

Registerstudie**Prospektive Beobachtungsstudie zur Behandlungspraxis des ZNS-Befalls aggressiver Lymphome in der klinischen Routine (Deutschland 2011-2013)
SZNSL Register D-2011-2013**

Projektleiter, wiss. Leiter:	PD Dr. med. Agnieszka Korfel, Dr. med. Lars Fischer Studienleitung der Deutschen Studiengruppe Primäre ZNS Lymphome (G-PCNSL-SG) Im Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML) Medizinische Klinik III Campus Benjamin Franklin, Universitätsmedizin Berlin Hindenburgdamm 30 12200 Berlin Tel: 030 8445 4096, Fax: 030 8445 2896 agnieszka.korfel@charite.de, lars.fischer@charite.de
Datenmanagement:	Frau Brigitta Rieger Medizinische Klinik III Campus Benjamin Franklin Universitätsmedizin Berlin Hindenburgdamm 30 12200 Berlin Tel: 030 8445 4096, Fax: 030 8445 2896, brigitta.rieger@charite.de
Rationale	Lymphombefall im ZNS ist insgesamt selten, die Inzidenz beträgt entsprechend diverser retrospektiver Studien etwa 5%, kann jedoch abhängig von Histologie und Risikokollektiv bis zu 26% betragen (Alvarnas <i>et al</i> , 2000;Colocci <i>et al</i> , 2004;Feugier <i>et al</i> , 2004;Kasamon <i>et al</i> , 2005;van Besien <i>et al</i> , 1998;Williams <i>et al</i> , 1994a;Hollender <i>et al</i> , 2002;Keldsen <i>et al</i> , 1996;Bishop <i>et al</i> , 1999;Liang <i>et al</i> , 1990;Montserrat <i>et al</i> , 1996). ZNS-Rezidive aggressiver Lymphome treten überwiegend im ersten Jahr nach Diagnosestellung auf und manifestieren sich zumeist in einem meningealen oder parenchymalen Befall (Kasamon <i>et al</i> , 2005;van Besien <i>et al</i> , 1998), während ein kombinierter Befall beider Kompartimente eher seltener ist (Haoun <i>et al</i> , 2000;Hollender <i>et al</i> , 2002;Tilly <i>et al</i> , 2003;van Besien <i>et al</i> , 1998). Die Angaben zur Häufigkeit eines gleichzeitigen systemischen Rezidives bzw. Progresses variieren, allerdings tritt ein systemischer Progress in der Mehrzahl der Fälle im weiteren Verlauf ein und wird als häufige Todesursache angesehen (Alvarnas <i>et al</i> , 2000;Bokstein <i>et al</i> , 2002;Bollen <i>et al</i> , 1997;Colocci <i>et al</i> , 2004;van Besien <i>et al</i> , 1998;Feugier <i>et al</i> , 2004;Johnson <i>et al</i> , 1984). Die Prognose gilt als sehr ungünstig mit medianen Überlebenszeiten von unter 6 Monaten
Therapie	Die optimale Therapie ist bisher nicht etabliert. Zur Verfügung stehen: <ul style="list-style-type: none"> - Bestrahlung - intrathekale Therapie - systemische Chemotherapie. Abgesehen von 3 prospektiven Studien (Phase II Methotrexat/ Procarbacin/ Cytarabin, Vergleich von MTX und Thiotepa intrathekal sowie von Cytarabin und liposomalem Cytarabin intrathekal) (Bokstein <i>et al</i> , 2002; Glantz <i>et al</i> , 1999;Grossman <i>et al</i> , 1993), liegen nur retrospektive Studien oder Fallberichte zur Therapie der SZNSL vor. Meist bestand hier die Behandlung aus intrathekaler Chemotherapie und/oder Radiatio. Zwar konnte in den meisten Studien bei z.T. erheblichem Anteil der Patienten eine Besserung der Symptome und „Sanierung“ des Liquorraumes (definiert als kompletter Rückgang der Tumorzellen im Liquor) erreicht werden, das Ansprechen war allerdings nur kurz, was sich in den medianen Überlebenszeiten von maximal 6 Monaten widerspiegelte (Bashir <i>et al</i> , 1991;Bokstein <i>et al</i> , 2002;Bollen <i>et al</i> , 1997;Hoerni-Simon <i>et al</i> , 1987;Recht <i>et al</i> , 1988;van Besien <i>et al</i> , 1998;Zinzani <i>et al</i> , 1999;Colocci <i>et al</i> , 2004). In der eigenen retrospektiven Analyse konnte ein Langzeitüberleben nur bei intensiv systemisch behandelten Patienten beobachtet werden (Jahnke <i>et al</i> , 2005). Prospektive Studien zur Therapie der SZNSL, die über den palliativen Ansatz hinausgehen, fehlen weitgehend. Erst kürzlich wurde eine deutsche Phase II

Studie der G-PCNSL-SG beendet, deren endgültige Auswertung noch aussteht (siehe unten).

Lokale Strahlentherapie radiologisch sichtbarer Lymphom-manifestationen wird insbesondere bei Patienten mit fokalen neurologischen Defiziten angewendet mit dem Erfolg einer passageren symptomatischen Besserung bei bis zu 1/3 der Fälle. Eine Bestrahlung der gesamten Neuroachse wurde in den letzten Jahren seltener verwendet, nicht zuletzt wg. der ausgeprägten Hämatoxizität. Eine Ganzhirnbestrahlung zusammen mit einer Hochdosischemotherapie führte zu einem medianen Gesamtüberleben von 10 Mo und einem 2J EFS von 40%, allerdings mit einer schweren Neurotoxizität bei 1/3 der Patienten (Williams 1994). Aufgrund dieser Erfahrung wird heutzutage die Ganzhirnbestrahlung bei SZNSL eher als Zweitlinienbehandlung nach Versagen systemischer Chemotherapie angesehen (Magrath 1996).

Eine intrathekale Therapie wird im Allgemeinen als Bestandteil der Therapie der SZNSL angesehen, insbesondere beim Vorliegen eines meningealen Befalls. Es ist nicht geklärt, ob bei systemischer Anwendung Zytostatika, die das ZNS penetrieren, auf die intrathekale Therapie nicht verzichtet werden kann. Eine alleinige intrathekale Chemotherapie ist für eine längerfristige Krankheitskontrolle sicher nicht ausreichend. Als Standard gilt die intrathekale Applikation von MTX und Cytarabin (mit oder ohne ein Kortikosteroid), verabreicht aufgrund der kurzen Halbwertszeit alle 3 Tage. Eine Diffusion in den gesamten Liquorraum ist bei lumbaler Punktion wegen kurzer Halbwertszeit und möglicher Liquorzirkulationsstörungen trotzdem oft nicht gewährleistet (Fleischhack *et al*, 2005). Die Applikation des liposomalen Cytarabins Depocyte ist aufgrund seiner langen Halbwertszeit nur alle 2 Wochen notwendig. Dabei ist Depocyte in der Behandlung meningealer NHL-Rezidive in Bezug auf Ansprechen freiem Cytarabin bei vergleichbarer Nebenwirkungsrate überlegen (Glantz *et al*, 1999).

In einer kleinen Phase I Studie wurde die Effektivität und Toxizität von Rituximab intrathekal geprüft. Dosen bis 25 mg wurden ohne nennenswerte Nebenwirkungen toleriert, während 50 mg zu Übelkeit, Erbrechen, arterieller Hypertension, Doppelbildern und Tachypnoe führte. Objektivierbares Ansprechen wurde bei der Hälfte der Patienten erreicht, allerdings war es zumeist nur von kurzer Dauer (Rubenstein 2007).

Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Bei rezidiviertem aggressivem Lymphom ist für das Erreichen einer langanhaltenden Remission eine Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation nötig (Philip *et al*, 1995). Die Gültigkeit dieses Prinzips ist für ZNS-Rezidive zu postulieren. Bei der Wahl der Konditionierungstherapie bei SZNSL ist wahrscheinlich die ZNS-Gängigkeit der Zytostatika von Bedeutung. Beim primären ZNS-Lymphom wurde über eine nur geringe Effektivität des BEAM-Protokolls im Vergleich zu BCNU, Thiotepa oder Busulfan enthaltenden Protokollen berichtet (Abrey 2003, Illerhaus 2006, Soussain 2008). Dieser Unterschied könnte damit erklärt werden, dass die Bestandteile des BEAM-Protokolls im Vergleich zu BCNU, Thiotepa oder Busulfan nur eine geringe CNS Gängigkeit besitzen (Busulfan und Thiotepa 80% des Serumspiegels, Carmustin 50–80%, Etoposid 5%, AraC 6–22%, Melphalan 10%; Wiebe 1992).

In 3 retrospektiven Studien wurde die Wirksamkeit der Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei SZNSL untersucht. Dabei zeigte sich neben der Verlängerung von progressionsfreiem und Gesamtüberleben für einen Teil der Patienten eine langfristige Remission (Alvarnas *et al*, 2000; Kasamon *et al*, 2005; Williams *et al*, 1994b). In der retrospektiven Auswertung der EBMT fand sich ein entscheidender Einfluss des Remissionsstatus vor der Hochdosischemotherapie für das *outcome* der Patienten mit 5J PFS von 42% für Patienten mit Remission und nur 9% für Patienten mit aktiver ZNS-Erkrankung (Williams 1994).

In der kürzlich abgeschlossenen Phase II Studie der G-PCNSL-SG wurden Patienten ≤ 65 J. mit ZNS-Rezidiven aggressiver Lymphome mit folgendem Schema behandelt

	<p>1-2 Zyklen</p> <p>HDMTX 4g/m² (Tag 1)</p> <p>Ifosfamid 2g/m² (Tag 3-5)</p> <p>Depocyte 50mg ith. (Tag 6)</p> <p>Dexamethason 2x4 mg (Tag 6-10)</p> <p>1-2 Zyklen</p> <p>HDARA 3g/m² (Tag 1-2)</p> <p>Thiotepa 40mg/m² (Tag 2)</p> <p>Depocyte 50mg ith. (Tag 3)</p> <p>Dexamethason 2x4mg (Tag 3-7)</p> <p>gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit:</p> <p>BCNU 400mg/m² (Tag -5)</p> <p>Thiotepa 2x5mg/kg (Tag -4 bis -3)</p> <p>Etoposid 150mg/m² (Tag -5 bis -3)</p> <p>und autologer Stammzelltransplantation.</p> <p>Vorläufige Ergebnisse sind sehr ermutigend. Durch die Induktionstherapie konnten 22 der insgesamt 30 (73%) Patienten eine Remission erreichen. Die HD-ASCT wurde bisher bei 23 Patienten durchgeführt und eine komplette Remission ist bei 11 erreicht worden (7 Patienten wurden bisher bezüglich des Ansprechens auf die HD-ASCT nicht evaluiert). Das 12-Mo PFS liegt bei 60%.</p> <p>Diese Therapiebeobachtung ist eine prospektive Studie (prospektives Register). Aus diesem Grund werden weder diagnostische noch therapeutische Maßnahmen vorgeschrieben.</p>
Beobachtungsziel	<p>Ziel der Beobachtung ist die Erfassung und Dokumentation von Daten zu Behandlungsstrategien bei SZNSL in der klinischen Routine, unabhängig davon, ob diese im Rahmen von klinischen Studien oder außerhalb von Studien gewonnen werden. Insbesondere werden folgende Fragestellungen spezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Welche Therapieansätze werden verfolgt? - Wie ist das klinische Ergebnis der verschiedenen Behandlungsoptionen? - Wie ist die Frequenz schwerer unerwünschter Ereignisse bei den jeweiligen Therapieansätzen? <p>Zu diesem Zweck soll in der vorliegenden Untersuchung die routinemäßige Therapie und Diagnostik von SZNSL in Deutschland dokumentiert werden. Mit der Durchführung der Beobachtungsstudie/Registerstudie ist keine Intervention hinsichtlich Auswahl und Durchführung des konkreten Therapieschemas, Diagnostik und Untersuchungsfrequenz während und nach der Behandlung verbunden. Die pathologische Diagnose sollte durch einen der Referenzpathologen des Kompetenznetzes maligne Lymphome (KML) überprüft werden. Die Patienten werden ebenfalls um Ihre Zustimmung zur wissenschaftlichen Untersuchungen am Gewebe (Blut, Tumorgewebe und ggf. daraus entnommenem genetischen Material), sofern für die Diagnosestellung nicht mehr benötigt, gebeten.</p>
Auswahl der Prüfarzte	<p>Die Beobachtungsstudie soll in Kliniken, Ambulanzen und bei nieder-gelassenen onkologisch tätigen Ärzten durchgeführt werden. Die Prüfarzte werden durch die deutsche G-PCNSL-SG-Studiengruppe bzw. das KML zur Teilnahme aufgefordert. Mit Meldung eines Patienten werden die personenbezogenen Daten des den Patienten einschließenden Arztes erfasst und in Form einer Listendokumentation zusammengestellt.</p>
Patienten	<p>Alle Patienten mit SZNSL können und sollen in die Untersuchung aufgenommen werden unabhängig davon, welche Therapieoptionen genutzt werden und unabhängig davon ob es sich um eine Erstlinienbehandlung, die Behandlung eines Rezidives oder um eine Erhaltungstherapie bei SZNSL handelt. Mit der Durchführung der Beobachtungsstudie ist keine Intervention hinsichtlich Auswahl und Durchführung des konkreten Therapieschemas, der Diagnostik und Untersuchungsfrequenz während und nach der Behandlung verbunden.</p>
Patientenzahl	<p>Es wird geschätzt, dass ca. 100 Patienten prospektiv dokumentiert werden.</p>
Beobachtungsdauer	<p>Rekrutierung 3 Jahre + Nachbeobachtung 3 Jahre</p>