

Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL)

Was gibt es Neues?

- Eine Hochdosis-Chemotherapie mit BCNU und Thiotepa, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation und einer Ganzhirnbestrahlung, führte bei Patienten bis zum 65. Lebensjahr zu einem 5-Jahres-Überleben von 69% (Illerhaus et al. 20061).
- Werden Patienten innerhalb von Studien mit einer Chemotherapie, gefolgt von einer Strahlentherapie, behandelt, erleidet ein Teil vor allem der älteren Patienten einen Einbruch in der kognitiven Leistung. Dies scheint bei ausschließlich mit Chemotherapie behandelten Patienten in den meisten Studien nicht der Fall zu sein (Correa et al. 2007).
- Verzichtet man im Rahmen des Bonner Polychemotherapieprotokolls auf die intraventriculäre Applikation von Zytostatika, erleiden Patienten signifikant häufiger Rezidive als mit intraventriculärer Therapie (Schlegel et al., unveröffentlichte Ergebnisse).
- Die Internationale kooperative PZNSL Expertengruppe (IPCG) hat Empfehlungen zur Diagnostik, zu Ansprechkriterien und zur Durchführung von Therapiestudien bei PZNSL veröffentlicht (Abrey et al. 2005), die in diese Leitlinien Eingang gefunden haben.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die Diagnosesicherung erfolgt in der Regel durch eine stereotaktische Biopsie; eine operative Resektion ist nicht sinnvoll (**B**) (↔).
- Die Diagnostik muss eine augenärztliche Untersuchung inklusive Spaltlampenuntersuchung, ein Staging zum Ausschluss eines okkulten systemischen Lymphoms und einen HIV-Test umfassen (**B**) (↔).
- Chemotherapie allein oder Chemotherapie mit Strahlentherapie ist die Behandlung der Wahl (**B**) (↑). Welche Therapie bei PZNSL am wirksamsten und gleichzeitig am wenigsten toxisch ist, wird in Deutschland derzeit in klinischen Studien untersucht. Daher wird der Einschluss von Patienten in diese Therapiestudien empfohlen (s. u.).
- Können oder wollen Patienten nicht in Studien eingeschlossen werden, ist der Einschluss von systemisch appliziertem Methotrexat in einer Einzeldosis von mindestens 1,5 g/m² KOF über 6 Zyklen in den Therapieplan sinnvoll (↑), wobei während des 1. Zyklus über 10 Tage 3 × 8 mg Dexamethason pro Tag gegeben werden sollten (**B**).

Definition

Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL) sind extranodale Lymphome, die bei Diagnosestellung auf das Gehirnparenchym, die Meningen und/oder das Rückenmark beschränkt sind. In ca. 10– 20% der Fälle sind initial die Augen in Form einer Glaskörper- oder Uveainfiltration betroffen. PZNSL sind in mehr als 95% der Fälle Non-Hodgkin-Lymphome vom B-Zell-Typ, die nach der WHO-Klassifikation in der Regel

den hochmalignen diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen zugeordnet werden. Es besteht häufig eine Assoziation mit einem angeborenen oder erworbenen Immundefekt.

Eine Zunahme der Inzidenz wurde vor allem bei immunkompetenten Personen beschrieben; das PZNSL macht ca. 2– 5% aller primären intrakraniellen Tumoren aus mit einem Häufigkeitsgipfel im 5.– 7. Lebensjahrzehnt. Bei Patienten mit AIDS treten PZNSL dagegen bei 0,4– 1% aller Erkrankten auf. 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 Kernspintomographie ist die sensitivste Nachweismethode der in der Regel intensiv Kontrastmittel aufnehmenden, oft periventrikulär lokalisierten unilokulären oder multilokulären Raumforderungen. Der Liquor zeigt eine Beteiligung bei ca. 20% der Patienten, wobei ein sicherer zytopathomorphologischer, immunzytochemischer oder molekulargenetischer Nachweis meist nicht gelingt, häufig als Folge der Vorbehandlung mit Steroiden (Pels u. Schlegel 2006).

Untersuchungen

Notwendig

- Klinisch-neurologische Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf Zeichen erhöhten intrakraniellen Drucks; Palpation der peripheren Lymphknoten
- Magnetresonanztomographie des Gehirns ohne und mit Gadolinium
- Liquordiagnostik inklusive einer immunzytochemischen Färbung des Zellzentrifugats mit Antikörpern gegen B-Zell-, T-Zell-Oberflächenantigene und gegen membranständige Kappa/Lambda-Leichtketten, sofern die Zellzahl erhöht ist. (Bei erhöhtem intrakraniell Druck sind die Kontraindikationen der Lumbalpunktion zu beachten.)
- Augenärztliche Untersuchung inklusive Spaltlampenuntersuchung
- CT des Thorax und Abdomens
- Knochenmarkdiagnostik
- Palpation und Ultraschall der Hoden
- HIV-Test
- Grundsätzlich muss eine histologische Diagnosesicherung, vorzugsweise mittels stereotaktischer Biopsie, durchgeführt werden. Vor der Stereotaxie muss die Gabe von Steroiden, wenn möglich, vermieden werden, da diese die histologische Diagnose eines Lymphoms erschwert oder verhindert. Die Biopsie ist deshalb nach Rückbildung zerebraler Läsionen unter Steroiden nicht aussichtsreich und sollte dann erst bei erneuter Progredienz nach Möglichkeit ohne Steroide durchgeführt werden (Pels u. Schlegel 2006). 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 Liquorzellsediment oder, bei Nachweis einer Glaskörpertrübung, aus dem Glaskörperaspirat allein gestellt werden.

Erst bei Ausschluss eines systemischen Lymphoms durch dieses Staging wird die Diagnose eines PZNSL gestellt (Pels u. Schlegel 2006).

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.

Die neurochirurgische Exstirpation eines zerebralen Lymphoms ist nicht indiziert (**B**) (↑).

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 Methotrexat in einer Einzeldosis von 8 g/m² KOF über mehrere Zyklen untersucht. Die Gesamtremissionsrate lag bei 35%. Deshalb wurde die Studie nach 37 evaluierbaren Patienten vorzeitig abgebrochen. Die 2-Jahres-Überlebensfraktion lag bei 51% (Herrlinger et al. 2005). Eine weitere deutsche oligozentrische Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit einer kombinierten systemischen und intraventrikulären Polychemotherapie unter Einschluss von hoch dosiertem Methotrexat und Cytarabin ergab nach 65 evaluierbaren Patienten eine Gesamtremissionsrate von 71% und eine mediane Überlebenszeit von 50 Monaten, wobei für Patienten bis 60 Jahren die 5-Jahres-Überlebensfraktion bei > 75% lag (Pels et al. 2003). Diese vielversprechenden Daten ließen sich in einer Folgestudie ohne intraventrikuläre Therapie nicht bestätigen (Schlegel et al., unveröffentlichte Ergebnisse). Aus der Gesamtheit der Daten zur alleinigen Chemotherapie der PZNSL können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

- Chemotherapieprotokolle, die bei hochmalignen systemischen Non-Hodgkin-Lymphomen wirksam sind, sind bei PZNSL ineffektiv (**A**) (↓↓).
- Das wirksamste Chemotherapeutikum bei PZNSL ist Hochdosis-Methotrexat, mindestens 1,5 g/m² KOF pro Einzeldosis (**B**) (↑).
- Nach den deutschen Erfahrungen (Herrlinger et al. 2005) führt Methotrexat allein jedoch nur bei ca. 35% der Patienten zu einer Remission.
- Die Kombination von Methotrexat mit anderen Zytostatika ist wahrscheinlich wirkungsvoller als die Monotherapie mit Methotrexat (Ferreri et al. 2002, Pels et al. 2003), wobei die optimalen Kombinationspartner bisher nicht etabliert sind (**C**) (↔).

Konventionelle Strahlentherapie

Bei ca. 80% der Patienten mit PZNSL lässt sich durch eine alleinige Strahlenbehandlung 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 heute nicht mehr als Therapie der ersten Wahl nach Diagnose eines PZNSL bei immunkompetenten Patienten anzusehen (**B**) (\uparrow). Die Stellung der Strahlentherapie im kombinierten Behandlungsansatz ist noch unklar. Die primär kombinierte Radiotherapie sollte daher prospektiven Studien vorbehalten bleiben (s. u.).

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 systemischen und intraventrikulären Methotrexattherapie, gefolgt von einer Ganzhirnbestrahlung unter Dexamethasongabe, mit einer anschließenden systemischen Hochdosis-Cytarabin-Therapie führte bei über 60-Jährigen praktisch ausnahmslos zu Spätneurotoxizität (Abrey et al. 1998) und wird deshalb heute nicht mehr durchgeführt. Ob andere Protokolle, die sich auf die systemische Methotrexatgabe plus Ganzhirnbestrahlung beschränken und eine mediane Überlebenszeit von 30– 45 Monaten erzielen, späte Neurotoxizität weitgehend vermeiden, ist ungeklärt, da systematische Untersuchungen zur Neurotoxizität fehlen. Auf jeden Fall wird eine Chemotherapie **nach** Ganzhirnbestrahlung in den neuen Protokollen vermieden. In einer multizentrischen Studie (Studienleitung Charité Berlin und Universität Tübingen) wird in Deutschland prospektiv und randomisiert bei Vollremission nach einer systemischen Methotrexattherapie mit 4 g/m² an Tag 1 – ursprünglich als Monotherapie, seit November 2006 kombiniert mit Ifosfamid 1,5 g/m² Tag 3– 5, über 6 Zyklen – eine sofortige adjuvante Schädelbestrahlung mit 45 Gy (in 30 Fraktionen à 1,5 Gy) mit einer Schädelbestrahlung im Rezidiv verglichen (G-PCNSL-SG1-Studie). Eine weitere prospektive Studie unter Leitung der Medizinischen Klinik I der Universität Freiburg kombinierte für 30 Patienten bis zum 65. Lebensjahr eine sequenzielle Chemotherapie mit Methotrexat, 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 zeigten alle eine komplette Remission, die 5-Jahres-Überlebensfraktion betrug für die intent-to-treat Patienten 69%. (Illerhaus et al. 2006) In einer Nachfolgestudie („ Freiburger Protokoll“) erfolgt eine im Vergleich zur vorausgegangenen Studie eskalierte Chemotherapie; die anschließende Ganzhirnbestrahlung wird ausschließlich im Falle eines ungenügenden Ansprechens auf die Chemotherapie durchgeführt.

Praktisches Vorgehen (siehe Behandlungspfad)

Bei klinischem und radiologischem Verdacht auf ein PZNSL ist das Vorgehen weitgehend standardisiert:

- Vermeiden einer Steroidgabe, sofern möglich
- Diagnosesicherung durch stereotaktische Biopsie, nur in Ausnahmefällen durch Liquorzytologie oder Vitrektomie/Glaskörperaspiration (s. o.)

- Augenärztliche Untersuchung inklusive Spaltlampenuntersuchung
- Liquoruntersuchung
- HIV-Test
- Danach, wenn erforderlich, Steroidgabe
- Ausschluss eines systemischen Lymphoms mit ZNS-Beteiligung mit Hilfe von CT des Thorax und Abdomens sowie einer Knochenmarkpunktion (s. o.) (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 in Deutschland der Einschluss von Patienten in eine der unten angeführten Therapiestudien empfohlen.
- Können oder wollen Patienten nicht in Studien eingeschlossen werden, ist der Einschluss von systemisch appliziertem Methotrexat (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 (**B**) (↑).

Besondere Behandlungssituationen

HIV-Infektion

Eine verbindliche Therapieempfehlung kann nicht gegeben werden. 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 (HAART) empfohlen (DNAA 2002) (**B**) (↑). Bei HIV-positiven Patienten ohne opportunistische Infektion, in gutem klinischem Zustand und mit einer CD 4-Zellzahl von > 200/mm³ ist eine Hochdosis-Methotrexattherapie zu erwägen. Nur einzelne Patienten profitieren von dieser Therapie. Bei Schwerstkranken ist die Beschränkung auf rein palliative Maßnahmen vertretbar.

PZNSL bei über 75-Jährigen

Mit Ausnahme der G-PCNSL-SG1-Studie ist ein Lebensalter über 75 Jahre ein Ausschlusskriterium für die deutschen Therapiestudien. Eine Strahlentherapie ist möglich, wird in der Regel jedoch nur wenige Monate überlebt und führt möglicherweise bei langem Überleben in dieser Patientengruppe zu relevanter Neurotoxizität. Bei normaler Nierenfunktion ist eine Therapie mit Hochdosis-Methotrexat (in einer Einzeldosis von mindestens 1,5 g/m² KOF über 6 Zyklen alle 2 Wochen) gut durchführbar (Jahnke et al. 2005a). Andere Chemotherapieprotokolle (z. B. Procarbazin, CCNU und Vincristin) oder Temozolomid allein können im Einzelfall versucht werden. Allgemeingültige Therapieempfehlungen können nicht gegeben werden.

Okulärer Befall

Bei Vorliegen einer gleichzeitigen zerebralen und intraokulären Erkrankung wird eine auf Hochdosis-Methotrexat basierende 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 Schlemm'schem Kanal wird nach Applikation von 30 Gy die Ausblockung der vorderen Augenkammer empfohlen. Bei einem isolierten okulären Befall kann eine lokale Therapie wie okuläre Bestrahlung oder intraokuläre Chemotherapie mit Methotrexat erwogen werden.

Therapie im Rezidiv

Eine verbindliche Empfehlung zur Rezidivtherapie ist nicht möglich. Sicher ist, dass 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). Bei ausschließlich chemotherapierten Patienten ist in der Rezidivsituation eine Ganzhirnbestrahlung mit z. B. $24 \times 1,5$ 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. 2004). Remissionsraten von 25– 50% wurden mit einer Temozolomid-Monotherapie (Reni et al. 2007), mit Temozolomid in Kombination mit dem humanisierten Anti-CD 20-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 Primärtumorkomplexlokalisation 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 nach Expertenkonsens 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).

Aktuelle Therapiestudien in Deutschland

- Phase-IV-Studie zum Stellenwert der Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie primärer

ZNS-Lymphome mit Hochdosis-Methotrexat (German PCNSL Study Group I Studie). Kontakt: agnieszka.korfel@charite.de

- Multizentrische Phase-II-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit und Toxizität einer alleinigen Polychemotherapie bei immunkompetenten Patienten mit primärem ZNS Lymphom (Bonner Protokoll). Kontakt: hendrik.pels@kk-bochum.de, Ingo.Schmidt-Wolf@ukb.uni-bonn.de
- Multizentrische Phase-II-Studie: Therapie für Patienten mit primärem Non-Hodgkin Lymphom des ZNS – Sequenzielle Hochdosis-Chemotherapie mit autologer peripherer Blutstammzelltransplantation (Freiburger Protokoll). Kontakt: Gerald.Illerhaus@uniklinik-freiburg.de

Besonderheiten für die Schweiz und Österreich

In den meisten österreichischen Zentren wird zur Strahlentherapie eines PZNSL einer Ganzhirnbestrahlung mit Einzeldosen von 1,8– 2 Gy in einer Gesamtdosis von 40 Gy gegenüber 30 Gy in 10 Fraktionen (zur Verringerung der Neurotoxizität) der Vorzug gegeben.

Expertengruppe

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

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

Prof. Dr. U. Herrlinger, Neurologische Universitätsklinik Bonn

Dr. G. Illerhaus, Hämatologie Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg

PD Dr. Agnieszka Korfel, Hämatologie, Onkologie und Transfusionsmedizin, Charité Berlin, CBF

Prof. Dr. R. Kortmann, Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Leipzig

PD Dr. H. Pels, Neurologische Universitätsklinik Bochum-Langendreer

Prof. Dr. Gabriele Schackert, Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Dresden

Prof. Dr. med. I. G. H. Schmidt-Wolf, Medizinische Universitätsklinik I Bonn

Prof. Dr. E. Thiel, Hämatologie, Onkologie und Transfusionsmedizin, Charité Berlin, CBF

Prof. Dr. Monika Warmuth-Metz, Institut für Neuroradiologie, Universitätsklinik Würzburg

Prof. Dr. med. M. Weller, Neurologische Universitätsklinik Tübingen

Österreich: *Prof. Dr. Günther Stockhammer, Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck*

Schweiz: *Prof. Dr. Ulrich Roelcke, Neurologische Klinik, Kantonsspital Aarau*

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

Es handelt sich um eine gemeinsame 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.

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.
- Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:859– 863.
- 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, Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002;58:1513– 1520.
- Fischer L, Thiel E, Klasen HA et al. Response of relapsed or refractory primary CNS lymphoma (PCNSL) to topotecan. *Neurology* 2004;62:1885– 1887.
- 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.
- 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.
- Pels H, Schlegel U. Primary central nervous system lymphoma. *Curr Treatment Opt Neurol* 2006;8:346– 357.
- 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.

Soussain C, Hoang-Xuan K, Levy V. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. Bull Cancer 2004;91:189– 192.

Archiv - alte Auflage