onkopedia

onkopedia leitlinien

Primäres Lymphom des Zentralnervensystems (PZNSL)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

ÖGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

SSMO SSOM SGMO

SGH+SSH

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung ... 2

2 Grundlagen ... 2

2.1 Definition und Basisinformationen ... 2

2.2 Epidemiologie ... 2

2.3 Pathogenese ... 2

2.4 Risikofaktoren ... 2

4 Klinisches Bild ... 2

5 Diagnose ... 2

5.2 Diagnostik ... 2

5.2.1 Erstdiagnose ... 2

5.2.2 Krankheitsverlauf – Kriterien für das Therapieansprechen ... 2

5.4 Prognose – klinische Prognose-Scores ... 2

6 Therapie ... 2

6.1 Therapiestruktur ... 2

6.1.1 Erstlinientherapie ... 2

6.1.1.1 Induktion ... 2

6.1.1.1.1 HD-MTX- und HD-AraC-basierte Protokolle ... 2

6.1.1.1.2 HD-MTX-basierte Protokolle mit oralen Alkylanzien ... 2

6.1.1.1.3 HD-MTX-freie Protokolle ... 2

6.1.1.1.4 Intrathekale Therapie ... 2

6.1.1.2 Konsolidierung ... 2

6.1.1.2.1 Strahlentherapie ... 2

6.1.1.2.2 Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HD-ASZT) ... 2

6.1.1.2.3 Nicht-myeloablastive Chemotherapie ... 2

6.1.1.3 Ältere Patientinnen und Patienten ... 2

6.1.2 Therapie beim rezidivierten/refraktären PZNSL ... 2

6.1.3 Therapie in nicht-kurativer Intention ... 2

6.2 Therapiemodalitäten ... 2

6.2.1 Supportive Therapie ... 2

6.2.1.1 Glukokortikoide ... 2

6.2.1.2 Infektionsprophylaxe ... 2

6.2.1.3 Anfallsprophylaxe ... 2

6.3 Besondere Situation ... 2

6.3.1 Intraokuläre Lymphome ... 2

6.3.1.1 Primär okuläre Lymphome ... 2

6.3.1.2 Synchroner, okulärer Befall des ZNS ... 2

7 Rehabilitation 2
8 Nachsorge und Kontrolluntersuchungen 3
9 Literatur / Referenzen 3
15 Anschriften der Verfasser 3
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten 3

Primäres Lymphom des Zentralnervensystems (PZNSL)

ICD-10: C83.3
Stand: Dezember 2024

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte
- Leitlinien-Report

Autoren: Gerald Illerhaus, Martina Deckert, Kristina Fritsch, Anca-Ligia Grosu, Benjamin Kasenda, Matthias Preusser, Tobias Pukrop, Florian Scherer, Ulf Schnetzke, Elisabeth Schorb

1 Zusammenfassung

Das Primäre ZNS Lymphom (PZNSL) ist bei immunkompetenten Patientinnen und Patienten (Pat.) eine seltene Erkrankung. Es ist definiert als ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL), das sich ausschließlich im ZNS manifestiert. Alle Altersgruppen können betroffen sein, das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 67 Jahren. Der Therapieanspruch ist kurativ.

Therapieansätze für geeignete Pat. umfassen Hochdosis-Methotrexat (HD-MTX)-basierte Protokolle zur Induktion in Kombination mit Rituximab und weiteren, ZNS-penetrierenden Zytostatika wie Cytarabin, Thiotepa oder oralen Alkylanzien. In der Konsolidierung werden die Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation, nicht-myeloablative Chemotherapien sowie die Strahlentherapie eingesetzt.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Die aktuelle WHO-Klassifikationen der hämato-lymphoiden Tumoren und der ZNS-Tumoren klassifiziert das PZNSL als DLBCL immunprivilegierter Organe (Large B Cell Lymphoma of Immune Privileged Sites, IP-LBCL) [19, 23]. Die Erkrankung ist auf das zentrale Nervensystem (ZNS) beschränkt [3, 21]. Meist manifestiert sich die Erkrankung in den Großhirnhemisphären, häufig in der weißen Substanz und in Ventrikelnähe, aber auch die inneren und äußeren Liquorräume können betroffen sein. Seltener sind Kleinhirn und Rückenmark betroffen. Zusätzliche okuläre Manifestationen sind häufig und können einer Manifestation im Gehirn vorausgehen [41]. Indolente B-Zell-Lymphome und T-Zell Lymphome treten selten auf und werden nicht als PZNSL bezeichnet. Es wird zwischen PZNSL bei immunkompetenten und immundefizienten Pat. unterschieden, da sie sich in ihrer Pathogenese und entsprechend der klinischen Prognose unterscheiden [23].

2.2 Epidemiologie

Das PZNSL bei immunkompetenten Pat. ist eine seltene Erkrankung mit einer geschätzten Inzidenz von weniger als 0,1/100.000 pro Jahr. In westlichen Ländern tritt es mit einer Inzidenz von etwa 5 pro 1 Million Einwohner pro Jahr auf und macht etwa 3-5% aller Hirntumoren sowie 1% aller Non-Hodgkin-Lymphome aus [21, 23, 80].

2.3 Pathogenese

Der Pathogenese von PZNSL liegt eine fehlerhaft verlaufende B-Zell-Differenzierung zugrunde. Dabei versagen ihre Kontrollmechanismen zu verschiedenen Zeitpunkten vor und während der Keimzentrums (GC)-Reaktion. In Kombination mit Organ-spezifischen Interaktionen zwischen Tumorzellen und residenten Zellen des ZNS kommt es zu den spezifischen Charakteristika der Tumorzellen von PZNSL. Eine umfassende Übersicht wurde aktuell publiziert [67].

Auto-/polyreaktive B-Zellen entkommen der Apoptose aufgrund von *MYD88*- und *CD79B*-Mutationen und treten in eine GC-Reaktion ein. Dabei akkumulieren sie somatische Mutationen in ihren Immunglobulin-Genen. Die weiterhin aktive somatische Hypermutation bezieht darüber hinaus aberrant zahlreiche Onkogene ein, identifiziert wurden *PIM1*, *PAX5*, *RHOH*, *MYC*, *BTG2*, *KLH14* und *SUSD2*, einschl. möglicher Zielstrukturen für gezielte Therapie [13]. Translokationen der Immunglobulin- und *BCL6*-Gene sowie genomische Instabilitäten mit u.a. Gewinn von 18q21 sowie Verlust von 9p21, 8q12, 6q21 treten im Verlauf der malignen Transformation der B-Zellen auf. Die Aktivierung von Toll-like Rezeptor-, B-Zell-Rezeptor- und Nuclear Factor κB-Signaltransduktionswegen stimuliert die Proliferation der Tumorzellen. Die terminale Differenzierung der malignen B-Zellen wird darüber hinaus durch gescheiterte Versuche des Immunglobulin-Klassenwechsels aufgrund von Switch µ-Deletionen und *PRDM1*-Mutationen behindert. Diese molekularen Alterationen bedingen eine Arretierung der Tumorzellen im Stadium der späten GC-Exit B-Zelle. Dies spiegelt sich im Phänotyp der Tumorzellen wider mit Expression von *PAX5*, *CD19*, *CD20*, *IgM*, *BCL6*, *MUM1/IRF4*, *BCL2* und *c-MYC* sowie einer hohen Proliferationsaktivität von >70% und häufig >90% [19, 23]. Paradoxerweise erhöht die aktive GC-Reaktion die Auto-/Polyreaktivität der Tumorzellen mit einer Zunahme der B-Zell-Rezeptor-Reaktivität für multiple ZNS-Proteine, was zum ZNS-Tropismus der Tumorzellen beiträgt [68]. Durch den Verlust von MHC Klasse I Antigenen gelingt es den Tumorzellen, einer Immunantwort zu entgehen. Aus diesen Mechanismen resultiert eine perfekte Adaptation der Tumorzellen an die spezifische Mikroumgebung des ZNS.

2.4 Risikofaktoren

Für immunkompetente Pat. sind keine Risikofaktoren für die Entwicklung eines PZNSL bekannt.

4 Klinisches Bild

Pat. mit PZNSL weisen in der Regel eine kurze Krankheitsgeschichte von nur wenigen Wochen auf. Die meisten Pat. präsentieren sich mit fokal-neurologischen Defiziten und/oder neuropsychiatrischen Symptomen, während Symptome durch erhöhten Hirndruck sowie Krampfanfälle selten vorkommen. Ungefähr ein Drittel der Pat. mit PZNSL weisen eine multilokale, disseminierte Erkrankung auf, die durch unterschiedlichste Defizite gekennzeichnet sein kann. Ein Befall der Augen wird bei etwa 20% der Pat. beobachtet, zumeist sind beide Augen betroffen. Pat. mit intraokulärem Lymphom berichten meist von schwebenden Strukturen im Gesichtsfeld („Floater“), verschwommener Sicht, verminderter Sehschärfe sowie schmerzhaften und roten Augen.

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Bei bildgebendem Verdacht auf PZNSL ist eine stereotaktische Biopsie anzustreben, siehe Tabelle 1. Die stereotaktische Biopsie ist mit einer geringeren Morbidität verbunden als die

offene Biopsie. Die Gabe von Glukokortikoiden vor Biopsie ist dringend zu vermeiden, da durch Glukokortikoide die Tumorzellen rasch in die Apoptose gehen und dadurch die neuropathologische Diagnose erschwert bzw. unmöglich gemacht wird [22, 62, 83]. Der Wert einer chirurgischen Resektion ist umstritten, sie wird nicht empfohlen. Eine retrospektive Analyse hatte suggeriert, dass eine chirurgische Resektion mit einer verbesserten Prognose assoziiert ist. In dieser Studie wurden hauptsächlich Pat. offen operiert, bei denen zum großen Teil keine tiefen Hirnläsionen betroffen waren und die als operationstauglich eingestuft wurden und somit in eine prognostisch günstige Gruppe einzuordnen sind [107]. Des Weiteren ist zu beachten, dass das PZNSL keine scharf demarkierte Läsion ist, sondern häufig multifokal auftritt, da es sich entlang von Faserbahnen und perivaskulären Räumen weit ausbreiten kann und dadurch für eine offene neurochirurgische Intervention ungeeignet ist.

Die histopathologische Diagnose wird mittels konventioneller Histologie mit Nachweis von B-Zell-Blasten und Immunhistochemie mit Nachweis eines late GC-Exit Phänotyps hoch-proliferativer, reifer B-Zellen (*CD20*, *BCL6*, *MUM1*, *BCL2*, *cMYC* und *MIB-1*) bei EBV-Negativität gesichert [23]. Die Proliferationsaktivität ist mit einem Ki-67-Proliferationsindex von häufig über 90 % sehr hoch. Ein Ki-67 Proliferationsindex von <50% sollte zum differentialdiagnostischen Ausschluss einer anderen Lymphom-Entität Anlass geben. Die Expression von *CD10* ist ungewöhnlich und sollte, da sie häufiger bei systemischen Lymphomen auftritt, zur intensiven extrazerebralen Lymphomsuche Anlass geben. Die Diagnosestellung kann sich aufgrund der in der Regel recht kleinen Proben manchmal als schwierig erweisen, insbesondere in Abgrenzung zu Entzündungen des ZNS [22]. Aus diesem Grund sollte im Zweifel eine Referenz-Begutachtung durch eine erfahrene Referenz-Neuropathologie erwogen werden. Aufgrund der komplexen Differentialdiagnose ist hier ein Expertengremium zu empfehlen, das multidisziplinär Expertise einbringt. Hierfür steht das Netzwerk Lymphome und lymphomatoide Läsionen des Nervensystems (NLLLN) zur Verfügung.

Obwohl Liquoruntersuchungen in der Primärdiagnostik nur eine begrenzte diagnostische Aussagekraft haben, da nur in ca. 16% der Fälle Tumorzellen im Liquor zytopathologisch oder durchflusszytometrisch nachweisbar sind [59], sollte der Liquor bei Erstdiagnose untersucht werden, da er bei positivem Befund auch zur Verlaufskontrolle herangezogen werden kann, siehe Tabelle 4. Eine Pleozytose ist häufig, jedoch unspezifisch. Eine negative Liquoruntersuchung schließt die Diagnose eines PZNSL nicht aus. Im Liquor wurden erhöhte miRNA-Werte (miR-21, miR-19, miR-92a) beschrieben, womit PZNSL von entzündlichen und anderen Erkrankungen des ZNS differenziert werden können [6]. MiR-Analysen gehören bislang jedoch nicht zum Standardprogramm von PZNSL, weder in der Primärdiagnostik noch in Verlaufsuntersuchungen. Das galt lange auch für die Detektion zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) aus dem Liquor und Blutplasma. Das Mutationsmuster des PZNSL ist sehr spezifisch und lässt prinzipiell eine Differenzierung zu anderen Hirntumoren oder neurologischen Erkrankungen zu. Eine zunehmende Zahl von Arbeiten zeigt, dass durch den Nachweis von Lymphom-spezifischen Mutationen in der ctDNA eine zuverlässige Identifikation von PZNSL aus dem Liquor und Verlaufskontrollen aus dem Blutplasma möglich ist [30, 43, 44, 71]. Die Untersuchung dieser Biomarker stellt ein vielversprechendes Hilfsmittel dar, wenn Tumorbiopsien nicht durchgeführt werden können (z.B. bei Läsionen in eloquenten Hirnarealen oder bei erheblicher Einschränkung des Allgemeinzustandes) oder wenn operative Eingriffe bei gleichzeitiger Gabe von Glukokortikoiden verschoben werden müssen. Diese Methoden sind jedoch zum aktuellen Zeitpunkt weitgehend noch nicht in der Routine etabliert [33].

Die erforderlichen und empfohlenen Untersuchungen bei Erstdiagnose sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf PZNSL

Untersuchung	Fragestellungen	Kommentar
MRT Schädel	Lymphom-typische Morphologie, Anzahl der Läsionen bzw. betroffenen Hirnregionen (supra- versus infratentoriell), Befall der Meningen	ausgeprägtes Kontrastmittel (KM)-Enhancement, oft paraventrikuläre Lage und Ausbreitungsmuster
Stereotaktische Biopsie	Diagnosesicherung	Histopathologie Immunhistochemie

Tabelle 2: Weiterführende Diagnostik (Staging)

Untersuchung	Fragestellungen	Kommentar
Computertomographie (CT) Hals bis Becken oder Positronen-Emissionstomographie (PET) unter Verwendung des Tracers 18-Fluorodesoxy-glukose (FDG) inkl. Evaluation eines Befalls des Knochenmarks	Ausschluss eines systemischen Befalls durch das DLBCL	Vor einer Methotrexat-basierten Therapie sollte auch die Existenz von Ergüssen ausgeschlossen werden.
Hodensonographie	Ausschluss einer testikulären Lymphommanifestation	Primär testikuläre Lymphome zeigen häufig einen (zusätzlichen) Befall des ZNS.
Knochenmarkpunktion (Aspirat, Biopsie)	Ausschluss einer Lymphommanifestation im Knochenmark.	Wenn ein systemischer Lymphombefall bereits durch eine PET/CT ausgeschlossen wurde, kann auf die Diagnostik verzichtet werden.
Augenuntersuchung inkl. Spaltlampendiagnostik	Überprüfung auf möglichen okulären Lymphombefall	
Lumbalpunktion	Überprüfung auf möglichen Lymphombefall des Liquors mittels Zytologie und Durchflusszytometrie	Nicht entscheidend für Wahl der Therapie; erhöhtes Liquorprotein ist Teil des IELSG Risiko-Scores.
Virusserologien für Hepatitis B/C, EBV und HIV	Ausschluss von HIV-assoziiertem PZNSL u.a. lymphoiden Tumoren des ZNS immunsupprimierter Pat. sowie Status vor Einleitung der Chemoimmuntherapie	

Vor einer intensiven Systemtherapie sollten auch weitere Funktionsuntersuchungen wie EKG, Echokardiographie und Lungenfunktion erfolgen, vor allem bei Pat. mit entsprechenden Komorbiditäten. Bezüglich der Gabe von HD-MTX sollten die berechnete Kreatinin-Clearance bei mindestens 50-60ml/min und das Bilirubin bei maximal 2mg/dl liegen. Ausnahme sind Pat. mit Morbus Meulengracht. Vor Beginn der HD-MTX-Therapie und bei klinischem Verdacht sollten größere Flüssigkeitsansammlungen im 3. Raum z.B. mittels Sonographie ausgeschlossen werden.

5.2.2 Krankheitsverlauf – Kriterien für das Therapieansprechen

Standardtechnik zur Evaluation des Ansprechens ist die mit Kontrastmittel (Gadolinium)-gestützte Magnetresonanztomographie (MRT). Bei initialem okulärem Befall und/oder positivem Liquor sind diese ebenfalls im Verlauf zur Evaluation der Remission mit einzubeziehen. Pat. ohne okuläre Auffälligkeiten oder mit negativem Liquorbefund bei Erstdiagnose benötigen im Verlauf keine weiteren Untersuchungen, wenn kein klinischer Verdacht auf einen Progress in diesen Bereichen besteht. Basierend auf internationalem Konsensus [87] wird das Ansprechen wie folgt definiert [7]:

- Komplette Remission (CR)
  - Keine Kontrastmittelaufnahme
  - Keine Einnahme von Glukokortikoiden
  - Unauffällige Augenuntersuchung
  - Kein Lymphomnachweis im Liquor
- Komplette Remission, unconfirmed (CRu)

    - Keine Kontrastmittelaufnahme oder nur minimale Veränderungen
    - Einnahme von Glukortikoiden möglich
    - Unauffällige Augenuntersuchung oder nur noch geringfügige Veränderungen der Retina
    - Kein Lymphomnachweis im Liquor
- Partielle Remission (PR), Einnahme von Glukortikoiden nicht relevant für Beurteilung
    - Mindestens 50% Reduktion der kontrastmittelaufnehmenden Läsion
    - Unauffällige Augenuntersuchung oder nur noch geringfügige Veränderungen der Retina
    - Kein Lymphomnachweis im Liquor.
      oder
    - Keine Kontrastmittelaufnahme
    - Rückgang des okulären Befalls
    - Persistenz des positiven oder suspekten Liquorbefunds
- Progression (PD), Einnahme von Glukortikoiden nicht relevant für Beurteilung
    - Zunahme von mindestens 25% der kontrastmittelaufnehmenden Läsion oder neue Läsion(en) im oder außerhalb des ZNS
    - Rezidivierender oder neuer okulärer Befall
    - Erneuter oder neuer Lymphomnachweis im Liquor

Die PET/CT spielt in der Evaluation des Ansprechens beim PZNSL aktuell keine Rolle.

5.4 Prognose – klinische Prognose-Scores

Zur Abschätzung der Prognose bei Erstdiagnose sind aktuell zwei Risikomodelle gebräuchlich, der am Memorial Sloan Kettering entwickelte MSKCC-Score [2] und der Score der Internationalen Studiengruppe für Extranodale Lymphome (IELSG) [26]. Beide unterscheiden jeweils 3 Risikogruppen, wobei der MSKCC-Score Alter und Karnofsky Status berücksichtigt und der differenziertere IELSG-Score zusätzlich noch Serum LDH, Liquorproteinerhöhung und den Befall von tiefen Hirnstrukturen (periventrikulär, Basalganglien, Hirnstamm und/oder Zerebellum). Es ist zu beachten, dass diese prognostischen Modelle auf Patientenpopulationen beruhen, die z.T. vor über 30 Jahren mit PZNSL diagnostiziert wurden, und die Übertragbarkeit auf heutige Patientenpopulationen noch nicht systematisch überprüft wurde. Prädiktive Faktoren für eine Therapieentscheidung liegen beim PZNSL bislang noch nicht vor.

Tabelle 3: Prognose-Scores für neue diagnostizierte PZNSL

MSKCC Score [2]	
Alter < 50 Jahre	Good Risk
Alter >= 50 Jahre & KPS >= 70	Intermediate Risk
Alter >= 50 Jahre & KPS < 70	High Risk
IELSG Score [26]	
0 - 1 Punkte	Good Risk
2 - 3 Punkte	Intermediate Risk
4 – 5 Punkte	High Risk

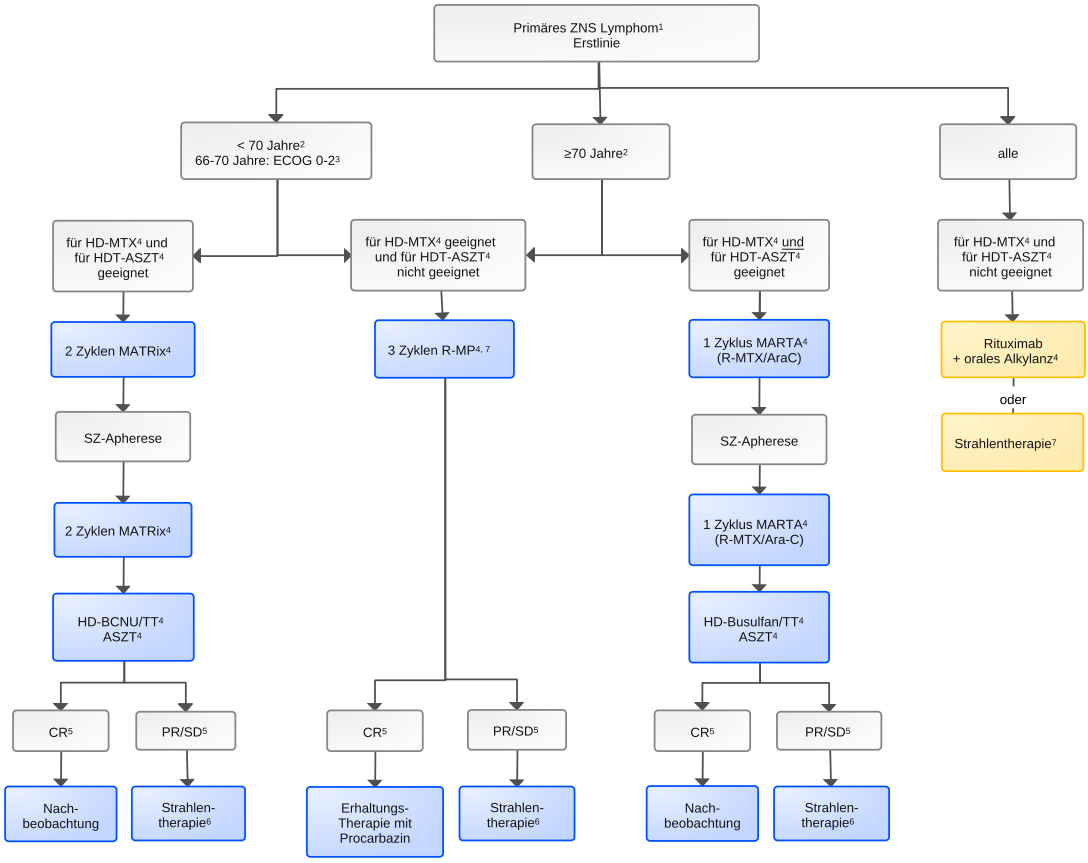
[1]Der IELSG Score vergibt für das Vorliegen eines jeden Risikofaktors (Alter > 60 Jahre, ECOG > 1, Serum LDH erhöht, Befall von tiefen (infratentoriellen) Hirnstrukturen, erhöhtes Liquorprotein) jeweils einen Punkt. So können Pat. 0 bis 5 Punkte angerechnet bekommen und in die entsprechende Risikogruppe kategorisiert werden.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Ein Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus für die Erstlinientherapie



Legende:
[1] Die Diagnose-sichernde Biopsie sollte, wenn klinisch möglich, nach Absetzen der Glukokortikoidtherapie durchgeführt werden.
*[2] **Die Altersfestlegung basiert auf den Einschlusskriterien der Standard-setzenden Studien.** Die individuelle Therapiewahl soll sich mehr am biologischen als am kalendarischen Alter orientieren.*
[3] ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
[4] Therapieprotokolle: ASZT – autologe Stammzelltransplantation; HD–ASZT – Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation; HD-BCNU/TT – Hochdosis-BCNU und -Thiotepa; HD-MTX – Hochdosis-Methotrexat; MARTA – verkürzte Induktion mit zwei Zyklen Rituximab, HD-MTX und HD-AraC; MATRix - Hochdosis-Methotrexat, Cytarabin, Thiotepa und Rituximab; MPVA – Hochdosis-Methotrexat, Vincristin, Procarbazin und Hochdosis-AraC; orales Alkylanz – Procarbazin oder Temozolomid; R-MP – Rituximab, Hochdosis-Methotrexat, Procarbazin; R-MT – Ritixumab, Hochdosis-Methotrexat und Temozolomid;
[5] CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung.
[6] Die Strahlentherapie wird als Konsolidierung durchgeführt.

6.1.1 Erstlinientherapie

Die Therapie des PZNSL bei dafür geeigneten Pat. wird in eine Induktions- und Konsolidierungstherapie unterteilt. Für die Induktionstherapie haben sich HD-MTX-basierte Protokolle als Standard etabliert. Für die Konsolidierung stehen Radiotherapie, myeloablative Hochdosis-Chemo-

therapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (HD-ASZT) und nicht-myeloablative Chemotherapien zur Verfügung. Der zusätzliche Nutzen einer Erhaltungstherapie ist bisher nicht in randomisierten Studien untersucht worden.

Insgesamt ist die Evidenz immer noch gering. Eine Übersicht randomisierter Studien zur Erstlinientherapie ist im Anhang PZNSL Studienergebnisse zusammengestellt *(wird später veröffentlicht)*.

Pat. mit PZNSL sollten an erfahrenen Zentren behandelt werden und, wenn möglich, in klinische Studien eingeschlossen werden.

6.1.1.1 Induktion

Therapieprotokolle basierend auf dem CHOP-Protokoll sind nicht effektiv. Grund dafür ist die unzureichende Liquorgängigkeit dieser Substanzen und die damit unzureichende Verfügbarkeit im ZNS.

Hochdosiertes MTX (HD-MTX) ist zentraler Bestandteil der gängigen Therapieprotokolle. Die Dosierung des HD-MTX liegt je nach Protokoll zwischen 1,5 g/m² und 8 g/m^2, wobei eine Infusionszeit von maximal 4 Stunden anzustreben ist, um entsprechende zytotoxische Spiegel im ZNS zu erreichen. Der Stellenwert von HD-MTX in der Therapie des PZNSL wurde in verschiedenen prospektiven nicht randomisierten Studien gesichert, sei es als Monotherapie [74], oder in Kombination mit anderen ZNS-gängigen Substanzen [8, 20, 37]. Ob eine HD-MTX Dosierung >3g/m^2 die Effektivität tatsächlich erhöht, ist unklar.

Basierend auf der aktuellen Evidenz von randomisierten Studien ist die Kombination aus Rituximab, HD-MTX, Hochdosis-Cytarabin (HD-AraC) und Thiotepa (4 Zyklen) als Induktion, gefolgt von einer Konsolidierungstherapie, für geeignete Pat. zu empfehlen. Auf Basis kleinerer, nichtrandomisierter Studien können als Alternative auch Induktionstherapien ohne HD-AraC in Erwägung gezogen werden - wie z.B. das R-MPV (Rituximab, HD-MTX, Procarbazin und Vincristin mit intrathekalem MTX für Pat. mit positivem Liquorbefall) [69] oder das R-MT Protokoll (Rituximab, HD-MTX und Temozolomid) [68].

6.1.1.1.1 HD-MTX- und HD-AraC-basierte Protokolle

In einer randomisierten Phase II Studie (N=89, IELSG 20 Studie [27]) konnte der zusätzliche Nutzen einer Kombination von HD-AraC 2 x 2 g/m^2 mit HD-MTX gezeigt werden. Im Vergleich zur Monotherapie mit HD-MTX (3,5 g/m^2, N=40) wurde die Ansprechrate durch die Kombination von HD-MTX und HD-AraC (N=39) von 69% (46% mit kompletter Remission) im Vergleich zu 40% (18% mit kompletter Remission) mit HD-MTX allein signifikant erhöht. Auch das Progressions-freie Überleben (PFS) nach 3 Jahren war signifikant verbessert (21% versus 38%, Hazard Ratio (HR) 0,54, 95% Konfidenzintervall (KI) 0,31 – 0,92). Das Gesamtüberleben (OS) nach 3 Jahren zeigte einen Trend zu Gunsten der Kombination (32% versus 46%, HR 0,65 95% KI 0,38 – 1,13) [27]. Auf diesen Ergebnissen baute die internationale randomisierte IELSG 32 Studie (N=227) auf, die zwei Ziele hatte: 1. Definition der effektivsten Induktionstherapie und 2. Testung der effektivsten Konsolidierungstherapie [28]. In der Induktion wurden drei verschiedene Protokolle verglichen: HD-MTX/HD-AraC (Standard), Rituximab/HD-MTX/HD-AraC und Rituximab/HD-MTX/HD-AraC/Thiotepa (sogenanntes MATRix-Protokoll). Pat. in kompletter oder partieller Remission wurden dann erneut zwischen HDT-ASZT oder Ganzhirnbestrahlung (GHB) mit 36 Gy + Tumorbett-Boost (im Falle einer PR) randomisiert. Die Ergebnisse der ersten Randomisierung zeigen, dass die Hinzugabe von Rituximab zu HD-MTX und HD-AraC die Ansprechraten (74% versus 53%) signifikant verbessert. Die Hinzunahme von Thiotepa führte zu einer weiteren Verbesserung der Ansprechrate. In einem 7-Jahres Follow-up zeigte sich hinsichtlich des OS ein

signifikanter Vorteil sowohl durch die Hinzugabe von Rituximab zu HD-MTX/HD-AraC als durch die weitere Hinzugabe von Thiotepa [32]. Auch in der Kosten-Wirksamkeits-Analyse zeigte sich das MATRix-Protokoll den beiden weniger intensiven Behandlungsarmen überlegen [10]. Darüber hinaus konnten die Ergebnisse im Rahmen einer großen retrospektiven Untersuchung von 156 Pat., die außerhalb von klinischen Studien nach dem MATRix-Protokoll behandelt wurden, bestätigt werden [94]. In Zusammenschau der Ergebnisse dieser Studien ist die Kombination aus HD-MTX/HD-AraC/Thiotepa und Rituximab (MATRix-Protokoll) die empfohlene Induktionstherapie für Pat., die für eine HDT-ASZT in Frage kommen.

Die Rolle von Rituximab beim PZNSL wurde durch die randomisierte Phase III Studie der HOVON Gruppe (HOVON 105/ALLG NHL 24) in Frage gestellt [11]. Diese Studie verglich ein HD-MTX-basiertes Protokoll (MBVP; HD-MTX, Carmustin, Teniposid und Prednison) mit und ohne Rituximab. Anschließend erhielten alle Pat. eine Konsolidierung mit HD-AraC. Bei Pat. unter 60 Jahren wurde zusätzlich eine GHB durchgeführt. Bezüglich des primären Endpunktes (Event-free survival, EFS) zeigte sich kein Vorteil für den Rituximab-Arm. Das PFS war numerisch verbessert, aber nicht statistisch signifikant. Überraschenderweise zeigt sich allerdings in einer nicht geplanten Subgruppenanalyse, dass Pat. < 60 Jahre einen deutlichen Vorteil von Rituximab hatten, während sich bei älteren Pat. > 60 Jahre eher ein gegenteiliger Effekt zeigte. Es bleibt unklar, wie verlässlich dieser Subgruppeneffekt tatsächlich ist. In Anbetracht der gesamten Evidenzlage dieser beiden randomisierten Studien (IELSG32 und HOVON 105/ALLG NHL 24) sowie der erwiesenen Wirksamkeit von Rituximab beim systemischen DLBCL ist der Einsatz von Rituximab beim PZNSL weiterhin zu empfehlen [91].

6.1.1.1.2 HD-MTX-basierte Protokolle mit oralen Alkylanzien

Weitere Möglichkeiten für die Induktionstherapie sind das (R)-MPV (Rituximab, HD-MTX, Procarbazin und Vincristin mit intrathekalem MTX für Pat. mit positivem Liquorbefall)- oder das R-MT-Protokoll (Rituximab, HD-MTX und Temozolomid) [69, 86]. Diese Protokolle kommen vor allem im US-amerikanischen Raum zum Einsatz. Die Effektivität dieser beiden Protokolle wurde in prospektiven, nicht-randomisierten Studien untersucht. In der ersten Publikation des MPV-Protokolls (N=102) wurde nach Abschluss der Induktion eine komplette und partielle Remissionsrate von jeweils 28% und 18% beobachtet. Hier muss allerdings angemerkt werden, dass bei ca. 20% der Pat. zuvor eine komplette Resektion des Lymphoms erfolgt war, was die Bewertung der Effektivität bezüglich des Ansprechens nach der Induktionstherapie erschwert [20]. Mit der Hinzunahme von Rituximab konnte zumindest im historischen Vergleich die Ansprechrate nach 5 oder 7 Zyklen R-MPV (N=43) auf 79% (65% CR und 14% PR) erhöht werden – anschließend wurden Pat. in beiden Protokollen [20, 69] mit einer Strahlentherapie behandelt, siehe auch Kapitel 6. 1. 1. 2. Ähnliche Ergebnisse zeigte die Induktion mit R-MT (Rituximab, HD-MTX und Temozolomid, N=44), hier erreichten 62% der Pat. eine komplette und 11% eine partielle Remission [86]. Anschließend erhielten die Pat. eine Konsolidierung mit HD-AraC und Etoposid, siehe Kapitel 6. 1. 1. 2.

6.1.1.1.3 HD-MTX-freie Protokolle

Sollten z.B. Flüssigkeitsansammlungen im dritten Raum oder die Nierenfunktion eine Kontraindikation für eine HD-MTX-basierte Therapie darstellen und trotzdem ein kurativer Ansatz verfolgt werden, kann eine Induktion gemäß dem DeVIC Protokoll erwogen werden [70, 92]. In einer retrospektiven Analyse von 21 neu diagnostizierten PZNSL Pat. konnte mit diesem HD-MTX-freien Protokoll eine CR-Rate von 62% nach 2 Zyklen erreicht werden. In dieser Studie wurde kein Rituximab verwendet, so dass anzunehmen ist, dass mit R-DeVIC höhere Ansprechraten erzielt werden können. Als weitere Möglichkeit für eine HD-MTX freie Induktion kann die

Kombination Rituximab, HD-AraC (2 x 1-3 g/m^2) und Thiotepa (40mg/m^2) alle 3 Wochen erwogen werden [57]. Alternativ ist auch die Kombination aus Rituximab, Etoposid und HD-AraC zu evaluieren [86].

6.1.1.1.4 Intrathekale Therapie

Die intrathekale Chemotherapie hat in der Induktionstherapie des PZNSL keinen gesicherten prognostischen Stellenwert. Sie kann bei einer symptomatischen Menigeosis lymphomatosa die Clearance des Liquors beschleunigen und sollte nur bis zum Abklingen der Symptome und Einleitung der Systemtherapie erfolgen.

6.1.1.2 Konsolidierung

Trotz der guten initialen Ansprechraten nach HD-MTX-basierter Induktionstherapie kommt es häufig zu Rezidiven [20]. Um dieses Risiko zu senken, sollte nach Abschluss einer Induktionstherapie (gemäß der oben genannten Protokolle, siehe Kapitel 6. 1. 1. 1.), nach Erreichen einer guten Remission eine Konsolidierungstherapie erfolgen. Hier stehen Strahlentherapie [56], HDT-ASZT [29] und nicht-myeloablative Chemotherapie zur Verfügung. Konzepte für eine Erhaltungstherapie über die Konsolidierungstherapie hinaus sind bislang wenig prospektiv untersucht, siehe Kapitel 6. 1. 1. 3. und sollten nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden.

6.1.1.2.1 Strahlentherapie

Durch die kontinuierliche Prognoseverbesserung von PZNSL-Pat. rückte zunehmend die Diskussion über die häufig verzögert auftretende Neurotoxizität in den Vordergrund [1, 76]. Die sequenzielle Behandlung mit HD-MTX-basierter Chemotherapie gefolgt von konsolidierender Ganzhirnbestrahlung (GHB) war mit einer schweren kognitiven Beeinträchtigung und Gangstörungen sowie erheblichen Einbußen bezüglich Lebensqualität bei einem Großteil der Pat. assoziiert [36, 37].

Die konsolidierende GHB wurde im Vergleich zur HDT-ASZT im Rahmen zweier aktueller randomisierter Studien untersucht [31, 49]. Im Unterschied zu früheren Studien, in denen die GHB mit einer Gesamtdosis von bis zu 60 Gray (Gy) verabreicht wurde [65, 72, 74, 97], erfolgte die Strahlentherapie in deutlich niedrigerer Dosierung in den beiden genannten Studien.

Die zweite Randomisierung der prospektiven Phase II IELSG32-Studie erfolgte nach intensiver HD-MTX-haltiger Induktionstherapie zwischen einer Konsolidierung mittels GHB und einer HDT-ASZT mit Carmustin und Thiotepa. Die GHB wurde mit 36 Gy in 1,8 Gy/d, 5x/Woche plus – bei partieller Remission - 9 Gy in 1,8 Gy/d 5x/Woche Tumorbett-Boost durchgeführt [31]. Bezüglich der Effektivität zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen: Das 2-Jahres-PFS im GHB-Arm lag bei 80% sowie im HD-ASZT-Arm bei 69% (p=0,17) und das 2-Jahres OS im GHB-Arm bei 85% versus bei 71% im HD-ASZT-Arm (p=0,12). Nach recht kurzer Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten zeigten sich Vorteile im HD-Arm bezüglich Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen, Gedächtnisleistung und Lebensqualität. Die kognitive Verschlechterung nach GHB scheint jedoch weniger schwerwiegend zu sein als früher berichtet [16, 17, 24], was durch die Reduzierung der Gesamtdosis erklärt werden könnte.

Auch in der Phase II PRECIS-Studie wurde nach HD-MTX-haltiger Induktionstherapie zwischen konsolidierender GHB (40 Gy in 2 Gy/d, 5x/Woche) und HD-ASZT verglichen [49]. Es zeigten sich sowohl signifikante Vorteile zugunsten der HD-ASZT bezüglich der Effektivität mit einem 2-

Jahres PFS im HD-ASZT-Arm von 87% versus 63% im GHB-Arm 63% (p=0,03) als auch bezüglich der posttherapeutischen neurokognitiven Funktionen.

Aktuell liegt nur eine randomisierte Phase III Studie zum Verzicht auf die GHB bei Vorliegen einer kompletten Remission (CR) nach HD-MTX-basierter Chemotherapie vor [102]. In dieser Studie wurden 551 Pat. zwischen GHB und Verzicht auf GHB randomisiert, die Dosierung der Strahlentherapie lag 45 Gy in 1,8 Gy/d, 5x/Woche). 318 Pat. wurden 318 protokollgerecht behandelt. Der Verzicht auf die GHB führte nicht zu einer Verkürzung der Gesamtüberlebenszeit mit einem medianen OS 32,4 versus 37,1 Monate (HR 1,06; KI 0,80 – 1,40). Die definierte Grenze für den Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit wurde überschritten – somit konnte formell die Nicht-Unterlegenheit nicht bewiesen werden. Des Weiteren wurden die Pat. in dieser Studie initial mit HD-MTX allein und erst nach einem Amendment im Verlauf zusätzlich mit Ifosfamid behandelt. Rituximab war ebenfalls nicht Teil des Protokolls. Vor diesem Hintergrund ist es schwierig, die Erkenntnisse dieser großen Studie auf Pat. zu übertragen, die gemäß der aktuellen Evidenzlage mit HD-MTX-basierter Polychemotherapie und Rituximab behandelt werden. Eine weitere Analyse dieser Studie legt nahe, dass sich die GHB nachteilig auf die kognitive Funktion und die Lebensqualität auswirken kann [45], was in Einklang zu den Ergebnissen der IELGS32- sowie der französischen PRECIS-Studie ist.

Ein weiterer Ansatz zur Senkung des Risikos der Neurotoxizität ist die GHB mit niedrigeren Dosen, z. B. mit 23,4 Gy in 1,8 Gy/d, 5x/Woche [69]. In der randomisierten Phase II Studie RTOG 1114 NCT01399372 wurde getestet, ob die GHB in dieser reduzierten Dosierung (23,4 Gy in 1,8 Gy/d) nach R-MPV weggelassen werden kann. Zwischenergebnisse zeigten, dass die Studie ihren primären Endpunkt erreicht hat [79]. Die Ergebnisse sind noch nicht vollständig veröffentlicht. Die kognitiven Langzeittests bei Pat. mit PZNSL, die mit einer Induktionschemotherapie behandelt wurden, gefolgt von einer GHB-Behandlung mit reduzierter Dosis (23,4 Gy) oder einer ASZT, zeigten im Langzeitverlauf (5 Jahre) in beiden Gruppen vergleichbare Toxizität [17].

Die optimale GHB-Dosis, die Wirksamkeit und Neurotoxizität in Einklang bringt, ist noch nicht bekannt. Derzeit gibt es keine Ergebnisse randomisierter Studien, die verschiedene GHB-Dosen vergleichen. Auch zur Rolle der GHB in einer Dosis von 23,4 Gy bei Pat. in erster kompletter CR liegen bisher keine Daten prospektiv randomisierter Studien vor [103].

Darüber hinaus konnte in verschiedenen retrospektiven Untersuchungen zur fokalen oder stereotaktischen Strahlentherapie eine gute lokale Kontrolle bei günstigem Nebenwirkungsprofil erreicht werden [5, 46, 58, 60, 64, 75, 81, 89, 98, 99]. Hier liegen bislang nur kleine Fallserien und retrospektive Analysen vor [12, 34].

Zusammenfassend bleibt die Strahlentherapie eine Therapieoption, allerdings müssen die möglichen Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Der vermehrte Einschluss von Pat. in Studien/ Register ist erforderlich. Bei inkompletter Remission des PZNSL ist mit hohem Wirksamkeitsanspruch und zur Vermeidung von Neurotoxizität eine niedrigdosierte GHB mit (23,4 Gy, 1,8 Gy 5x/Woche) mit simultanem oder sequenziellen Boost auf residuale Herde eine sinnvolle Alternative zur konventionellen GHB mit höherer Ganzhirndosierung. Die Rolle einer rein stereotaktischen fraktionierten Strahlentherapie einzelner residualer Herde z. B. mit 5x5.0 Gy kann in Betracht gezogen werden, sollte aber in weiteren Studien untersucht werden.

6.1.1.2.2 Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HD-ASZT)

Die HD-ASZT ist die intensivste (medikamentöse) Konsolidierungstherapie, die bei geeigneten Pat. durch die Eradikation der residuellen Erkrankung nach Induktion zu sehr guten Langzeitergebnissen führen kann. In der Behandlung systemischer Lymphome häufig verabreichte Konditionierungsprotokolle wie z.B. BEAM erbrachten bei zerebralem Lymphombefall enttäuschende

Ergebnisse, wohingegen Thiotepa-haltige Protokolle eine vergleichsweise gute Effektivität zeigen [4, 14, 18, 50, 51, 60, 78].

In einer multizentrischen Phase II Studie wurden 79 Pat. (<65 Jahre) mit einer sequentiellen Induktion bestehend aus Rituximab/HD-MTX (4 Zyklen) und Rituximab/HD-AraC/Thiotepa behandelt und erhielten anschließend eine Hochdosischemotherapie mit Carmustin und Thiotepa gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation [57]. Nach einem medianen Follow-up von 29 Monaten lag das 2-Jahres OS bei 82% und nur 10 Pat. benötigten eine Radiotherapie, da keine CR nach HD-ASZT erreicht wurde [52]. Eine weitere prospektive unizentrische Studie (N=32, <65 Jahre) zeigte sehr ähnliche Ergebnisse. Nach einer Induktion mit R-MPV (ohne intraventrikuläre Therapie) erhielten die Pat. eine HD-ASZT mit Thiotepa, Cyclophosphamid und Busulfan. Das PFS und das OS nach 2 Jahren lag bei jeweils 79% und 81% [78].

Diese zwei prospektiven Studien sowie die Ergebnisse der oben genannten IELSG32- und PRECIS-Studie zeigen, dass eine HD-ASZT bei jüngeren und fitten Pat. mit sehr guten Langzeitergebnissen assoziiert ist und dass die GHB bei einem Großteil vermieden werden kann. Es ist allerdings zu bedenken, dass diese Pat. gut selektiert waren und die Ergebnisse nicht auf die Gesamtpopulation der PZNSL Pat. übertragen werden können.

Auf dem Kongress der American Society for Hematology (ASH) 2022 wurden die Ergebnisse der randomisierten Phase III MATRix/IELSG43-Studie, die eine Konsolidierung mittels HD-ASZT mit einer konventionellen Chemotherapie nach dem R-DeVIC Schema bei Pat. mit primären ZNS-Lymphomen bis 70 Jahre vergleicht, vorgestellt [53]. In diese weltweit größte ZNS-Lymphom-Studie wurden insgesamt 368 Pat. mit einem Durchschnittsalter von 59 Jahren eingeschlossen. Nach einem medianen Follow-Up von 45 Monaten zeigte sich trotz gleicher Ansprechraten ein hochsignifikanter Vorteil sowohl hinsichtlich des Progressions-freien (PFS) als auch des Gesamtüberlebens (OS) durch die HD-ASZT gegenüber der konventionellen Chemotherapie mit R-DeVIC. Das 3-Jahres PFS ab Randomisierung betrug im konventionellen Arm 53% sowie im HD-ASZT Arm 79%, das 3-Jahres OS 71% bzw. 86%. Das Mortalitätsrisiko konnte durch die HD-ASZT bei hervorragendem Nutzen-Risiko-Verhältnis gegenüber R-DeVIC um 54% reduziert werden ohne bislang messbare Verschlechterung der neurokognitiven Funktionen [53]. Dies unterstreicht den Stellenwert der HD-ASZT als Standard-Konsolidierungstherapie für geeignete Pat. bis zu einem maximalen Alter von 70 Jahren. Im Rahmen der OptiMATe-Studie (DRKS00022768) wird aktuell eine De-Eskalation der MATRix Induktionstherapie getestet, um Toxizität zu reduzieren und die Rate der Pat., die die HDT-ASZT erreichen, zu steigern.

Daten aus retrospektiven Kohorten- sowie einer prospektiven Pilotstudie [63, 93, 95] zeigen, dass auch eine Subgruppe fitter älterer Pat. von einer intensiven HD-MTX-basierten Induktion gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit HD-ASZT profitieren kann. Der Stellenwert der HD-ASZT bei geeigneten älteren Pat. wurde in der MARTA Studie untersucht. In diese multizentrische Phase II Studie wurden 51 Pat. mit einem medianen Alter von 71 Jahren (Spanne 65-80 Jahre) eingeschlossen. Die Therapie besteht aus einer verkürzten Induktion mit zwei Zyklen Rituximab, HD-MTX und HD-AraC gefolgt von einer HD-ASZT mit Busulfan und Thiotepa. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 39 Monaten betrug das 1-Jahres-PFS 58,8% und das 1-Jahres-OS 62,7%. Die mit HD-ASZT behandelten Pat. erreichten mit einem 1-Jahres PFS von 77,8% und einem 1-Jahres OS von 80,6% Überlebensraten, die mit denen jüngerer Pat. vergleichbar waren [96].

Im Rahmen der Phase III PRIMA-CNS Studie (DRKS00024085) wird dieses Konzept aktuell randomisiert mit der bisherigen Standardtherapie nach R-MP verglichen [54].

6.1.1.2.3 Nicht-myeloablastive Chemotherapie

Das Prinzip einer Konsolidierung mit nicht-myeloablativer Chemotherapie, die zur Induktionstherapie nicht-kreuzresistente Chemotherapeutika enthält, wurde in einer multizentrischen Phase II Studie an 44 PZNSL Pat. untersucht. Nach einer Induktion mit R-MT (Rituximab, HD-MTX und Temozolomid) erhielten Pat., die eine CR erreicht hatten (66%), eine Konsolidierung mit HD-AraC (8x2g/m2) und Etoposid (4x40mg/kgKG) [86]. Pat., die keine CR erreicht hatten, wurden off-study behandelt. Nach einem medianen Follow-up von 4,9 Jahren betrug das PFS nach 2 Jahren 57% und das OS nach 4 Jahren 65%. Die Toxizität bei diesem Protokoll war allerdings überraschend hoch. In der MATRix-Studie (siehe Kapitel 6.1.1.2.2.) war die Standardkonsolidierung mit Rituximab, Dexamethason, Etoposid und Carboplatin (R-DeVIC-Protokoll) der Hochdosistherapie sowohl im PFS als auch im OS deutlich unterlegen.

6.1.1.3 Ältere Patientinnen und Patienten

Zum Algorithmus verweisen wir auf Abbildung 1.

Etwa die Hälfte der Pat. mit PZNSL sind bei Erstdiagnose 60 Jahre oder älter [82]. Auch wenn einige ältere Pat. biologisch fit genug für intensive Therapieansätze (siehe Kapitel 6. 1. 1. 2. 2.) sein können, so qualifizieren sich andere nicht für hochdosierte Protokolle.

Basierend auf einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit wurde bisher nur eine randomisierte Studie bei älteren Pat. über 60 Jahre durchgeführt und publiziert [55]. In dieser multizentrischen Phase II Studie wurden zwei HD-MTX-basierte Protokolle miteinander verglichen, HD-MTX plus Temozolomid (MT, N=48) und HD-MTX in Kombination mit Vincristin, Procarbazin und HD-AraC (MPVA, N=47) [77]. Bezüglich der Ansprechrate gab es einen numerischen Unterschied von 11% (82% mit MVPA *versus* 71% mit MT). Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS nach 1 Jahr, was in beiden Armen bei 36% lag. Obwohl es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Armen gab, so konnte doch bei ähnlicher Toxizität bezüglich der Ansprechrate und des OS ein leichter Trend zu Gunsten von MPVA beobachtet werden. Es muss allerdings betont werden, dass in dieser Studie Rituximab nicht zum Einsatz kam.

In der bislang größten nicht-randomisierten prospektiven Studie für ältere Pat. (N = 107, >65 Jahre) wurde die Kombination aus Rituximab, HD-MTX, Lomustin und Procarbazin (R-MPL) untersucht. Anschließend erhielten die Pat. noch eine Erhaltungstherapie mit Procarbazin für 6 Monate [35]. Im Verlauf der Studie wurde aufgrund von erhöhten Infektionen die Therapie mit Lomustin weggelassen, was zu dem R-MP Protokoll führte. In diesem deeskalierten Protokoll kam es zu deutlich weniger Infektionen, die Anzahl der Pat., die die Therapie abschließen konnte, war höher. Insgesamt lag das PFS nach 2 Jahren bei 37% (95% KI, 28% – 46,6%), das entsprechende 2 Jahres OS bei 47% (95% KI, 37,3% – 56,7%). R-MP kann als ein mögliches Protokoll für ältere Pat. empfohlen werden.

Eine weitere multizentrische prospektive Studie testete eine HD-MTX-basierte Kombination mit Rituximab, Ifosfamid, Dexamethason und liposomalem AraC (intrathekal) im Wechsel mit HD-AraC und Temozolomid. Pat. mit gutem Ansprechen erhielten anschließend eine Erhaltungstherapie mit Temozolomid [84]. Das PFS nach zwei Jahren lag bei 44,4% (95% KI 29,3% – 57,9%) und das OS bei 55,7% (95% KI 35,2%-71,8%). Im indirekten Vergleich zu dem R-MP-Protokoll sind diese Ergebnisse ähnlich, wenn auch zu beachten ist, dass diese Studie eine obere Altersgrenze von 75 Jahren hatte und somit die Population im Schnitt jünger war und damit als prognostisch günstiger einzustufen ist. Basierend auf einer Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten scheint eine Kombination aus HD-MTX und einem oralen Alkylanz (z.B. Procarbazin oder Temozolomid) ausreichend zu sein, da Kombinationen mit weiteren Chemotherapeutika nicht mit einem besseren Überleben assoziiert waren [56]. In einer aktuellen randomisierten

Phase II Studie (FIORELLA) wird nach Induktionstherapie mit dem R-MP Protokoll zwischen einer Erhaltungstherapie mit Procarbazin und Lenalidomid verglichen (NCT03495960).

Daten aus einer prospektiven Pilotstudie und verschiedenen retrospektiven Studien [63, 93] zeigen jedoch auch, dass eine Subgruppe fitter älterer Pat. von einer intensiven HD-MTX-basierten Induktion gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit HD-ASZT profitieren kann, siehe Kapitel 6.1.1.2.2.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass ältere Pat. eine sehr heterogene und z.T. besonders vulnerable Patientengruppe darstellen, für die häufig weniger aggressive Therapieprotokolle zum Einsatz kommen, z.B. HD-MTX mit Procarbazin oder Temozolomid. Ein relevanter Teil fitter älterer Pat. scheint aber auch von intensiveren Therapiestrategien inklusive HD-ASZT zu profitieren. Rituximab sollte in jedem Fall auch Teil der Kombination sein. Der Stellenwert einer Erhaltungstherapie ist weiter Gegenstand von klinischen Studien.

Aktuell wird der Stellenwert der altersangepassten Hochdosistherapie nach einer kurzen Konsolidierung mit HD-MTX/HD-AraC im Vergleich zu der konventionellen Therapie mit Rituximab, HD-MTX und Procarbazin in einer multizentrischen Phase III (PRIMA-CNS, DRKS00024085) [54] untersucht.

Die Strahlentherapie ist eine Option bei Pat. im reduzierten Allgemeinzustand, die für eine Therapie mit HD-MTX oder für eine HDT-ASZT aufgrund von Komorbidität nicht geeignet sind. Orientierung zur Identifizierung der Pat. bietet die Recurse Partitioning Analysis RPA-Klasse 3. Retrospektive, monozentrische Daten aus dem Memorial Sloane Kettering Cancer Center deuten bei diesen Pat. auf ein langes PFS nach GHB mit Dosisreduktion hin [103]. Eine GHB mit einer Dosis von 36–40 Gy/20–22 Fraktionen sollte bei älteren Pat. vermieden werden, da das Risiko einer signifikanten neurokognitiven Beeinträchtigung hoch ist.

6.1.2 Therapie beim rezidivierten/refraktären PZNSL

Trotz hoher Remissionsraten erleidet fast die Hälfte aller Pat. nach kombinierter Immunchemotherapie nach 2 Jahren ein Rezidiv [100]. Bei älteren Pat. >60 Jahre liegt die Rezidivrate nach 2 Jahren bei ungefähr 60% bis 70% [55].

Bislang liegen keine randomisierten Studien zur Therapie beim rezidivierten/refraktären (r/r) PZNSL vor. Die Therapie richtet sich nach dem klinischen Allgemeinzustand, Anzahl und Art der vorausgegangenen Therapien sowie der Länge des therapiefreien/rezidivfreien Intervalls. Für Pat. in gutem Allgemeinzustand ist eine erneute Induktion gefolgt von einer konsolidierenden HD-ASZT sinnvoll. In einer multizentrischen Phase II Studie wurden 43 Pat. mit einer Induktion, bestehend aus HD-AraC und Etoposid gefolgt von einer HD-ASZT mit Thiotepa, Busulfan und Cyclophosphamid behandelt [100]. Nach einem mittleren Follow-up von 36 Monaten betrug die mediane Überlebenszeit 18,3 Monate – das PFS und OS lag nach 2 Jahren bei jeweils 43% und 45%.

In einer weiteren aktuelleren multizentrischen Studie wurden 39 Pat. mit refraktärem oder rezidiviertem PZNSL mittels einer kurzen Induktion mit 2 Zyklen Rituximab/HD-AraC/Thiotepa gefolgt von Hochdosischemotherapie mit Carmustin und Thiotepa behandelt [57]. Nach einem Follow-up von 45 Monaten war das mediane Überleben noch nicht erreicht – PFS und OS nach 2 Jahren lagen bei 46% bzw. 56%. Diese Daten zeigen, dass die HD-ASZT zu langen Remissionen führen kann. Ob diese vielversprechenden Resultate auch bei Pat. zu erzielen sind, die gemäß der Kombination Rituximab/HD-MTX/HD-AraC/Thiotepa [28] in der ersten Linie behandelt wurden, ist allerdings unklar.

In verschiedenen kleineren Studien wurden einzelne chemotherapeutische Substanzen wie z.B. Temozolomid, Pemetrexed und Topotecan in der Rezidivtherapie getestet. Die umfangreichsten

Daten zur gezielten Therapie des r/r PZNSL liegen zum BTK-Inhibitor Ibrutinib vor [42, 101]. Ibrutinib in einer Dosierung von 560 bzw. 840 mg führte bei 23 von 31 Pat. zu einem Ansprechen, die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 5,5 Monaten. Eine exploratorische Biomarker-Analyse deutete an, dass Mutationen in *TBL1XR1* möglicherweise mit einem besseren Ansprechen assoziiert waren [42]. Weitere Daten beim r/r PZNSL liegen zu den immunmodulatorischen Substanzen Pomalidomid [104] und Lenalidomid vor [38, 88].

Die Kombination der genannten Substanzen mit einer Chemotherapie wird aktuell in mehreren weiteren klinischen Studien getestet. Die zelluläre Immuntherapie mit CAR-T-Zellen zeigte in kleinen Fallserien vielversprechende Ergebnisse mit Gesamtansprechraten von bis zu 80% [15]. Zusammenfassend existiert aktuell kein klarer Standard in der systemischen Therapie des r/r PZNSL.

Eine weitere Option ist die Strahlentherapie, entweder als GHB oder fokussiert. GHB mit einer mittleren Dosis 36 Gy in 1,8 Gy/d war in der Rezidivsituation mit einer Gesamtansprechrate von 74 % bis 79 % und einer mittleren Überlebenszeit von 10 bis 16 Monaten verbunden. Sie kann bei Pat. in Betracht gezogen werden, die Strahlentherapie nicht als Teil der Ersttherapie erhalten haben [74]. In Ergänzung zur Diskussion über die belastende Neurotoxizität der GHB, siehe Kapitel 6. 1. 1. 2. 1. wird ggf. eine Reduktion der Dosis auf 23,4 Gy +/- Boost empfohlen.

Die stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie, z. B. 5 x 5 Gy, kann in manchen Situationen ebenfalls eine Therapieoption sein [90].

6.1.3 Therapie in nicht-kurativer Intention

Bei Pat., die aus Gründen von Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit HD-MTX in Frage kommen, fehlen bislang Daten aus prospektiven Studien. Die Therapie erfolgt nicht in kurativer Intention und orientiert sich vor allem am Allgemeinzustand und an der Symptomatik des Pat. Eine Kombination aus Rituximab und Temozolomid [61], mit oder ohne Radiotherapie können hierzu in Frage kommen. Für die fokale oder stereotaktische (konsolidierende) Radiotherapie existieren leider keine Daten. In der klinischen Routine zeigen sich allerdings regelmäßig gute Tumorkontrollen. Auch die alleinige palliative GHB kann im Kontext mit der Symptomatik und nach sogfältiger Abwägung der zu erwarteten Neurotoxizität angeboten werden.

Sollten Flüssigkeitsansammlungen im 3. Raum oder die Nierenfunktion eine Kontraindikation für eine HD-MTX- basierte Therapie darstellen und trotzdem ein kurativer Ansatz verfolgt werden, kann eine Induktion gemäß dem DeVIC Protokoll erwogen werden [70, 92]. In einer retrospektiven Analyse von 21 neu diagnostizierten PZNSL Pat. konnte mit diesem HD-MTX-freien Protokoll eine CR-Rate von 62% nach 2 Zyklen erreicht werden. In dieser Studie wurde kein Rituximab verwendet, so dass anzunehmen ist, dass mit R-DeVIC höhere Ansprechraten erzielt werden können. Als weitere Möglichkeit für eine HD-MTX freie Induktion kann die Kombination Rituximab, AraC (2 x 2g/m^2 oder auch 2 x 1g/m^2) und Thiotepa (40mg/m^2) alle 3 Wochen erwogen werden. Alternativ ist auch die Kombination aus Rituximab, Etoposid und HD-AraC zu evaluieren [86].

In der nicht-kurativen Situation kann eine intrathekale Chemotherapie bei meningealem Befall z.B. MTX und AraC zur Symptomkontrolle erwogen werden, wenn eine systemische Therapie nicht möglich ist, siehe Kapitel 6. 1. 1. 2. 2 [39], ähnlich wie bei einer Meningeosis bei soliden Tumoren. Allerdings wurden hier, vor allem bei liposomalem AraC, Cauda-Equina-Syndrome beschrieben. Es ist von keiner Lebenszeitverlängerung auszugehen. Insbesondere ist hier auch die Verteilung der Chemotherapeutika im Liquorraum zu achten. Bei der lumbalen Applikation ist von einer geringen Distribution in das Hirnparenchym und nach kranial auszugehen. Eine mögliche Option in der nicht-kurativen Situation ist auch das Anlegen eines Ommaya-Reservoirs. Daten zu Ansprechraten bei parenchymatösen Läsionen bei PZNSL unter alleiniger intrathekaler Therapie existieren nicht.

In nicht-kurativer Intention kann auch eine GHB oder eine stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie, z. B. mit 5 x 5 Gy durchgeführt werden.

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Supportive Therapie

6.2.1.1 Glukokortikoide

Pat. mit PZNSL können sich mit verschiedensten neurologischen Symptomen präsentieren. Glukokortikoide können Symptome lindern, sollen jedoch vor einer Biopsie vermieden werden! Die präoperative Glukokortikoid-Gabe ist wesentlich dafür verantwortlich, dass eine histologische Sicherung der Diagnose nicht gelingt, Diagnostik und Therapie verzögert werden und eine Re-Biopsie erforderlich wird, siehe Kapitel 5. 2. 1 [22]. Effektiv zur Symptomkontrolle ist Dexamethason, z. B. in einer Dosis von 12 mg. Nach Start der Immun-Chemotherapie wird ein zügiges Ausschleichen der Glukokortikoide angestrebt – in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik.

6.2.1.2 Infektionsprophylaxe

Aufgrund der oft längeren Glukokortikoidexposition im Rahmen der Diagnosefindung und weiterer Immunsuppression durch die Chemotherapie und Rituximab ist das Risiko für opportunistische Infektion deutlich erhöht. Deswegen sollte eine PJP-Prophylaxe mit z. B. Cotrimoxazol verabreicht werden. Des Weiteren sollte GCS-F Support bei Anwendung von Therapieschemata mit hohem Neutropenie-Risiko eingesetzt werden. Die hochdosierte Glukokortikoidtherapie sowie die dosisintensivierten Induktionen (z.B. MATRix, HD-MTX/HD-AraC) führen zu einer hohen Rate an febrilen Infekten mit z. T. schweren Verläufen bis hin zu Behandlungs-assoziierten Todesfällen. Im Rahmen der MATRix- und MARTA-Studie war die Infektionsprophylaxe mit Ciprofloxacin nach den jeweiligen Induktionstherapien obligat. Ebenso ist eine stationäre Neutropenie-Überwachung nach den intensiven (AraC-haltigen) Induktionstherapien dringend zu empfehlen.

6.2.1.3 Anfallsprophylaxe

Die enge interdisziplinäre Abstimmung mit den Neurologen ist je nach initialer Symptomatik dringend zu empfehlen. Grundsätzlich gilt, dass wenn kein epileptischer Anfall vorgefallen ist, eine Anfallsprophylaxe nicht indiziert ist. Nach epileptischem Ereignis sollte aber eine entsprechende Prophylaxe erfolgen. Es ist wichtig die Indikation der Anfallsprophylaxe unter und nach der Therapie erneut zu bewerten mit dem Ziel bei Erreichen einer Remission die anti-epileptische Therapie wieder abzusetzen.

6.3 Besondere Situation

6.3.1 Intraokuläre Lymphome

Die optimale Therapie des okulären Lymphoms ist kontrovers, es existieren keine prospektiven Daten. Entsprechend basieren Therapieempfehlungen auf kleinen und inhomogenen retrospektiven Analysen und Expertenmeinungen [25, 47, 48, 105, 106].

6.3.1.1 Primär okuläre Lymphome

In einer retrospektiven Analyse von 83 immunkompetenten Pat. mit primär okulärem Lymphom ohne weitere Beteiligung des ZNS wurden 23 Pat. nur mit einer Lokaltherapie (MTX, okuläre Strahlentherapie) und 53 mit systemischer Chemotherapie mit oder ohne GHB behandelt. In der Gruppe von Pat., die nur eine lokale Therapie erhielten, war das Risiko eines Rezidivs außerhalb des Auges nicht erhöht. Es zeigte sich ebenfalls kein Unterschied bezüglich PFS und OS [40]. Diese Beobachtung konnte in einer aktuelleren retrospektiven Analyse bestätigt werden, eine systemische Chemotherapie war im Vergleich zur alleinigen lokalen Therapie nicht mit einem besseren Outcome assoziiert [9].

Auch hier umfasst die Strahlentherapie die gesamte Orbitaregion. Die Dosis beträgt 24 Gy bis maximal 36 Gy in 1,5–1,8 Gy/d. Gesamtdosen über 36 Gy sind mit einer gesteigerten Nebenwirkungsrate belastet: ischämische Neuropathie, Optikusatrophie, neovaskuläres Glaukom u. a. [108].

6.3.1.2 Synchroner, okulärer Befall des ZNS

Wird bei der Diagnose eines PZNSL auch ein okulärer Lymphombefall diagnostiziert, ist auch hier das optimale Vorgehen nicht eindeutig definiert. In einer retrospektiven Analyse von 221 HIV-negativen Pat. mit PZNSL und okulärem Befall lagen in 176 Fällen Informationen über die verabreichte Therapie vor. Insgesamt 102 Pat. erhielten zusätzlich zur Therapie des PZNSL eine lokale Therapie (79 okuläre Strahlentherapie und 22 intravitreales MTX). Eine lokale Therapie war mit einem leicht verbesserten PFS assoziiert, allerdings zeigte sich kein Unterscheid im OS [25].

Da davon auszugehen ist, dass intravenös verabreichte Substanzen im Rahmen der PZNSL Therapie auch zytotoxische Konzentration im Kammerwasser bzw. Glaskörper erreichen [85], wird in den aktuellen Studien für PZNSL bei synchronem okulärem Befall keine lokale Therapie empfohlen. Sollte allerdings nach Abschluss der systemischen Therapie trotz kompletter Remission des PZNSLs eine okuläre Lymphompersistenz vorliegen, ist eine lokale Therapie (z.B. okuläre Bestrahlung) indiziert. Dann umfasst die Strahlentherapie die gesamte Orbitaregion, siehe Kapitel 6. 3. 1. 1.

7 Rehabilitation

Das Rehabilitationspotential ist bei zerebralen Lymphomen als sehr hoch zu betrachten. Eine frühe und kontinuierliche Mobilisierung/Physiotherapie sollte unbedingt angestrebt werden. Initiale neurologische Symptome können sich mit Therapiestart schnell verbessern. Ein nachhaltiges physiotherapeutisches und ergotherapeutisches Konzept sowie eine stationäre Rehabilitation nach Abschluss der Therapie sind daher dringend zu empfehlen.

8 Nachsorge und Kontrolluntersuchungen

Es gibt keine prospektiven Daten, auf deren Grundlage ein bestimmtes Nachsorgeschema empfohlen kann. In vergangenen und laufenden Studien hat sich das Schema aus Tabelle 4 etabliert:

Tabelle 4: Strukturierte Verlaufskontrolle und Nachsorge bei kurativer Therapie

Untersuchung	während der Therapie	nach Therapieabschluss (Monate)											
	alle 2 Zyklen	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48	54	60
MRT, neurologische Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Liquor, Spaltlampe[1]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Klinische Kontrollen	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ultraschall-Abdomen/ Lymphknoten		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Legende:
[1] wenn aufgrund der Primärmanifestation indiziert;
[2] nur bei klinischem Verdacht

9 Literatur / Referenzen

1. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. J. Clin. Oncol. 16:859–863, 1998. DOI:10.1200/JCO.1998.16.3.859
2. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS et al.: Primary central nervous system lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. J. Clin. Oncol 24:5711–5715, 2006. DOI:10.1200/JCO.2006.08.2941
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 36:1703-1719, 2022. DOI:10.1038/s41375-022-01620-2
4. Alimohamed N, Daly A, Owen Cet al. Upfront thiotepa, busulfan, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for primary CNS lymphoma: a single centre experience. Leuk Lymphoma 53:862-867, 2012. DOI:10.3109/10428194.2011.633250
5. Alvarez-Pinzon AM, Wolf A, Valerio JE et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery as an effective tool in primary CNS lymphoma: Evaluation of stereotactic radiosurgery and methotrexate treatment in a prospective and observational clinical research study. Clin Neurol Neurosurg 201:106457, 2021. DOI:10.1016/j.clineuro.2020.106457
6. Baraniskin A, Kuhnhenn 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 117:3140–3146, 2011. DOI:10.1182/blood-2010-09-308684
7. Barajas RF, Politi LS, Anzalone N 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 23:1056-1071, 2021. DOI:10.1093/neuonc/noab020
8. Batchelor T, Carson K, O'Neill A et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. J Clin Oncol 21(6):1044–1049, 2003. DOI:10.1200/JCO.2003.03.036
9. Batchelor TT, Kolak G, Ciordia R et al. High-dose methotrexate for intraocular lymphoma. Clin. Cancer Res 9:711–715, 2003. PMID:12576439
10. Beca JM, Raza K, Mow E et al. Cost-effectiveness analysis of rituximab with methotrexate, cytarabine and thiotepa for the treatment of patients with primary central nervous system lymphoma. Leuk Lymphoma 1–11, 2020. DOI:10.1080/10428194.2020.1711902

11. Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. Lancet Oncol. 2019. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30747-2

12. Cederquist GY, Schefflein J, Devlin SM et al. CNS bridging radiotherapy achieves rapid cytoreduction before CAR T-cell therapy for aggressive B-cell lymphomas. Blood Adv 8:5192-5199, 2024. DOI:10.1182/bloodadvances.2024013393

13. Chapuy B, Roemer MGM, Stewart C et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. Blood 127:869–881, 2016. DOI:10.1182/blood-2015-10-673236

14. Cheng T, Forsyth P, Chaudhry A et al. High-dose thiotepa, busulfan, cyclophosphamide and ASCT without whole-brain radiotherapy for poor prognosis primary CNS lymphoma. Bone Marrow Transplant 31:679–685, 2003. DOI:10.1038/sj.bmt.1703917

15. Choquet S, Soussain C, Waultier-Rascalou A et al. CAR-T cells radically modify the management of relapsed/refractory primary cerebral lymphomas. Real life results of the french Loc network. Hematol Oncol 41(S2):43–44, 2023. DOI:10.1002/hon.3163_16

16. Correa DD, Shi W, Abrey LE et al. Cognitive functions in primary CNS lymphoma after single or combined modality regimens. Neuro Oncol 14:101-108, 2012. DOI:10.1093/neuonc/nor186

17. Correa DD, Braun E, Kryza-Lacombe M et al. Longitudinal cognitive assessment in patients with primary CNS lymphoma treated with induction chemotherapy followed by reduced-dose whole-brain radiotherapy or autologous stem cell transplantation. J Neurooncol 144:553-562, 2019.
DOI:10.1007/s11060-01903257-1

18. Cote GM, Hochberg EP, Muzikansky A et al. Autologous Stem Cell Transplantation with Thiotepa, Busulfan, and Cyclophosphamide (TBC) Conditioning in Patients with CNS Involvement by Non-Hodgkin Lymphoma. Biol. Blood Marrow Transplant 18:76–83, 2012. DOI:10.1016/j.bbmt.2011.07.006

19. Coupland SA, Ferry JY, Soffietti R et al. Primary large B-cell lymphoma of immune-privileged sites. In: WHO Classification of Tumours. Haematolymphoid tumours. Lyon (France): International Agency on Cancers, 2024

20. DeAngelis LM, Seiferheld W, Clifford Schold S et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group study 93-10. J Clin Oncol 20:4643–4648, 2002. DOI:10.1200/JCO.2002.11.013

21. Deckert M, Engert A, Brück W et al. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. Leukemia 25:1797-1807, 2011. DOI:10.1038/leu.2011.169

22. Deckert M, Brunn A, Montesinos-Rongen et al. Primary lymphoma of the central nervous system--a diagnostic challenge. Hematol Oncol 32:57-67, 2014. DOI:10.1002/hon.2087

23. Deckert M, Batchelor T, Ferry JA et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS. In: WHO Classification of Tumours. Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, pp. 351-355, 2021

24. Doolittle ND, Korfel A, Lubow MA et al. Long-term cognitive function, neuroimaging, and quality of life in primary CNS lymphoma. Neurology 81:84-92, 2013. DOI:10.1212/WNL.0b013e318297eeba

25. Ferreri AJM, Blay JY, Reni M et al. Relevance of intraocular involvement in the management of primary central nervous system lymphomas. Ann. Oncol 13:531–538, 2002. DOI:10.1093/annonc/mdf080

26. Ferreri AJM, Blay JY, Reni M et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group experience. J Clin Oncol 21:266–272, 2003. DOI:10.1200/JCO.2003.09.139

27. Ferreri AJM, 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 374:1512–1520, 2009. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61416-1

28. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E 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 3:e217-27, 2016. DOI:10.1016/S2352-3026(16)00036-3

29. Ferreri AJM, Illerhaus G. The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma. Blood 127:1642–1649, 2016. DOI:10.1182/blood-2015-10-636340

30. Ferreri AJM, Calimeri T, Lopedote P et al. MYD88 L265P mutation and interleukin-10 detection in cerebrospinal fluid are highly specific discriminating markers in patients with primary central nervous system lymphoma: results from a prospective study. Brit J Haematol 193:497-505, 2021. DOI:10.1111/bjh.17357

31. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E 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 3026:e510–e523, 2017. DOI:10.1016/S2352-3026(17)30174-6

32. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E 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 36:1870–1878, 2022. DOI:10.1038/s41375-022-01582-5

33. Foerster AK, Lauer EM, Scherer F. Clinical applications of circulating tumor DNA in central nervous system lymphoma. Semin Hematol 60:150-156, 2023. DOI:10.1053/j.seminhematol.2023.06.007

34. Foreman BE, Mullikin TC, Floyd SR et al. Long-term outcomes with reduced-dose whole-brain radiotherapy and a stereotactic radiosurgery boost for primary central nervous system lymphoma. DOI:10.1093/noajnl/vdad097

35. Fritsch K, Kasenda B, Schorb E et al. High-dose Methotrexate based Immuno-Chemotherapy for Elderly Primary CNS Lymphoma Patients (PRIMAIN-study). Leukemia 31:846–852, 2017. DOI:10.1038/leu.2016.334

36. Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J 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 24:4570–4574, 2006. DOI:10.1200/JCO.2006.06.6910

37. Ghesquières H, Ferlay C, Sebban C et al. Long-term follow-up of an age-adapted C5R protocol followed by radiotherapy in 99 newly diagnosed primary CNS lymphomas: a prospective multicentric phase II study of the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Ann Oncol 21:842–850, 2010. DOI:10.1093/annonc/mdp529

38. Ghesquieres H, Chevrier M, Laadhari M et al. Lenalidomide in Combination with Intravenous Rituximab (REVRI) in Relapsed/Refractory Primary CNS Lymphoma or Primary Intraocular Lymphoma: a Multicenter Prospective "Proof of Concept" Phase II Study of the French Oculo-Cerebral Lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA). Ann Oncol 30:621–628, 2019. DOI:10.1093/annonc/mdz032

39. Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. J Clin Oncol 17:3110–3116, 1999. DOI:10.1200/JCO.1999.17.10.3110

40. Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K et al. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. Ann Oncol 18:1851–1855, 2007. DOI:10.1093/annonc/mdm340

41. Grimm SA, McCannel CA, Omuro AMP et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. Neurology. 2008;71(17):1355–1360. DOI:10.1212/01.wnl.0000327672.04729.8c

42. Grommes C, Pastore A, Palaskas N et al. Ibrutinib Unmasks Critical Role of Bruton Tyrosine Kinase in Primary CNS Lymphoma. Cancer Discov 10065, 2017. DOI:10.1158/2159-8290.CD-17-0613

43. Gupta M, Bradley JD, Massaad E et al. Rapid tumor DNA analysis of cerebrospinal fluid accelerates treatment of central nervous system lymphoma. Blood 144: 1093-1100, 2024. DOI:10.1182/blood.2024023832

44. Heger JM, Mattlener J, Schneider J et al. Entirely noninvasive outcome prediction in central nervous system lymphomas using circulating tumor DNA. Blood 143:522-534, 2024. DOI:10.1182/blood.2023022020

45. Herrlinger U, Schäfer N, Fimmers R et al. Early whole brain radiotherapy in primary CNS lymphoma: negative impact on quality of life in the randomized G-PCNSL-SG1 trial. J Cancer Res Clin Oncol 143:1815–1821, 2017. DOI:10.1007/s00432-017-2423-5

46. Hirono S, Iwadate Y, Higuchi Y et al. Stereotactic radiosurgery in combination with upfront high-dose methotrexate as a first-line treatment for newly diagnosed primary central nervous system lymphoma. J Neurooncol 123(2):237–244, 2015. DOI:10.1007/s11060-015-1786-1

47. Hormigo A, DeAngelis LM. Primary ocular lymphoma: clinical features, diagnosis, and treatment. Clin Lymphoma 4:22–29, 2003. DOI:10.3816/clm.2003.n.010

48. Hormigo A, Abrey L, Heinemann MH et al. Ocular presentation of primary central nervous system lymphoma: diagnosis and treatment. Br J Haematol 126:202–208, 2004. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05028.x

49. Houillier C, Taillandier L, Dureau S et al. Original report abstract Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients 60 Years of Age and Younger : Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. 1–12, 2019. DOI:10.1200/JCO.18.00306

50. 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 24:3865–3870, 2006. DOI:10.1200/JCO.2006.06.2117

51. Illerhaus G, Müller F, Feuerhake F et al. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. Haematologica 93:147–148, 2008. DOI:10.3324/haematol.11771

52. Illerhaus G, Fritsch K, Egerer G et al. Sequential High Dose Immuno Chemotherapy Followed by Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Patients with Untreated Primary Central Nervous System Lymphoma - A Multicentre Study by the Collaborative PCNSL Study Group Freiburg. Blood 120:302, 2012. DOI:10.1182/blood.V120.21.302.302

53. Illerhaus G, Ferreri AJM, Binder M et al. Effects on Survival of Non-Myeloablative Chemoimmunotherapy Compared to High-Dose Chemotherapy Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (HDC-ASCT) As Consolidation Therapy in Patients with Primary

CNS Lymphoma - Results of an International Randomized Phase III Trial (MATRix/IELSG43). Blood 140(Supplement 2):LBA-3, 2022. DOI:10.1182/blood-2022-171733

54. Isbell LK, Uibeleisen R, Friedl A et al. Age-adjusted high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation or conventional chemotherapy with R-MP as first-line treatment in elderly primary CNS lymphoma patients - the randomized phase III PRIMA-CNS trial. BMC Cancer 23:767, 2023. DOI:10.1186/s12885-023-11193-7
55. Kasenda B, Ferreri AJM, Marturano E et al. First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL)-a systematic review and individual patient data meta-analysis. Ann Oncol 26:1305–1313, 2015. DOI:10.1093/annonc/mdv076
56. Kasenda B, Loeffler J, Illerhaus G et al. The role of whole brain radiation in primary CNS lymphoma. Blood 128:32–36, 2016. DOI:10.1182/blood-2016-01-650101
57. Kasenda B, Ihorst G, Schroers R et al. High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support for relapsed or refractory primary CNS lymphoma: a prospective multicentre trial by the German Cooperative PCNSL study group. Leukemia 31:2623-2629, 2017. DOI:10.1038/leu.2017.170
58. Kenai H, Yamashita M, Nakamura T et al. Gamma Knife surgery for primary central nervous system lymphoma: usefulness as palliative local tumor control. J. Neurosurg. 2006;105 Suppl(Supplement):133–138, 2006. DOI:10.3171/sup.2006.105.7.133
59. 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 23:2374–2380, 2012. DOI:10.1093/annonc/mdr627
60. Kumar R, Laack N, Pollock BE et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of recurrent CNS lymphoma. World Neurosurg 84:390–397, 2015. DOI:10.1016/j.wneu.2015.03.062
61. Kurzwelly D, Glas M, Roth P et al. Primary CNS lymphoma in the elderly: temozolomide therapy and MGMT status. J Neurooncol 97:389–392, 2010. DOI:10.1007/s11060-009-0032-0
62. Manoj N, Arivazhagan A, Mahadevan A et al. Central nervous system lymphoma: patterns of incidence in Indian population and effect of steroids on stereotactic biopsy yield. Neurol India 62:19–25, 2014. DOI:10.4103/0028-3886.128272
63. Martinez-Calle N, Poynton E, Alchawaf A et al. Outcomes of older patients with primary central nervous system lymphoma treated in routine clinical practice in the UK: methotrexate dose intensity correlates with response and survival. Br J Haematol 190:394–404, 2020. DOI:10.1111/bjh.16592
64. Matsumoto Y, Horiike S, Fujimoto Y et al. Effectiveness and limitation of gamma knife radiosurgery for relapsed central nervous system lymphoma: a retrospective analysis in one institution. Int J Hematol 85:333–337, 2007. DOI:10.1532/IJH97.06205
65. Mead GM, Bleehen NM, Gregor A, et al.: A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma. Cancer 89:1359–1370, 2000. PMID:11002232
66. Montemurro M, Kiefer T, Schüler F et al. Primary central nervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate, high-dose busulfan/thiotepa, autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hamato-Onkol. Ann Oncol 18:665–671, 2007. DOI:10.1093/annonc/mdl458
67. Montesinos-Rongen M, Terrao M, May C et al. The process of somatic hypermutation increases polyreactivity for central nervous system antigens in primary central nervous system lymphoma. Haematologica 106:708, 2021, DOI:10.3324/haematol.2019.242701

68. Montesinos-Rongen M, Brunn A, Sanchez-Ruiz M et al. Impact of a Faulty Germinal Center Reaction on the Pathogenesis of Primary Diffuse Large B Cell Lymphoma of the Central Nervous System. Cancers 13:6334, 2021. DOI:10.3390/cancers13246334

69. 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 31:3971–3979, 2013, DOI:10.1200/JCO.2013.50.4910

70. Motomura K, Natsume A, Fujii M et al. Long-term survival in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma treated with dexamethasone, etoposide, ifosfamide and carboplatin chemotherapy and whole-brain radiation therapy. Leuk Lymphoma 52:2069–2075, 2011. DOI:10.3109/10428194.2011.596967

71. Mutter JA, Alig SK, Esfahani MS et al. Circulating Tumor DNA Profiling for Detection, Risk Stratification, and Classification of Brain Lymphomas. J Clin Oncol 41: 1684-1694, 2021. DOI:10.1200/JCO.22.00826

72. Nelson DF. Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). J. Neurooncol 43:241–247, 1999. DOI:10.1023/a:1006206602918

73. 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 23:1507-1513, 2005. DOI:10.1200/JCO.2005.01.161

74. O'Brien P, Roos D, Pratt G et al. Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 18:519–526, 2000. DOI:10.1200/JCO.2000.18.3.519

75. Oh DS, Vredenburgh JA, Reardon DA et al. Low-dose whole brain radiotherapy combined with radiosurgery for primary CNS lymphoma achieving partial response to induction methotrexate-based chemotherapy. J Radiosurgery SBRT 3(1):37–42, 2014. PMID:29296383

76. Omuro AMP, Ben-Porat LS, Panageas, KS et al. Delayed Neurotoxicity in Primary Central Nervous System Lymphoma. Arch Neurol 62:1595–1600, 2005. DOI:10.1001/archneur.62.10.1595

77. Omuro AMP, Chinot O, Taillandier L et al. Multicenter randomized phase II trial of methotrexate (MTX) and temozolomide (TMZ) versus MTX, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly: An Anocef and Goelams Intergroup study. Lancet Haemat 31:e251–e259, 2015. DOI:10.1016/S2352-3026(15)00074-5

78. Omuro AMP, Correa DD, DeAngelis LM et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. Blood 125:1403–1410, 2015. DOI:10.1182/blood-2014-10-604561

79. Omuro AMP, DeAngelis LM, Karrison T et al.: Randomized Phase II Study of Rituximab, Methotrexate (MTX), Procarbazine, Vincristine, and Cytarabine (R-MPV-A) With and Without Low-Dose Whole-Brain Radiotherapy (LD-WBRT) for Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma (PCNSL). Abstract ASCO 2020. DOI:10.1200/jco.2020.38.15_suppl.2501

80. O'Neill BP, Decker PA, Tieu C et al. The changing incidence of primary central nervous system lymphoma is driven primarily by the changing incidence in young and middle-aged men and differs from time trends in systemic diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Am. J. Hematol. 88:997–1000, 2013. DOI:10.1002/ajh.23551

81. Palmer JD, Bhamidipati D, Shukla G et al. Outcomes after stereotactic radiosurgery for CNS lymphoma. J Neurooncol 147:, 465–476, 2020. DOI:10.1007/s11060-020-03444-5

82. Panageas KS, Elkin EB, DeAngelis LM et al.Trends in survival from primary central nervous system lymphoma, 1975-1999: A population-based analysis. Cancer 104:2466–2472, 2005. DOI:10.1002/cncr.21481

83. Patrick LB, Mohile NA. Advances in Primary Central Nervous System Lymphoma. Curr Oncol Rep 17:60, 2015. DOI:10.1007/s11912-015-0483-8

84. Pulczynski EJ, Kuittinen O, Erlanson M et al. Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by the Nordic Lymphoma Group. Haematologica 100:534–540, 2015. DOI:10.3324/haematol.2014.108472

85. Riemens A, Bromberg J, Touitou V et al. Treatment strategies in primary vitreoretinal lymphoma: a 17-center European collaborative study. JAMA Ophthalmol 133:191–197, 2015. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2014.4755

86. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). J Clin Oncol 31:3061–3068, 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.46.9957

87. Rubenstein JL. Biology of CNS lymphoma and the potential of novel agents. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2017:556–564, 2017. DOI:10.1182/asheducation-2017.1.556

88. Rubenstein JL, Geng H, Fraser EJ et al. Phase 1 investigation of lenalidomide/rituximab plus outcomes of lenalidomide maintenance in relapsed CNS lymphoma. Blood Adv 2:1595–1607, 2018. DOI:10.1182/bloodadvances.2017014845

89. Sakamoto M, Oya N, Mizowaki T et al. Initial experiences of palliative stereotactic radiosurgery for recurrent brain lymphomas. J. Neurooncol 77:53–58, 2006. DOI:10.1007/s11060-005-7698-8

90. Schep DG, Mir T, Fraeser GAM et al. Fractionated Stereotactic Radiation for Central Nervous System Lymphoma: Retrospective Analysis of Initial Cases. Curr Oncol 30:8602-8611, 2023. DOI:10.3390/curroncol30090624

91. Schmitt AM, Herbrand AK, Fox CP et al. Rituximab in primary central nervous system lymphoma-A systematic review and meta-analysis. Hematol. Oncol 37:548–557, 2019, DOI:10.1002/hon.2666

92. Schorb E, Finke J, Ferreri AJM et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant compared with conventional chemotherapy for consolidation in newly diagnosed primary CNS lymphoma--a randomized phase III trial (MATRix). BMC Cancer 16:282, 2016. DOI:10.1186/s12885-016-2311-4

93. Schorb E, Fox CP, Fritsch K 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 52:1113–1119, 2017. DOI:10.1038/bmt.2017.23

94. Schorb E, Fox CP, Kasenda B et al. Induction therapy with the MATRix regimen in patients with newly diagnosed primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system - an international study of feasibility and efficacy in routine clinical practice. Br J Haematol 189:879–887, 2020. DOI:10.1111/bjh.16451

95. Schorb E, Kasenda B, Ihorst G et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in elderly patients with primary CNS lymphoma: a pilot study. Blood Adv 4:3378–3381, 2020. DOI:10.1182/bloodadvances.2020002064

96. Schorb E, Isbell LK, Kerkhoff A et al. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in older, fit patients with primary diffuse large

B-cell CNS lymphoma (MARTA): a single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol 11:e196-e205, 2024. DOI:10.1016/S2352-3026(23)00371-X

97. Schultz C, Scott C, Sherman W 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 14:556–564, 1996. DOI:10.1200/JCO.1996.14.2.556

98. Shibamoto Y, Hayabuchi N, Hiratsuka JI et al. Is whole-brain irradiation necessary for primary central nervous system lymphoma? Patterns of recurrence after partial-brain irradiation. Cancer 97:128–133, 2003. DOI:10.1002/cncr.11035

99. Shin SM, Silverman JS, Bowden G et al. Relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma radiosurgery: Report of the International Gamma Knife Research Foundation. J Radiosurg SBRT 4:247-253, 2017. PMID:29296450

100. 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 : Société Francaise de Greffe de Moe ¨ lle Osseuse-Thérapie Cellulaire. J Clin Oncol 26:2512–2518, 2008. DOI:10.1200/JCO.2007.13.5533

101. Soussain C, Choquet S, Blonski M et al. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II `proof-of-concept' iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network. Eur J Cancer 117:121–130, 2019. DOI:10.1016/j.ejca.2019.05.024

102. 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 2045:1036–1047, 2010. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70229-1

103. Tringale KR, Scordo M, Yahlom J et al. Evolving consolidation patterns and outcomes for a large cohort of primary CNS lymphoma patients. Blood Adv Aug 21, 2024. DOI:10.1182/bloodadvances.2024013780

104. Tun HW, Johnston PB, DeAngelis LM et al. Phase 1 study of pomalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory primary CNS or vitreoretinal lymphoma. Blood 132:2240–2248, 2018. DOI:10.1182/blood-2018-02-835496

105. Valluri S, Moorthy RS, Khan A et al. Combination treatment of intraocular lymphoma. Retina. 15:125–129, 1995. DOI:10.1097/00006982-199515020-00006

106. Verbraeken HE, Hanssens M, Priem H et al. Ocular non-Hodgkin's lymphoma: a clinical study of nine cases. Br J Ophthalmol 81:31–36, 1997. DOI:10.1136/bjo.81.1.31

107. Weller M, Martus P, Roth P et al. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. Neuro Oncol 14:1481–1484, 2012. DOI:10.1093/neuonc/nos159

108. Yahalom J, Illidge T, Specht L et al. Modern Radiation Therapy for Extranodal Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. IJROBP 92:11-31,2015. DOI:10.1016/j.ijrobp.2015.01.009

109. 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 23:5034-43,2005. DOI:10.1200/JCO.2005.13.524

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. Martina Deckert
Institut für Neuropathologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Heinrich Heine Universität Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
martina.deckert@hhu.de

Dr. med. Kristina Fritsch
Kantonsspital Baden
Zentrum für Onkologie / Hämatologie
Im Ergel 1
CH-5404 Baden
kristina.fritsch@ksb.ch

Univ.-Prof. Dr. med. Anca-Ligia Grosu
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Strahlenheilkunde
Department für Radiologische Diagnostik und Therapie
Breisacher Str. 153
79110 Freiburg
anca.grosu@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. med. Gerald Illerhaus
Klinikum Stuttgart
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Stuttgart Cancer Center / Tumorzentrum
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart
g.illerhaus@klinikum-stuttgart.de

PD Dr. med. Dr. phil. Benjamin Kasenda
Universitätsspital Basel
Onkologie
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
Benjamin.Kasenda@usb.ch

Prof. Dr. Matthias Preusser
Allgemeines Krankenhaus - Universitätskliniken Wien
Klinische Abteilung für Onkologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
matthias.preusser@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Tobias Pukrop
Universität Regensburg
Klinik und Poliklinik f.Innere Medizin III
Hämatologie und Medizinische Onkologie
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg
Tobias.Pukrop@klinik.uni-regensburg.de

PD Dr. med. Florian Scherer
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Innere Medizin I
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
florian.scherer@uniklinik-freiburg.de

PD Dr. med. habil. Ulf Schnetzke
Universitätsklinikum Jena
Klinik für Innere Medizin II
Abteilung Hämatologie und
Internistische Onkologie
Am Klinikum 1
07747 Jena
ulf.schnetzke@med.uni-jena.de

PD Dr. med. Elisabeth Schorb
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Innere Medizin I
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg
elisabeth.schorb@uniklinik-freiburg.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der tragenden Fachgesellschaften.