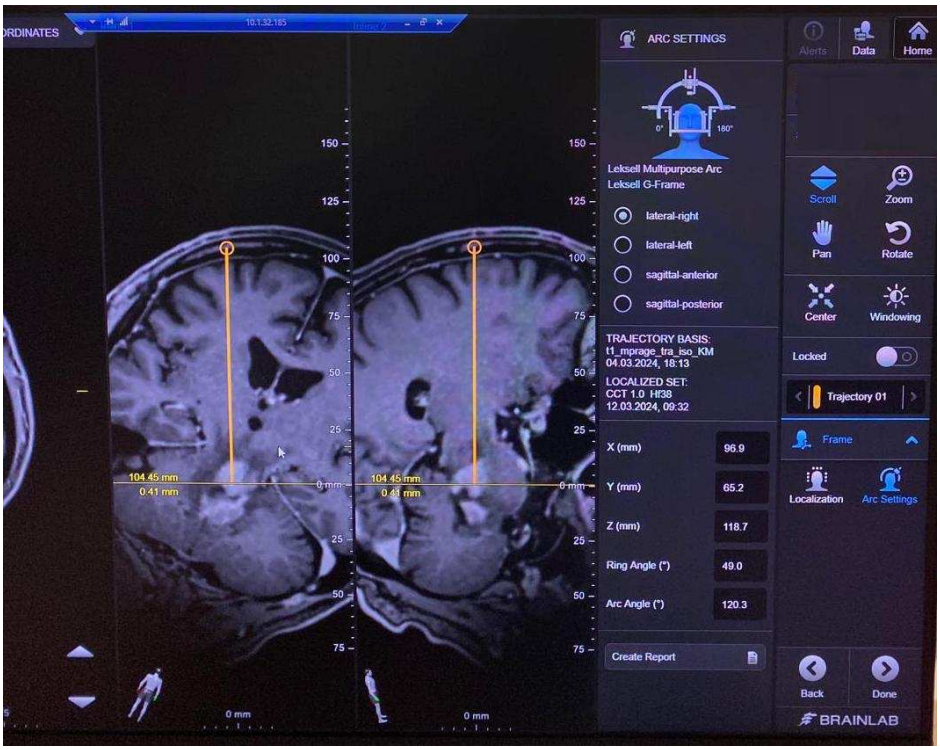

Abb. 5: **Planungs-MRT in T1-Wichtung mit Kontrastmittel.** Für die Planung der Trajektorie werden Zielpunkt und Eintrittspunkt definiert und deren Koordinaten später auf den Zielbügel des Stereotaxiesystems übertragen. (Mit freundlicher Genehmigung der Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf)

Während der gesamten Operation bleibt der Kopf des Patienten fest im stereotaktischen Rahmen fixiert, sodass eine präzise Probenentnahme gewährleistet ist. Abbildung 6 illustriert die Lagerung im stereotaktischen Rahmen und die Ausrichtung des CT.

Abb. 6: **Lagerung des Patientenkopfes im stereotaktischen Rahmen.** Zur präzisen Ausrichtung des CT, um die Koordinaten sicher übertragen zu können, werden die geraden Kanten des Stereotaxierahmens zur Orientierung genutzt. (Mit freundlicher Genehmigung der Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf)

Es muss darauf geachtet werden, ob im Vorfeld der Biopsie Glukokortikoide eingesetzt wurden, da diese die Tumormasse verkleinern und so die histopathologische Diagnostik erheblich beeinträchtigen können. Daher wird empfohlen, sofern der Patient nicht unmittelbar durch ein rasch progredientes Ödem bedroht ist, erst nach Diagnosestellung Glukokortikoide anzusetzen. Ist eine präoperative Gabe erfolgt, sollte die Biopsie erst ein bis zwei Wochen nach Absetzten der Steroide stattfinden [28].

Wesentliche Komplikationen, die im Rahmen der stereotaktischen Biopsie auftreten können, umfassen intrakranielle Blutungen, Hirnödeme, Infarkte oder postoperativ neu auftretende fokalneurologische Defizite. Die am häufigsten beobachtete Komplikation ist die Nachblutung im Sinne einer intrazerebralen (ICB), subarachnoidalen (SAB) oder intraventrikulären (IVB) Blutung [29, 30]. Andere allgemeine Komplikationen wie Infektionen oder Wundheilungsstörungen treten eher seltener auf.

1.3.3 Offene Biopsie

Eine weitere Möglichkeit, um zu rein diagnostischen Zwecken Gewebeproben zu erhalten, ist die offene Biopsie durch Kraniotomie. Diese invasivere Prozedur wird ebenfalls im neurochirurgischen Operationssaal durchgeführt und beinhaltet die Schädeleröffnung durch Aussägen eines möglichst kleinen Knochendeckels. Größe und Position der Kraniotomie werden im Vorfeld durch den Operateur in Relation zur Läsion und des Biopsiekanals geplant. Zum Auffinden der Läsion stehen intraoperativ zahlreiche ergänzende Hilfsmittel zur Verfügung. Das Ausmaß der Resektion von Tumoranteilen als Biopsat beschränkt sich auf das Minimum an Probenmaterial, welches zur sicheren Diagnosestellung durch die Neuropathologie erforderlich ist. Gegebenenfalls können auch mehrere Proben, beispielsweise aus dem Kern der Läsion sowie aus den Randbereichen entnommen werden, um gegebenenfalls ein Infiltrationsmuster aufzudecken.

Gelegentlich treten Fälle auf, in denen bildmorphologisch von einer anderen Tumorentität ausgegangen wurde und folglich eine primäre Resektion geplant wurde. Stellt sich in der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik nun ein ZNSL heraus, kann der Operateur seine Operationsstrategie ändern. Sofern eine Komplettresektion in Anbetracht der Diagnose ZNSL nun nicht mehr favorisiert wird, kann die Resektion mit Erhalt der Schnellschnittdiagnose beendet werden und auf eine reine Biopsie deeskaliert werden.

Generell besteht ein vergleichbares Risiko für das Auftreten von Komplikationen wie bei der chirurgischen Resektion. Dazu zählen sowohl allgemeine Komplikationen, Kraniotomie-assoziierte Komplikationen als auch Komplikationen bedingt durch die Resektion des Tumorgewebes.

1.3.4 Liquordiagnostik

Die Liquordiagnostik hat aufgrund ihrer schnellen Verfügbarkeit und Relevanz für Therapie und Prognose einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik von ZNSL. Standardgemäß werden die klinische Liquorchemie, mikrobiologische/serologische Untersuchungen sowie die zytopathologische Beurteilung angefordert.

Wegweisend ist der Nachweis von Lymphomzellen im Liquor zur Detektion der leptomeningealen Aussaat durch den Tumor [31]. Die Immunphänotypisierung via Durchflusszytometrie ermöglicht es, durch Erkennung spezifischer Oberflächenantigene und Klonalität der vorliegenden Zellpopulation, eine Infiltration des Liquors durch das ZNSL zu erkennen [32].

Unspezifischer ist dagegen ein erhöhtes Gesamtprotein, verminderte Glukose oder vermehrte Leukozyten im Liquor. Dennoch, da in über 70% der Fälle vorhanden, wurde die erhöhte Proteinkonzentration als prognostischer Marker im Rahmen von Scoring-Systemen definiert [33].

Eine große Relevanz haben serologische Untersuchungen des Liquors bei immunsupprimierten Patienten, insbesondere bei HIV-Infizierten. Der Nachweis von EBV via Polymerase-Kettenreaktion (PCR) gelingt mit einer hohen Spezifität und Sensitivität [34]. Die quantitativ messbare EBV-DNA als „Viruslast" hat in der Therapieplanung sowie für die Prognose einen wichtigen Stellenwert, da die Pathogenese von ZNSL bei Immunkompromittierten das Vorhandensein von EBV beinhaltet.

Weitere messbare Liquorparameter wie etwa diverse Interleukine, Chemokine oder Oberflächenantigene sind in der klinischen Praxis nicht etabliert, aber Gegenstand aktueller Forschung zur Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft der Liquoruntersuchung [35].

Grundsätzlich sollte die Gewinnung von Liquor so schnell wie möglich erfolgen, ohne jedoch die invasive Diagnostik, im Sinne einer Probengewinnung, zu verzögern [23].

1.3.5 Staging

Als *Staging* wird die Suche nach systemischen Herden bzw. Tumormanifestationen außerhalb der betroffenen Körperregion bezeichnet. Bei Neubildungen des ZNS ist diese Suche indiziert, um eine möglicherweise grundlegende systemische maligne Erkrankung auszuschließen. Bei Verdacht auf oder Sicherung eines ZNSL müssen also systemische Lymphomherde ausgeschlossen werden, da sich die nachfolgende Therapie maßgeblich danach richtet, ob die ZNS-Läsionen primär oder sekundär entstanden sind. Zu diesem Zweck kommen verschiedene, vorrangig bildgebende, Untersuchungen zum Einsatz. Die konventionelle CT des Thorax und des Abdomens mit und ohne Kontrastmittelgabe

ermöglicht es, schnell und effektiv einen möglichst großen Überblick über die großen Körperhöhlen und etwaige systemische Herde zu bekommen.
Zusätzlich werden zum *Baseline-Staging* eine Knochenmarkbiopsie, sowie bei männlichen Patienten eine Ultraschalluntersuchung der Hoden empfohlen [36].

Ebenfalls kommt zur Evaluation der Ausbreitung systemischer non-Hodgkin-Lymphome die PET zum Einsatz. Radioaktiv markierte FDG wird im Vorfeld der Untersuchung appliziert und reichert sich insbesondere in den Tumorzellen an. Nach einer vorgegebenen Latenzphase werden die Glukosemoleküle mittels spezieller Ganzkörper-CT im Körper sichtbar gemacht. Diese Methode ist in der weiterführenden Diagnostik der NHL zum Standard avanciert [37].
Bei Patienten mit neu diagnostiziertem ZNSL werden durch die PET so in bis zu 10% der Fälle systemische Herde entdeckt, mit der höchsten Sensitivität unter den Staging-Verfahren [38].

Besondere Relevanz hat bei Erstdiagnose ZNSL auch die ophthalmologische Untersuchung. Da in bis zu 25% der Fälle eine okuläre Beteiligung vorliegt, sollte eine Spaltlampenuntersuchung mit Inspektion des Augenhintergrundes erfolgen [39].

1.4 Therapie

1.4.1 Chirurgische Resektion

Die primäre chirurgische Resektion der intrakraniellen Läsionen ist bei ZNSL ein kontrovers diskutierter Therapieansatz. Historische Quellen beschreiben ein schlechtes neurologisches Outcome mit hoher Komplikationsrate nach operativer Tumorresektion, daher galt eine Resektion bei ZNSL für lange Zeit als obsolet [20, 40, 41]. Des Weiteren wurde das gute Ansprechen auf die Radio-/Chemotherapie als Argument für ein rein konservatives Therapieregime angeführt.
In einigen aktuelleren Studien konnte jedoch ein Überlebensvorteil für Patienten gezeigt werden, bei denen eine Resektion erfolgt war, gegenüber denen, die lediglich eine stereotaktische Biopsie erhielten [42-44].

Generell ist die Indikationsstellung zur operativen Therapie von vielen patientenindividuellen Einflüssen abhängig. Dazu zählen vor allem die Anzahl der vorhandenen Läsionen, die Lokalisation (tief/periventrikulär vs. oberflächlich), die Tumormasse und letztlich auch der klinische Zustand und Therapiewunsch des Patienten.
Das Ziel der operativen Resektion ist die maximale Tumorreduktion unter höchsten Sicherheitsmaßnahmen zur Schonung funktioneller Hirnareale. Zu diesen Maßnahmen zählen, je nach klinikinternem Standard, die aktuell zur Verfügung stehenden neurochirurgischen Funktionsüberwachungs- und Hilfsmittel. Im Rahmen der präoperativen Planung, die sich an den Bildgebungen und der jeweiligen Klinik des Patienten orientiert, werden Ausmaß und Lokalisation der Kraniotomie und die Strategie für die Tumorresektion festgelegt.

Mögliche Komplikationen umfassen neben den allgemeinen Komplikationen, wie Blutungen, Infektionen oder Wundheilungsstörungen, spezifische Komplikationen, die mit einer Schädigung des betreffenden Hirnareals einhergehen. So kann es bspw. zu einer Verschlechterung der bereits bestehenden fokalneurologischen Symptomatik kommen oder sogar zum Neuauftreten von Ausfällen, die mit dem betreffenden Areal assoziiert sind. Weitere mögliche Risiken der operativen Therapie beinhalten vaskuläre Komplikationen wie etwa Gefäßverschlüsse oder induzierte Vasospasmen, welche zu Gewebsminderperfusion und letztlich Hirninfarkten führen können.

1.4.2 Chemo-/Immuntherapie

Die systemische zytostatische Therapie ist weiterhin aufgrund der breiten Evidenz die Therapie der Wahl in der Behandlung von ZNSL. Aktuell gibt es keinen Goldstandard für ein strukturiertes Therapieregime, jedoch einige Empfehlungen.
Ursprünglich wurde die systemische Chemotherapie in den 1980er-Jahren als Ergänzung zur damals standardgemäßen Ganzhirnbestrahlung eingeführt. Die gängigen Therapieschemata zur Behandlung systemischer NHL, wie bspw. die Kombination aus Cyclophosphamid, Doxoruicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP-Schema), konnten keinen bahnbrechenden Erfolg verzeichnen [45]. Das unzureichende Ansprechen wurde

durch die teilweise nicht ausreichende Penetration der Blut-Hirn-Schranke dieser Substanzen begründet [46].

Ein großer Fortschritt gelang durch die Einführung von hochdosiertem Methotrexat (HD-MTX) Anfang der 1990er-Jahre, welches zu einer signifikanten Verlängerung des OS und PFS führte [47]. Der Folsäureantagonist und Antimetabolit MTX gelangt in hoher Dosis ins ZNS und kann intravenös verabreicht werden. Die Kombination aus HD-MTX-haltiger Chemotherapie und Radiatio galt für lange Zeit als Therapie der Wahl. Neben dem guten Therapieeffekt mit promptem Ansprechen und effektiver Tumorreduktion wurde aber auch ein erhebliches Ausmaß neurotoxischer Nebenwirkungen wie kognitiver Abbau oder psychomotorische Störungen bemerkt. Diese Neurotoxizität konnte sogar noch Jahre später, im Sinne eines verzögerten Einsetzens, vor allem bei älteren Patienten, beobachtet werden [48].

Zur Reduktion der Neurotoxizität fokussierten sich nachfolgende Studien immer mehr auf Therapieansätze mit alleiniger medikamentöser Komponente. Es wurden Polychemotherapien entwickelt, bei denen nun auch der B-Zell-spezifische CD20-Antikörper Rituximab zum Einsatz kam. Für Rituximab konnte bereits gezeigt werden, dass es durch die Ergänzung zum CHOP-Protokoll eine wesentliche Verbesserung des Outcome bei systemischen NHL ohne Zunahme neurotoxischer Nebenwirkungen erzielen konnte [49].

Heute stehen viele Chemotherapie-Protokolle zur Verfügung, bei denen meist eine Kombination aus MTX, Rituximab und weiteren gut ZNS-gängigen Zytostatika für die Induktionsphase angewendet wird [50-52].

Weitaus eingeschränkter ist die Datenlage für die Therapie von SZNSL. Empfohlen wird, auf ausreichend lipophile und somit besser ZNS-gängige Substanzen zu setzen [53]. Oft tritt eine ZNS-Beteiligung noch vor Abschluss der initialen Therapie eines systemischen Lymphoms auf. In diesem Zusammenhang kann es sinnvoll sein, das bereits bestehende Therapieregime zu erweitern [54]. In der klinischen Praxis werden verschiedenste Protokolle eingesetzt, aber dennoch sind HD-MTX und Rituximab ähnlich zur Therapie des PZNSL häufig eingesetzte Medikamente mit gutem Ansprechen.

1.5 Konsolidierende Therapie

Empfehlungen der aktuellen EANO-Leitlinie zufolge, sollte nach abgeschlossener Induktions-Chemotherapie eine Konsolidierungsphase im Rahmen der kurativen Therapie angeschlossen werden. Zum Einsatz kommen dabei sowohl die Radiatio als auch die autologe Stammzelltransplantation mit vorheriger Konditionierungs-Chemotherapie.

1.5.1 Autologe Stammzelltransplantation

Die autologe Stammzelltransplantation (autoSZT) wurde erstmals zur Therapie hämatologischer und lymphoider Tumorerkrankungen Mitte des 20. Jahrhunderts erforscht [55]. Im Gegensatz zur allogenen Stammzelltransplantation werden keine Spenderzellen, sondern patienteneigene Stammzellen verwendet. Nach erfolgter Mobilisierung der Stammzellen ins periphere Blut, wird eine bestimmte Anzahl an Zellen per Apharese für die spätere Transplantation asserviert. Nun erfolgt die Myeloablation bzw. Konditionierung durch Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Gabe der Stammzellen [56]. Insbesondere im Rahmen der Hochdosis-Chemotherapie (HD), welche bspw. mit Substanzen wie Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea (BCNU, „Carmustin“) und Thiotepa durchgeführt wird, kann es zur akuten Toxizität kommen. Die Empfehlung zur Konditionierung durch HD richtet sich daher eher an Patienten unter 60-65 Jahren, jedoch wurde die Effektivität und Eignung zur Therapie auch bei älteren Patienten beschrieben [57].
Viele Studien beschreiben die Effektivität der autoSZT hinsichtlich der Rate an Komplettremissionen und den Stellenwert als wichtige Alternative zur konsolidierenden Bestrahlung [58-60].

1.5.2 Radiatio

Erste Therapieansätze zur Behandlung von ZNSL beinhalteten in erster Linie die Strahlentherapie im Sinne einer Ganzhirnbestrahlung (*whole brain radiation therapy*, WBRT). Trotz stetiger Weiterentwicklungen mit Anpassung der Strahlendosis sowie

Hinzunahme von gezielten *Boost*-Bestrahlungen der Haupt-Foci erzielte die alleinige WBRT keine zufriedenstellenden Therapieergebnisse [61]. Beobachtet wurde neben einer hohen Rezidivrate auch das Auftreten neurotoxischer Nebenwirkungen, insbesondere bei älteren Patienten über 60 Jahren. Im Laufe der Zeit entwickelten sich kurative Therapieregime immer weiter weg von der Bestrahlung und hin zur Chemo- bzw. kombinierten Radio-/Chemotherapie.

Heute kommt die Radiatio hauptsächlich noch im Rahmen der Erhaltungstherapie sowie im palliativen Setting zum Einsatz [62]. Seltener wird die WBRT noch zur Konditionierung nach initialer zytostatischer Therapie angewandt [63].

Die Strahlendosis richtet sich grundsätzlich sowohl nach dem Fortschritt der bisherigen Therapie und danach, ob eine Remission oder ein Progress vorliegt, als auch nach der körperlichen Verfassung des Patienten und dem Ausmaß der zu erwartenden Nebenwirkungen. Empfehlungen zufolge sollte bei residualer Tumorlast nach initialer Chemotherapie im Rahmen der Konditionierung eine Gesamtdosis von 36-40 Gray in Fraktionen von 1,8-2 Gray erzielt werden [64]. Im Falle einer anhaltenden Komplettremission kann die Gesamtdosis bspw. auf 23,4-30 Gray, bei gleicher Fraktionierung, herabgesetzt werden [64].

Gefürchtete Nebenwirkung der Strahlentherapie des ZNS ist die meist verzögert, also Monate bis Jahre nach erfolgreicher Therapie, einsetzende Neurotoxizität. Hierzu werden Symptome des neurokognitiven Abbaus wie Verlangsamung, Merkfähigkeitsstörungen oder Aufmerksamkeitsstörungen gezählt, welche mit einer Häufigkeit von bis zu 25-35% auftreten [65, 66].

1.6 Weitere Therapieansätze

Neben den bereits etablierten Therapieansätzen wie Radio-/Chemotherapie, chirurgische Resektion oder autoSZT wurden in den letzten Jahren viele neue Therapiemöglichkeiten erforscht. Insbesondere therapierefraktäre oder rezidivierende ZNSL stellen eine große Herausforderung dar, da die derzeit verfügbaren Therapien keinen zufriedenstellenden Effekt zeigen [67].

Etwa ein Drittel der Patienten zeigt kein ausreichendes Ansprechen der Primärtherapie und bei etwa der Hälfte aller Patienten kommt es im Verlauf zum Rezidiv bzw. zum

Progress der Erkrankung [67, 68]. Bei diesen Patienten hängen der weitere Therapieverlauf und das Therapieziel von diversen patientenspezifischen und prognoselimitierenden Faktoren ab. Daher sollte die Entscheidung zur Einleitung einer sekundären Therapie mit kurativer Intention versus Änderung des Therapieziels mit palliativer Therapie stets im Einklang mit dem individuellen Status des Patienten und selbstverständlich mit dem Patientenwillen stehen.

Eine moderne Entwicklung ist die gegen das Oberflächenantigen CD-19 gerichtete *Chimeric Antigen Receptor T-Cell* Therapie (CAR-T). In den USA ist diese neue Methode bereits zur Therapie rezidivierender oder therapierefraktärer systemischer DLBCL zugelassen. Die synthetisch generierten Antigen-Rezeptoren ermöglichen eine gezielte Aktivierung von T-Lymphozyten und die konsekutive Elimination von Tumorzellen durch Erkennung der spezifischen Ziel-Antigene. Die im Rahmen der Apharese aus peripherem Blut gewonnenen T-Lymphozyten werden nach klonaler Vermehrung durch Stimulation mit Interleukin 2 durch virale Vektoren mit den CARs beladen [69]. Anschließend werden die modifizierten T-Zellen wieder reinfundiert. Durch die CAR-T-Zell-Therapie konnte in bis zu 80% der Fälle ein Ansprechen erzielt werden [70, 71]. Es konnte im Rahmen von Pilotstudien bei systemischen DLBCL das Erreichen einer Komplettremission bzw. die Konversion von partieller Remission zu Komplettremission in bis zu 54% der Fälle beobachtet werden [71]. Dennoch sind relevante Nebenwirkungen und Limitationen dieser Therapiemethode zu beachten. Zu den häufigen unerwünschten Wirkungen gehören immunologische Reaktionen wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom, Blutbildveränderungen wie Anämie, Leuko-/Lymphozytopenie und Thrombozytopenie, Allgemeinsymptome wie Fieber und Diarrhoe sowie neurotoxische Effekte. Die akut auftretenden immunologischen Toxizitäten können durch das Design der CARs, die spezifischen Zielantigene sowie die zugrunde liegende Tumorerkrankung begünstigt oder verstärkt werden [72]. Zu den wichtigsten Limitationen der CAR-T-Zell-Therapie gehören neben der akuten (Neuro-)Toxizität auch der *Antigen Escape* bedingt durch verminderte Expression der Zielantigene der Tumorzelle, ferner die *On-target Off-Tumor* Effekte, also das Erkennen des Zielantigens auf gesunden Körperzellen und der damit verbundene ungewollte Schaden intakter Zellen sowie das geringe Ansprechen bei soliden Tumoren, bedingt durch die physische Barriere und die immunsuppressive Mikroumgebung dieser Tumoren [69].

Weiterhin gibt es mehrere moderne medikamentöse Therapieansätze, welche insbesondere bei Nichtansprechen der Initialtherapie, Rezidiven oder für die Standarttherapie ungeeigneten Patienten erprobt werden. Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) wie Ibrutinib werden teilweise bei systemischen B-Zell-Lymphomen oder Autoimmunerkrankungen eingesetzt und zeigen auch bei PZNSL ein gutes Ansprechen [73]. Ein ebenso gutes Ansprechen wurde für den Thalidomid-ähnlichen Immunmodulator Lenalidomid verzeichnet. Gleichwohl sind bei diesen Medikamenten die teilweise fulminant verlaufenden Nebenwirkungen wie etwa Pilzinfektionen oder auch die kurze Wirksamkeit zu beachten [74].
Generell gilt die Empfehlung gemäß DGN-Leitlinie, Patienten mit ZNSL im Rahmen der kurativ-intendierten Therapie in prospektive Therapiestudien einzuschließen, um gängige Therapieschemata zu verbessern und neue Ansätze zu validieren [22].

1.7 Nachsorge

Nach abgeschlossener Primärtherapie ist die kontinuierliche Nachbeobachtung und Durchführung kontrollierender Bildgebungen essenziell, um mögliche Rezidive so schnell wie möglich zu erkennen. Der Empfehlung der *International Cooperative PCNSL Group* nach sollten die cMRT sowie die klinische Untersuchung der Patienten in den ersten zwei Jahren nach der Behandlung regelmäßig im Abstand von drei Monaten, in den nächsten drei Jahren innerhalb von sechs Monaten und anschließend jährlich durchgeführt werden [36]. Neben der neurologischen Untersuchung, die gegebenenfalls, je nach initialem Befund, auch um eine augenärztliche oder Liquoruntersuchung ergänzt werden sollte, sind zum Ausschluss neurokognitiver Defizite auch standardisierte neuropsychologische Tests empfehlenswert. Insbesondere nach erfolgter WBRT, welche oft mit einer Verschlechterung der Neurokognition einhergeht, ist das regelmäßige Abfragen spezifischer *Quality-of-life*-Fragebögen und weiterer Testbatterien sinnvoll [65]. Da selbst Jahre nach Therapieende noch die Möglichkeit eines Rezidivs bzw. einer funktionellen Verschlechterung besteht, sollte auf eine regelmäßige und langanhaltende Nachsorge Wert gelegt werden.

Postoperativ bzw. nach Abschluss der definitiven Therapie angefertigte cMRT-Bildgebungen sollten hinsichtlich der Evaluation des Therapieerfolges standardisiert ausgewertet werden. Die Kriterien der *International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group* (IPCG) wurden 2005 für die Bewertung des Therapieansprechens von PZNSL bei immunkompetenten Patienten veröffentlicht und beinhalten neben dem Kriterium der cMRT noch die Augenuntersuchung, Liquoruntersuchung sowie den Einsatz von Kortikosteroiden. Es werden Komplettremission (*complete remission*, CR) bzw. unbestätigte Komplettremission (*unconfirmed complete remission*, CRu), Teilremission (*partial response*, PR) und Progress (*progressive disease*, PD) als Kategorien definiert. Um CR bzw. CRu zu erreichen, dürfen zum Untersuchungszeitpunkt bildmorphologisch keine Kontrastmittelaufnahmen vorliegen, minimale Auffälligkeiten werden jedoch toleriert. Ist ein fortgeführter Kortikosteroidgebrauch erforderlich, wird das Ansprechen zum Zeitpunkt als CRu eingestuft. PR liegt vor, wenn bei cerebralen ZNSL die initiale Kontrastmittelausdehnung um mindestens 50% zurückgegangen ist. Ist es zu einer Vergrößerung des kontrastmittelaufnehmenden Areals von mindestens 25% gekommen oder zu neuen Kontrastmittelherden jeglicher Gestalt, ist der Zustand als PD einzuordnen [36].

Weiterhin ist die Erhebung eines *Performance Status* erforderlich, da somit sowohl eventuelle Nebenwirkungen der Therapie mit Einfluss auf den Allgemeinzustand als auch eine fortschreitende Krankheitsentwicklung im Verlauf erfasst und dokumentiert werden können.

1.8 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick über die Therapieergebnisse der Patienten mit zerebralen ZNSL eines Zentrums geben, bei denen ein neurochirurgischer Eingriff erfolgt ist. Läsionen von Rückenmark und Wirbelsäule werden explizit nicht untersucht. Betrachtet man die Entwicklungen in Therapie und Management von ZNSL der letzten Jahre, stellt sich die Frage, inwiefern die neurochirurgische Resektion gemäß aktuellem Standard einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben sowie den funktionellen Status der Patienten hat. Der Einsatz der initialen operativen Therapie in Kombination mit den gängigen Therapieschemata soll im

Vergleich zur konservativen Therapie beurteilt werden. Zusätzlich sollen Faktoren eruiert werden, die innerhalb der Studienpopulation einen Einfluss auf das Überleben haben.
Um diese Fragen zu adressieren, wurde eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt, der Daten des Zentrums zugrunde liegen, die Patienten mit histologisch gesichertem PZNSL oder SZNSL betreffen, die zwischen 2010 und 2022 behandelt wurden.
Teile dieser Arbeit wurden 2023 in *Cancers* publiziert [75].

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine unizentrische retrospektive Datenanalyse basierend auf einem Patientenregister. Die operative Behandlung erfolgte in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf.
Die Erhebung der Daten erfolgte nach vorheriger Genehmigung der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität (Votum Nr. 2022-1944).

2.2 Auswahl der Patienten

Insgesamt wurden 157 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von 2010 bis 2022 in der Klinik für Neurochirurgie operativ behandelt wurden. Die Patientendaten stammen von einer internen Auflistung aller im oben genannten Zeitraum durchgeführten Operationen, bei denen in der histologischen Aufarbeitung des Instituts für Neuropathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf die Diagnose ZNSL etabliert wurde.
Die Einschlusskriterien beinhalteten (1) Alter über 18 Jahren, (2) mindestens eine zerebrale Lymphom-Manifestation, (3) histopathologisch bestätigte Diagnose ZNSL sowie (4) mindestens ein MRT-Datensatz vorhanden.
Insgesamt wurden 203 Patienten gemäß der Einschlusskriterien geprüft. Patienten unter 18 Jahren (n = 4) und Patienten mit spinaler oder anderer extrakranieller Manifestation

(n = 42) wurden von der Analyse ausgeschlossen. Das beigefügte Flussdiagramm (Abbildung 7) illustriert die Patientenauswahl.

Um zusätzliche, für die Analyse relevante, Patientendaten zu erhalten, wurde das Krankenhaus-Informations-System „Medico“ (CompuGroupMedical, CGM Clinical Europe GmbH, Koblenz, Deutschland) verwendet. Neben soziodemografischen Eckdaten wie Alter und Geschlecht wurden ebenso Informationen über die medizinische Vorgeschichte sowie Befunde zusätzlicher Diagnostik und Art der adjuvanten Therapie erhoben.

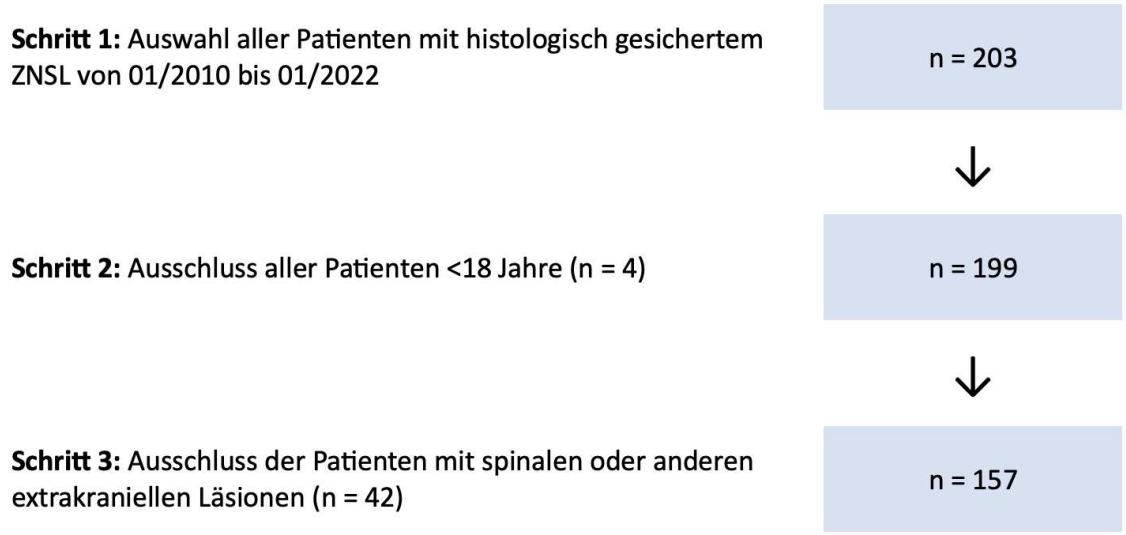

Abb. 7: **Patientenauswahl und Ausschlusskriterien.**

2.3 Einteilung der Gruppen

Die Patienten wurden gemäß dem initial durchgeführten operativen Verfahren in drei Gruppen unterteilt. Als operative Verfahren wurden definiert (1) die stereotaktische Biopsie, (2) die offene Biopsie inklusive aller Kraniotomien ohne Absicht der Komplettresektion sowie (3) die Resektion mit dem Ziel der maximalen Tumorreduktion. Lediglich die Läsion, die zur Biopsie bzw. Resektion gewählt wurde, wurde auch bei der Analyse der Bildgebungen in der Nachsorgephase weiter beobachtet.

2.4 Überlebenszeitanalyse

2.4.1 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben

Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden Informationen bezüglich des progressionsfreien Überlebens (*Progression-free survival*, PFS) und des Gesamtüberlebens (*Overall survival*, OS) ermittelt. Die Sterbedaten sowie der Zeitpunkt des erneuten Tumorwachstums wurden bis einschließlich Dezember 2022 über das Krankenhaus-Informationssystem bzw. via Online-Recherche beim Deutschen Krebsregister akquiriert.
Zur Berechnung von PFS und OS wurde die Kaplan-Meier-Methode gewählt. Die folgenden Ereignisse wurden diesbezüglich als Endpunkte definiert:

OS – Ereignis = Tod; Zensur = Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung
PFS – Ereignis = Progress gemäß IPCG-Kriterien oder Tod; Zensur = Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung

Das mediane *Follow-up* (Zeitraum von Diagnosestellung bis zur letzten erfolgten Nachsorgeunteruchung) wurde anhand des Medians der Überlebenszeit jener Patienten berechnet, bei denen mit Ende des Follow-Up kein Ereignis eingetreten war.

2.4.2 Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) Score

Der *Memorial Sloan Kettering Cancer Center Score* (MSKCC-Score) wurde 2006 durch Abrey et al. zur Anwendung bei PZNSL eingeführt. Er wurde als prognostisches Instrument zur Abschätzung des Überlebens-Outcome konzipiert. Die Faktoren Alter und Karnofsky-Index (*Karnofsky Performance Status*, KPS) bei Diagnosestellung gehen in die Klassifizierung ein. Klasse 1 entspricht einem Alter < 50 Jahre, Klasse 2 einem Alter > 50 Jahren und einem KPS > 70% sowie Klasse 3 einem Alter > 50 Jahren und einem KPS < 70%.
Klasse 1 wird ein durchschnittliches OS von 8,5 Jahren und *Failure-Free Survival* (FFS) von 2,0 Jahren zugeschrieben, basierend auf einer Analyse des Langzeitüberlebens von 338

Patienten im Zeitraum von 20 Jahren. Weiter liegt das OS und FFS in Klasse 2 bei 3,2 und 1,8 Jahren, respektive 1,1 und 0,6 Jahre in Klasse 3 [76].

In Tabelle 1 wird die Einteilung des MSKCC-Scores veranschaulicht.

MSKCC-Score	Medianes Überleben (in Jahren)	95% KI	p-Wert
OS			
1	8,5	4,8 – 16,8	< 0,001
2	3,2	2,6 – 4,3	
3	1,1	0,7 – 1,6	
FFS			
1	2,0	1,4 – 4,3	< 0,001
2	1,8	1,2 – 2,3	
3	0,6	0,4 – 1,0	

Tabelle 1: **MSKCC-Score mit medianem OS und FFS.** KI, Konfidenzintervall. (modifiziert nach [76])

2.5 Funktionelles Outcome

Zur Einschätzung des funktionellen bzw. neurologischen Status der Patienten wurde der KPS herangezogen. Dieser, nach seinem Erstbeschreiber David A. Karnofsky benannte, Score ermöglicht es, die Aktivität und Teilhabe am alltäglichen Leben bei Tumorpatienten einzuordnen. Die Skala reicht von 100%, also kompletter Teilhabe ohne beeinträchtigende Symptome, bis 0%, also dem Tod des Patienten mit Abstufungen in 10%-Schritten [77]. Die jeweiligen Stufen lassen sich auch in die in der klinischen Praxis ebenfalls gängige Klassifikation der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG-Klassifikation) überführen [78]. Tabelle 2 illustriert ECOG-Klassifikation und KPS.

Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten, wurde, anhand der vorhandenen klinischen Daten wie ECOG-Klasse, neurologischer Untersuchungsbefund oder anamnestisch ermittelte Beeinträchtigungen im Alltag, der präoperative (KPS prä-OP) und postoperative funktionelle Status (KPS post-OP) erhoben. Ebenso wurden, sofern vorhanden, anhand klinischer Verlaufskontrollen KPS-Werte im Follow-Up erhoben (bspw. KPS 3 Monate, KPS 6 Monate etc.).

Als zusätzlicher Outcome-Marker wurde das Vorhandensein postoperativer Komplikationen in die Analyse einbezogen.

ECOG-Score	KPS	Erläuterung
0	100%	Normal, keine Beschwerden; keine Krankheitsaktivität.
	90%	Normale Aktivität kann ausgeführt werden, minimale Krankheitszeichen.
1	80%	Leichte Anstrengung bei normaler Aktivität, leichte Krankheitszeichen.
	70%	Selbstversorgung möglich, Aktivität und körperliche Arbeit kaum möglich.
2	60%	Benötigt gelegentlich Hilfe bei Versorgung, überwiegend selbstständig.
	50%	Benötigt oft Hilfe und konstante medizinische Unterstützung.
3	40%	Beeinträchtigt, benötigt professionelle Unterstützung und Pflege.
	30%	Stark beeinträchtigt, Hospitalisierung erforderlich.
4	20%	Schwerstkrank, Hospitalisierung und aktive Behandlung erforderlich.
	10%	Moribund, schwerer, schnell voranschreitender Krankheitsverlauf.
5	0%	Tod.

Tabelle 2: **Gegenüberstellung ECOG-Klassifikation und KPS.** Zusätzliche Erläuterungen der Abstufungen des KPS. (modifiziert nach [77, 78])

2.6 Bildgebende Daten

Die MRT-Datensätze inklusive der schriftlichen fachärztlichen radiologischen Befunde wurden dem lokalen Radiologie-Informationssystem SECTRA (SECTRA Workstation 101, IDS7, Version 24.1, Sectra AB, Linköping, Schweden, 2022) entnommen.

In der kontrastmittelunterstützten T1-Sequenz wurde mithilfe des Volumetrie-Tools in der multiplanaren Reformation (MPR) das Tumorvolumen berechnet. Bei allen Patienten wurde diese Methode für einen prä- und postoperativen MRT-Datensatz und gegebenenfalls für weitere vorliegende postoperative Datensätze angewendet.

Des Weiteren wurden Informationen über die Anzahl der vorliegenden Läsionen, Lokalisation der Läsionen sowie bildmorphologische Komplikationen wie Ausmaß der Mittellinienverlagerung, Vorhandensein intrakranieller Blutungen, Infarkte oder relevante Hirnödeme akquiriert.

2.7 Statistische Analyse

Deskriptive statistische Analysen wurden mithilfe der *Crosstab*-Methode für kategoriale Variablen und der *One-way Analysis of Variance* (ANOVA) durchgeführt. Dies erfolgte zur Detektion von Auffälligkeiten und Unterschieden zwischen den jeweiligen

Patientengruppen. Für dichotome und ordinale Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test und der *Fisher's exact Test* eingesetzt.

Zur Analyse stetiger Variablen kam wiederum die ANOVA-Methode zum Einsatz, insbesondere dann, wenn mehrere Kategorien bzw. Faktoren in die Analyse einfließen sollten. Zur Quantifizierung der Variabilität zwischen den jeweiligen Gruppen wurde die Summe der Quadrate berechnet, um so eine Signifikanz dieser Variabilität herauszuarbeiten.

Zusätzlich wurde der t-Test eingesetzt, um Mittelwerte zwischen den Gruppen zu vergleichen.

Die Kaplan-Meier-Methode wurde zur Berechnung der geschätzten Überlebensfunktion und des geschätzten progressfreien Intervalls genutzt (PFS und OS). Zur Detektion von signifikanten Unterschieden bei PFS und OS zwischen den Patientengruppen kam der Log-rank-Test zum Einsatz.

Alle statistischen Tests wurden mithilfe der Statistik-Software SPSS (IBM SPSS Statistics Version 29 for MacOS, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ausgeführt. Das statistische Signifikanzniveau (p-Wert) wurde auf 0,05 festgelegt.

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 157 Patienten in die statistische Analyse eingeschlossen, darunter 54,1% weiblichen und 45,9% männlichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter der Kohorte bei Diagnosestellung betrug 64,94 Jahre (± Standardabweichung (*standard deviation*, SD) 12,68). In 128 Fällen wurde ein PZNSL (81,5%) und in 29 Fällen ein SZNSL (18,5%) diagnostiziert. Die mit Abstand am häufigsten auftretende neuropathologische Diagnose war das DLBCL in 143 Fällen (91,1%). Vereinzelt traten EBV-assoziierte DLBCL (n = 8; 5,1%), indolente NHL (n = 4; 2,5%) und T-Zell-Lymphome (n = 2; 1,3%) auf. Bei 71 Patienten lag ein unilokulärer Befall (45,2%), bei 86 ein multilokulärer Befall (54,8%) vor. In 125 Fällen fanden sich ausschließlich supratentorielle Läsionen (79,6%), in 15 Fällen infratentorielle Läsionen (9,6%) und in 17 Fällen Läsionen beidseits des Tentorium (10,8%). In Tabelle 3 werden die relevantesten Ergebnisse der deskriptiven Statistik und der Überlebenszeitanalyse aufgeführt.

Variablen	Neurochirurgisches Verfahren			p-Wert
	Stereotaktische Biopsie (n=101)	Offene Biopsie (n=21)	Resektion (n=35)	
Alter (Jahre)				0,149*
Durchschnitt (+- SD)	63,92 (13,04)	69,86 (10,83)	64,91 (12,27)	
Range	60 (28-88)	36 (49-85)	63 (24-87)	
Geschlecht (%)				0,732**
Weiblich	53 (52,5%)	11 (52,4%)	21 (60%)	
Männlich	48 (47,5%)	10 (47,6%)	14 (40%)	
Überleben in Monaten (n=147)				
Medianes OS (95% KI)	9 (3,894-14,106)	13 (0,000-45,533)	44 (8,184-79,816)	0,123***
Medianes PFS (95% KI)	3 (0,000-6,377)	8 (0,000-22,852)	7 (0,000-24,143)	0,222***
Überlebensraten in % (n=147)				
1-Jahres-Überleben	36,8%	44,4%	61,8%	0,042**
2-Jahres-Überleben	27,4%	33,3%	52,9%	0,026**
3-Jahres-Überleben	17,9%	22,2%	38,2%	0,054**
5-Jahres-Überleben	8,4%	5,6%	20,6%	0,110**
Diagnose (%)				0,350**
DLBCL	92 (91,1%)	18 (85,7%)	33 (94,3%)	
EBV-ass. DLBCL	6 (5,9%)	2 (9,5%)	0	
Indolentes NHL	1 (1%)	1 (4,8%)	2 (5,7%)	
T-Zell-Lymphom	2 (2%)	0	0	
Betroffene Hemisphäre (%)				< 0,001**
Rechts	16 (15,8%)	5 (23,8%)	19 (54,3%)	
Links	24 (23,8%)	7 (33,3%)	12 (34,3%)	
Beide	61 (60,4%)	9 (42,9%)	4 (11,4%)	
Seite des Tentorium (%)				0,233**
Supratentoriell	80 (79,2%)	17 (81%)	28 (80%)	
Infratentoriell	8 (7,9%)	1 (4,8%)	6 (17,1%)	
Beide	13 (12,9%)	3 (14,3%)	1 (2,9%)	
Periventrikuläre Läsion (%)				< 0,001**
Ja	53 (52,5%)	9 (42,9%)	3 (8,6%)	
Nein	48 (47,5%)	12 (57,1%)	32 (91,4%)	
Befallsmuster (%)				< 0,001**
Unilokulär	35 (34,7%)	10 (47,6%)	26 (74,3%)	
Multilokulär	66 (65,3%)	11 (52,4%)	9 (25,7%)	

Variablen	Neurochirurgisches Verfahren			p-Wert
	Stereotaktische Biopsie (n=101)	Offene Biopsie (n=21)	Resektion (n=35)	
Funktionalität				
Durchschn. KPS präOP (+- SD)	69,31 (15,18)	74,76 (18,87)	74,29 (16,85)	0,159*
Durchschn. KPS postOP (+-SD)	69,70 (15,97)	73,33 (20,33)	78,57 (13,75)	0,021*
MSKCC-Score (%)				0,523**
1	11 (10,9%)	1 (4,8%)	3 (8,6%)	
2	62 (61,4%)	16 (76,2%)	26 (74,3%)	
3	28 (27,7%)	4 (19%)	6 (17,1%)	
Klassifikation (%)				0,729**
PZNSL	84 (83,2%)	16 (76,2%)	28 (80%)	
SZNSL	17 (16,8%)	5 (23,8%)	7 (20%)	
Durchschnittliche Anzahl der Läsionen (+- SD)	3,17 (2,60)	2,90 (2,39)	1,46 (0,82)	< 0,001*
Tumorvolumen präOP in cm^3 (+- SD)	8,53 (11,57)	12,88 (14,89)	21,15 (29,45)	0,002*
Tumorvolumen postOP in cm^3 (+- SD)			1,74 (2,87)	
Mittellinienverlagerung in mm (+- SD)	1,65 (3,08)	1,05 (2,18)	3,97 (5,44)	0,002*
PostOP Komplikationen (%)				< 0,001**
Ja	7 (6,9%)	3 (14,3%)	12 (34,3%)	
Nein	94 (93,1%)	18 (85,7%)	23 (65,7%)	

Tabelle 3: **Unterteilung der Patienten nach neurochirurgischem Verfahren.** Für die untersuchten Variablen werden Mediane, Mittelwerte oder absolute Werte angegeben. Die p-Werte gelten für die jeweils angemerkte statistische Analysemethode. * ANOVA; ** Chi-Quadrat-Test; *** Log-Rank Test; SD *standard deviation* (Standardabweichung)

3.1 Analyse der Subgruppen nach operativem Vorgehen

Die Kohorte wurde in drei unterschiedliche Subgruppen gemäß dem durchgeführten neurochirurgischen Eingriff unterteilt.

Gruppe 1 (stereotaktische Biopsie) stellte mit 101 Patienten die größte Subgruppe dar. Das durchschnittliche Alter betrug 63,92 Jahre (± SD 13,04). Die durchschnittliche Anzahl der Läsionen betrug 3,17 (± SD 2,60) mit einem durchschnittlichen Volumen von 8,5 cm^3 (± SD 11,57) der jeweils größten Läsion. Der durchschnittliche präoperative KPS lag bei 69,31% (± SD 15,18), nahezu identisch mit dem postoperativen KPS von 69,70% (± SD 15,97).

Gruppe 2 (offene Biopsie) war mit 21 Patienten die kleinste Gruppe. Hier lag das durchschnittliche Alter mit 69,86 Jahren (± SD 10,83) höher als in Gruppe 1. Die

durchschnittliche Anzahl von Läsionen betrug 2,90 (± SD 2,39) mit einem durchschnittlichen Volumen von 12,88 cm^3 (± SD 14,89). Der präoperative KPS war mit 74,76% (± SD 18,87) höher als in Gruppe 1 und zeigte im Vergleich zum postoperativen KPS von 73,33% (± SD 20,33) keine positive Dynamik.

Gruppe 3 (Resektion) zeigte bei 35 Patienten ein durchschnittliches Alter von 64,91 Jahren (± SD 12,27). Die durchschnittliche Anzahl der Läsionen war im Vergleich zu den anderen Subgruppen signifikant kleiner mit 1,46 (± SD 0,82) ($p < 0,001$). Das durchschnittliche Volumen der größten Läsion betrug 21,15 cm^3 (± SD 29,45) und war im Vergleich zu Gruppe 1 und 2 signifikant höher ($p = 0,002$). Der postoperative KPS zeigte sich mit 78,57% (± SD 13,75) verbessert im Vergleich zum präoperativen KPS von 74,29% (± SD 16,85) und war im Vergleich zu Gruppe 1 und 2 signifikant höher ($p = 0,021$).

Supratentorielle Läsionen waren innerhalb aller Gruppen mehrheitlich vertreten (Gruppe 1: n = 80, 79,2%; Gruppe 2: n = 17, 81%; Gruppe 3: n = 28, 80%). Periventrikuläre Läsionen waren in Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2 und 3 signifikant häufiger vertreten (Gruppe 1: n = 53, 52,5%; Gruppe 2: n = 9, 42,9%; Gruppe 3: n = 3, 8,6%; $p < 0.001$).

3.2 Prognostiziertes medianes Gesamtüberleben mittels MSKCC-Score

Die Mehrheit der Patienten in der Gesamtkohorte zeigte einen MSKCC-Score von 2 (n = 104; 66,2%) und hätte somit ein prognostiziertes medianes OS von 3,2 Jahren gemäß dem Modell [76]. Bei etwa einem Viertel der Patienten lag mit einem MSKCC-Score von 3 (n = 38; 24,2%) die schlechteste Prognose vor mit einem erwartbaren OS von 1,1 Jahren. Nur 15 Patienten (9,6%) fielen in die prognostisch günstigste Kategorie mit einem MSKCC-Score von 1 und dem prognostizierten medianen OS von 8,5 Jahren.

In den Threapiegruppen konnte kein Einfluss der Operationsmethode auf den MSKCC-Score festgestellt werden, in allen Gruppen lag die Mehrheit der Patienten ebenfalls bei einem MSKCC-Score von 2. Der Chi-Quadrat-Test zeigte keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Verteilung der MSKCC-Scores innerhalb der einzelnen Subgruppen ($p = 0,523$).

3.3 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Zur Evaluation des PFS und OS in Abhängigkeit von der gewählten Operationsmethode wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. Das mediane *Follow-up* wurde als mediane Zeit von der Operation bis zum Zeitpunkt der Zensur definiert und betrug 34,5 Monate.

Das mediane PFS in der Gesamtkohorte betrug 5 Monate (95% Konfidenzintervall (KI) 2,247-7,753), das mediane OS 12 Monate (95% KI 3,047-20,953).

In den Subgruppen wurde das längste mediane PFS in Gruppe 2 verzeichnet mit 8 Monaten, gefolgt von Gruppe 3 mit 7 Monaten. In Gruppe 1 betrug das mediane PFS 3 Monate.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in Gruppe 3 das beste Ergebnis mit einem medianen OS von 44 Monaten, in Gruppe 2 lag das mediane OS bei 13 Monaten und in Gruppe 1 bei 9 Monaten.

Die Operationstechnik schien im *Log-rank-Test* keinen relevanten Einfluss auf das PFS der jeweiligen Gruppen zu haben (p = 0,222; Abbildung 8).

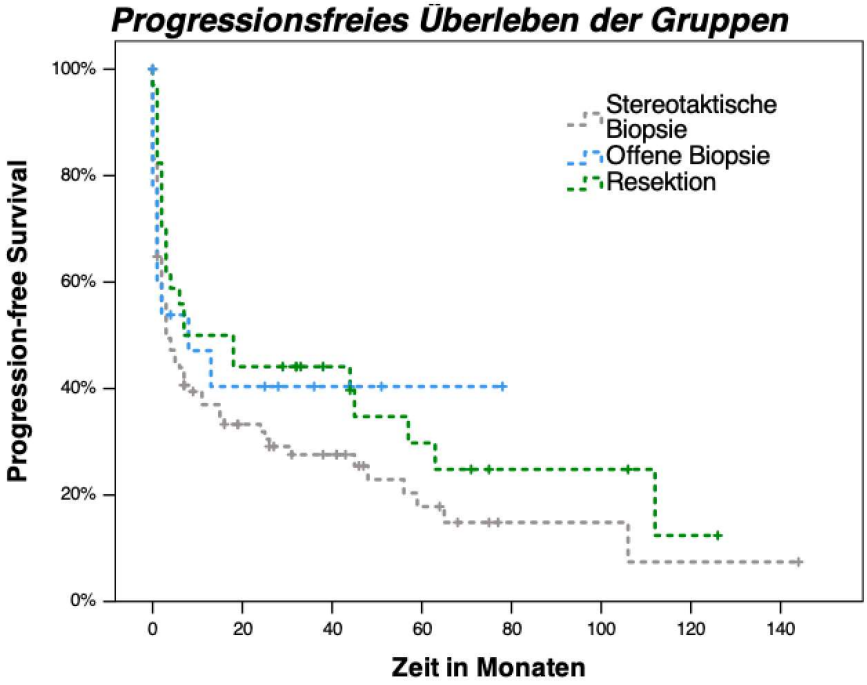

Abb. 8: **Progressionsfreies Überleben der unterschiedlichen Therapiegruppen.** Log-rank-Test mit p = 0,222 nicht statistisch signifikant.

Ebenso zeigte sich mit dieser Methode kein signifikanter Unterschied für das OS (p = 0,123; Abbildung 9).

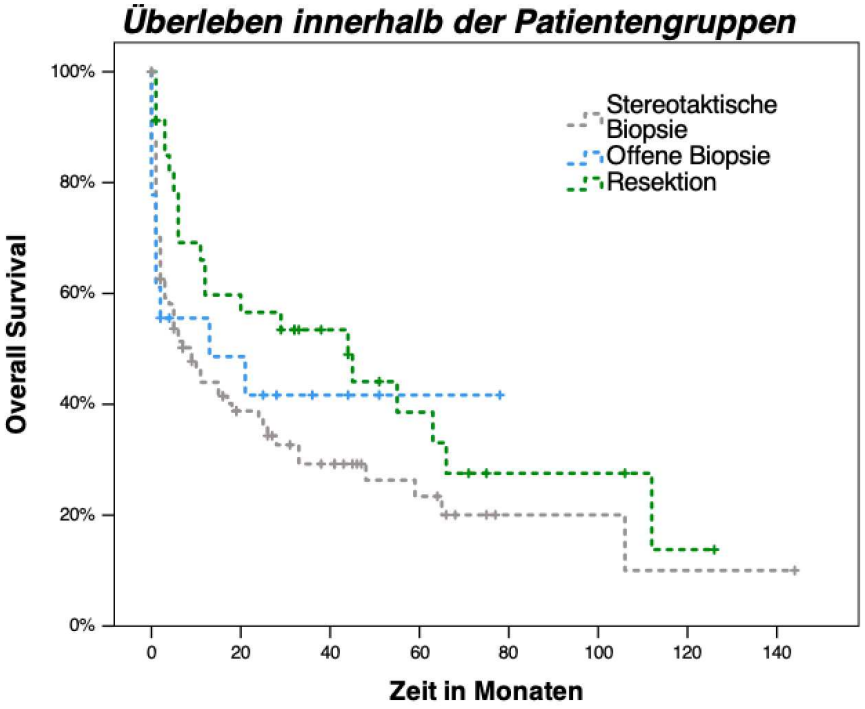

Abb. 9: **Gesamtüberleben der unterschiedlichen Therapiegruppen.** Log-rank-Test mit p = 0,123 nicht statistisch signifikant.

Wurden jedoch die stereotaktische Biopsie direkt mit der Resektion verglichen, konnte ein statistischer Trend für die Resektion unmittelbar verglichen mit der stereotaktischen Biopsie hinsichtlich eines verbesserten PFS beobachtet werden (p = 0,089; Abbildung 10).

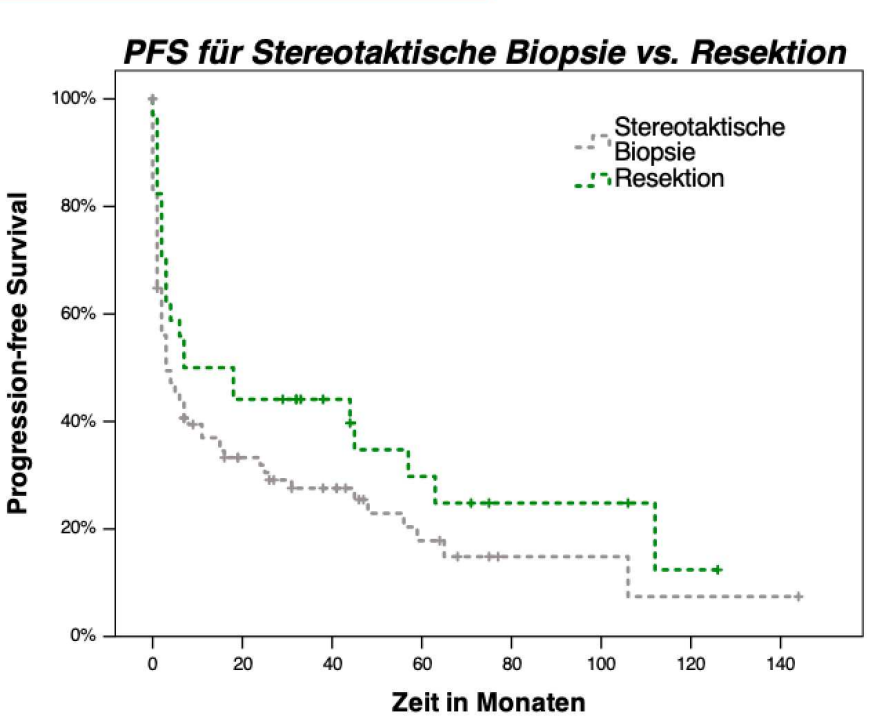

Abb. 10: **Progressionsfreies Überleben der Gruppen 1 und 3.** Log-rank-Test mit p = 0,089 nicht statistisch signifikant.

In dieser Konstellation wurde für das OS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Resektion und stereotaktischer Biopsie gesehen (p = 0,035; Abbildung 11).

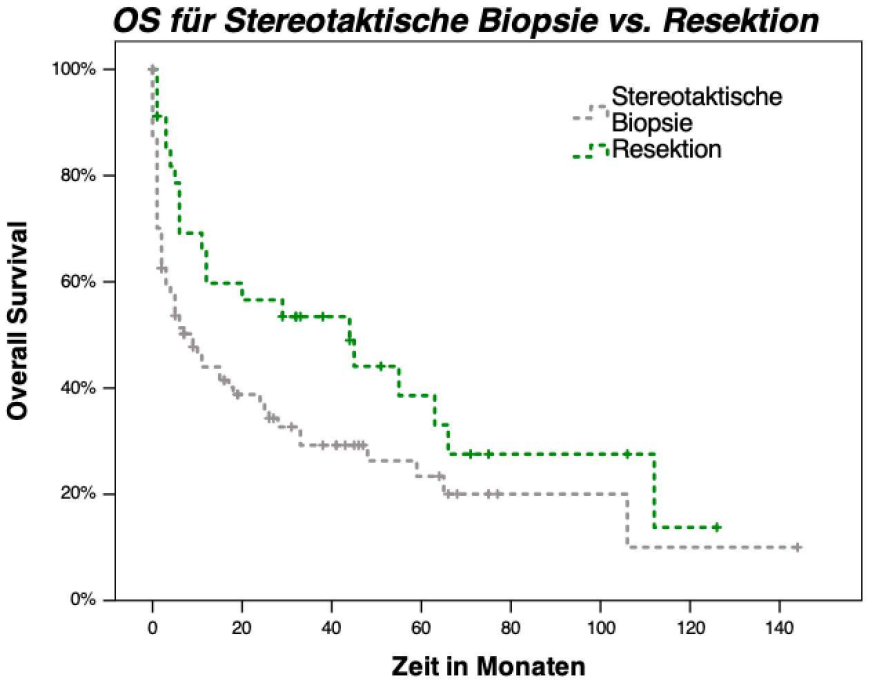

Abb. 11: **Gesamtüberleben der Gruppen 1 und 3.** Log-rank-Test mit p = 0,035 statistisch signifikant.

3.3.1 Subanalyse PFS und OS bei unilokulärer Manifestation

Zur weiteren Differenzierung der Überlebenszeitanalyse wurde die Kaplan-Meier-Methode auch auf die Subgruppe der Patienten mit unilokulärer Manifestation angewandt (n = 67). Auch hier wurde wieder zwischen den drei Therapiegruppen unterschieden.

Das mediane PFS der gesamten Subgruppe betrug 7 Monate (95% KI 0,260-13,740), das mediane OS 17 Monate (95% KI 1,770-32,230). Das längste mediane PFS wurde in Gruppe 3 (n = 25) mit 18 Monaten erreicht, gefolgt von Gruppe 2 (n = 8) mit 13 und Gruppe 1 (n = 34) mit 4 Monaten. Das beste Gesamtüberleben erreichte ebenfalls Gruppe 3 mit 44 Monaten, Gruppe 2 erreichte 13 Monate und Gruppe 1 10 Monate.

Wie auch in der Gesamtkohorte konnte in dieser Subgruppenanalyse, mit deutlich kleinerer Stichprobengröße, kein statistisch signifikantes Ergebnis im Rahmen des *Log-rank-Test* erzielt werden. Der Einfluss der Operationsmethode auf PFS (p = 0,316; Abbildung 12) und OS (p = 0,324; Abbildung 13) stellte sich als nicht manifest dar.

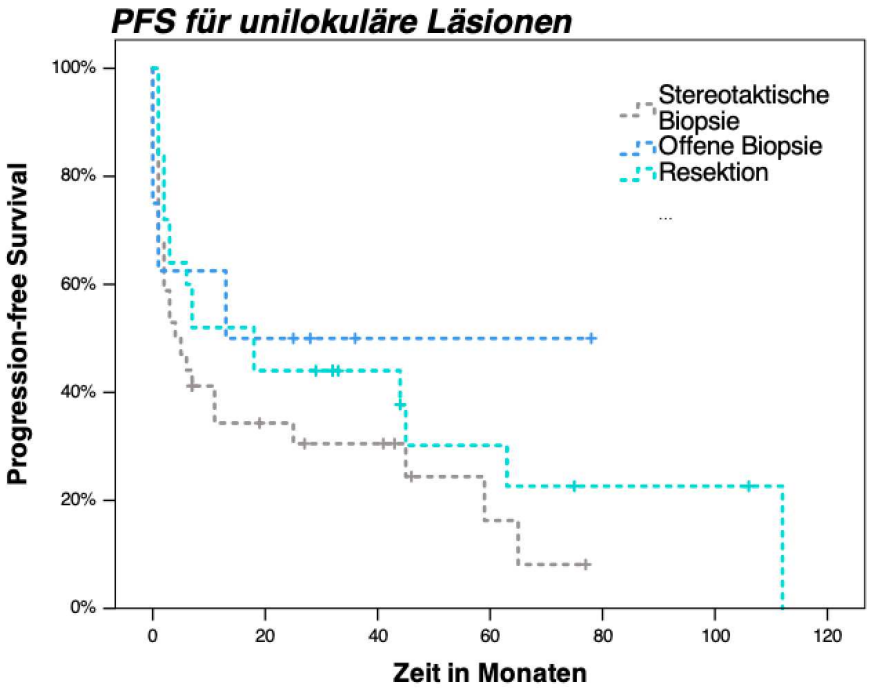

Abb. 12: **Progressionsfreies Überleben der unterschiedlichen Therapiegruppen für Patienten mit unilokulären ZNSL.** Log-rank-Test mit p = 0,316 nicht statistisch signifikant.

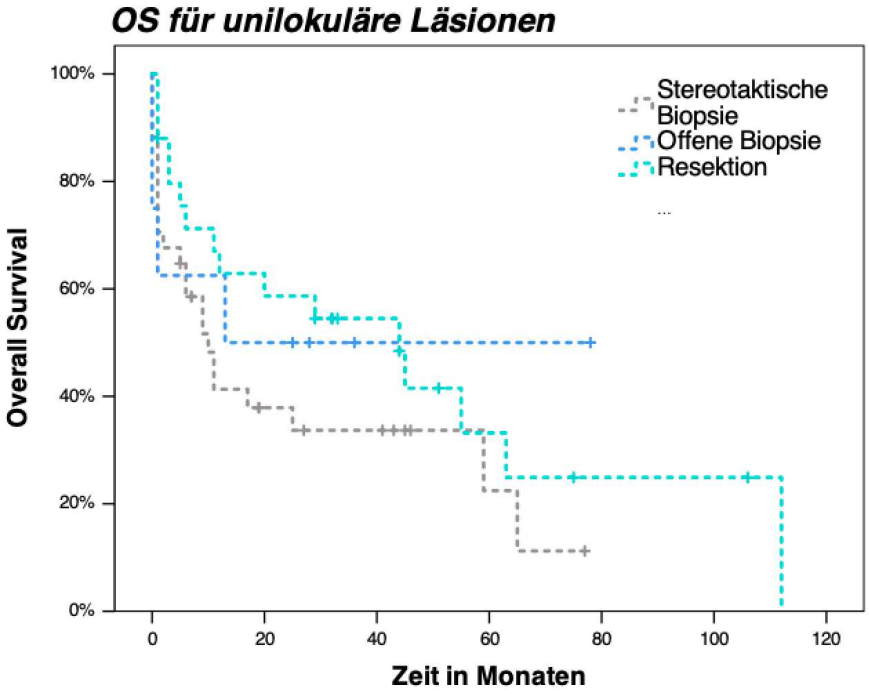

Abb. 13: **Gesamtüberleben der unterschiedlichen Therapiegruppen für Patienten mit unilokulären ZNSL.** Log-rank-Test mit p = 0,324 nicht statistisch signifikant.

3.4 Jährliche Überlebensraten

Bezogen auf das OS wurden Überlebensraten zum Zeitpunkt von 12 Monaten (1-Jahres-Überlebensrate, 1-JÜR), 24 Monaten (2-JÜR), 36 Monaten (3-JÜR) und 60 Monaten (5-JÜR) nach Operation für jede Gruppe berechnet. In Gruppe 3 wurde mit 61,8% die höchste 1-JÜR verzeichnet, gefolgt von Gruppe 2 mit 44,4% und Gruppe 1 mit 36,8%. Der Chi-Quadrat-Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen (p = 0,042). Der gleiche Trend zeigte sich für die 2-JÜR (Gruppe 3: 52,9%; Gruppe 2: 33,3%; Gruppe 1: 27,4%) mit einem ebenfalls statistisch signifikanten Unterschied (p = 0,026). Die 3-JÜR und 5-JÜR waren in Gruppe 3 (3-JÜR: 38,2%; 5-JÜR: 20,6%) am höchsten, gefolgt von Gruppe 2 (3-JÜR: 22,2%; 5-JÜR: 5,6%) und 1 (3-JÜR: 17,9%; 5-JÜR: 8,4%), ohne jedoch einen statistisch signifikanten Unterschied zu erreichen (Chi-Quadrat 3-JÜR: p = 0,054; 5-JÜR: p = 0,110). Abbildung 14 illustriert die Überlebensraten der drei Gruppen.

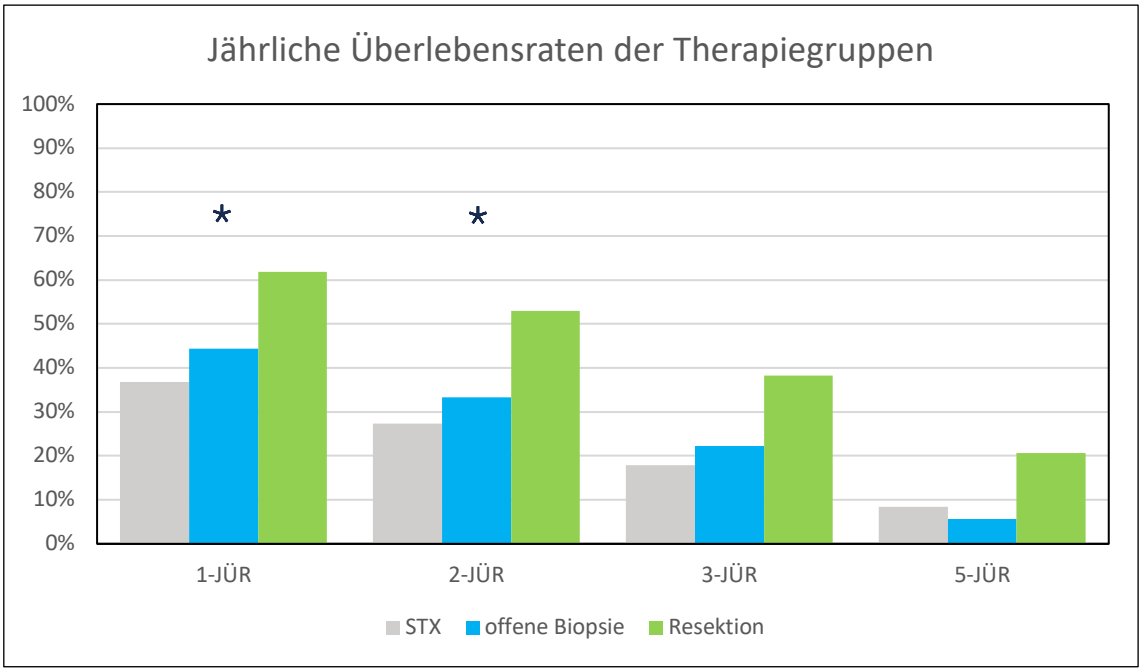

Abb. 14: **Balkendiagramm mit Angabe des Anteils der Überlebenden der jeweiligen Therapiegruppen zu den angegebenen Zeitpunkten** in %. * = Signifikanzniveau im Chi-Quadrat-Test erreicht.

3.5 Nicht-operative Therapie

Von den 157 Patienten der Gesamtkohorte konnten bei 104 Patienten valide Informationen über Art und Dauer der nachfolgenden nicht-operativen Therapie erlangt werden. Die 53 Patienten, bei denen diese Daten nicht vorlagen, wurden teilweise außerhalb des Zentrums weiterbehandelt oder erhielten aufgrund der infausten Prognose keine weitere Therapie. Bezogen auf die Gesamtkohorte kam bei 82 Patienten und somit am häufigsten Rituximab zum Einsatz, entweder in Kombination oder als Monotherapie. 69 Patienten erhielten HD-MTX, bei fast allen in Kombination mit Rituximab. Bei 12 Patienten kam Ifosfamid zum Einsatz, dabei sowohl als Teil der Dreifachkombination Rituximab-MTX-Ifosfamid, wie häufig in der Rezidivtherapie angewendet, oder in anderen Kombinationen. Cytarabin mit 48 Fällen und Thiotepa mit 43 Fällen kamen ebenfalls häufig vor, da beide in Vorbereitung auf die autologe Stammzelltherapie eingesetzt werden. Die myeloablative Hochdosischemotherapie wurde bei 41 Patienten eingesetzt, fast alle von ihnen erhielten auch die nachfolgende autologe Stammzelltransplantation (40 Patienten).

Teils in Kombination mit den Chemo-/Immuntherapeutika und teils als Monotherapie kam die Radiatio bei 39 Patienten zum Einsatz. Eine palliative Chemotherapie oder andere Medikamente wurden bei lediglich 13 Patienten angewandt.
Abbildung 15 zeigt schematisch die Häufigkeiten der beschriebenen gängigen kausalen Therapien in der Gesamtkohorte.

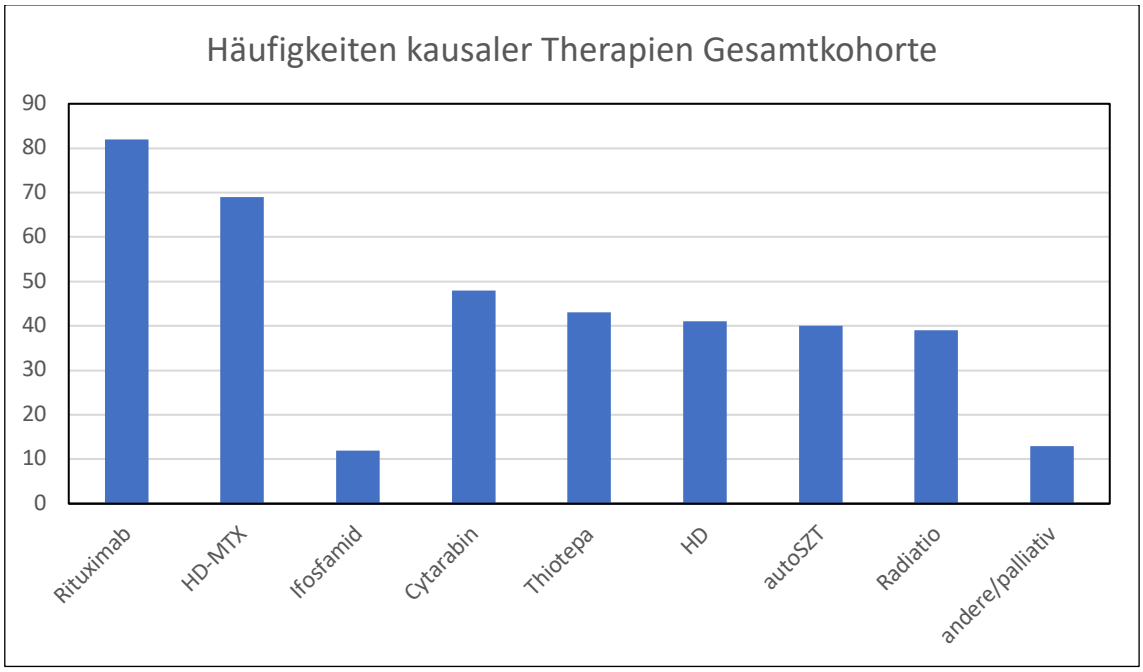

Abb. 15: **Absolute Häufigkeiten durchgeführter nicht-operativer Therapien in der Gesamtkohorte.**

Innerhalb der jeweiligen Therapiegruppen ergab sich eine ähnliche Häufung der eingesetzten Therapeutika, orientiert anhand der prozentualen Häufigkeiten. In der Gruppe der stereotaktischen Biopsien ergaben sich folgende Häufigkeiten: Rituximab 49 Patienten (76,6%), HD-MTX 42 Patienten (65,5%), Ifosfamid 10 Patienten (15,6%), Cytarabin 30 Patienten (46,9%), Thiotepa 27 Patienten (42,2%), Hochdosis 25 Patienten (39,1%), autoSZT 24 Patienten (37,5%), Radiatio 23 Patienten (35,9%) und andere/palliative Therapie 11 Patienten (17,2%). Für die Gruppe der offenen Biopsien: Rituximab 11 Patienten (91,7 %), HD-MTX 7 Patienten (58,3%), Ifosfamid 0 Patienten (0%), Cytarabin 6 Patienten (50%), Thiotepa 5 Patienten (41,7%), Hochdosis 6 Patienten (50%), autoSZT 6 Patienten (50%), Radiatio 4 Patienten (33,3%) und andere/palliative Therapie 0 Patienten (0%). Schließlich für die Gruppe der Resektionen: Rituximab 22 Patienten (78,6 %), HD-MTX 20 Patienten (71,4%), Ifosfamid 2 Patienten (7,1%), Cytarabin 12 Patienten (42,9%), Thiotepa 11 Patienten (39,3%), Hochdosis 10 Patienten

(35,7%), autoSZT 10 Patienten (35,7%), Radiatio 12 Patienten (42,9%) und andere/palliative Therapie 2 Patienten (7,1%). Die nachfolgende Abbildung 16 veranschaulicht die prozentualen Häufigkeiten der kausalen Therapien verglichen zwischen den Therapiegruppen.

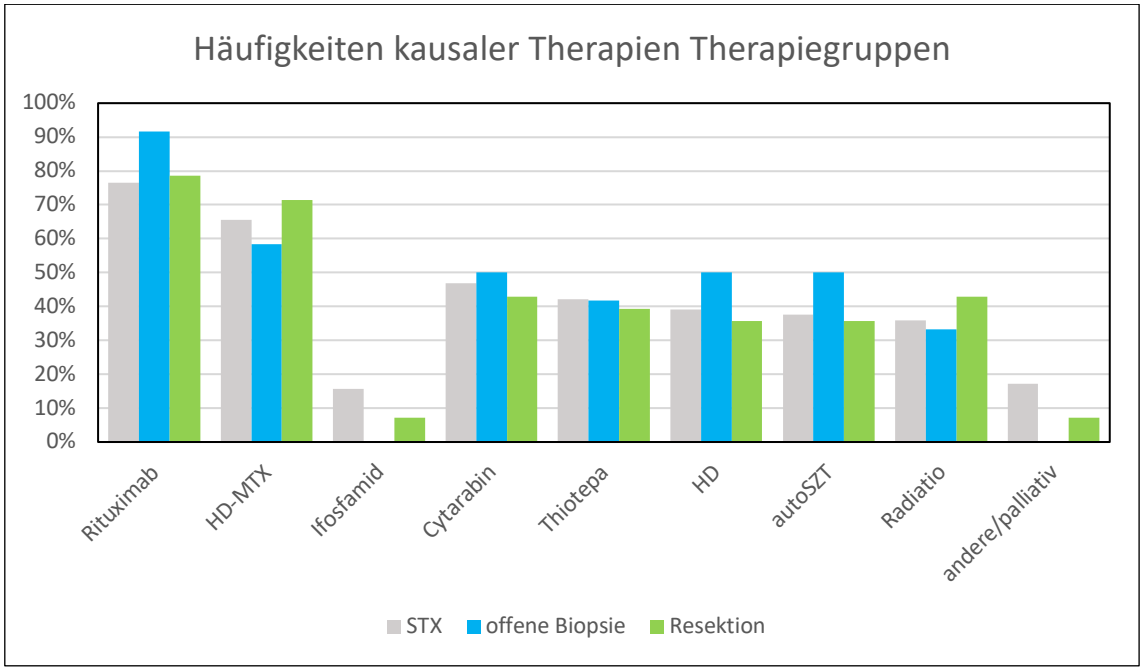

Abb. 16: **Relative Häufigkeiten angewandter nicht-operativer Therapien für die jeweiligen Therapiegruppen.**

3.6 Risikofaktoren mit Einfluss auf das OS

Zur Identifikation möglicher Einflüsse und Risikofaktoren auf das OS wurde das Cox-Regression-Modell angewandt. In der Gesamtkohorte wurde zunächst eine univariate Analyse mit folgenden Variablen durchgeführt: Alter in Jahren, Geschlecht, MSKCC-Score, Vorhandensein eines SZNSL, Vorhandensein multilokulärer Läsionen, Anzahl der Läsionen, Operationsmethode, prä- und postoperativer KPS, Lokalisation der Läsion (links-, rechts- oder bihemisphärisch; supra-, infratentoriell oder beides; Vorhandensein periventrikulärer Läsionen), Mittellinienverlagerung in mm, prä- und postoperatives Tumorvolumen der größten Läsion in cm^3 sowie das Vorhandensein postoperativer Komplikationen. Nominale Variablen gingen als kategoriale Variablen in die Analyse ein, mit der ersten Kategorie als Indikator. Ein signifikanter Einfluss auf das OS wurde für die Variablen Alter (*Hazard Ratio* (HR) 1,038; 95% KI 1,018–1,059; $p < 0,001$), MSKCC-Score (HR 1,553; 95% KI 1,085–2,225; $p = 0,016$), präoperativer KPS (HR 0,984; 95% KI 0,973–

0,995; p = 0,004) und postoperativer KPS (HR 0,976; 95% KI 0,965–0,987; p < 0.001) festgestellt. In Betrachtung der Operationsmethode konnte die Resektion als größter Einflussfaktor auf ein verlängertes OS im Vergleich zur stereotaktischen Biopsie ermittelt werden (HR 0,609; 95% KI 0,370–1,001; p = 0,051) ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen.

In der nachfolgenden multivariaten Analyse wurden durch ein rückwärtig schrittweises Verfahren jene Variablen der univariaten Analyse eingeschlossen, deren Signifikanzniveau p < 0,100 erreichen konnte. Zunächst wurde die Variable „präoperativer KPS“ aus der Analyse ausgeschlossen (adjustierte HR 1,005; 95% KI 0,980–1,030; p = 0,705). Darauffolgend wurden die verbliebenen Variablen als Prädiktoren für ein verändertes OS bestätigt. Alter (adjustierte HR 1,053; 95% KI 1,030–1,077; p < 0,001) stellte sich als relevantester Risikofaktor für ein verkürztes OS heraus. Konträr dazu waren der MSKCC-Score (adjustierte HR 0,593; 95% KI 0,360–0,975; p = 0,039), die Resektion im Vergleich zur stereotaktischen Biopsie (adjustierte HR 0,582; 95% KI 0,347–0,975; p = 0,040) und der postoperative KPS (adjustierte HR 0,967; 95% KI 0,953–0,982; p < 0,001) mit einem reduzierten Risiko für ein verkürztes OS assoziiert. Beachtenswert war, dass ein hoher MSKCC-Score mit einem niedrigeren Risiko für ein verkürztes OS in Verbindung stand. Die detaillierten Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse finden sich in Tabelle 4.

Variablen	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR mit 95% KI	p-Wert	HR mit 95% KI	p-Wert
Alter in Jahren	1,038 (1,018-1,059)	< 0,001	**1,053 (1,030-1,077)**	**< 0,001**
Männliches Geschlecht	1,130 (0,753-1,696)	0,554		
MSKCC-Score	1,553 (1,085-2,225)	0,016	0,593 (0,360-0,975)	0,039
SZNSL	1,053 (0,614-1,806)	0,852		
Multilokulär	1,203 (0,804-1,802)	0,369		
Anzahl der Läsionen	1,035 (0,947-1,131)	0,453		
Art der Operation:		0,147		0,085
Offene Biopsie vs. STX	0,885 (0,439-1,665)	0,645	0,605 (0,324-1,303)	0,224
Resektion vs. STX	0,609 (0,370-1,001)	0,051	**0,582 (0,347-0,975)**	**0,040**
Präoperativer KPS	0,984 (0,973-0,995)	0,004	1,005 (0,980-1,030)	0,705
Postoperativer KPS	0,976 (0,965-0,987)	< 0,001	**0,967 (0,953-0,982)**	**< 0,001**
Hemisphäre:		0,858		
Rechts vs. Links	1,154 (0,671-1,984)	0,605		
Rechts vs. beide Seiten	1,120 (0,687-1,826)	0,649		
Lokalisation:		0,590		
Supra- vs. infratentoriell	1,250 (0,677-2,308)	0,475		
Supratentoriell vs. beides	0,784 (0,378-1,626)	0,513		

Variablen	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR mit 95% KI	p-Wert	HR mit 95% KI	p-Wert
Periventrikuläre Lokalisation	1,129 (0,747-1,706)	0,564		
Mittellinienverlagerung in mm	0,976 (0,925-1,030)	0,371		
PräOP Tumorvolumen der größten Läsion in cm^3	0,996 (0,985-1,007)	0,516		
PostOP Tumorvolumen der größten Läsion in cm^3	0,998 (0,982-1,015)	0,857		
Postoperative Komplikationen	1,171 (0,674-2,035)	0,575		

Tabelle 4: **Cox-Regressionsmodell mit univariater und multivariater Analyse.** Variablen, für die der p-Wert in der univariaten Analyse < 0,1 ist, werden in die multivariate Analyse übernommen. HR, *hazard ratio*; STX, stereotaktische Biopsie.

3.7 Funktionalität im Verlauf

Um das funktionelle Outcome auch im weiteren Therapieverlauf abbilden zu können, wurden anhand der vorhandenen Daten zu den Zeitpunkten der Nachsorgeuntersuchungen, in Abständen von je drei Monaten, erneut KPS-Werte gebildet. Der für die Analyse definierte Zeitraum des *Follow-up* betrug 24 Monate. Die Anzahl der Patienten, bei denen zu den jeweiligen Zeitpunkten Werte vorlagen, verringerte sich im Verlauf von zwei Jahren stetig auf n = 33 zum Zeitpunkt „24 Monate postoperativ“. Zum Zeitpunkt „3 Monate postoperativ“ wurden für n = 133 Patienten KPS-Werte dokumentiert. Dieses *Loss of Follow-up* kommt zum Teil durch Versterben der Patienten im Verlauf oder durch nicht erfassbare Datensätze, beispielsweise bei Weiterbehandlung in externen Zentren, zustande.

Im Vergleich zu den unmittelbar postoperativ erhobenen KPS-Werten zeigte sich drei Monate postoperativ sowohl in der Gesamtkohorte als auch in den einzelnen Therapiegruppen der schlechteste KPS des *Follow-up*. Der durchschnittliche 3-Monats-KPS der Gesamtkohorte betrug 52,11%; in der Resektions-Gruppe lag der Wert im Vergleich zu den anderen Gruppen mit 68,13% am höchsten (Gruppe 1: 47,86%; Gruppe 2: 42,94%). In der anschließend durchgeführten ANOVA erzielte dieser Unterschied der drei Gruppen statistische Signifikanz (p = 0,013). Im weiteren Verlauf stiegen die KPS-Werte in allen Gruppen und in der Gesamtkohorte an und blieben auf einem Niveau von 70-80% in etwa stabil. Die untenstehende Grafik (Abbildung 17) visualisiert die

Entwicklung des durchschnittlichen KPS in der Gesamtkohorte im postoperativen Verlauf.

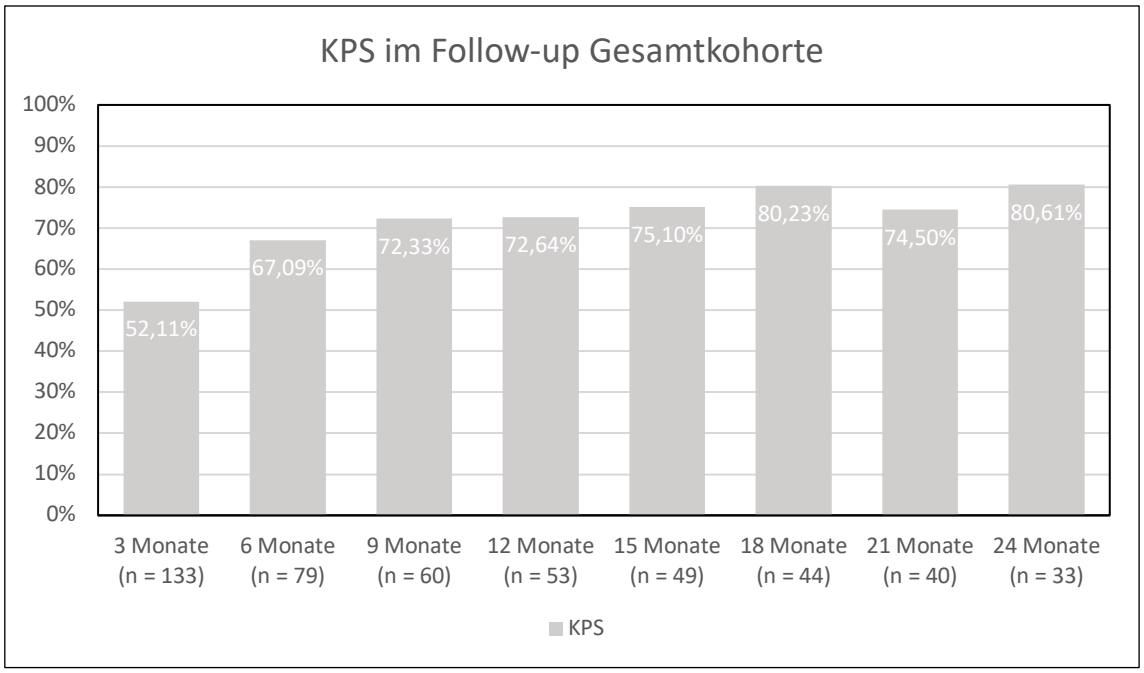

Abb. 17: **Durchschnittliche KPS-Werte der Gesamtkohorte im Verlauf in Abständen von drei Monaten.** Parallel kontinuierlich sinkende Anzahl von Patienten der Gesamtkohorte.

Für die weiteren Zeitpunkte im Intervall von 6 bis 24 Monaten *Follow-up* konnte innerhalb der Therapiegruppen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. In der Resektions-Gruppe stiegen die KPS-Werte etwas später an als in den anderen Gruppen. Zum Zeitpunkt 24 Monate postoperativ näherten sich die Werte der Therapiegruppen etwa dem Durchschnittswert der Gesamtkohorte an. Datensätze lagen zu diesem Zeitpunkt in Gruppe 1 bei 15 Patienten, in Gruppe 2 bei 4 und in Gruppe 3 bei 14 Patienten vor. Abbildung 18 zeigt den KPS-Verlauf innerhalb der Therapiegruppen.

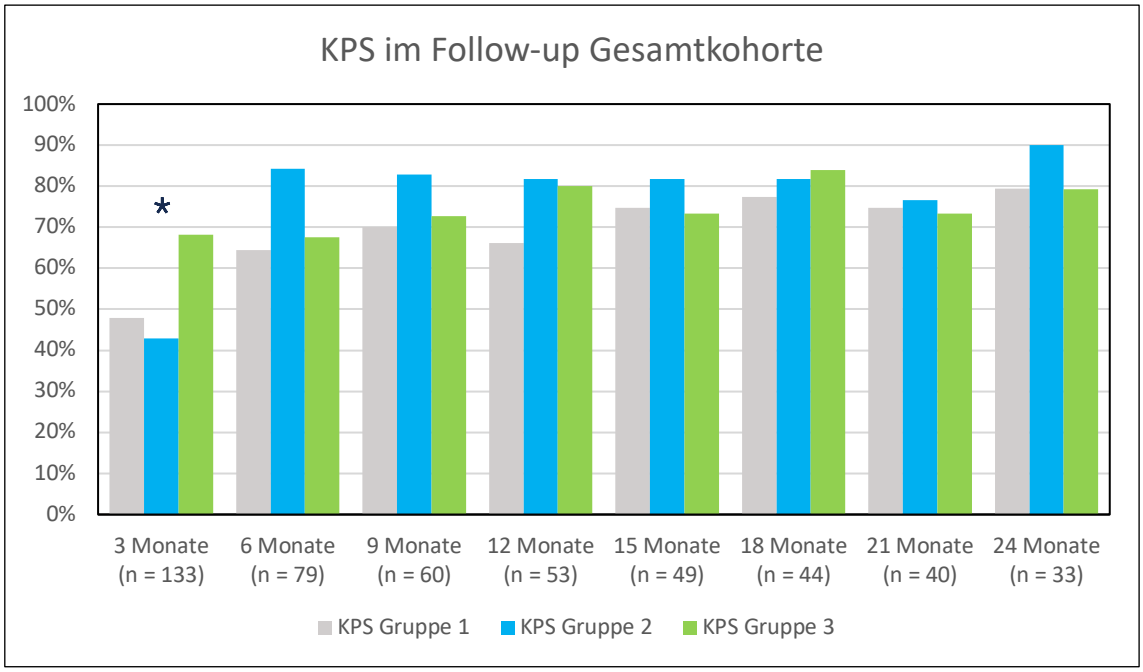

Abb. 18: **Durchschnittliche KPS-Werte der einzelnen Therapiegruppen im Verlauf in Abständen von drei Monaten.** * = Signifikanzniveau in ANOVA erreicht.

4. Diskussion

Das ZNSL ist eine eher seltene Tumorentität ohne klare Empfehlung für eine primär chirurgische Resektion als Therapieoption. Bis heute wurde anhand einiger retrospektiver Studien der Effekt einer Resektion auf das Outcome der Patienten untersucht, jedoch fehlt es an prospektiven Untersuchungen. In einigen Fällen werden die Ergebnisse der Bildgebung missinterpretiert und so bei Patienten, bei denen sich im Nachhinein die Diagnose ZNSL ergibt, entgegen dem hausinternen Standard eine Resektion durchgeführt. In anderen Fällen wird eine Resektion im Rahmen einer Notfallindikation wie etwa lebensbedrohlich erhöhter Hirndruck mit schneller neurologischer Verschlechterung des Patienten präferiert.

Gegenstand dieser Arbeit ist ein Vergleich von Patienten, bei denen eine chirurgische Resektion mit dem Ziel der Komplettresektion als Therapieoption eingesetzt wurde, mit jenen, die sich einer rein diagnostischen Probenentnahme unterzogen.

4.1 Epidemiologische Faktoren

Das Durchschnittsalter der Patienten aller Gruppen zeigte keine wesentlichen Unterschiede. Das mediane Alter schwankte in allen drei Gruppen um das 70. Lebensjahr. Dieses unterstreicht, dass das ZNSL eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist, in dem die Überlebenswahrscheinlichkeit ohnehin reduziert ist und kontinuierlich sinkt [79]. In den letzten Jahrzehnten konnte ein kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz von PZNSL im hohen Lebensalter verzeichnet werden [3]. Wenn man diese Faktoren betrachtet, lässt sich ein starker Einfluss von Alter und Begleiterkrankungen auf eingetretene Todesfälle ableiten. In der univariaten und multivariaten Analyse fand sich eine klare Korrelation zwischen höherem Alter bei Diagnose und verkürztem OS. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer aktuellen größeren Kohortenstudie, in die 539 Patienten eingeschlossen wurden. David et al. konnten zeigen, dass sowohl das fortgeschrittene Alter der Patienten als auch ein hoher ECOG-Score mit einem verkürztem OS korrelieren, wie auch in dieser Studie [80].

Eine starke geschlechterspezifische Verteilung konnte bei den hier präsentierten Daten nicht festgestellt werden. Zwar ist das weibliche Geschlecht in allen Gruppen häufiger vertreten, jedoch erzielte diese Verhältnismäßigkeit keine statistische Signifikanz. Mit 60% etwas stärker überrepräsentiert waren weibliche Patienten jedoch in der Resektions-Gruppe. Dennoch ist in diesem Zusammenhang die eher kleine Stichprobengröße (n = 35) in dieser Gruppe zu beachten.

4.2 Tumorentität

Die meisten Patienten, welche in diese Studie eingeschlossen wurden, litten an einem PZNSL. Die Zuordnung zu PZNSL oder SZNSL schien jedoch bezogen auf die Art der durchgeführten Operation keinen statisch relevanten Einfluss zu haben, verglich man diesen Faktor innerhalb der drei Gruppen (p = 0,729). In vielen aktuellen Studien werden SZNSL prinzipiell aus den Analysen ausgeschlossen, deshalb stehen oft nur aussagekräftige Daten bezüglich PZNSL zur Verfügung. Die derzeit verfügbaren Chemotherapeutika zur Behandlung von SZNSL werden insbesondere gemäß ihrer ZNS-Permeabilität ausgewählt, sind aber prinzipiell zur Behandlung der systemischen Herde

ausgelegt [53]. Aktuell existieren keine Studien zur Evaluation der Auswirkung einer primären Resektion in der Behandlung von SZNSL. In dieser Analyse fanden sich innerhalb der Gruppe der Patienten mit primärer Resektion sieben Patienten, bei denen ein SZNSL vorlag. Weiterhin konnte in der univariaten Analyse das Vorliegen eines SZNSL nicht als Risikofaktor für ein reduziertes OS identifiziert werden.

Betrachtet man den histologischen Subtyp, kann das DLBCL als die mit Abstand häufigste neuropathologische Diagnose verzeichnet werden, welches im Einklang mit der Literatur steht [2]. Nur in wenigen Fällen konnte ein anderer histologischer Subtyp festgestellt werden. Für das bei Immunkompetenten mit 90% weitaus am häufigsten auftretende DLBCL wurden bislang zwei unterschiedliche molekularpathologische Unterformen entdeckt. Diese Einteilung unterscheidet DLBCL in verschiedenen Stadien der B-Zell-Differenzierung anhand ihrer Genexpression, jedoch finden sich auch Überschneidungen der exprimierten Gene innerhalb dieser Gruppen. Es unterscheiden sich DLBCL vom *Germinal Center B-cell like* Typ (GCB-Typ), deren Genexpression derer normaler Keimzentrums-B-Zellen ähnelt, von Lymphomen vom *Activated B-cell like* Typ (ABC-Typ), bei denen Gene aus in vitro aktivierten B-Zellen festgestellt wurden [81]. Larocca et al. stellten 1998 die Hypothese, dass PZNSL aufgrund der Expression von Bcl-6 aus Keimzentrums-B-Zellen hervorgehen [82]. Es konnte gezeigt werden, dass das Outcome nach Chemotherapie bei Lymphomen vom GCB-Typ deutlich besser ist als beim ABC-Typ [81, 83]. Anhand einer größeren Fallserie stellten Camilleri-Broët et al. jedoch fest, dass sich die meisten PZNSL vom DLBCL-Typ mit dem ABC-Phänotyp präsentieren [84]. Neben einer Überexpression des PD1-Ligand [85] wurden in den letzten Jahren weitere spezifische Merkmale, wie Mutationen der Gene für MYD88 und CD79B, welche eine wichtige Rolle im *Nuclear factor κB*(NFκB)-Signalweg spielen, gefunden. So wurde das genetische Profil dieser Tumore erweitert. Ferner konnte gezeigt werden, dass diese spezifischen Mutationen sich nicht beim differentialdiagnostisch infrage kommenden Glioblastom zeigen und deren Detektion somit eine diagnostische Funktion einnehmen könnte [86].

4.3 Patientenauswahl und operative Methode

Die zentrale Rolle der stereotaktischen Biopsie bleibt weiter unstrittig, da ihr Ergebnis auf minimalinvasivem Weg schnell und effektiv zur maßgeblichen Therapie leitet. Da das Verfahren besonders minimalinvasiv ist und sicher durchgeführt werden kann, ist die stereotaktische Biopsie auch für tief gelegene intrazerebrale Läsionen, Läsionen des Hirnstamms oder anderer eloquenter Areale geeignet [87].

Unabhängig vom Ziel der kurativen Tumorentfernung bietet auch die Resektion durch Kraniotomie die Möglichkeit einer Probengewinnung und Aufarbeitung. Die Auswahl von Patienten, welche für eine invasivere Operationsmethode geeignet sind, richtet sich daher nach Faktoren der OP-Fähigkeit. In der hier vorliegenden Arbeit kommt zur Bewertung der OP-Fähigkeit der präoperativ ermittelte KPS zum Einsatz. Gleichwohl ist das entscheidende Kriterium zur Planung einer Resektion die Bildgebung. Unilokuläre, gut zugängliche Läsionen werden eher als zur Resektion geeignet eingestuft, als diffuse Verteilungsmuster und tiefe, hirnstammnahe Prozesse. Nichtsdestotrotz konnte in Gruppe 3 beobachtet werden, dass eben auch bei 9 Patienten mit multilokulärem Verteilungsmuster eine Resektion erfolgte. An dieser Stelle ist anzumerken, dass es sich bei allen Patienten dieser Gruppe um individuelle Fälle mit komplexer Therapieplanung und Entscheidungsfindung handelt. War es, je nach individueller Situation, beispielsweise zur Maximierung des Resektionsausmaßes möglich, die größte Läsion bei parallelem Vorliegen mehrerer Läsionen schonend zu entfernen, wurden diesen Patienten ebenfalls eine Resektion angeboten. Auch, wenn etwa eine der Läsionen eloquent gelegen war und ein spezifisches fokalneurologisches Defizit auslöste, erfolgte bei anzunehmendem Therapieerfolg die Empfehlung zur Resektion.

Auch in Gruppe 2 kam es öfter zu Individualentscheidungen hinsichtlich der Wahl der Operationsmethode. Da es bei der offenen Biopsie durch Kraniotomie im Regelfall zu ausgedehnteren Probenentnahmen kommt, wird nicht nur die Erfolgswahrscheinlichkeit einer sicheren Diagnose in der histologischen Aufarbeitung erhöht, sondern es besteht auch die Möglichkeit, die Prozedur auf eine (Teil-)Resektion auszuweiten. Je nach intraoperativem Befund kann so, die ausführliche Aufklärung der Patienten vorausgesetzt, auch das Therapieziel geändert werden. Umgekehrt ist dieses Prinzip auch bei der initial geplanten Resektion möglich, sodass bei intraoperativ nicht

erfolgversprechender Situation auf eine rein diagnostische Probenentnahme konvertiert werden kann.

4.4 Bewertung des funktionellen Outcomes

In der klinischen Routine ist der KPS ein weit verbreitetes Messinstrument zur Qualifizierung des klinischen Status eines Patienten. Hier wurde der KPS zur Evaluation möglicher Veränderungen im funktionellen Status der Patienten präoperativ versus postoperativ, sowie im weiteren postoperativen Verlauf, eingesetzt. Allein in der Gruppe der Patienten nach chirurgischer Resektion konnte im Vergleich zu den anderen Gruppen eine Verbesserung des KPS von präoperativ zu postoperativ festgestellt werden. Diese Beobachtung deutet also auf eine Verbesserung des funktionellen Status von Patienten dieser Gruppe hin. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass ein postoperativ höherer KPS mit einem verlängerten OS korreliert. Ähnliche Beobachtungen machten auch Schellekes et al. 2021. In dieser Studie wurden lediglich unilokuläre PZNSL eingeschlossen. Das OS wurde, vergleichbar mit den hier vorliegenden Daten, mit 12,8 Monaten für Patienten nach Biopsie und 30,7 Monaten für Patienten nach Resektion angegeben. Es konnte keine statistische Signifikanz für den Einfluss der Art der Operation auf das OS erzielt werden (Log-rank Test p = 0,095). Dennoch wurde die Hypothese bestätigt, dass Patienten mit einem KPS > 70% postoperativ im Sinne eines verlängerten OS von der Resektion profitieren. Die Entscheidung, Patienten eine chirurgische Resektion anzubieten, ist generell von Faktoren wie Alter oder Zugänglichkeit einer Läsion beeinflusst, so wie auch das OS [88].

Ein neues Instrument zur Abschätzung der Prognose von PZNSL wurde 2006 von Abrey et al. entwickelt. Der MSKCC-Score beinhaltet die Einflussfaktoren Alter bei Diagnose und KPS [76]. In der hier vorgelegten Studie kam der MSKCC-Score ebenfalls als ein Parameter in der Analyse zum Einsatz. Hier wurde ein *selection bias* verursacht, da das Durchschnittsalter der Kohorte weit über 50 Jahren lag und somit die Mehrheit der Patienten automatisch in MSKCC-Klasse 2 oder höher eingestuft wurde. Nur ein geringer Anteil (n = 15) verblieb noch in MSKCC-Klasse 1.

Anhand des Ergebnisses der univariaten Analyse lässt sich ein gesteigertes Risiko für einen höheren MSKCC-Score mit HR 1,553 (95% KI 1,085–2,225, p = 0.016) ableiten.

Konträr zu der aktuellen Literatur zeigte die multivariate Analyse jedoch eine inverse Korrelation, also ein niedrigeres Risiko für ein verkürztes OS in Verbindung mit höheren MSKCC-Scores. Dieses paradoxe Ergebnis beruht mutmaßlich auf der zuvor erwähnten Ungleichverteilung der einzelnen MSKCC-Klassen.

Die historische Auffassung, eine invasive Maßnahme wie die Kraniotomie mit maximaler Tumorresektion führe bei Patienten mit ZNSL vermehrt zu funktionellen Defiziten und einem schlechteren Outcome, hält heute nicht mehr ohne weiteres Stand. Vielfältige neue Hilfsmittel und Technologien im Operationssaal machen intrakranielle Eingriffe heute deutlich sicherer als noch in den 80er und 90er Jahren. Die Methode der fluoreszenzgestützten Chirurgie durch 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) hat sich mittlerweile weitreichend etabliert [89]. Auch für PZNSL konnte ein Ansprechen von 5-ALA im Sinne einer ausreichenden Fluoreszenz bestätigt werden [90]. Somit kann intraoperativ die Abgrenzbarkeit von gesundem Hirngewebe und das Ausmaß der Resektion an sich verbessert werden.

Die Neuronavigation ermöglicht es, präoperativ angefertigte MRT-Bilder interaktiv im OP-Saal durch das Prinzip der Triangulation auf den Patienten zu übertragen. Hierbei kommt eine Infrarot-Kamera zum Einsatz, die die Position spezieller Infrarotquellen im dreidimensionalen Raum erkennt. Diese Quellen, in Form von kleinen Kugeln, können an den OP-Instrumenten befestigt werden. Über einen speziellen Pointer, dessen Position in Abhängigkeit zu einer Referenz im Vorfeld kalibriert wurde, kann so die Position der Spitze des Instruments auf das MRT-Bild projiziert werden. Somit können also, nach erfolgter Kraniotomie, mithilfe eines sterilen Pointers die Lokalisation und die Grenzen des Tumors in der Bildgebung visualisiert werden [91].

Zur Maximierung der Sicherheit der Resektion wird zusätzlich auf eine breite elektrophysiologische Überwachung der Motorik und Sensorik zurückgegriffen. Diese Untersuchungen werden intraoperativ kontinuierlich durchgeführt und oft als „Intraoperatives Neuromonitoring“ (IONM) zusammengefasst. In der Hirntumorchirurgie sind etwa das kortikale Mapping oder die motorisch bzw. sensorisch evozierten Potentiale weit verbreitet und sind oft fest in den OP-Ablauf implementiert [92, 93].

Die Überwachung der Sprachfunktion bei Operationen in sprachelokuenten Arealen erfolgt durch den Einsatz sogenannter „Wach-Operationen“ [94]. In diesem Setting ist

der Patient während der Resektion in wachem Zustand und führt diverse Sprachtestungen durch. Es existieren Schemata, die die Führung der Narkose beschreiben. Zum einen besteht die Möglichkeit, dass der Patient während der gesamten Operation wach bleibt und die Schädeleröffnung unter Lokalanästhesie durchgeführt wird (*Awake-Awake-Awake*-Schema). Gängiger ist jedoch, wie gewöhnlich die Operation in Vollnarkose zu beginnen und diese erst im Verlauf zu beenden, um den Patienten erwachen zu lassen (*Asleep-Awake-Awake*-Schema). Sollen sowohl die Schaffung des OP-Zugangs als auch der Wundverschluss unter Vollnarkose ablaufen, gibt es ergänzend zum vorherigen Schema noch die Möglichkeit, den Patienten vor OP-Ende erneut in Vollnarkose zu legen und erneut zu intubieren (*Asleep-Awake-Asleep*-Schema). Letztendlich dient die kontinuierliche Überwachung der Sprachfunktion zur frühen Detektion von Ausfällen bedingt durch die Resektion. IONM und Sprachmonitoring gehen dabei Hand in Hand und bauen aufeinander auf [95].

Nicht immer sind neue postoperative Defizite als irreversibler Hirngewebsschaden zu werten, da durch verschiedene Mechanismen, wie etwa durch ein postoperatives Ödem oder einen stattgehabten intraoperativen Krampfanfall, transiente Defizite induziert werden können. Diese transienten Defizite treten in aller Regel unmittelbar postoperativ auf und verschwinden im Verlauf weniger Wochen. Gegebenenfalls können aber Residuen zurückbleiben.

Verschwinden die postoperativ aufgetretenen neurologischen Ausfälle nicht, spricht man von permanenten Defiziten. Diese sind in ihrer Ausprägung häufig stark variabel, treten aber zumeist in milder Form auf [96].

4.5 Bewertung der bildgebenden Daten

Im Rahmen neuer Ansätze wird versucht, anhand spezieller Software die Bildgebung stärker in den Fokus zu rücken, um somit möglicherweise in der Zukunft allein durch die präzise Auswertung der Bildgebungen eine definitive Diagnose stellen zu können [97, 98]. Neben dem für ZNSL gängigen Muster mit homogener Kontrastmittelanreicherung, guter Abgrenzbarkeit und tendenziell eher geringem Perifokalödem unterstützen noch weitere Begebenheiten der Spezial-Sequenzen die Diagnosefindung. Es wurde bereits beschrieben, dass beispielsweise die Bestimmung des durchschnittlichen ADC-Wertes in

der Unterscheidung zwischen PZNSL und dem differentialdiagnostisch in Frage kommendem Glioblastom einen guten Anhaltspunkt darstellt [97, 99]. Die Möglichkeiten der modernen Bildgebungsverfahren sowie die mögliche Implementierung von Verfahren, welche auf künstlicher Intelligenz basieren, bieten auf diesem Feld einen großen Spielraum für die künftige Präzision der Bildgebung zu diagnostischen Zwecken.

Die Entscheidung zugunsten eines primär chirurgischen Therapieansatzes wird anhand der Expertise des Operateurs begründet. Insbesondere bei bildmorphologisch multilokulären oder tief lokalisierten Läsionen wird die stereotaktische Biopsie der Resektion vorgezogen, anschließend erfolgt dann die zeitnahe Einleitung einer zytoreduktiven Therapie. Im Jahre 2018 stellten Jahr et al. tiefe, hirnstammnah gelegene Prozesse als entscheidenden prognostischen Faktor heraus. Ein signifikanter Unterschied zwischen Biopsie und Resektion durch Kraniotomie bezogen auf OS und PFS konnte jedoch nicht festgestellt werden. Die Untersuchung beleuchtet relevante Aspekte und weist dabei ein vollständiges Follow-up sowie eine gute Datenqualität auf. Dennoch ist auf die relativ kleine Population hinzuweisen, welche keine valide Evidenz generiert [100].

Anhand der hier vorgelegten Daten lässt sich eine Präferenz für die chirurgische Resektion ableiten, insbesondere bei unilokulären Prozessen. Die Prävalenz der unilokulären Läsionen ist mit 74% der Fälle in der Resektionsgruppe am höchsten im Vergleich zu 48% der Fälle bei den Patienten nach offener Biopsie und 35% nach stereotaktischer Biopsie ($p < 0{,}001$). Hierdurch wird der Eindruck bestätigt, dass besonders jene Patienten, die unilokuläre Läsionen aufweisen und anhand des KPS als OP-fähig eingeordnet werden können, am meisten von einer Resektion profitieren.
In der anschließend durchgeführten Subanalyse, in die nur Patienten mit unilokulären Läsionen eingeschlossen wurden, zeichnete sich jedoch kein statistisch signifikanter Einfluss der Behandlungsart auf OS und PFS ab (Log-rank $p = 0{,}324$ und Log-rank $p = 0{,}316$, respektive). Hierbei ist zu beachten, dass die relativ kleine Anzahl an Fällen mit unilokulären Läsionen ($n = 71$) möglicherweise die statistische Aussagekraft begrenzt. Dennoch kann ein statistischer Trend zugunsten der Resektion abgeleitet werden.

Auffallend ist, dass keiner der bildmorphologischen Faktoren wie die betroffene Hemisphäre, infra- oder supratentorielle Lokalisation, periventrikuläre Lokalisation, Mittellinienverlagerung, prä- und postoperatives Tumorvolumen oder das Auftreten postoperativer Komplikationen als Risikofaktor in der Cox-Regressionsanalyse erkennbar ist. Diese Beobachtungen stehen im Gegensatz zu denen von Schellekes et al. und Jahr et al., welche bestimmte bildgebende Kriterien als Risikofaktoren identifizieren konnten [88, 100].

Wichtig für die Nachsorgeuntersuchungen ist auch die standardisierte Bildauswertung unter Verwendung von Klassifikationen und Methoden mit hoher Interrater-Reliabilität. Die gemäß der IPCG-Klassifikation vorgegebenen Status ermöglichen eine klare Einordnung des bis dahin eingetretenen Therapieerfolgs, welcher einen Einfluss auf die weitere Behandlung hat. Die IPCG-Klassifikation löst die historische Klassifikation nach Macdonald et al. ab, welche 1990 eingeführt wurde. Eigentlich adressierten die Autoren damals die Nachsorge höhergradiger Gliome, jedoch wurden die Kriterien in der Vergangenheit oft auch zur Beurteilung des Therapieansprechens von ZNSL eingesetzt. Die Kategorien CR, PR und PD werden hinsichtlich der Bildmorphologie nahezu identisch zur IPCG-Klassifikation definiert. Als zusätzliches Kriterium wird der neurologische Status der Patienten herangezogen. Dieser muss stabil oder verbessert zum Ausgangspunkt sein, um CR oder PR zu erreichen. Eine neurologische Verschlechterung wird ebenfalls als PD bewertet. Hinzukommend wird noch das Kriterium stabile Erkrankung (*stable disease*, SD) definiert. Hierbei liegt zum Beobachtungszeitpunkt weder CR noch PR oder PD vor. Zur Einschätzung der Kontrastmittelausdehnung und anschließenden Dokumentation werden in den Schnittbildgebungen die Ebene des jeweils größten Durchmessers aufgesucht und zwei zueinander orthogonale Messungen in dieser Ebene durchgeführt [101]. Alternativ können auch möglichst genaue volumetrische Messverfahren eingesetzt werden.

4.6 Bewertung des Überlebens

Das Gesamtüberleben von Patienten mit diffusen Gliomen kann, wie anhand aktueller Studien festgestellt wurde, durch maximale Zellreduktion und größtmögliches

Resektionsausmaß deutlich verbessert werden [102-105]. Möglicherweise sind diese Faktoren auch bei der Behandlung von ZNSL relevant. In der hier vorgestellten Kohorte kann die beobachtete Verbesserung der Ein-Jahres- und Drei-Jahres-Überlebensrate durch die Kombination von primärer Resektion mit anschließender Immun-/Chemotherapie mit oder ohne autologer Stammzelltransplantation gemäß den etablierten Protokollen [50, 106-109] begründet sein. Diese Studie demonstriert einen statistisch signifikanten Trend zugunsten der chirurgischen Resektion gegenüber einer stereotaktischen oder offenen Biopsie als Erstintervention bei ZNSL.

Im Jahre 2012 begann erstmals seit langem ein Umdenken im Bereich der Therapie von ZNSL. Weller et al. veröffentlichten eine Subgruppenanalyse der deutschen G-PCNSL-SG-1-Studie und konnten ein signifikant besseres OS und PFS bei Patienten nach subtotaler Resektion oder annähernd totaler Resektion im Vergleich zur diagnostischen Biopsie nachweisen. Bei den Patienten mit annähernd totaler Resektion (n = 67) wurde ein medianes OS von 32 Monaten dokumentiert, bei jenen mit subtotaler Resektion (n = 70) ein medianes OS von 31 Monaten und bei jenen mit stereotaktischer Biopsie (n = 379) ein medianes OS von 18 Monaten. Aktuell stellt diese Studie die größte untersuchte Population an Patienten mit PZNSL dar, jedoch fehlt es an einer detaillierten Auswertung kranialer Bildgebungen [42]. Eine 2018 von Rae et al. publizierte Metaanalyse vergleicht drei retrospektiv erhobene Datensätze, die von US-amerikanischen Zentren zur Verfügung gestellt wurden. Die Fragestellung adressiert einen Vergleich zwischen OP-Verfahren mit Kraniotomie und Tumorresektion und diagnostischen Biopsien hinsichtlich eines möglichen Überlebensvorteil. Es konnte eine Korrelation von erfolgten Kraniotomien mit einem verlängertem OS bei Patienten mit PZNSL festgestellt werden, jedoch ist die Validität dieser Aussage durch teilweise inkomplette Datensätze und Heterogenität der Daten beeinträchtigt [43]. Ähnliche Ergebnisse erzielte eine Untersuchung von Jiang et al., deren Ziel es war, ein prognostisches Modell für PZNSL zu entwerfen. Es wurden insgesamt 2861 Patienten eingeschlossen und ein signifikant verbessertes OS bei erfolgter annähernd totaler Resektion im Vergleich zur alleinigen Radio-/Chemotherapie konkludiert [110].

Zusätzlich zu den in vorangegangenen Studien beschriebenen OP-Verfahren wird in dieser Untersuchung auch die offene Biopsie durch Kraniotomie, jedoch alleiniger Probenentnahme ohne Ziel der maximalen Zytoreduktion beschrieben. Diese Prozedur

kommt in der Regel bei Patienten zum Einsatz, bei denen eine stereotaktische Biopsie nicht erfolgversprechend ist. Beispielsweise der präoperative Einsatz von Steroiden oder bildmorphologisch sehr diffus imponierenden Läsionen ohne klare Abgrenzung kann durch die kleine Probenmenge eine definitive Diagnostik erschwert sein. Da diese Fälle die Gesamtkohorte mutmaßlich durch ihre Komplexität beeinflussen, wurde zusätzlich eine Subanalyse durchgeführt, in der lediglich Patienten nach chirurgischer Resektion mit denen nach stereotaktischer Biopsie verglichen wurden. Die Kaplan-Meier-Analyse legt einen signifikanten Unterschied des OS zwischen stereotaktischer Biopsie und Resektion dar (Log-rank-Test p = 0,035), nicht jedoch des PFS (Log-rank-Test p = 0,089). Somit lässt sich differenzierter zwischen minimalinvasiver diagnostischer Prozedur und offener OP-Technik mit Tumorresektion unterschieden.

Die Frage nach der Sicherheit der Kraniotomie und Tumorresektion bei PZNSL-Patienten wurde 2017 von Cloney et al. gestellt. Ältere Studien beschreiben einen negativen Effekt von invasiven Maßnahmen auf das klinische Outcome. Diese These wurde jedoch im Hinblick auf die stete Verbesserung neurochirurgischer OP-Techniken im Laufe der letzten Jahrzehnte nicht bestätigt. Es konnte gezeigt werden, dass die chirurgische Resektion für Patienten mit PZNSL sicher ist und es zu ähnlichen Komplikationsraten kommt, wie bei der Resektion anderer Hirntumoren. Alter, tiefliegende Prozesse und multilokuläres Auftreten wurden hingegen als Faktoren identifiziert, welche eine stereotaktische Biopsie nahelegen [111].

Die derzeit verfügbare Literatur liefert wachsende Evidenz in Richtung eines statistischen Trends zugunsten der chirurgischen Resektion, im Sinne eines verlängerten OS und PFS verglichen mit einer rein diagnostischen Probenentnahme. Gleichwohl ist der Prozess der Auswahl von Patienten für die Resektion entscheidend, da hierdurch im Rahmen statistischer Analysen Stichprobenverzerrungen auftreten können und somit der wahre Einfluss auf Überleben und funktionelles Outcome verfälscht dargestellt wird. Die chirurgische Resektion mit dem Ziel der maximal sicheren Zytoreduktion sollte als zusätzliche Therapiestrategie in Begleitung von Radio- und Chemotherapie begriffen werden. Es gibt bereits Anhalt dafür, dass der Einsatz intraoperativer Hilfsmittel wie etwa die fluoreszenzgestützte Resektion, welche bei Patienten mit Gliomen einen positiven Einfluss auf OS und Resektionsausmaß zeigt, auch bei Patienten mit ZNSL hilfreich ist [90]. Schlägt man den Bogen zur Therapie der diffusen Gliome, so könnte die maximal

sichere Resektion als erster Schritt eines standardisierten Therapieregiments eingesetzt werden. Nachfolgend könnten dann aufbauende Therapiestrategien wie Radio- und Chemotherapie, gegebenenfalls gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation, angewandt werden. Die Effektivität der aktuell eingesetzten Radio-/Chemotherapien konnte bereits festgestellt werden [64]. Dieser Ansatz unterstreicht die Wichtigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit mit kombinierten Therapiestrategien bei der Behandlung von Patienten mit Tumoren des ZNS zur Optimierung des individuellen Outcome.

4.7 Bewertung der Nicht-operativen Therapie

Gemäß den Empfehlungen der Leitlinien sowie hausinterner Standards wurde bei allen Patienten mit erfolgversprechender Prognose eine kurative Therapie im Sinne einer multimodalen Radio-/Chemo-/Immuntherapie mit oder ohne autoSZT angestrebt. Allein das gute Ansprechen auf die gängigen nicht-operativen Therapien rechtfertigt deren kausale Anwendung und schließt eine alleiginge operative Therapie aus.

Nicht verwundernd ist, dass bei einem Großteil der Patienten aller Therapiegruppen Rituximab und HD-MTX, oft in Kombination, zum Einsatz kamen. Oft wird diese Kombination als Induktionstherapie durchgeführt, welches bereits zu einer relevanten Verkleinerung der Läsionen führt [66, 112]. Wird nach der Induktionsphase bereits eine Komplettremission erreicht, wird die mobilisierende Chemotherapie mit anschließender Apharese der Stammzellen erforderlich. Auch hierzu kommen oft Kombinationen gängiger Zytostatika mit Biologika wie Rituximab zum Einsatz. Ferreri et. al setzten mit dem MATRix-Schema (Methotrexat, Cytarabin, Thiotepa, Rituximab) einen nächsten wichtigen Meilenstein für die Entwicklung neuer Therapiestandards und konnten im Rahmen der Phase-II-Studie Erfolge verzeichnen [50, 107].

Da einige Patienten die Induktionsphase nicht überleben oder es nach abgeschlossener Induktion zu einem Rezidiv mit deutlicher Verschlechterung der Prognose kommt, kann eine konsolidierende Therapie in vielen Fällen nicht erfolgen. Auch ist ein relevanter Anteil an fehlenden Datensätzen, bedingt durch Verlegung der Behandlungsstätte, zu berücksichtigen. Hierdurch erklärt sich der deutlich niedrigere Anteil von durchgeführten HD-Therapien mit anschließender autoSZT. Aufgrund der guten

Ansprechrate wird die autoSZT als konsolidierende Therapie öfter empfohlen und der Radiatio gleichgesetzt oder sogar vorgezogen [59, 60, 106].

Interessanterweise lagen die Häufigkeiten für autoSZT und WBRT in der Gesamtkohorte nahezu gleichauf, in der Resektionsgruppe überwog der Anteil der Radiatio sogar tendenziell dem der autoSZT. Sicherlich ist es erforderlich, weiterführende Forschung, im Sinne prospektiver Studien, zu betreiben, um die optimale Kombination der nicht-operativen Therapien als Ergänzung der initial erfolgten Resektion zu eruieren.

Eine interessante Fragestellung ist, inwiefern sich der Therapiebedarf konservativer Methoden durch eine initiale operative Resektion verändert. Da alle in diese Analyse eingeschlossenen Patienten durch die onkologischen Kollegen mitbetreut und leitliniengerecht individuell behandelt wurden, ist es jedoch nicht möglich, diese Fragestellung gezielt zu beantworten. Sicherlich ist hiermit für folgende Therapiestudien ein relevanter Ansatzpunkt gegeben, um Therapieregime hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnis zu optimieren.

4.8 Bewertung des Therapieverlaufs

Zur dezidierten Analyse der Funktionalität, bemessen anhand des KPS, wurde auch, soweit vorhanden, der weitere Therapieverlauf berücksichtigt. Aufgrund des nicht unerheblichen Anteils des *Loss of Follow-up* war es jedoch nicht möglich, zu jedem erfassten Zeitpunkt postoperativ eine statistisch aussagekräftige Auswertung vorzunehmen. Der Anteil des *Loss of Follow-up* sowie der Anteil der im Verlauf verstorbenen Patienten begrenzten stetig die Anzahl an Datensätzen für die jeweils später postoperativ gelegenen Zeitpunkte der Beobachtung. Zum Zeitpunkt 24 Monate postoperativ lagen noch für 33 Patienten Datensätze bezüglich des KPS vor, sodass die Auswertung bis zu diesem Zeitpunkt erfolgte.

Beobachtet man die Entwicklung des KPS von unmittelbar postoperativ bis 3 Monate postoperativ, so fällt insbesondere in den Therapiegruppen 1 und 2 eine drastische Verschlechterung des Wertes um durchschnittlich über 20% auf. Weniger drastisch ist diese Beobachtung in Gruppe 3. Hier scheint es zwar, als könne sich die Funktionalität langsamer als in den anderen Gruppen wieder auf ca. 80% erholten, jedoch bleibt der harte Einbruch des KPS um den dritten Monat postoperativ aus. Besonders anzumerken

ist bei der Interpretation dieser Beobachtungen, dass ein möglicher Einfluss der Chemo-/Immuntherapie zur Induktion auf die neurokognitive Funktionalität im Sinne eines verschlechterten KPS nicht eindeutig zu belegen ist, da die erhobenen Daten zur nicht-operativen Therapie in ihrer Ausprägung sehr heterogen sind. Eher anzunehmen ist daher, dass eine Verschlechterung des KPS zu diesem frühen postoperativen Zeitpunkt durch eine höhere Anzahl verstorbener Patienten verursacht wird, welche ja ebenfalls mit einem KPS von 0% in die Analyse mit eingehen. Gleichwohl ist die Tendenz zu beachten, dass in der Resektionsgruppe eine einschneidende Verschlechterung der Funktionalität im kurzfristigen Verlauf eher nicht stattfindet und der Wert im Verlauf auf akzeptablem Niveau stabil bleibt.

Correa et al. unterstreichen in einer Übersichtsarbeit die Wichtigkeit der regelmäßigen Durchführung neurokognitiver Tests und sehen Verbesserungsbedarf bei der Implementierung von Tests in die klinische Routine. Da es insbesondere nach Behandlung mit HD-MTX und WBRT oft zur Verschlechterung der Neurokognition komme, sei eben auch im Rahmen der Nachuntersuchungen die Durchführung unterschiedlicher Testbatterien und Fragebögen wichtig, da diese neurokognitive Funktionalität besser abbilden [65].

4.9 Limitationen

Die Studie basiert auf retrospektiv erhobenen Daten, welches eine hervorzuhebende Einschränkung der Interpretation darstellt und Störeinflüsse ermöglicht. Ferner ist anzumerken, dass durch Lücken in der Datenbank, bei der Überlebenszeitanalyse das mediane Follow-up nicht an das mediane OS heranreicht. Ebenfalls ist die Verteilung der Patienten auf die drei Behandlungsgruppen nicht ausgeglichen, es gibt eine starke Dominanz der Gruppe der stereotaktischen Biopsien. Um die statistisch verlässliche Aussagekraft zu verbessern, ist es ratsam, eine ausgeglichene Verteilung zu erreichen. Die Auswertung der Bildgebungen mit Erhebung der Zielgrößen und anschließender statistischer Analyse erfolgte ohne Validierung durch fachärztliches neuroradiologisches Personal. Ein weiterer Nachteil der Studie ist die begrenzte Menge und Heterogenität der Datensätze zur weiterführenden nicht-operativen Therapie.

4.10 Schlussfolgerungen

Die hier präsentierten Ergebnisse stehen im Einklang mit dem aktuell zu diesem Thema bestehenden wissenschaftlichen Konsens. Der bereits im Vorfeld beschriebene Trend hin zu einem verbesserten Gesamtüberleben und besserer postoperativer Funktionalität bei Patienten mit ZNSL nach chirurgischer Resektion konnte bestätigt werden. Anzumerken ist, dass konträr zu vorangehenden Studien, das Patientenalter nicht als herausstechender Selektionsbias identifiziert wurde und somit nicht die chirurgische Entscheidungsfindung beeinflusste. Der Einsatz moderner bildgebender Verfahren und deren möglicherweise wachsende Rolle in der Diagnostik hat einen erheblichen Einfluss auf die einzusetzenden Therapieverfahren.

Wenngleich die statistische Analyse ihre Schwächen haben mag, liefert das Ergebnis einen weiteren Beitrag zum Erkenntnisgewinn hinsichtlich des Stellenwertes der chirurgischen Resektion als additive Therapieoption bei ZNSL. Dennoch ist es unerlässlich weitere Bemühungen im Sinne prospektiver Studien anzustrengen, um so Störfaktoren ausschließen und eine solide Evidenz auf diesem Themenfeld schaffen zu können. Auch das Schaffen standardisierter Regime der nicht-operativen Therapie hat einen wichtigen Stellenwert in der Optimierung der Behandlung von Patienten mit ZNSL. Möglicherweise könnte die chirurgische Resektion in Zukunft bei der Behandlung von ZNSL eine wichtigere Rolle einnehmen, somit bietet sich viel Raum für weiterreichende Untersuchungen.

5. Literaturverzeichnis

1. Ostrom, Q.T., et al., *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): p. iv1-iv96.
2. Giannini, C., A. Dogan, and D.R. Salomao, *CNS lymphoma: a practical diagnostic approach.* J Neuropathol Exp Neurol, 2014. **73**(6): p. 478-94.
3. Mendez, J.S., et al., *The elderly left behind-changes in survival trends of primary central nervous system lymphoma over the past 4 decades.* Neuro Oncol, 2018. **20**(5): p. 687-694.
4. Kaji, F.A., et al., *Rare central nervous system lymphomas.* Br J Haematol, 2022. **197**(6): p. 662-678.
5. Grommes, C. and L.M. DeAngelis, *Primary CNS Lymphoma.* J Clin Oncol, 2017. **35**(21): p. 2410-2418.
6. Brandsma, D. and J.E.C. Bromberg, *Primary CNS lymphoma in HIV infection.* Handb Clin Neurol, 2018. **152**: p. 177-186.
7. MacMahon, E.M., et al., *Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma.* Lancet, 1991. **338**(8773): p. 969-73.
8. Breen, E.C., et al., *B-cell stimulatory cytokines and markers of immune activation are elevated several years prior to the diagnosis of systemic AIDS-associated non-Hodgkin B-cell lymphoma.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011. **20**(7): p. 1303-14.
9. Yu, G.H., et al., *Cytomorphology of primary CNS lymphoma: review of 23 cases and evidence for the role of EBV.* Diagn Cytopathol, 1996. **14**(2): p. 114-20.
10. Jagadeesh, D., et al., *Post transplant lymphoproliferative disorders: risk, classification, and therapeutic recommendations.* Curr Treat Options Oncol, 2012. **13**(1): p. 122-36.
11. Evens, A.M., et al., *Primary CNS posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): an international report of 84 cases in the modern era.* Am J Transplant, 2013. **13**(6): p. 1512-22.
12. Kadan-Lottick, N.S., M.C. Skluzacek, and J.G. Gurney, *Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma.* Cancer, 2002. **95**(1): p. 193-202.
13. Villano, J.L., et al., *Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma.* Br J Cancer, 2011. **105**(9): p. 1414-8.
14. Hollender, A., et al., *Prognostic factors in 140 adult patients with non-Hodgkin's lymphoma with systemic central nervous system (CNS) involvement. A single centre analysis.* Eur J Cancer, 2000. **36**(14): p. 1762-8.
15. Evens, A.M., et al., *Burkitt lymphoma in the modern era: real-world outcomes and prognostication across 30 US cancer centers.* Blood, 2021. **137**(3): p. 374-386.
16. Schmitz, N., et al., *CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP.* J Clin Oncol, 2016. **34**(26): p. 3150-6.
17. Savage, K.J., et al., *Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL.* Blood, 2016. **127**(18): p. 2182-8.

18. Klanova, M., et al., *Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL.* Blood, 2019. **133**(9): p. 919-926.
19. Bobillo, S., et al., *Prevention and management of secondary central nervous system lymphoma.* Haematologica, 2023. **108**(3): p. 673-689.
20. Bataille, B., et al., *Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases.* J Neurosurg, 2000. **92**(2): p. 261-6.
21. Hochberg, F.H., J.M. Baehring, and E.P. Hochberg, *Primary CNS lymphoma.* Nat Clin Pract Neurol, 2007. **3**(1): p. 24-35.
22. Uwe Schlegel, G.I., *S2k-Leitlinie Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL)*, in *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 2015, Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: www.dgn.org. p. 18.
23. Scheichel, F., et al., *An Update on Neurosurgical Management of Primary CNS Lymphoma in Immunocompetent Patients.* Front Oncol, 2022. **12**: p. 884724.
24. Barajas, R.F., et al., *Consensus recommendations for MRI and PET imaging of primary central nervous system lymphoma: guideline statement from the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG).* Neuro Oncol, 2021. **23**(7): p. 1056-1071.
25. Buhring, U., et al., *MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation.* Neurology, 2001. **57**(3): p. 393-6.
26. Flanagan, E.P., et al., *Primary intramedullary spinal cord lymphoma.* Neurology, 2011. **77**(8): p. 784-91.
27. Ellingson, B.M., et al., *Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials.* Neuro Oncol, 2015. **17**(9): p. 1188-98.
28. Citterio, G., et al., *Primary central nervous system lymphoma.* Crit Rev Oncol Hematol, 2017. **113**: p. 97-110.
29. Kongkham, P.N., et al., *Complications in 622 cases of frame-based stereotactic biopsy, a decreasing procedure.* Can J Neurol Sci, 2008. **35**(1): p. 79-84.
30. Malone, H., et al., *Complications Following Stereotactic Needle Biopsy of Intracranial Tumors.* World Neurosurg, 2015. **84**(4): p. 1084-9.
31. Balmaceda, C., et al., *Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: recognition, significance, and implications.* Ann Neurol, 1995. **38**(2): p. 202-9.
32. Hegde, U., et al., *High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology.* Blood, 2005. **105**(2): p. 496-502.
33. Ferreri, A.J., et al., *Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience.* J Clin Oncol, 2003. **21**(2): p. 266-72.
34. Cinque, P., et al., *Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system.* Lancet, 1993. **342**(8868): p. 398-401.
35. Nguyen-Them, L., et al., *CSF biomarkers in primary CNS lymphoma.* Rev Neurol (Paris), 2023. **179**(3): p. 141-149.
36. Abrey, L.E., et al., *Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma.* J Clin Oncol, 2005. **23**(22): p. 5034-43.

37. Younes, A., et al., *International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017).* Ann Oncol, 2017. **28**(7): p. 1436-1447.
38. Malani, R., et al., *Staging identifies non-CNS malignancies in a large cohort with newly diagnosed lymphomatous brain lesions.* Leuk Lymphoma, 2019. **60**(9): p. 2278-2282.
39. Grimm, S.A., et al., *Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report.* Ann Oncol, 2007. **18**(11): p. 1851-5.
40. DeAngelis, L.M., et al., *Primary CNS lymphoma: combined treatment with chemotherapy and radiotherapy.* Neurology, 1990. **40**(1): p. 80-6.
41. Henry, J.M., et al., *Primary malignant lymphomas of the central nervous system.* Cancer, 1974. **34**(4): p. 1293-302.
42. Weller, M., et al., *Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm.* Neuro Oncol, 2012. **14**(12): p. 1481-4.
43. Rae, A.I., et al., *Craniotomy and Survival for Primary Central Nervous System Lymphoma.* Neurosurgery, 2019. **84**(4): p. 935-944.
44. Chojak, R., et al., *Surgical resection versus biopsy in the treatment of primary central nervous system lymphoma: a systematic review and meta-analysis.* J Neurooncol, 2022. **160**(3): p. 753-761.
45. Schultz, C., et al., *Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06.* J Clin Oncol, 1996. **14**(2): p. 556-64.
46. Mead, G.M., et al., *A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy.* Cancer, 2000. **89**(6): p. 1359-70.
47. DeAngelis, L.M., et al., *Combined modality therapy for primary CNS lymphoma.* J Clin Oncol, 1992. **10**(4): p. 635-43.
48. Gavrilovic, I.T., et al., *Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma.* J Clin Oncol, 2006. **24**(28): p. 4570-4.
49. Coiffier, B., et al., *CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma.* N Engl J Med, 2002. **346**(4): p. 235-42.
50. Ferreri, A.J., et al., *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. **3**(5): p. e217-27.
51. Rubenstein, J.L., et al., *Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202).* J Clin Oncol, 2013. **31**(25): p. 3061-8.
52. Ferreri, A.J., et al., *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): p. 1512-20.

53. Orellana-Noia, V. and A. Abousaud, *Secondary Central Nervous System Lymphoma: Updates in Treatment and Prophylaxis Strategies.* Curr Treat Options Oncol, 2022. **23**(10): p. 1443-1456.
54. El-Galaly, T.C., et al., *Treatment strategies, outcomes and prognostic factors in 291 patients with secondary CNS involvement by diffuse large B-cell lymphoma.* Eur J Cancer, 2018. **93**: p. 57-68.
55. Copelan, E.A., *Hematopoietic stem-cell transplantation.* N Engl J Med, 2006. **354**(17): p. 1813-26.
56. Abrey, L.E., et al., *Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis.* J Clin Oncol, 2003. **21**(22): p. 4151-6.
57. Schorb, E., et al., *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. **52**(8): p. 1113-1119.
58. Illerhaus, G., et al., *High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma.* J Clin Oncol, 2006. **24**(24): p. 3865-70.
59. Colombat, P., et al., *High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as first-line therapy for primary CNS lymphoma in patients younger than 60 years: a multicenter phase II study of the GOELAMS group.* Bone Marrow Transplant, 2006. **38**(6): p. 417-20.
60. Ferreri, A.J.M., et al., *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. **4**(11): p. e510-e523.
61. Nelson, D.F., et al., *Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992. **23**(1): p. 9-17.
62. Grommes, C., et al., *Comprehensive approach to diagnosis and treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma.* Neuro Oncol, 2019. **21**(3): p. 296-305.
63. Morris, P.G., et al., *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. **31**(31): p. 3971-9.
64. Hoang-Xuan, K., et al., *European Association of Neuro-Oncology (EANO) guidelines for treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL).* Neuro Oncol, 2023. **25**(1): p. 37-53.
65. Correa, D.D., et al., *Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: literature review and assessment guidelines.* Ann Oncol, 2007. **18**(7): p. 1145-51.
66. Blay, J.Y., et al., *High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series.* J Clin Oncol, 1998. **16**(3): p. 864-71.

67. Holdhoff, M., N. Wagner-Johnston, and M. Roschewski, *Systemic Approach to Recurrent Primary CNS Lymphoma: Perspective on Current and Emerging Treatment Strategies.* Onco Targets Ther, 2020. **13**: p. 8323-8335.
68. Langner-Lemercier, S., et al., *Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics, management, and outcome of 256 patients from the French LOC network.* Neuro Oncol, 2016. **18**(9): p. 1297-303.
69. Sterner, R.C. and R.M. Sterner, *CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies.* Blood Cancer J, 2021. **11**(4): p. 69.
70. Neelapu, S.S., et al., *Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma.* N Engl J Med, 2017. **377**(26): p. 2531-2544.
71. Schuster, S.J., et al., *Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma.* N Engl J Med, 2019. **380**(1): p. 45-56.
72. Roex, G., et al., *Safety and clinical efficacy of BCMA CAR-T-cell therapy in multiple myeloma.* J Hematol Oncol, 2020. **13**(1): p. 164.
73. Grommes, C., et al., *Ibrutinib Unmasks Critical Role of Bruton Tyrosine Kinase in Primary CNS Lymphoma.* Cancer Discov, 2017. **7**(9): p. 1018-1029.
74. Ferreri, A.J.M., et al., *Primary central nervous system lymphoma.* Nat Rev Dis Primers, 2023. **9**(1): p. 29.
75. Staub-Bartelt, F., et al., *Functional Outcome and Overall Survival in Patients with Primary or Secondary CNS Lymphoma after Surgical Resection vs. Biopsy.* Cancers (Basel), 2023. **15**(21).
76. Abrey, L.E., et al., *Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model.* J Clin Oncol, 2006. **24**(36): p. 5711-5.
77. Karnofsky, D.A., et al., *The Use of the Nitrogen Mustards in the Palliative Treatment of Carcinoma - with Particular Reference to Bronchogenic Carcinoma.* Cancer, 1948. **1**(4): p. 634-656.
78. Verger, E., M. Salamero, and C. Conill, *Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa?* Eur J Cancer, 1992. **28A**(8-9): p. 1328-30.
79. Siegal, T. and O. Bairey, *Primary CNS Lymphoma in the Elderly: The Challenge.* Acta Haematol, 2019. **141**(3): p. 138-145.
80. David, K.A., et al., *Older patients with primary central nervous system lymphoma: Survival and prognostication across 20 U.S. cancer centers.* Am J Hematol, 2023. **98**(6): p. 900-912.
81. Alizadeh, A.A., et al., *Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling.* Nature, 2000. **403**(6769): p. 503-11.
82. Larocca, L.M., et al., *The molecular and phenotypic profile of primary central nervous system lymphoma identifies distinct categories of the disease and is consistent with histogenetic derivation from germinal center-related B cells.* Blood, 1998. **92**(3): p. 1011-9.
83. Rosenwald, A., et al., *The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma.* N Engl J Med, 2002. **346**(25): p. 1937-47.
84. Camilleri-Broet, S., et al., *A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases.* Blood, 2006. **107**(1): p. 190-6.

85. Chapuy, B., et al., *Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas.* Blood, 2016. **127**(7): p. 869-81.
86. Nakamura, T., et al., *Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas.* Neuropathol Appl Neurobiol, 2016. **42**(3): p. 279-90.
87. Hall, W.A., *The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions.* Cancer, 1998. **82**(9): p. 1749-55.
88. Schellekes, N., et al., *Resection of primary central nervous system lymphoma: impact of patient selection on overall survival.* J Neurosurg, 2021. **135**(4): p. 1016-1025.
89. Stummer, W., et al., *Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial.* Lancet Oncol, 2006. **7**(5): p. 392-401.
90. Evers, G., et al., *5-Aminolaevulinic Acid-Induced Fluorescence in Primary Central Nervous System Lymphoma.* World Neurosurg, 2017. **98**: p. 375-380.
91. Willems, P.W., et al., *Neuronavigation and surgery of intracerebral tumours.* J Neurol, 2006. **253**(9): p. 1123-36.
92. Krieg, S.M., et al., *Predictive value and safety of intraoperative neurophysiological monitoring with motor evoked potentials in glioma surgery.* Neurosurgery, 2012. **70**(5): p. 1060-70; discussion 1070-1.
93. Seidel, K., A. Szelenyi, and L. Bello, *Intraoperative mapping and monitoring during brain tumor surgeries.* Handb Clin Neurol, 2022. **186**: p. 133-149.
94. Bulsara, K.R., J. Johnson, and A.T. Villavicencio, *Improvements in brain tumor surgery: the modern history of awake craniotomies.* Neurosurg Focus, 2005. **18**(4): p. e5.
95. Suarez-Meade, P., et al., *Awake vs. asleep motor mapping for glioma resection: a systematic review and meta-analysis.* Acta Neurochir (Wien), 2020. **162**(7): p. 1709-1720.
96. Brennum, J., et al., *Glioma surgery with intraoperative mapping-balancing the onco-functional choice.* Acta Neurochir (Wien), 2018. **160**(5): p. 1043-1050.
97. Lin, X., et al., *Diagnostic Accuracy of T1-Weighted Dynamic Contrast-Enhanced-MRI and DWI-ADC for Differentiation of Glioblastoma and Primary CNS Lymphoma.* AJNR Am J Neuroradiol, 2017. **38**(3): p. 485-491.
98. Kang, K.M., et al., *Differentiation between glioblastoma and primary CNS lymphoma: application of DCE-MRI parameters based on arterial input function obtained from DSC-MRI.* Eur Radiol, 2021. **31**(12): p. 9098-9109.
99. Guo, A.C., et al., *Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics.* Radiology, 2002. **224**(1): p. 177-83.
100. Jahr, G., et al., *The role of surgery in intracranial PCNSL.* Neurosurg Rev, 2018. **41**(4): p. 1037-1044.
101. Macdonald, D.R., et al., *Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma.* J Clin Oncol, 1990. **8**(7): p. 1277-80.
102. Sanai, N., et al., *An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas.* J Neurosurg, 2011. **115**(1): p. 3-8.
103. Sanai, N. and M.S. Berger, *Glioma extent of resection and its impact on patient outcome.* Neurosurgery, 2008. **62**(4): p. 753-64; discussion 264-6.

104. Duffau, H., *Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up.* Acta Neurochir (Wien), 2016. **158**(1): p. 51-8.
105. Kinslow, C.J., et al., *Extent of resection and survival for oligodendroglioma: a U.S. population-based study.* J Neurooncol, 2019. **144**(3): p. 591-601.
106. Houillier, C., et al., *Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients Age 60 Years and Younger: Long-Term Results of the Randomized Phase II PRECIS Study.* J Clin Oncol, 2022. **40**(32): p. 3692-3698.
107. Ferreri, A.J.M., et al., *Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial.* Leukemia, 2022. **36**(7): p. 1870-1878.
108. Brezina, 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. **101**(3): p. 607-616.
109. Schenone, L., et al., *First line treatments in primary central nervous system lymphomas in young patients.* Curr Opin Oncol, 2023. **35**(5): p. 357-363.
110. Jiang, Q., et al., *Prognostic model and treatment choices for patients with primary intracranial central nervous system lymphoma: A population-based study.* Clin Neurol Neurosurg, 2023. **233**: p. 107912.
111. Cloney, M.B., et al., *The safety of resection for primary central nervous system lymphoma: a single institution retrospective analysis.* J Neurooncol, 2017. **132**(1): p. 189-197.
112. Yu, J., et al., *High-dose methotrexate-based regimens and post-remission consolidation for treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma: meta-analysis of clinical trials.* Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 2125.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Unterteilung PZNSL und SZNSL mit histopathologischer Klassifikation 1
Abbildung 2: Systematisches Vorgehen in der Diagnostik bei PZNSL 5
Abbildung 3: cMRT eines Patienten mit unilokulärem ZNSL..... 7
Abbildung 4: Vier MRT-Sequenzen eines Patienten mit multilokulärem ZNSL 8
Abbildung 5: Planungs-MRT in T1-Wichtung mit Kontrastmittel..... 9
Abbildung 6: Lagerung des Patientenkopfes im stereotaktischen Rahmen..... 10
Abbildung 7: Patientenauswahl und Ausschlusskriterien..... 22
Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben der unterschiedlichen Therapiegruppen.. 30
Abbildung 9: Gesamtüberleben der unterschiedlichen Therapiegruppen 31
Abbildung 10: Progressionsfreies Überleben der Gruppen 1 und 3 32
Abbildung 11: Gesamtüberleben der Gruppen 1 und 3. 32
Abbildung 12: Progressionsfreies Überleben der unterschiedlichen Therapiegruppen für Patienten mit unilokulären ZNSL 33
Abbildung 13: Gesamtüberleben der unterschiedlichen Therapiegruppen für Patienten mit unilokulären ZNSL..... 34
Abbildung 14: Balkendiagramm mit Angabe des Anteils der Überlebenden der jeweiligen Therapiegruppen zu den angegebenen Zeitpunkten in %..... 35
Abbildung 15: Absolute Häufigkeiten durchgeführter nicht-operativer Therapien in der Gesamtkohorte..... 36
Abbildung 16: Relative Häufigkeiten angewandter nicht-operativer Therapien für die jeweiligen Therapiegruppen..... 37
Abbildung 17: Durchschnittliche KPS-Werte der Gesamtkohorte im Verlauf in Abständen von drei Monaten..... 40
Abbildung 18: Durchschnittliche KPS-Werte der einzelnen Therapiegruppen im Verlauf in Abständen von drei Monaten..... 41

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MSKCC-Score mit medianem OS und FFS 24
Tabelle 2: Gegenüberstellung ECOG-Klassifikation und KPS 25
Tabelle 3: Unterteilung der Patienten nach neurochirurgischem Verfahren 28
Tabelle 4: Cox-Regressionsmodell mit univariater und multivariater Analyse 39

Danksagung

Zunächst möchte ich gerne Frau Prof. Dr. med. Marion Rapp danken. Sie überlies mir das Thema der Promotion und übernahm zu Beginn die Erstbetreuung.
Liebe Marion, du warst jederzeit als Ansprechpartnerin verfügbar, hast das Projekt koordiniert und standest bei der Publikation helfend zur Seite. Nicht nur bei wissenschaftlichen Projekten, sondern auch im OP-Saal durfte ich sehr viel von dir lernen und du warst stets bemüht, mich weiterzubilden. Dafür möchte ich dir herzlich danken!

Frau PD Dr. med. Franziska Staub-Bartelt übernahm nach ihrer Habilitation die Erstbetreuung und war für mich erste Ansprechpartnerin in jeglicher Hinsicht.
Liebe Franziska, ich möchte dir von ganzem Herzen für deine großartige Unterstützung, deine Geduld und die Möglichkeit, an einer Publikation mitzuwirken danken! Ohne dich wäre ich nicht da, wo ich jetzt stehe. Du hast mich durch den Promotions-Dschungel gelotst und hattest immer ein offenes Ohr für meine Fragen und Ideen. Danke dir vielmals!

Weiterhin möchte ich Herrn PD Dr. med. Jörg Felsberg danken, der die Co-Betreuung des Projekts übernahm und beratend zur Seite stand.

Herr Prof. Dr. med. Michael Sabel hat als Leiter der Sektion für Neuroonkologie einen wichtigen Beitrag zum Projekt geleistet und es vorangetrieben.
Lieber Prof. Sabel, durch Ihre unermüdlichen Bemühungen, neuroonkologische Forschung zu bereichern, haben Sie nicht nur das Projekt, sondern auch mich ganz persönlich gefördert. Die regelmäßigen Konferenzen gemeinsam mit anderen Doktoranden, die Zeit im OP und die Fachgespräche an gemütlichen Abenden haben mich geprägt und werden immer in meiner Erinnerung bleiben. Ich möchte Ihnen für Ihre Unterstützung bei diesem Projekt danken und dafür, dass ich als studentische Hilfskraft ein Teil Ihres Teams sein durfte!

Zu guter Letzt gilt mein Dank jenen, ohne die ich nicht da sein könnte. Meine lieben Eltern. Ihr unterstützt mich von je her in jeder Lebenslage, fördert meine Ausbildung und gebt mir alle Freiheiten, die ich mir wünschen kann. Danke, dass es euch gibt!