

KAPITEL
Hirntumoren

Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL)

Entwicklungsstufe: S1
Stand: September 2012
AWMF-Registernummer: 030/059

[COI-Erklärung](#)
[Clinical Pathway](#)

Federführend
Prof. Dr. Uwe Schlegel, Bochum
uwe.schlegel@kk-bochum.de
Prof. Dr. Eckhard Thiel, Berlin
eckhard.thiel@charite.de

Was gibt es Neues?

- Die weltweit größte und bisher einzige randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich einer alleinigen Chemotherapie mit einer kombinierten Chemo-/Strahlentherapie in der Erstlinientherapie der PZNSL zeigte zwar eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens nach Kombinationstherapie, aber keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Therapiearmen (Thiel et al. 2010).
- Die Kombination von Cytarabin (Ara-C) mit Methotrexat (MTX) war in einer randomisierten multizentrischen Phase-II-Studie wirksamer als MTX allein, wobei jedoch MTX mit 3,5 g/m² KOF nur alle 3 Wochen als Monotherapie unterdosiert war und so nur bei 18 % der Patienten eine komplette Remission bewirkte im Vergleich zu 46 % unter der Kombination (Ferrerri et al. 2009).
- Die Langzeitbeobachtung von Patienten, die im Rahmen einer Phase-II-Studie eine (kombinierte systemische und intraventriculäre) Polychemotherapie erhielten, zeigte für die bis 60-Jährigen eine Überlebensfraktion von mehr als 50 % nach über 8 Jahren medianer Beobachtungszeit bei unbeeinträchtigter kognitiver Funktion und guter Lebensqualität (Jürgens et al. 2010).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die Diagnosesicherung erfolgt in der Regel durch eine stereotaktische Biopsie; eine operative Resektion ist nicht sinnvoll.
- Die Diagnostik muss eine augenärztliche Untersuchung inklusive Spaltlampenuntersuchung, ein Staging zum Ausschluss eines systemischen Lymphoms und einen HIV-Test umfassen.
- Außerhalb von Therapiestudien soll in der Erstlinientherapie auf die Ganzhirnbestrahlung verzichtet werden, da sie das Gesamtüberleben nicht verlängert, aber mit neurotoxischen Spätfolgen assoziiert ist. Im Rezidiv sind Strahlentherapie oder Rezidivchemotherapieprotokolle indiziert, z. B. eine Hochdosistherapie bei jüngeren Patienten. Kann eine Chemotherapie nicht durchgeführt werden, empfiehlt sich die alleinige Bestrahlung unter palliativem Therapieansatz.
- 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 Therapiestudien empfohlen.
- Können oder wollen Patienten nicht in Studien eingeschlossen werden, ist der Einschluss von systemisch appliziertem MTX in einer Einzeldosis von mindestens 1,5 g/m² KOF („Hochdosis-MTX“) über 6 Zyklen in den Therapieplan sinnvoll, wobei die Kombination mit anderen Zytostatika, z. B. mit Ara-C oder Ifosfamid, die

Ansprechraten erhöht bei allerdings höherer Toxizität.

Definition und Klassifikation

Begriffsdefinition

Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL) sind extranodale 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 Glaskörper- oder Uveainfiltration betroffen.

Klassifikation

PZNSL entsprechen in mehr als 95 % der Fälle einem hochmalignen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom vom diffus-großzelligen Typ. Es kann eine Assoziation mit einem angeborenen oder erworbenen Immundefekt bestehen.

PZNSL machen ca. 2–5 % 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. 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).

Diagnostik

- 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-, T-Zell-Oberflächenantigene und gegen membranständige Kappa/Lambda-Leichtketten empfohlen, insbesondere wenn die Zellzahl erhöht ist. Bei erhöhtem intrakraniellen Druck ist die Lumbalpunktion kontraindiziert.
- augenärztliche Untersuchung inklusive Spaltlampenuntersuchung
- systemisches Staging mit
 - CT des Thorax und Abdomens
 - Knochenmarkdiagnostik (Zytologie, Histologie und Immunphänotypisierung)
 - Ultraschall und Palpation der Hoden
 - Palpation der peripheren Lymphknoten
- 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 nur zulässig, wenn mit einer Osmotherapie allein eine Hirndrucksymptomatik nicht 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.

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.

Der Versuch einer neurochirurgischen Exstirpation eines zerebralen Lymphoms ist nicht indiziert.

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).

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).

Konventionelle Strahlentherapie

Bei ca. 80 % der Patienten mit PZNSL lässt sich durch eine alleinige Bestrahlung 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 Strahlentherapie 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. 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).

Chemotherapie plus Strahlentherapie

Um die Behandlungsergebnisse der alleinigen Strahlentherapie zu verbessern, wurde in zahlreichen, teils unizentrisch, teils multizentrisch untersuchten Behandlungskonzepten eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie durchgeführt. Die Kombination einer MTX-basierten Chemotherapie mit einer Strahlentherapie 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 (Studienleitung Charité Berlin und Universitätsklinikum Tübingen) wurden in Deutschland 551 Patienten eingeschlossen, die mit einer systemischen MTX-Therapie mit 4 g/m² an Tag 1 (ursprünglich als Monotherapie, seit August 2006 kombiniert mit Ifosfamid 1,5 g/m² an den Tagen 3–5) über 6 Zyklen alle 2 Wochen behandelt werden sollten. Nach einer Vollremission sollte randomisiert eine sofortige adjuvante Schädelbestrahlung mit 45 Gy (in 30 Fraktionen à 1,5 Gy) mit einer Schädelbestrahlung erst im Rezidiv verglichen werden. Für alle Patienten ohne Vollremission nach der MTX-basierten Therapie sollte randomisiert zwischen der Strahlentherapie und einer Zweitlinien-Chemotherapie mit Ara-C verglichen werden. Von den 551 Patienten 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 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).

Hochdosistherapie

Eine prospektive Studie unter Leitung der Medizinischen Klinik I der Universität Freiburg kombinierte für 30 Patienten

bis zum 65. Lebensjahr eine sequenzielle Chemotherapie mit MTX, dann Cytarabin/Thiotepa, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Thiotepa und BCNU sowie autologer Stammzell-Transplantation mit einer abschließenden Ganzhirnbestrahlung. Von diesen 30 Patienten durchliefen 21 die gesamte Therapie. Diese 21 Patienten zeigten alle eine komplette Remission, die 5-Jahres-Überlebensrate betrug für die Intent-to-treat-Patienten 69 % (Illerhaus et al. 2006). In einer abgeschlossenen 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. In einer Nachfolgestudie wird nach einer randomisierten Induktionschemotherapie zwischen einer Konsolidierung mittels Hochdosischemotherapie nach dem Freiburger Protokoll und einer Ganzhirnbestrahlung verglichen.

Immuntherapie

Der CD20-Antikörper Rituximab wird zwar bereits in zahlreichen klinischen Studien zum PZNSL eingesetzt, führt in Einzelfällen auch als Monotherapie zur Remission nach MTX-Versagen (Batchelor et al. 2011), sein Stellenwert ist jedoch noch nicht definiert und wird derzeit in einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studie eines holländischen-australisch-neuseeländischen Konsortiums evaluiert. Die Liquorspiegel nach systemischer Gabe erreichen maximal 4,4 % des korrespondierenden Serumspiegels (Shah et al. 2007), dabei ist offen, welche Parenchymspiegel nach systemischer Applikation von Rituximab erreicht und für eine ausreichende Wirkung benötigt werden. Andere Antikörper-basierte Therapien, z. B. die intrathekale Applikation von Rituximab oder die systemische Therapie mit an ⁹⁰Yttrium gekoppeltes Ibritumomab, sind experimentell.

Praktisches Vorgehen

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

- Vermeiden einer Steroidgabe, sofern möglich
- Diagnosesicherung durch stereotaktische Biopsie, nur in Ausnahmefällen durch Liquoruntersuchung oder Vitrektomie/Glaskörperaspiration/chorioretinaler Biopsie (s.o.)
- augenärztliche Untersuchung inklusive Spaltlampenuntersuchung
- Liquoruntersuchung
- HIV-Test
- danach, wenn erforderlich, Steroidgabe
- Ausschluss eines systemischen Lymphoms mit ZNS-Beteiligung mithilfe des CTs von Thorax und Abdomen sowie Knochenmarkpunktion (Abrey et al. 2005) und Ultraschall des Hodens
- Einleitung der Therapie ohne Verzögerung, da ein PZNSL sehr rasch wachsen 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 eine der auf ► [siehe dort](#) angeführten Therapiestudien empfohlen.
- Können oder wollen Patienten nicht in Studien eingeschlossen werden, ist der Einschluss von systemisch appliziertem MTX (in einer Einzeldosis von mindestens 1,5 g/m² KOF über 6 Zyklen alle 2 Wochen) und von Dexamethason (z. B. 3 × 8 mg/d über 10 Tage während des 1. Therapiezyklus) in den Therapieplan sinnvoll.

Besondere Behandlungssituationen

HIV-Infektion

Die Inzidenz von PZNSL bei HIV ist durch die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie drastisch zurückgegangen: Eine kürzlich durchgeführte systematische Erhebung in auf die Betreuung von HIV-Patienten spezialisierten deutschen Arztpraxen und Klinikambulanzen ergab lediglich einen (!) Fall eines PZNSL in einem Zeitraum von 2001 bis 2007 (Hensel et al. 2011). Die Spontanprognose und die therapeutischen Erfolge sind bei PZNSL im Rahmen der HIV-Infektion schlechter als bei immunkompetenten Patienten. Bei Patienten mit AIDS ist in der Regel die Ganzhirnbestrahlung (z. B. mit 10 × 3 Gy) die Therapie der Wahl. Bei schwer immundefizienten Patienten mit AIDS-definierenden Erkrankungen muss damit gerechnet werden, dass ein Teil bereits unter dieser Therapie verstirbt. Ist noch keine oder nur eine unzureichende antiretrovirale Therapie eingeleitet, wird die Initiierung bzw. die Optimierung einer hochaktiven antiretroviralen Therapie empfohlen (DNAA 2002). Bei HIV-positiven Patienten ohne opportunistische Infektion, in gutem klinischem Zustand und mit einer CD4-Zellzahl von > 200/mm³ ist eine Hochdosis-MTX-Therapie zu erwägen. Nur einzelne Patienten profitieren von dieser Therapie. Bei Schwerstkranken ist die Beschränkung auf rein palliative Maßnahmen vertretbar.

PZNSL bei über 75-Jährigen

Die Datenlage für diese Altersgruppe ist dürftig, da dieses Lebensalter in den meisten publizierten Studien ein Ausschlusskriterium war. Bei normaler Nierenfunktion ist eine Therapie mit MTX (in einer Einzeldosis von mindestens 1,5 g/m² KOF über 6 Zyklen alle 2 Wochen) durchführbar (Jahnke et al. 2005a); eine MTX-basierte Chemotherapie wird, wenn möglich, empfohlen. Andere Chemotherapieprotokolle (z. B. Procarbazin, CCNU und Vincristin) oder Temozolomid allein können im Einzelfall versucht werden. Allgemein gültige Therapieempfehlungen können nicht gegeben werden. Eine Strahlentherapie ist möglich, wird in der Regel jedoch nur wenige Monate überlebt und führt möglicherweise bei langem Überleben zu einer relevanten Neurotoxizität. Bei älteren Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist, kann ein palliatives Strahlentherapiekonzept in moderater Dosierung zwischen 30 und 36 Gy in konventioneller Fraktionierung erwogen werden, wie dies bei immunsupprimierten Patienten und bei Patienten nach Versagen einer Chemotherapie eingesetzt wurde (Corn et al. 1997, Nguyen et al. 2005).

Okulärer Befall

Bei gleichzeitiger zerebraler und okulärer Lymphom-Manifestation wird eine MTX-basierte systemische Chemotherapie empfohlen. Daten aus einer prospektiven unizentrischen Serie sprechen für eine sehr gute Wirksamkeit von Ifosfamid und Trofosfamid (Jahnke et al 2005b). Ist durch eine Chemotherapie keine komplette Remission zu erzielen, wird eine Bestrahlung der Orbita beidseits mit einer Gesamtdosis von 30 (bis 45 Gy) in konventioneller Fraktionierung mit 1,8 Gy pro Fraktion empfohlen, wobei das Zielvolumen Glaskörper, Retina und Uvea umfasst. Zur Schonung von Linse und Schlemmschem Kanal wird nach Applikation von 30 Gy die Ausblockung der vorderen Augenkammer empfohlen. Bei einem isolierten okulären Befall kann zunächst eine lokale Therapie wie okuläre Bestrahlung oder intraokuläre Chemotherapie mit MTX durchgeführt und die systemische Therapie aufgeschoben werden. In einer retrospektiven Studie war dieses Vorgehen mit keiner Verschlechterung der Langzeitergebnisse im Vergleich zur systemischen Behandlung verbunden (Grimm et al 2007). Daten aus einer kleinen prospektiven unizentrischen Serie sprechen für eine sehr gute Wirksamkeit von Ifosfamid und Trofosfamid (Jahnke et al 2005b).

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. Eine erneute Hochdosis-MTX-Therapie ist insbesondere nach einem langen rezidivfreien Intervall häufig effektiv (Plotkin et al. 2004). Wurde primär eine Strahlentherapie durchgeführt, muss bei Einsatz von Hochdosis-MTX 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 jungen Patienten (< 65 Jahre) mit gutem Allgemeinzustand ist eine Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender Transfusion autologer hämatopoetischer Stammzellen zu erwägen (Soussain et al. 2008). Remissionsraten von 25–50 % wurden mit einer Temozolomid-Monotherapie (Reni et al. 2007), mit Temozolomid in Kombination mit dem humanisierten Anti-CD20-Antikörper Rituximab (Enting et al. 2004) oder mit einer Topotecan-Monotherapie (Fischer et al. 2004) mitgeteilt.

Nachsorge

Bei Beurteilung des Kernspintomogramms nach Abschluss der Therapie sprechen Läsionen in der Primärtumorkompartimenten oder in einer Region chirurgischer Manipulation, die wenige Millimeter groß sind und fakultativ Kontrastmittel aufnehmen, nicht gegen eine komplette Remission (Abrey et al. 2005). Kernspintomogramm des Schädels und neurologische Untersuchung sollen in den ersten beiden Jahren nach Abschluss der Therapie alle 3 Monate, dann 3 Jahre lang alle 6 Monate und schließlich jährlich durchgeführt werden. Liquordiagnostik, augenärztliche Untersuchung sowie andere Untersuchungen sollten nur abhängig vom klinischen Verdacht erfolgen. Zur Einschätzung potenzieller neurotoxischer Spätfolgen sollte die neurologische Untersuchung jeweils auch einen Mini Mental State Test oder besser ausführliche standardisierte neuropsychologische Testungen umfassen (Abrey et al. 2005). Trotz der heute insgesamt deutlich besseren Chancen auf eine komplette Remission 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 Bedarfsfall durch die Einleitung von Palliativpflege aufgefangen und adäquat behandelt werden.

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
PD Dr. Gerald Illerhaus, Hämatologie Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg
PD Dr. Agnieszka Korfel, Hämatologie und Onkologie, Charité Berlin, CBF
Prof. Dr. Rolf Kortmann, Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Leipzig

PD. Dr. Stefan Oberndorfer, Neurologie und LBI-Neuroonkologie, KFJ-Wien
PD 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, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Bonn
Prof. Dr. Eckhard Thiel, Hämatologie und Onkologie, Charité Berlin, CBF
Prof. Dr. Monika Warmuth-Metz, Institut für Neuroradiologie, Universitätsklinik Würzburg
Prof. Dr. M. Weller, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich

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. Eckhard Thiel, Medizinische Klinik III, FU Berlin,
Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, Tel.: 49 30/84452337, Fax: 49 30/84454468
E-Mail: eckhard.thiel@charite.de

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

Anhang: Therapiestudien in Deutschland

Primärtherapie

- Randomisierte Phase-II-Studie der kooperativen Freiburger Studiengruppe mit der IELSG (International Extranodal Lymphoma Study Group) zur Hinzunahme von Rituximab und Thiotepa zusätzlich zu MTX und Ara-C in der Induktionstherapie, gefolgt von – entsprechend einer zweiten Randomisierung – einer Hochdosisstherapie mit BCNU und Thiotepa und autologer Stammzelltransplantation oder einer Ganzhirnbestrahlung. Patienten bis 70 Jahre (65–70 Jahre nur in gutem Allgemeinzustand).
www.zns-lymphome.de
- Randomisierte Phase-II-Studie der G-PCNSL-SG und NOA zur Chemoimmunotherapie mit MTX, Ifosfamid und Rituximab, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation versus konventionelle systemische und intraventriculäre Polychemotherapie. Patienten bis 70 Jahre (65–70 Jahre nur in gutem Allgemeinzustand). Geplanter Beginn der Rekrutierung 01.2012.
http://haema-cbf.charite.de/forschung/klinische_studien/haematologische_erkrankungen/zns_lymphom_studie/
- Randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich der konsolidierenden Hochdosis-Chemotherapie nach dem Freiburger Protokoll in der ersten Linie versus einer konventionellen konsolidierenden Chemotherapie (MATRix-Trial). Patienten bis 70 Jahre (65–70 Jahre nur in gutem Allgemeinzustand). Geplanter Beginn der Rekrutierung 1. Quartal 2012. www.zns-lymphome.de
- PRIMAIN Studie der Freiburger Studiengruppe für ältere Patienten: Einarmige Phase-II-Studie zur Therapie mit MTX, Procarbacin, Lomustin und Rituximab und Erhaltungstherapie mit Procarbacin. www.zns-lymphome.de

Rezidivtherapie/refraktäre PZNSL

- Freiburger Protokoll für refraktäre/rezidierte ZNS-NHL: einarmige Phase-II-Studie – sequenzielle Hochdosis-Chemotherapie mit autologer peripherer Blutstammzelltransplantation. Patienten bis 65 Jahre. www.zns-lymphome.de
- Therapie- und Pharmakokinetikstudie von Temsirolimus bei refraktärem oder rezidiertem primärem ZNS Lymphom (PZNSL). Kontakt über die Studienzentrale der G-PCNSL-SG, Medizinische Klinik III, Charité Campus Benjamin Franklin, Tel./Fax: 030-8445-4096/-2896
- Nicht interventionelle, prospektive Registerstudie zur Behandlungspraxis des primären intraokulären Lymphoms in der klinischen Routine (PIOL-R). Kontakt über die Homepage des Kompetenznetzes Maligne Lymphome www.lymphome.de

Andere

- Nicht interventionelle, prospektive Registerstudie zur Behandlungspraxis des primären intraokulären Lymphoms in der klinischen Routine (PIOL-R). Kontakt über die Homepage des Kompetenznetzes Maligne Lymphome www.lymphome.de

Finanzierung der Leitlinie

Keine

Methodik der Leitlinienentwicklung

Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Es handelt sich um eine gemeinsame S1-Leitlinie der Neuro-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie, der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Die Vertreter der Schweiz und aus Österreich wurden auf Anfrage der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von den dortigen Fachgesellschaften der Neurologie vorgeschlagen.

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Bei der Literatursuche wurde auf die letzte Version dieser Leitlinie Bezug genommen; Empfehlungen der Internationalen Expertengruppe (International PCNSL Cooperative Group, IPCG) wurden berücksichtigt sowie die aktuellen Studienergebnisse nationaler und internationaler kooperativer Gruppen.

Verfahren zur Konsensfindung

Im Rahmen dieser S1 Leitlinienfindung wurde basierend auf der Aktualisierung der letzten Leitlinienversion durch die federführenden Autoren ein Abstimmungsverfahren per Email durchgeführt, wobei die mehrfachen Änderungen durch alle beteiligten Autoren gebilligt wurden.

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
- Batchelor TT, Grossman SA, Mikkelsen T et al. Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 2011; 76: 929–930
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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 AMP, Llana EC, Bilsky MH et al. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis. *Neurology* 2005; 64: 1625–1627
- Pels H, Juergens A, Glasmacher A et al. Early relapses in primary CNS lymphoma after response to polychemotherapy without intraventricular treatment: results of a phase II study. *J Neurooncol* 2009; 91: 299–305
- 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
- Shah GD, Yahalom J, Correa DD et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25: 4730–4735
- 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

Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.)

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie