

Kapitel: Hirntumoren

Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL)

Entwicklungsstufe: S2k

Vollständig überarbeitet: Juli 2014

Online seit: 8. Januar 2015

Gültig bis: 31.12.2017

AWMF-Registernummer: 030/059

Federführend

Prof. Dr. Uwe Schlegel, Bochum

uwe.schlegel@kk-bochum.de

Prof. Dr. Gerhard Illerhaus

G.Illerhaus@Klinikum-Stuttgart.de

Inhaltsverzeichnis

- [Was gibt es Neues?](#)
- [Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick](#)
- [Definition und Klassifikation](#)
- [Diagnostik](#)
- [Therapie](#)
- [Praktisches Vorgehen](#)
- [Besondere Behandlungssituationen](#)
- [Nachsorge](#)
- [Besonderheiten für die Schweiz und Österreich](#)
- [Redaktionskomitee](#)
- [Interessenkonflikte](#)
- [Finanzierung der Leitlinie](#)
- [Methodik der Leitlinienentwicklung](#)
- [Verabschiedung durch beteiligte Fachgesellschaften](#)
- [Aktualisierung](#)
- [Literatur](#)

Was gibt es Neues?

- Eine intensivierte konventionelle Chemotherapie ohne Ganzhirnbestrahlung mit Hochdosis Cytarabin (HD Ara-C) und Etoposid als Konsolidierung nach einer Induktionstherapie mit Hochdosis Methotrexat (HD MTX), Temozolomid und Rituximab zeigte bei 44 Patienten in einer Phase II-Studie eine progressionsfreie Überlebensfraktion nach 2 Jahren (PFÜ-2) von 57%, wobei zwischen Patienten > 60 Jahre und jüngeren kein Unterschied bestand (Rubenstein et al. 2013).
- Eine Chemoimmuntherapie, bestehend aus HD MTX, Procarbazin, Vincristin und Rituximab über 5 bis 7 Zyklen mit anschließender dosisreduzierter Ganzhirnbestrahlung von 13 X 1,8 Gray (Gy) (23,4 Gy) bei kompletter Remission (CR) und von 25 X 1,8 Gy (45 Gy) bei partieller Remission (RP) nach Induktionstherapie erzielte in einer anderen Phase II-Studie bei 52 Patienten ebenfalls eine PFÜ-2 von 57% (Morris et al. 2013).
- Retrospektive Analysen legen eine zusätzliche Wirksamkeit von Rituximab in der Primärtherapie nahe, wenn dies mit einer HD MTX basierten Chemotherapie kombiniert wird (Birnbauer et al. 2012, Gregory et al. 2013). Dieses Konzept wird in mehreren randomisierten Therapiestudien evaluiert.

- Die Langzeitbeobachtung von 43 jüngeren Patienten (gepoolt aus einer oligozentrischen Phase II-Studie und aus einer kleinen unizentrischen Serie), die als Primärtherapie eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDASCT) und fakultativer Ganzhirnbestrahlung erhalten hatten, zeigte ein medianes Gesamtüberleben von 104 Monaten; 8 Langzeitüberleber zeigten klinisch manifeste neurotoxische Spätfolgen; alle diese waren bestrahlt worden (Kasenda et al. 2012).
- Eine multizentrische retrospektive Analyse von Langzeitüberlebenden nach HDMTX-basierter Therapie mit oder ohne Ganzhirnbestrahlung erbrachte eine signifikante höhere Inzidenz kognitiver Funktionseinbußen nach kombinierter Strahlen- und Chemotherapie als nach Chemotherapie allein (Doolittle et al. 2013).
- Eine post hoc Analyse der größten randomisierten Therapiestudie (German PCNSL study group 1-trial, G-PCNSL-SG1) zur Wertigkeit der Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie stellt den primären Verzicht auf eine Tumorresektion bei unifokaler Erkrankung in Frage (Weller et al. 2012).
- Eine weitere post hoc Analyse der G-PCNSL-SG1 bestätigte die deutlich schlechtere Prognose älterer Patienten (>70 Jahre) mit schlechterer Ansprechrate sowie kürzerem progressionsfreiem- und Gesamtüberleben. Der deutlichste Unterschied zeigte sich für die Dauer des progressionsfreien Überlebens bei CR Patienten: 35 Monate bei jüngeren versus 16.1 Monate bei älteren Patienten ($p = 0.024$) (Roth et al. 2012).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die Diagnose erfordert eine histopathologische Sicherung, die in der Regel anhand einer stereotaktisch entnommenen Gewebeprobe erfolgt.
- Zur weiteren Diagnostik müssen eine augenärztliche Untersuchung inklusive Spaltlampenuntersuchung und eine Liquoruntersuchung erfolgen.
- Das Staging umfasst CT-Thorax/Abdomen zum Ausschluss eines systemischen Lymphoms und einen HIV-Test.
- Bei unifokaler Erkrankung sollte eine Resektion in Betracht gezogen werden.
- Außerhalb von Therapiestudien soll in der Erstlinientherapie auf die Ganzhirnbestrahlung verzichtet werden, da sie das Gesamtüberleben nicht verlängert, aber mit neurotoxischen Spätfolgen assoziiert ist.
- Welche Chemotherapie bei PZNSL am wirksamsten und gleichzeitig am wenigsten toxisch ist, wird derzeit in klinischen Studien untersucht. Daher wird der Einschluss von Patienten in prospektive Therapiestudien empfohlen.
- Außerhalb von Studien sollte eine HDMTX-basierte Chemotherapie mit einer Einzeldosis von mindestens 3 g/m^2 Körperoberfläche (KOF) MTX über mindestens 6 Zyklen durchgeführt werden.
- Die Kombination von HDMTX mit anderen Zytostatika, z.B. mit hochdosiertem Ara-C oder Ifosfamid, erhöht die Ansprechrate bei allerdings erhöhter Toxizität. Obwohl eine Verlängerung der Überlebenszeit durch diese Intensivierung der Primärtherapie nicht belegt ist, andererseits aber die Ansprechraten und die Langzeitkontrolle unter HDMTX-Monotherapie nicht zufriedenstellend sind, erscheint eine solche Intensivierung der Primärtherapie nach sorgfältiger Abwägung gerechtfertigt.
- Im Rezidiv soll bei Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Thiotepa-basierte Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation erwogen werden. Alternativ kommen verschiedene Rezidivprotokolle in Frage, ggf. kann bei längerem Intervall eine Re-Exposition mit HDMTX zu Remissionen führen. Kann eine Chemotherapie nicht durchgeführt werden, empfiehlt sich die alleinige Ganzhirnbestrahlung mit z.B. $20 \times 2 \text{ Gy}$ oder $30 \times 1,5 \text{ Gy}$ unter palliativem Therapieansatz.

Definition und Klassifikation

Begriffsdefinition

Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL) sind aggressive Non-Hodgkin-Lymphome, die bei Diagnosestellung auf das Gehirnparenchym, die Meningen und/oder das Rückenmark beschränkt sind. In ca. 10 % der Fälle sind die Augen in Form einer Retina-, Uvea- oder Glaskörperinfiltration betroffen.

Klassifikation

PZNSL entsprechen in mehr als 95 % der Fälle einem hochmalignen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom vom diffus-großzelligen Typ. Man unterscheidet PZNSL bei immunkompetenten Patienten von solchen, die in Assoziation mit einem angeborenen oder erworbenen Immundefekt auftreten. Auch wenn diese Tumoren wesentliche morphologische Charakteristika teilen, unterscheiden sie sich prinzipiell in ihrer Pathogenese.

PZNSL machen ca. 2–3 % aller primären intrakraniellen Tumoren aus mit einem Häufigkeitsgipfel im 5.–7. Lebensjahrzehnt. Die Inzidenz bei Patienten mit HIV-Infektion ist durch die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie drastisch zurückgegangen, steigt aber in der älteren Population. Die mediane Überlebenszeit ohne Therapie beträgt 1–2 Monate und mit der Gabe von Kortikosteroiden allein 2–3 Monate.

Klinisch zeigen mehr als 50 % der Patienten ein hirnorganisches Psychosyndrom, seltener sind fokale neurologische Symptome, Anfälle und Hirnnervensymptome. Die Kernspintomografie ist die sensitivste Nachweismethode der in der Regel intensiv Kontrastmittel aufnehmenden, oft periventrikulär lokalisierten uni- oder multilokulären Raumforderungen. Der Liquor zeigt eine Beteiligung bei nicht mehr als 10–20 % der Patienten, auch wenn

immunzytologische oder molekulargenetische Untersuchungen benutzt werden (Fischer et al. 2008, Korfel et al. 2012).

Diagnostik

- Anamnese mit besonderem Augenmerk auf längerfristige Immunsuppression
- klinisch-neurologische Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf Zeichen erhöhten intrakraniellen Drucks
- Magnetresonanztomografie des Gehirns ohne und mit Gadolinium
- Liquordiagnostik inklusive einer Liquorzytologie, auch bei normaler Zellzahl. Ergänzend wird eine Durchflusszytometrie mit Antikörpern gegen B-Zell-(CD19, CD20, Kappa/Lambda-Leichtketten) sowie T-Zell-Oberflächenantigene empfohlen, insbesondere wenn die Zellzahl erhöht ist. Der Nachweis bestimmter microRNAs im Liquor von unbehandelten PZNSL Patienten scheint zwar hochspezifisch und sensitiv (Baraniskin et al. 2011), muss jedoch an großen Kollektiven validiert werden. Bei erhöhtem intrakraniell Druck ist die Lumbalpunktion kontraindiziert.
- augenärztliche Untersuchung inklusive Spaltlampenuntersuchung
- systemisches Staging mit
 - Palpation der peripheren Lymphknoten
 - CT des Halses, Thorax und Abdomens (ggf. PET-CT)
 - Knochenmarkdiagnostik (Zytologie, Histologie und Immunphänotypisierung)
 - Palpation und Ultraschall der Hoden
- HIV-Test
- Grundsätzlich muss eine histologische Diagnosesicherung, vorzugsweise mittels stereotaktischer Biopsie, durchgeführt werden. Vor Entnahme der Gewebeprobe muss die Gabe von Steroiden, wenn möglich, vermieden werden, da diese die histologische Diagnose eines Lymphoms erschwert oder verhindert. Die Biopsie ist nach Rückbildung zerebraler Läsionen unter Steroiden nicht aussichtsreich und sollte erst bei erneuter Progredienz nach Möglichkeit ohne Steroide durchgeführt werden. Steroide sind vor der Diagnosesicherung möglichst zu vermeiden, außer wenn eine Hirndrucksymptomatik nicht anders beherrscht werden kann. Nur in Ausnahmefällen kann die Diagnose allein aus dem Liquor oder – bei Nachweis eines Glaskörperbefalls / subretinaler Infiltrate – aus Glaskörperaspirat / chorioretinaler Biopsie allein gestellt werden.

Erst bei Ausschluss eines systemischen Lymphoms (okulärer Befall gilt als ZNS-Befall) durch dieses Staging wird die Diagnose eines PZNSL gestellt.

1.1.3. Therapie

Typisch, aber nicht spezifisch für PZNSL ist eine Remission der zerebralen Läsionen nach Gabe von Steroiden in ca. 40 % der Fälle. Diese Remissionen dauern in der Regel nur wenige Wochen oder Monate, können aber in Ausnahmefällen mehrere Jahre anhalten. Wegen seiner bei Lymphomen zytotoxischen und antiödematösen Wirkung war Dexamethason 3 X 8mg pro die über 10 Tage Bestandteil des 1. Chemotherapiezyklus in der G-PCNSL-SG1 Studie (Thiel 2010). Für die zusätzliche therapeutische Effektivität dieses Vorgehens gibt es keine Evidenz. Eine über mehrere Wochen durchgeführte Steroidmedikation ist jedoch immunsupprimierend und es besteht Konsens darüber, dass Steroide so rasch wie möglich – spätestens nach dem 1. Therapiezyklus - ausgeschlichen und abgesetzt werden sollen, um die Infektgefährdung der PCNSL Patienten zu reduzieren.

Der Versuch einer neurochirurgischen Extirpation eines zerebralen Lymphoms galt bislang als grundsätzlich nicht indiziert, allerdings basierend auf einer unzureichenden Datenlage (Weller et al. 2012). Eine retrospektive Analyse von Daten der größten multizentrischen Phase III-Studie bei PZNSL (Thiel et al. 2010) im Hinblick auf die Wirksamkeit der operativen Resektion stellt diese Sicht für unilokuläre Läsionen in Frage. Bei 137 der 526 evaluierbaren Patienten wurde eine Resektion durchgeführt, davon bei 67 (13%) makroskopisch komplett und bei 70 (14%) subtotal. Die alleinige Biopsie war mit einem signifikant kürzerem progressionsfreien Überleben (Hazardratio (HR): 1.39, 95% Konfidenzintervall (CI) : 1.10-1.74) und Gesamtüberleben (HR: 1.33, 95% CI: 1.04-1.70) assoziiert verglichen mit der Resektion (sowohl total als auch subtotal), ohne dass in den Gruppen signifikante Unterschiede bezüglich Alter und Allgemeinzustand bestanden. Allerdings, wenn kontrolliert im Hinblick auf die Anzahl der Läsionen, blieb die HR für das progressionsfreie Überleben unverändert (HR = 1.37; P = .009), verkleinerte sich jedoch für das Gesamtüberleben. (HR = 1.27; P = .085). Hier war die Resektion (total und subtotal) mit einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben, nicht Gesamtüberleben, verbunden (Weller et al. 2012). Die retrospektive Auswertung und die Tatsache, dass heute Systemtherapien zur Kontrolle der Erkrankung eingesetzt werden, die wahrscheinlich effektiver sind als die in der ausgewerteten Studie, erlauben nicht, eine generelle Empfehlung für die primäre Resektion aus diesen Daten abzuleiten.

1.1.3.1. Alleinige Chemotherapie

Zahlreiche unizentrische und oligozentrische Serien belegen die Wirksamkeit einer alleinigen Chemotherapie bei PZNSL. In der NOA-03-Studie wurde die Wirksamkeit einer systemischen Monotherapie mit MTX in einer Einzeldosis von 8 g/m² KOF über mehrere Zyklen untersucht. Die Gesamtremissionsrate lag bei nur 35 %, sodass die Studie nach

37 evaluierbaren Patienten vorzeitig abgebrochen wurde. Die 2-Jahres-Überlebensfraktion lag bei 51 % (Herrlinger et al. 2005). Eine oligozentrische Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit einer kombinierten systemischen und intraventrikulären Polychemotherapie ergab bei 65 evaluierbaren Patienten eine Gesamtremissionsrate von 71 % und eine mediane Überlebenszeit von 50 Monaten (Pels et al. 2003) und zeigte nach mehr als 8 Jahren medianer Beobachtungszeit für die bis 60-Jährigen eine Überlebensfraktion von über 50 % bei unbeeinträchtigter kognitiver Funktion und guter Lebensqualität (Juergens et al. 2010). Diese Ergebnisse konnten ohne intraventrikuläre Therapie nicht reproduziert werden (Pels et al. 2009). In einer randomisierten Phase-II-Studie wurde bei 79 Patienten MTX 3,5 g/m² allein oder in Kombination mit Ara-C 2 × 2 g/m² über 2 Tage alle 3 Wochen verglichen, wobei in beiden Armen die konsolidierende Ganzhirnbestrahlung erfolgte. Die Zugabe von Ara-C resultierte in einer signifikant besseren Rate kompletter Remissionen von 46 % gegenüber ungewöhnlich niedrigen 18 % mit MTX allein (p = 0,006), die wahrscheinlich auf die unzureichende Dichte der MTX-Gaben zurückzuführen sind; auch das progressionsfreie 3-Jahres-Überleben war mit der Kombination signifikant höher (46 % vs. 32 %, p = 0,07) (Ferreri et al. 2009). Dass der Vorteil der Kombination bei unzureichender Dichte der HDMTX-Gaben erzielt wurde (mit einer sonst nie berichteten niedrigen Ansprechrate auf MTX allein), relativiert diese Daten; die Kombination ist nach einer Cochrane Analyse (Bergner et al 2012) daher nicht „Standard“.

Mehrere Konzepte zur Intensivierung der konventionellen Chemotherapie wurden in einarmigen Studien mit z.T. vielversprechenden Ergebnissen untersucht: Eine oligozentrische Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit einer kombinierten systemischen und intraventrikulären Polychemotherapie ergab bei 65 Patienten eine Gesamtremissionsrate von 71 % und eine medianes Gesamtüberleben von 50 Monaten (Pels et al. 2003); sie zeigte nach mehr als 8 Jahren medianer Beobachtungszeit für die bis 60-Jährigen eine Überlebensfraktion von über 50 % bei unbeeinträchtigter kognitiver Funktion und guter Lebensqualität (Juergens et al. 2010). Ein von der US amerikanischen „Cancer und Leukemia Group B“ entwickeltes Protokoll kombinierte eine Induktionstherapie bestehend aus HDMTX, Temozolomid und Rituximab mit einer Konsolidierungstherapie aus HD Ara-C und Etoposid über mehrere Zyklen. Die so behandelten 44 Patienten zeigten eine PFÜ-Rate nach 2 Jahren von 57% (Rubenstein et al. 2013).

Aus der Gesamtheit der Daten zur alleinigen Chemotherapie der PZNSL lässt sich folgern:

- Chemotherapieprotokolle, die bei hochmalignen systemischen Non-Hodgkin-Lymphomen wirksam sind, sind bei PZNSL ineffektiv.
- Das wirksamste Chemotherapeutikum bei PZNSL ist MTX, mindestens 1,5 g/m² KOF pro Einzeldosis, wobei die höchsten Serumspiegel mit einer Infusion über 4 Stunden erreicht werden.
- MTX allein ist für eine dauerhafte Tumorkontrolle meist nicht ausreichend.
- Die Kombination von MTX mit anderen Zytostatika ist wirksamer als die Monotherapie mit MTX (Ferreri et al. 2002, Ferreri et al. 2009, Juergens et al 2010).

1.1.3.2. Konventionelle Strahlentherapie

Bei mindestens 50% der Patienten mit PZNSL lässt sich durch eine alleinige Ganzhirnbestrahlung mit 40 – 60 Gy eine komplette Tumorremission erreichen. Die Strahlentherapie ist jedoch nicht kurativ, da Rezidive bei mehr als 90 % der Patienten auftreten und in ca. 80 % der Fälle lokoregional die bestrahlte Region betreffen (Nelson 1999). Die mediane Überlebenszeit nach alleiniger Ganzhirnbestrahlung beträgt 12 – 18 Monate und ist für über 60-jährige Patienten noch kürzer. Diese Ergebnisse können weder durch eine Modifikation der Strahlentherapie (Ganzhirnbestrahlung mit lokalem Boost, Bestrahlung der gesamten Neuroachse) noch durch eine Dosiserhöhung über 50 Gy Ganzhirnbestrahlung verbessert werden. Die Ganzhirnbestrahlung eines PZNSL wird in Form eines Helmfelds unter Einschluss der Schädelbasis und der Halswirbelkörper 1 und 2 durchgeführt. Neurotoxische Folgeschäden betreffen mindestens 10 % aller Patienten (Nelson 1999).

Obwohl die alleinige Strahlentherapie nicht randomisiert mit einer alleinigen Chemotherapie oder mit einer Kombination von Chemotherapie und Strahlentherapie verglichen wurde, ist sie nicht als Therapie der ersten Wahl nach Diagnose eines PZNSL bei immunkompetenten Patienten anzusehen (Weller 2014). Die alleinige Strahlentherapie erreicht unter palliativen Gesichtspunkten auch bei immuninkompetenten Patienten eine Verbesserung des Karnofsky-Index bzw. eine Besserung der Symptome zwischen 20 und 40 % bei einer Gesamtansprechrate bis 60 % nach Dosierungen zwischen 30 und 36 Gy in konventioneller Fraktionierung (Corn et al. 1997).

1.1.3.3. Chemotherapie plus Strahlentherapie

Um die Behandlungsergebnisse der alleinigen Ganzhirnbestrahlung zu verbessern, wurde in zahlreichen, teils unizentrisch, teils multizentrisch untersuchten Behandlungskonzepten eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie durchgeführt. Die Kombination einer HDMTX-basierten Chemotherapie mit einer Ganzhirnbestrahlung ist allerdings häufiger mit neurotoxischen Spätfolgen verbunden als die Chemotherapie allein (Omuro et al. 2005, Correa et al. 2007). Daher wurde in der bisher größten Therapiestudie zu PZNSL überprüft, ob auf die Ganzhirnbestrahlung in der Erstlinientherapie verzichtet werden kann (Thiel et al. 2010). In die multizentrische Phase-

III-Studie wurden in Deutschland 551 immunkompetente Patienten eingeschlossen, die mit einer systemischen HDMTX-Therapie mit 4 g/m² an Tag 1 (initial als Monotherapie, seit August 2006 128 Patienten kombiniert mit Ifosfamid 1,5 g/m² an den Tagen 3–5) über 6 Zyklen alle 2 Wochen behandelt werden sollten. Bei CR sollte randomisiert eine sofortige adjuvante Ganzhirnbestrahlung mit 45 Gy (in 30 Fraktionen a 1,5 Gy) mit einer Schädelbestrahlung erst im Rezidiv verglichen werden. Für alle Patienten ohne CR nach der HDMTX-basierten Therapie sollte randomisiert zwischen der Ganzhirnbestrahlung und einer Zweitlinien-Chemotherapie mit HDARA-C verglichen werden. Von den 526 Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten, konnten 411 auf der Intent-to-treat-(ITT-)Basis und 318 auf der Per-Protocol-(PP-)Basis ausgewertet werden. Zwar verfehlte die Studie ihr prädefiniertes Ziel, die Nichtunterlegenheit bei Verzicht auf Strahlentherapie statistisch zu beweisen, es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen in Bezug auf den primären Endpunkt, das Gesamtüberleben, weder für die ITT- noch für die PP-Population. Es fanden sich lediglich Unterschiede im progressionsfreien Überleben zugunsten der sofort bestrahlten Patienten, die in einigen Subpopulationen signifikant waren (Thiel et al. 2010). Eine Studie zur Dosis-reduzierten Ganzhirnbestrahlung mit 13 X 1,8 Gy (23,4 Gy) bei Patienten mit CR auf eine Induktionstherapie bestehend aus HDMTX, Procarbazin, Vincristin und Rituximab über 5 bis 7 Zyklen erbrachte zwar für die 31 (60%) der 52 eingeschlossenen Patienten mit CR eine PFÜ-Rate nach 2 Jahren von 77%, für die Gesamtgruppe jedoch nur 57%, wobei die 21 Patienten ohne CR nach Induktionstherapie mit 25 X 1,8 Gy bestrahlt worden waren (Morris et al. 2013). Nach Ganzhirnbestrahlung erhielten die Patienten noch HDARA-C. Daten zur Neurotoxizität zeigen nach einer medianen Beobachtungszeit von 5,9 Jahren noch keine relevanten kognitiven Einbrüche.

1.1.3.4. Hochdosistherapie

Angesichts der im Vergleich mit hochmalignen systemischen Lymphomen deutlich schlechteren Prognose der PZNSL unter konventionell dosierten Chemotherapie wurde bei jüngeren Patienten eine primäre Intensivierung in Sinne einer Hochdosistherapie gefolgt von autologer Stammzell-Transplantation (HDASCT) untersucht. In einer prospektiven deutschen Studie wurden 30 Patienten bis zum 65. Lebensjahr mit einer sequenziellen Chemotherapie mit HDMTX, dann HDARA-C/Thiotepa, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Thiotepa und BCNU sowie autologer Stammzell-Transplantation (HDASCT) mit einer abschließenden Ganzhirnbestrahlung (45 X 1 Gy für Patienten mit CR und 50 X 1 Gy für Patienten mit PR, jeweils als hyperfraktionierte Strahlentherapie mit 2 Bestrahlungen pro Tag) behandelt. Von diesen 30 Patienten durchliefen 21 die gesamte Therapie. Diese 21 Patienten zeigten alle eine CR, die 5-Jahres-Überlebensrate betrug für die Intent-to-treat-Patienten 69 %, für Patienten nach Hochdosistherapie 87% (n=23) (Illerhaus et al. 2006). In einer multizentrischen Studie mit diesem Freiburger Protokoll erfolgte eine im Vergleich zur Vorläuferstudie eskalierte Chemotherapie; die anschließende Ganzhirnbestrahlung wurde nur bei ungenügendem Ansprechen auf die Chemotherapie durchgeführt. Die Langzeitbeobachtung von 43 Patienten (gepoolt aus der oligozentrischen Phase II-Studie und aus einer kleinen unizentrischen Serie), die als Primärtherapie eine HDASCT und fakultativer Ganzhirnbestrahlung (nur bei PR) erhalten hatten, zeigte ein medianes Gesamtüberleben von 104 Monaten; 8 Langzeitüberleber zeigten neurotoxische Spätfolgen; alle diese waren bestrahlt worden (Kasenda et al. 2012).

1.1.3.5. Immuntherapie

Der CD20-Antikörper Rituximab wird bereits breit in zahlreichen klinischen Studien zum PZNSL eingesetzt und führt in Einzelfällen auch als Monotherapie nach HDMTX-Versagen (Batchelor et al. 2011) zu langfristigen Remissionen. Retrospektive Analysen legen die zusätzliche Wirksamkeit von Rituximab in der Primärtherapie nahe, wenn dies mit einer HDMTX basierten Chemotherapie kombiniert wird (Birnbaum et al. 2012, Gregory et al. 2013). Sein Stellenwert ist jedoch noch nicht definiert und wird derzeit in prospektiven, multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studien evaluiert.

1.1.4. Praktisches Vorgehen

Bei klinischem und radiologischem Verdacht auf ein PZNSL ist das Vorgehen weitgehend standardisiert (siehe Clinical Pathway):

- Vermeiden einer Steroidgabe vor Histologiegewinnung, sofern möglich
- Pathologische Diagnosesicherung, vorzugsweise durch stereotaktische Biopsie; bei nur wenigen Patienten ist dies durch eine Liquoruntersuchung oder, bei klinischem Nachweis des Befalls, durch Vitrektomie/Glaskörperaspiration /chorioretinale Biopsie möglich (s.o.)
- Die Resektion einer singulären, gut zugänglichen Läsion muss nicht mehr als obsolet angesehen werden
- augenärztliche Untersuchung inklusive Spaltlampenuntersuchung
- Liquoruntersuchung
- HIV-Test
- danach, wenn erforderlich, Steroidgabe
- Ausschluss eines systemischen Lymphoms mit ZNS-Beteiligung mittels CT Hals/Thorax/Abdomen sowie Knochenmarkpunktion (Abrey et al. 2005) und Ultraschall des Hodens
- Einleitung der Therapie ohne Verzögerung, da ein PZNSL sehr rasch wachsen und zu irreversiblen Defiziten

führen kann.

- Ein durch die Tumorerkrankung niedriger Karnofsky-Index (< 50) ist kein Grund zur Therapiezurückhaltung, wenn keine anderen Einschränkungen vorliegen.
- Da die Frage, welche Therapie bei PZNSL am wirksamsten und gleichzeitig am wenigsten toxisch ist, zurzeit nicht beantwortet werden kann, wird der Einschluss von Patienten in Therapiestudien empfohlen.
- Außerhalb von klinischen Studien ist eine HDMTX-basierte Chemotherapie über mindestens 6 Zyklen alle 2 Wochen mit MTX Einzeldosen von mindestens 3 g/m² KOF sinnvoll; die Kombination mit anderen ZNS-gängigen Zytostatika, wie z.B. HD-AraC, Ifosfamid oder Thiotepa wird empfohlen.

1.1.5. Besondere Behandlungssituationen

1.1.5.1 Immunsuppression

Die Inzidenz von PZNSL bei HIV ist durch die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) drastisch zurückgegangen (Hensel et al. 2011). Wurde bei einem Patienten mit HIV noch keine oder nur eine unzureichende antiretrovirale Therapie eingeleitet, wird die Initiierung bzw. die Optimierung einer hochaktiven antiretroviralen Therapie empfohlen (DNAA 2002). Die Prognose und die therapeutischen Erfolge gelten bei PZNSL im Rahmen der HIV-Infektion als schlechter verglichen mit immunkompetenten Patienten, allerdings fehlen hierzu Daten aus größeren Serien aus der HAART-Ära. Bei Patienten ohne opportunistische Infektion, in gutem Allgemeinzustand und mit einer CD4-Zellzahl von > 200/mm³ kann eine Therapie in Anlehnung an die Behandlung immunkompetenter Patienten erwogen werden. Eine Ganzhirnbestrahlung stellt zumeist eine gute Therapieoption dar: In einer Analyse von 23 AIDS-assoziierten PZNSL-Patienten betrug darunter die 3-Jahres-Überlebensrate 64% (95%CI, 41.0-80.3%), wobei der Allgemeinzustand von prognostischer Bedeutung war (Nagai et al, 2010). Bei schwer immundefizienten Patienten oder Patienten im stark reduzierten Allgemeinzustand muss damit gerechnet werden, dass ein Teil bereits unter der Anti-Lymphom-Therapie verstirbt; hier ist die Beschränkung auf rein palliative Maßnahmen vertretbar.

Heutzutage stellen Patienten mit chronischer Immunsuppression durch Medikamente bei Autoimmunerkrankungen oder nach einer Organtransplantation die größte Risikopopulation für PZNSL da. Die sogenannten Post-Transplantation lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD) sind B-Zell Lymphome, die sich auf der Basis einer EBV-stimulierten B-Zell-Proliferation entwickeln. Insbesondere erhöhen Cyclosporin A, Tacrolimus und Mycophenolatemofetil das Risiko für PTLD (O'Neill et al. 2007; Taylor et al. 2005). Bei Patienten unter Immunsuppressiva sollte deren Reduktion als erster therapeutischer Schritt erwogen werden. In der bisher größten Studie bei PTLD-PZNSL wurden 34 Patienten retrospektiv analysiert, die mit Strahlentherapie, systemischer Chemotherapie, Rituximab und/oder Virostatika behandelt wurden. Die Ansprechraten waren hoch und das mediane Überleben betrug 47 Mo (Cavaliere et al. 2010). Diese Ergebnisse suggerieren, dass Patienten mit PTLD-PZNSL ähnlich wie immunkompetente Patienten behandelt werden können, allerdings ist dabei das erhöhte Infektionsrisiko zu beachten.

1.1.5.2 Ältere Patienten mit PZNSL

Die Datenlage für diese Altersgruppe – wobei die untere Altersgrenze umstritten ist - ist dürftig, da ein höheres Lebensalter in den meisten publizierten Studien ein Ausschlusskriterium war. Allerdings ist auch bei älteren Patienten eine HDMTX-basierte Chemotherapie möglich, wenn die Nierenfunktion dies zulässt (Jahnke et al. 2005b). In der post hoc Analyse der G-PCNSL-SG1 waren bei den 126 Patienten >70 Jahre verglichen mit den Jüngeren die Ansprechrate auf HDMTX-basierte Chemotherapie signifikant schlechter (44% versus 57%; p = 0.016), Leukopenie Grad III/IV häufiger (34% versus 21%, p = 0.007) und die Todesrate unter Therapie höher (18% versus 11%; p = 0.027). Das progressionsfreie Überleben war mit 4.0 versus 7.7 Monate kürzer (p = 0.014), ebenso das Gesamtüberleben mit 12.5 versus 26.2 Mo (p < 0.001). Ein besonders ausgeprägter Unterschied fand sich in der Dauer des progressionsfreien Überlebens bei CR Patienten: 16.1 versus 35 Monate (p = 0.024) (Roth et al, 2012). In einer Analyse von 24 Patienten über 80 Jahre, die unizentrisch betreut worden waren, erhielten 22 (92 %) einer HDMTX-basierte Chemotherapie: Ihr medianes Gesamtüberleben lag bei 8 Monaten, die Zweijahresüberlebensfraktion bei 33 %; 58 % der Patienten tolerierten die Therapie gut, bei den anderen trat überwiegend eine gut beherrschbare Myelotoxizität auf (Welch et al. 2012). In einer multizentrischen Phase-II-Studie bei Patienten zwischen 65 und 79 Jahren mit HD-MTX, Procarbacin und Lomustin konnte eine Ansprechrate von 70,3 % erreicht werden (Illerhaus et al 2009). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 78 Monaten betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 33 %. In einer Nachfolgestudie wurde das gleiche Protokoll unter Zugabe von Ritu- ximab monozentrisch evaluiert. Hierbei zeigte sich bei 28 Patienten eine Ansprechrate von 82 % (64 % CR, 18 % PR) sowie ein medianes Überleben von 17,5 Monaten. Bemerkenswert waren allerdings die deutlich besseren Ergebnisse für Patienten unter 80 Jahre mit einem medianen Überleben von 29 Monaten (Fritsch et al. 2011). Im Allgemeinen wird bei älteren PZNSL-Patienten eine HDMTX- Monotherapie oder eine HDMTX- basierte Polychemotherapie in Analogie zu den jüngeren PZNSL-Patienten empfohlen. Bei Kontraindikationen gegen HDMTX kann eine Therapie mit Alkylantien, z.B. nach dem PCV-Schema oder mit Temozolomid in Betracht gezogen oder eine Strahlentherapie durchgeführt werden, die allerdings bei längerem Überleben ein im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie höheres Risiko einer Neurotoxizität birgt. Auch ein palliatives Strahlentherapiekonzept in moderater Dosierung zwischen 30

und 36 Gy in konventioneller Fraktionierung wie dies bei immunsupprimierten Patienten und bei Patienten nach Versagen einer Chemotherapie eingesetzt wurde (Corn et al. 1997, Nguyen et al. 2005) kann erwogen werden.

1.1.5.3. Okulärer Befall

Bei gleichzeitiger zerebraler und okulärer Lymphom-Manifestation wird eine HDMTX-basierte systemische Chemotherapie analog dem PZNSL ohne okuläre Beteiligung empfohlen. Eine zusätzliche gezielte okuläre Therapie in Form einer okulären Bestrahlung oder intraokulärer MTX-Instillation führte in einer retrospektiven Analyse von 221 Patienten (Grimm et al. 2008) zu einer Verlängerung des progressionsfreien, nicht jedoch des Gesamtüberlebens. Ist durch eine Chemotherapie keine CR zu erzielen, wird eine Bestrahlung der Orbita beidseits mit einer Gesamtdosis von 36 Gy in konventioneller Fraktionierung mit 1,8 Gy pro Fraktion empfohlen, wobei das Zielvolumen Glaskörper, Retina und Uvea umfasst (Teckie et al., 2014). Bei einem isolierten okulären Befall kann zunächst eine lokale Therapie wie okuläre Bestrahlung oder intraokuläre Therapie mit MTX oder Rituximab durchgeführt und die systemische Therapie aufgeschoben werden. In einer retrospektiven Studie an 83 Patienten war dieses Vorgehen mit keiner Verschlechterung der Langzeitergebnisse im Vergleich zur sofortigen systemischen Behandlung verbunden (Grimm et al 2007). Daten aus einer kleinen prospektiven unizentrischen Serie sprechen für eine sehr gute Wirksamkeit von Ifosfamid und Trofosfamid bei Patienten mit isoliertem okulären Befall (Jahnke et al 2005b).

1.1.5.4. Therapie im Rezidiv

Eine verbindliche Empfehlung zur Rezidivtherapie ist nicht möglich. Sicher ist, dass die Patienten insgesamt von einer Rezidivtherapie profitieren. Die Wahl der Strategie hängt wesentlich von der Primärtherapie ab. Ein langes Zeitintervall bis zum Eintritt des Rezidivs ist prognostisch günstig. Wegen des erhöhten Risikos einer verzögerten Neurotoxizität wird häufig einer Salvage-Chemotherapie vor der Ganzhirnbestrahlung Vorzug gegeben. Eine erneute HDMTX-Therapie ist insbesondere nach einem längeren rezidivfreien Intervall häufig effektiv (Plotkin et al. 2004). Wurde primär eine Strahlentherapie durchgeführt, muss bei Einsatz von HDMTX im Rezidiv mit einem erhöhten Neurotoxizitätsrisiko gerechnet werden. Bei ausschließlich chemotherapierten Patienten ist in der Rezidivsituation eine Ganzhirnbestrahlung zwischen 28 und 36 Gy bei einer Einzeldosis von 1,5 Gy möglich (Nguyen et al. 2005). Bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre) mit gutem Allgemeinzustand sollte in erster Linie eine HDASCT erwogen werden (Soussain et al. 2008). Remissionsraten von 25–50 % wurden mit einer Temozolomid-Monotherapie (Reni et al. 2007), mit Temozolomid in Kombination mit Rituximab (Enting et al. 2004) oder mit einer Topotecan-Monotherapie (Fischer et al. 2004) mitgeteilt.

1.1.6. Nachsorge

Bei Beurteilung der Magnetresonanztomographie nach Abschluss der Therapie sprechen Läsionen in der Primärtumorkomplexion oder in einer Region chirurgischer Manipulation, die wenige Millimeter groß sind und fakultativ Kontrastmittel aufnehmen, nicht gegen eine CR (Abrey et al. 2005). Magnetresonanztomographie des Schädels und neurologische Untersuchung werden im Konsensus-Manuskript der International Cooperative PCNSL Group (IPCG) in den ersten beiden Jahren nach Abschluss der Therapie alle 3 Monate, dann 3 Jahre lang alle 6 Monate und schließlich jährlich empfohlen (Abrey et al. 2005). Liquordiagnostik, augenärztliche Untersuchung sowie andere Untersuchungen sollten nur abhängig vom klinischen Verdacht erfolgen. Zur Einschätzung potenzieller neurotoxischer Spätfolgen sollte die neurologische Untersuchung jeweils auch eine orientierende neuropsychologische Testung oder besser ausführliche standardisierte neuropsychologische Testungen umfassen (Correa et al. 2007); diese sollten zumindest in prospektive Therapiestudien implementiert werden. Trotz der heute insgesamt deutlich besseren Chancen auf eine längerdauernde Tumorkontrolle oder sogar Heilung weist ein Teil der Patienten nach der tumorspezifischen Therapie neurologische Defizite, kognitive Funktionsstörungen, seltener fokale neurologische Symptome, Fatigue und/oder psychiatrische Auffälligkeiten wie z. B. eine reaktive Depression auf. Andere Patienten zeigen auch heute noch ein Therapieversagen. Die hiermit verbundenen Beeinträchtigungen müssen im Rahmen der Nachsorge durch stationäre oder ambulante Rehabilitationsmaßnahmen, durch ambulante Hilfsmittelversorgung, durch eine psychoonkologische Therapie und im Bedarfsfalle durch die Einleitung von Palliativpflege aufgefangen und adäquat behandelt werden.

1.1.7. Besonderheiten für die Schweiz und für Österreich

In der Schweiz wird im Rahmen des Stagings zum Nachweis oder Ausschluss eines systemischen Lymphoms statt CT Hals/Thorax/Abdomen, wo verfügbar, ein Ganzkörper FDG-PET-CT eingesetzt.

Redaktionskomitee

Prof. Dr. Martina Deckert, Institut für Neuropathologie, Universitätsklinik Köln

Prof. Dr. Jürgen Finke, Hämatologie Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg

Prof. Dr. Ulrich Herrlinger, Neurologische Universitätsklinik Bonn

Prof. Dr. Gerald Illerhaus, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Klinikum Stuttgart

PD Dr. Agnieszka Korfel, Hämatologie und Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin
Prof. Dr. Rolf Kortmann, Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Leipzig
PD. Dr. Stefan Oberndorfer, Neurologische Abteilung Universitätsklinikum St. Pölten
Prof. Dr. Hendrik Pels, Neurologische Klinik, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg
Prof. Dr. Ulrich Roelcke, Neurologische Klinik, Kantonsspital Aarau
Prof. Dr. Gabriele Schackert, Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Dresden
Prof. Dr. Uwe Schlegel, Klinik für Neurologie, Knappschafts Krankenhaus, Ruhr-Universität Bochum
Prof. Dr. med. Ingo G. H. Schmidt-Wolf, Centrum für Integrierte Onkologie, Universitätsklinikum Bonn
Prof. Dr. Eckhard Thiel, Hämatologie und Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, CBF
Prof. Dr. Monika Warmuth-Metz, Institut für Neuroradiologie, Universitätsklinik Würzburg
Prof. Dr. M. Weller, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich

In die Diagnostik und der Therapie der Primären ZNS-Lymphome sind zahlreiche Fachdisziplinen eingebunden. Die Therapieempfehlungen sind uneinheitlich. Daher war es Ziel dieser Leitlinie, ausnahmslos alle beteiligten Fachdisziplinen in die Konsensusfindung dieser Leitlinie einzubeziehen. Bei einem zum Teil sehr unterschiedlichen therapeutischen Vorgehen in der klinischen Praxis ist es gelungen, einen vollkommenen Konsens ohne Abweichung herzustellen.

Federführend für die DGN und für die NOA: Prof. Dr. Uwe Schlegel, Ruhr-Universität Bochum, Knappschafts Krankenhaus, In der Schornau 23–25, 44892 Bochum, Tel.: 49 234/2993700, Fax 49 234/2993719
E-Mail: uwe.schlegel@kk-bochum.de

Federführend für die AIO und für die DGHO: Prof. Dr. med. Gerald Illerhaus, Klinikum Stuttgart, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Stuttgart Cancer Center / Tumorzentrum, Kriegsbergstr. 60, 70174 Stuttgart, Tel.: 0711 / 278-30400, Fax: 0711 / 278-30409
E-Mail: g.illerhaus@klinikum-stuttgart.de

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S2k

Diese Leitlinie wurde unter Koordination der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) mit einem offiziellen Mandat der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) sowie mit einem offiziellen Mandat der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) und der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN) erarbeitet. Die Vertreter der Schweiz und Österreich wurden auf Anfrage der DGN von den dortigen Fachgesellschaften der Neurologie vorgeschlagen.

Interessenkonflikte

Zur Dokumentation der Interessenkonflikte wurde das Formblatt der AWMF (Conflict of Interest Form) benutzt und unter den beteiligten Leitlinienautoren zirkuliert. Es fand eine Eigenbewertung statt, nach der im Prozess der Konsensusfindung eine Befangenheit durch die beteiligten Autoren nicht mitgeteilt wurde. Finanzielle Zuwendungen für Vorträge, Beratertätigkeit etc. wurden in der COI-Form offengelegt.

Finanzierung der Leitlinie

Die Mitglieder der Arbeitsgruppe haben ehrenamtlich an der Verfassung dieser Leitlinie mitgewirkt. Es gab keine finanzielle Unterstützung direkter oder indirekter Art.

Methodik der Leitlinienentwicklung

Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Der federführende Autor Uwe Schlegel schlug der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Mitglieder aus der eigenen Gesellschaft vor und kontaktierte die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften mit der Bitte um Nominierung von Vertretung für die Erstellung dieser Leitlinie. Insbesondere wurden die Vorstände der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) um die offizielle Benennung eines gleichberechtigten federführenden Autors gebeten, worauf Gerald Illerhaus von diesen mandatiert wurde. Die Vertreter aus Österreich und der Schweiz wurden der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von den Ansprechpartnern der entsprechenden Fachgesellschaften für Neurologie vorgeschlagen.

Die Leitliniengruppe wurde demnach wie folgt zusammengesetzt:

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN):

Prof. Dr. U. Herrlinger
Prof. Dr. Hendrik Pels
Prof. Dr. U. Schlegel
Prof. Dr. M. Weller

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)

Frau Prof. Dr. G. Schackert

Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN)

Frau Prof. Dr. M. Deckert

Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)

Frau Prof. Dr. M. Warmuth-Metz

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)

Prof. Dr. R. Kortmann

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Prof. Dr. J. Finke
Prof. Dr. G. Illerhaus
Frau Priv.-Doz. Dr. A. Korfel
Prof. Dr. I.G. Schmidt-Wolf
Prof. Dr. E. Thiel

Deutsche Krebsgesellschaft

Prof. Dr. G. Illerhaus
Prof. Dr. U. Herrlinger
Frau Priv.-Doz. Dr. A. Korfel
Prof. Dr. R. Kortmann
Prof. Dr. Hendrik Pels
Frau Prof. Dr. G. Schackert
Prof. Dr. U. Schlegel
Prof. Dr. E. Thiel
Frau Prof. Dr. M. Warmuth- Metz Prof. Dr. M. Weller

Österreich

Priv.-Doz. Dr. S. Oberndorfer

Schweiz

Prof. Dr. U. Roelcke
Prof. Dr. M. Weller

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Es handelt sich um die Weiterentwicklung einer Leitlinie, die bereits eine hohe Akzeptanz im deutschen Sprachraum genoss. Die Autorengruppe ist an zahlreichen nationalen und internationalen Studienaktivitäten beteiligt und deshalb generell gut über aktuelle Entwicklungen informiert. Zusätzlich wurden seitens der federführenden Autoren die Empfehlungen der Cochrane Library berücksichtigt und eine systematische Literaturrecherche in Medline unter den Stichworten der jeweiligen Tumorentitäten durchgeführt.

Verfahren zur Konsensfindung

Die vorliegenden Leitlinien sind entstanden aus einem formalen Konsensusprozess, der unter Beteiligung aller Fachgesellschaften, die in Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung einbezogen sind, zu einem vollständigen Konsens ohne Abweichungen einzelner Beteiligter geführt hat. Der Konsensusprozess erfolgte strukturiert nach formalen Kriterien (siehe unten), durch eine Abstimmung der Leitlinie in 5 verschiedenen Versionen, die schrittweise weiterentwickelt und primär auf Basis der Leitlinie aus dem Jahr 2010 erstellt wurden. Zudem erfolgten zahlreiche Telefonate und Treffen auf Fachkongressen, an denen die Vertreter der Neuroonkologie und der Hämato-Onkologie in Deutschland teilnehmen.

Es fand eine strukturierte Konsensusfindung im Rahmen eines modifizierten Delphiverfahrens statt. Die federführenden Autoren der Leitlinie, Prof. Dr. Schlegel für die DGN und die NOA und Prof. Dr. Gerald Illerhaus für die DGHO und die AIO trafen sich am Rande des Deutschen Krebskongresses am 20.02.2014 in Berlin und stimmten das

Vorgehen bei der Erstellung der Leitlinie, basierend auf der Version aus dem Jahre 2012, ab sowie die Zusammensetzung der Leitlinienkommission aus Mandatsträgern der beteiligten Fachgesellschaften und weiteren Experten.

Von den beiden federführenden Autoren wurde eine erste Version mit Datum vom 15.04.2014 erstellt und per Email an alle beteiligten Autoren und Mandatsträger der beteiligten Fachgesellschaft zirkuliert. Alle Autoren wurden aufgefordert, die Leitlinie aus ihrer Sicht zu überprüfen und zu modifizieren sowie Änderungsvorschläge im Text farblich kenntlich zu machen und allen anderen beteiligten Autoren sowie den federführenden Autoren in einer nächsten Email Runde zur Verfügung zu stellen.

In insgesamt 5 Versionen wurden diese Leitlinien von den beteiligten Autoren überarbeitet, modifiziert, kommentiert und in dieser Form allen anderen beteiligten Autoren sowie den federführenden Autoren zur Verfügung gestellt, wobei alle Änderungsvorschläge durch beteiligte Autoren für alle Beteiligten transparent gemacht wurden.

In jeder Runde fügten dann die federführenden Autoren die Modifikationsvorschläge zur einer Synthese zusammen und zirkulierten dann einen neuen, die Vorschläge berücksichtigenden Leitlinienvorschlag wiederum an alle Autoren. Im Laufe dieses Verfahrens kam es zu mehreren persönlichen Besprechungen von Mitgliedern der Expertengruppe, namentlich während der NOA- Summer School am 05.06.2014 in Köln und während der NOA-Jahrestagung am 26.06.2014 in Münster.

Nach der fünften Revision wurden alle Mitautoren gebeten, dezidiert zu den Kernaussagen der Leitlinie Stellung zu beziehen und eventuelle Interessenkonflikte im Zusammenhang mit einer der Kernaussagen zu deklarieren. Es wurden keine Interessenkonflikte genannt.

Schließlich konnte am 15.07.2014 ein und allen Beteiligten verabschiedeter Konsensus erzielt werden.

Alle Kernaussagen und alle Textbestandteile der Leitlinien sowie des Klinischen Pfades (CP) wurden einstimmig angenommen. Die Leitlinie wird von zwei anonymen Gutachtern im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Neurologie begutachtet.

Verabschiedung durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften

Die Mandatsträger der Fachgesellschaften holen zu der aktuellen, jetzt der AWMF vorliegenden Version die Zustimmung der Vorstände ihrer Fachgesellschaften ein, dies sind als Mandatsträger für Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): Prof. Dr. U. Schlegel

Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA) in der DKG: Prof. Dr. U. Schlegel

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO): Prof. Dr. Gerald Illerhaus

Arbeitsgemeinschaft Internistischer Onkologie (AIO) innerhalb der DKG: Prof. Dr. Gerald Illerhaus

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC): Prof. Dr. Gabriele Schackert

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO): Prof. Dr. Rolf Kortmann

Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR): Prof. Dr. Monika Warmuth-Metz

Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN): Prof. Dr. Martina Deckert

Aktualisierung

Eine Aktualisierung der Leitlinien ist für den 31.12.2016 geplant.

Literatur

- Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJM et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23: 5034–5043
- Baraniskin A, Kuhnhen J, Schlegel U, et al. Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as marker for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. Blood. 2011;117: 3140 - 3146
- Batchelor TT, Grossman SA, Mikkelsen T et al. Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma. Neurology 2011; 76: 929-930
- Bergner N, Monsef I, Illerhaus G, et al. Role of chemotherapy additional to high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma (PCNSL). Cochrane Database Syst Rev 2012;11:CD009355
- Birnbaum T, Stadler EA, von Baumgarten L, et al. Rituximab significantly improves complete response rate in patients with primary CNS lymphoma. J Neuro-Oncol 2012;109:285-291
- Cavaliere, R., Petroni, G., Lopes, M.B. & Schiff, D. Primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder: an International Primary Central Nervous System Lymphomas Collaborative Group Report. Cancer 2010; 116: 863-870
- Corn BW, Donahue BR, Rosenstock JG et al. Palliation of AIDS-related primary lymphoma of the brain: observations from a multi-institutional database. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38: 601–605

- Correa DD, Maron L, Harder H et al. Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: literature review and assessment guidelines. *Ann Oncol* 2007; 18: 1145–1151
- Deutsche Neuro-Aids Arbeitsgemeinschaft (DNAA). Aktuelle Diagnostik und Therapie opportunistischer Hirnerkrankungen bei AIDS. *Dtsch Med Wschr* 2002; 127: 1479–1485
- Doolittle ND, Korfel A, Lubow MA et al. Long-term cognitive function, neuroimaging, and quality of life in primary CNS lymphoma. *Neurology* 2013;81: 84 - 92
- Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM et al. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. *Neurology* 2004; 63: 901–903
- Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M 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: 1512–1520
- Ferreri AJ, Reni M, Pasini F et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002; 58: 1513–1520
- Fischer L, Martus P, Weller M et al. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: prospective evaluation of 282 patients. *Neurology* 2008; 71: 1102–1108
- Fischer L, Thiel E, Klasen HA et al. Response of relapsed or refractory primary CNS lymphoma (PCNSL) to topotecan. *Neurology* 2004; 62: 1885–1887
- Fritsch K, Kasenda B, Hader C et al. Immuno- chemotherapy with rituximab, methotrexate, procarbazine, and lomustine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly. *Ann Oncol* 2011; 22: 2080–2085
- Gerstner ER, Carson KA, Grossmann SA et al. Long-term outcome in PCNSL patients treated with high-dose methotrexate and deferred radiation. *Neurology* 2008; 70: 401 - 402
- Gregory G Arumugaswamy A, Leung T et al. Rituximab is associated with improved survival for aggressive B cell CNS lymphoma. *Neuro-Oncology* 2013; 15:1068-1073
- Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K et al. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol* 2007; 18: 1851–1855
- Grimm SA, MacCannel CA, Omuro AM, et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology* 2008;71:1355-1360
- Hensel M, Goetzenich A, Lutz T et al. HIV und Krebs in Deutschland. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 107: 117–122
- Herrlinger U, Küker W, Uhl M et al. NOA-03 multicenter trial of high-dose methotrexate therapy in primary CNS lymphoma: final report. *Ann Neurol* 2005; 57: 843–847
- Illerhaus G, Marks R, Ihorst 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: 3865–3870
- Illerhaus G, Marks R, Muller F et al. High-dose methotrexate combined with procarbazine and CCNU for primary CNS lymphoma in the elderly: results of a prospective pilot and phase II study. *Ann Oncol* 2009; 20: 319–325
- Jahnke K, Korfel A, Martus P et al. High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol* 2005a; 16: 445–449
- Jahnke K, Wagner T, Bechrakis NE et al. Pharmacokinetics and efficacy of ifosfamide or trofosfamide in patients with intraocular lymphoma. *Ann Oncol* 2005b; 16: 1974–1978
- Juergens A, Pels H, Rogowski S et al. Long-term survival with favorable cognitive outcome after chemotherapy in primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 2010; 67: 182–189
- Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, et al. Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma—a long-term follow-up study. *Ann Oncol* 2012; 23: 2670 – 2675
- Korfel A, Weller M, Martus P et al. Prognostic impact of meningeal dissemination in primary CNS lymphoma (PCNSL): experience from the G-PCNSL-SG1 trial. *Ann Oncol* 2012; 23: 2374 - 2380
- Korfel A, Schlegel U. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9: 317 – 327
- Morris PG, Correa DD, Yahalom J 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;31:3971-3979
- Nagai H, Odawara T, Ajisawa A et al. Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. *Eur J Haematol*. 2010;84:499-505
- Nelson DF. Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *J Neuro-Oncol* 1999; 43: 241–247
- Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM et al. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1507–1513
- Omuro AM, Ben-Porat LS, Panageas KS, et al. Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 2005; 62:1595-1600
- O'Neill, B.P., Vernino, S., Dogan, A. & Giannini, C. EBV-associated lymphoproliferative disorder of CNS associated with the use of mycophenolate mofetil. *Neuro. Oncol* 2007; 9: 364-369
- Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A et al. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4489–4495
- Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5643–5646

- Reni M, Zaja F, Mason W et al. Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. *Br J Cancer* 2007; 26: 864–867
- Roth P, Martus P, Kiewe P et al. Outcome of elderly patients with primary CNS lymphoma treated in the G-PCNSL-SG1 trial. *Neurology* 2012; 79: 890 - 896
- Rubenstein JL, His ED, Johnson JL et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol* 2013;31:3061-3068
- Schultz C, Scott C, Shermann W et al. Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin, and dexamethasone for primary CNS lymphoma: Initial report of Radiation Therapy Oncology Group protocol 88-06. *J Clin Oncol* 1996;14:556 – 564
- Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2512–2518
- Thiel E, Korfel A, Martus P et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1036–1047
- Taylor, A.L., Marcus, R. & Bradley, J.A. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit. Rev. Oncol. Hematol* 2005; 56: 155-167
- Teckie S, Yahalom J. Primary intraocular lymphoma: treatment outcomes with ocular radiation therapy alone. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55: 795-801
- Welch MR, Omuro A, and DeAngelis LM. Outcomes of the oldest patients with primary CNS lymphoma treated at Memorial Sloan – Kettering Cancer Center. *Neuro-Oncology* 2012; 14: 1304 – 1311
- Weller M. The vanishing role of whole brain radiotherapy for primary central nervous system lymphoma. *Neuro-Oncol* 2014. Im Druck
- Weller M, Martus P, Roth P et al. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro-Oncol* 2012; 14: 1481-1484

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie