CNS-lymfom

– diagnostik, behandling, rehabilitering

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
6. februar 2020 (DMCG)
Administrativ godkendelse
18. september 2020 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 6. februar 2022

INDEKSERING
DLG, CNS, diagnostik, behandling, rehabilitering.

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) ... 3
Diagnostik ... 3
Prognostisk index ... 4
Udredning og stadieinddeling ... 4
Primær behandling af yngre patienter (<65 år) ... 4
Relaps behandling af yngre patienter (< 65 år) ... 5
Primær behandling af ældre patienter (> 65 år) ... 5
Replas behandling af ældre patienter (>65 år) ... 6
Radioterapi ... 6
HIV-associerede CNS lymfomer ... 7
Post transplantations CNS lymfomer ... 7
Respons kriterier ... 7
Responsevaluering ... 8
Efterkontrol ... 8
Rehabilitering ... 8
2. Introduktion ... 9
3. Grundlag ... 11
Diagnostik ... 11
Prognostisk index ... 19
Udredning og stadieinddeling ... 20
Primær behandling af yngre patienter (<65 år) ... 22
Relaps behandling af yngre patienter (< 65 år) ... 27
Primær behandling af ældre patienter (> 65 år) ... 29
Replas behandling af ældre patienter (>65 år) ... 33
Radioterapi ... 34
Primære intraokulære lymfomer ... 36
HIV-associerede CNS lymfomer ... 37
Post transplantations CNS lymfomer ... 38
Respons kriterier ... 39
Responsevaluering ... 41

Efterkontrol 41
Rehabilitering 42
4. Referencer 43
5. Metode 54
6. Monitorering 55
7. Bilag 56
8. Om denne kliniske retningslinje 57

1. Anbefalinger (Quick guide)

Diagnostik

1. **Der udføres en stereotaktisk biopsi ved klinisk og neuroradiologisk mistanke om CNS-lymfom, hvor anden non-kirurgisk diagnostik ikke har medført en diagnose. (C).**

2. **Det anbefales ikke at forsøge at fjerne dele af eller hele CNS lymfomet i hjernens hinder eller væv. (C)**

3. **Det anbefales at pausere igangværende steroid behandling 10-14 dage før den kirurgiske procedure, hvis det skønnes klinisk forsvarligt. (C)**

4. **Det anbefales tidligst at foretage en neuronavigations MR-scanning (3D sekvens) af hjernen 24 timer før den kirurgiske procedure. (D)**

5. **Det anbefales at udføre en MR-scanning af cerebrum med en T2-, DWI- og FLAIR-sekvens samt T1 sekvens før og efter iv. kontrast. (C)**

6. **MR-scanning af hele neuroaksen anbefales hos patienter, som har spinale symptomer. (C)**

7. **Beskrivelsen af MR-scanningen af hjernen skal indeholde angivelse af den anatomiske lokalisation af de enkelte læsioner og deres relation til omkringliggende strukturer, størrelsen af de enkelte læsioner angivet i største mål i 2 på hinanden vinkelrette planer, evt. involvering af meninges eller ekstrakranielle strukturer og angivelse af hvorvidt følgende lokalisationer er involveret eller ej: Corpus callosum, periventrikulære områder, basal ganglier, hjernestammen, cerebellum. (C)**

8. **Flowcytometri kan udføres på spinalvæske, corpus vitreum, blod eller knoglemarv. Flowcytometri er et brugbart supplement til cytologisk undersøgelse og bidrager med information vedrørende immunfænotype af lymfocytterne (37).**

9. **Ligeledes undersøges corpus vitreum for lymfomceller morfologisk og med B-/T-markører på HE-snit af cytospin ved mistanke om PIOL, ligesom der foretages flowcytometri, hvis der foreligger sufficient materiale.**

Prognostisk index

10. **Det internationale prognostiske index (IPI) er ikke anvendeligt for PCNSL eftersom PCNSL pr definition er stadium 1 og da antallet af extranodale lokalisationer ikke kan være > 1.**

11. **Af de prognostiske indices for PCNSL, som findes i bilag (1) er IELSG score den hyppigst anvendte og som derfor anbefales.**

Udredning og stadieinddeling

12. **Der optages vanlig anamnese, hvor der lægges vægt på cerebrale/spinale symptomer og øjensymtomer. ECOG performance og MMSE test registreres under objektiv undersøgelse som tillige bør indeholde neurologisk status. (se tabel 1) (B)**

13. **Lumbalpunktur bør udføres hos alle patienter forudsat at der ikke er tegn på forøget intrakranielt tryk. Spinalvæsken sendes til biokemisk US (celletælling, glukose og protein) samt cytologi, flowcytometri og D+R. (se tabel 1)**

14. **Alle patienter skal undersøges ophtalmologisk med henblik på okulært lymfom, uanset om der er øjensymptomer eller ej. Undersøgelsesmetoden kan være en spaltelampe undersøgelse eller den undersøgelsesmetode, som ophtalmologisk speciallæge til enhver tid finder bedst egnet til formålet. (se tabel 1)**

15. **PET-CT (thorax, abdomen, bækken). MR-scanning af cerebrum og evt. neuroaksen. Ultralyd scanning af testis (mænd>60 år) Det er af hensyn til den senere responsevaluering og af hensyn til eventuelle kirurgiske komplikationer væsentligt, at en MR-scanning af cerebrum udføres både før og efter den diagnostiske biopsi. (se tabel 1) (C)**

16. **Iodholdig CT kontrast bør om muligt ikke være givet mindre end to døgn før opstarten af HD-MTX pga. kasuistisk beskrevet svær nefrotoxicitet. (se tabel 1)**

17. **Da erkendelse af lymfom udenfor CNS har behandlingsmæssige konsekvenser, anbefales rutinemæssigt knoglemarvsundersøgelse hos patienter med PCNSL (C).**

Primær behandling af yngre patienter (<65 år)

18. **Primær behandling af yngre patienter (<65 år) med PCNLS følge tabel 9.1**

19. **Primær behandling for yngre patienter uden komorbiditet følge tabel 9.2 (MATRIX + ASCT konsolidering) (A eller B)**

20. **Primær behandling for yngre (< 60 år) patienter med komorbiditet følge tabel 9.3 (MATRIX + HD-ARA-C konsolidering eller Temozolomid konsolidering eller De-VIC konsolidering)**

21. **Primær behandling for yngre (>60 år) patienter med komorbiditet følge tabel 9.4 (R-MPV + Temozolomid konsolidering)**

22. **Primær behandling for yngre patienter med svær komorbiditet, som ikke kan behandles med HD-MTX, behandles med enten helhjernebestråling (WBRT) eller Temozolomid som skal følge tabel 9.5 (Rituximab-Temozolomid)**

    - **Ved strålebehandling gives 40 Gy i fraktioner à 1,8-2 Gy mod hele hjernen, øjenbaggrunde og medulla oblongata.**
    - **Rituximab-Temozolomid behandling skal følge tabel 9.5.**

Relaps behandling af yngre patienter (< 65 år)

23. **Valget af relaps behandling afhænger af patientens tilstand herunder komorbiditet, tidligere behandling og responsvarigheden efter 1. linje behandling (B)**

    - **Hvis responsvarigheden har været > 2år kan 1. linje behandling gentages .**
    - **Ved responsvarighed på < 2 år anbefales ifosfamid- etoposid- carboplatin i kombination med Rituximab (R-ICE) evt. kombineret med dexametazon f.eks. følgende (se tabel 10.1).**
    - **Ved betydelig komorbiditet, hvor intensiv kemoterapi ikke kommer på tale, kan strålebehandling eller peroral behandling med temozolomid kombineret med Rituximab følge tabel 10.2 (Rituximab-Temozolomid) og 10.3 (strålebehandling).**

Primær behandling af ældre patienter (> 65 år)

24. **Patienter, som kan behandles med HD-MTX (induktion) følge tabel 11.1 (B)**

25. **Konsolidering: afhænger af remissionsstatus efter afsluttet induktionsbehandling og patientens tilstand herunder komorbiditet (se tabel 11.2) (B)**

26. **Induktion: Ældre patienter, som ikke kan behandles med HD-MTX behandles som yngre patienter, der ikke kan behandles med HD-MTX11.3. (B)**

Replas behandling af ældre patienter (>65 år)

27. **Patienter i god almentilstand, som tidligere er blevet bragt i CR og har været i remission i > 1 år kan overvejes behandletmed HD-MTX evt. i kombination med andre cytostatika, som ikke tidligere har været anvendt.**

28. **I tilfælde af relaps efter eksempelvis R-MPV kan forsøges R-MTX-Temozolomid (C).**

29. **For øvrige må WBRT (C) overvejes.**

Radioterapi

30. **Patienter, der ikke kan tåle kemoterapi, behandles med strålebehandling i henhold til ILROG retningslinjer (105) til 40 Gy i fraktioner à 1,8-2 Gy mod hele hjernen, øjenbaggrunde og medulla oblongata.**

31. **Strålebehandling af hele hjernen, øjenbaggrunde og medulla oblongata kan anvendes som konsoliderende behandling efter systemisk behandling, til dosis 24-36 Gy i fraktioner à 1,8 – 2 Gy.**

32. **Strålebehandling af hele hjernen, øjenbaggrunde og medulla oblongata kan anvendes som pallierende behandling i doseringen 3 Gy x 10 eller 5 Gy x 4.**

33. **Primært intraokulært lymfom (PIOL) (uden involvering af andre dele af CNS) er en sjælden sygdom. En del af disse patienter ser ikke ud til at recidivere i hjernen efter primær behandling mod øjnene alene (107). Radioterapi mod begge øjne kan anvendes som primær behandling til patienter, som ikke kan modtage systemisk kemoterapi, den anbefalede dosis er 36 Gy.**

34. **Detaljer omkring strålebehandling er beskrevet i retningslinjerne for strålebehandling af ekstranodale lymfomer udarbejdet af International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) (105).**

35. **Patienter med PIOL, som er egnet til behandling med HD-MTX baseret kemoterapi behandles efter samme retningslinjer som patienter med PCNSL (A)**

36. **Patienter, som ikke kan modtage systemisk behandling kan behandles med en af følgende modaliteter:**

    - **Strålebehandling: Stråledosis: 36 Gy i fraktioner à 1,8-2 Gy (B)**
    - **Intravitreal behandling med MTX. Der skal anvendes MTX til intrathekal brug i doseringen 400 mikrogram/0,1 ml (B)**

- **Rituximab i doseringen 1 mg/0,1ml (B).**

HIV-associerede CNS lymfomer

37. **Patienter mistænkt for HIV associeret CNS lymfom bør udredes i henhold til retningslinjerne for primære CNS lymfomer. Det er væsentligt tillige at udelukke cerebral toxoplasmose. Spinalvæsken bør undersøges for EBV DNA.**

38. **Behandlingen bør omfatte HAART (B) samt HD-MTX baseret kemoterapi evt i kombination med Rituximab (C) og bør tilrettelægges i tæt samarbejde med infektionsmedicinske eksperter.**

39. **I palliativt øjemed anbefales helhjernebestråling (B).**

Post transplantations CNS lymfomer

40. **Diagnostik og udredning bør følge retningslinjerne for PCNSL. Behandlingen kræver en multidiciplinær tilgang og bør tilrettelægges i samarbejde med den transplanterende afdeling og infektionsmedicinske specialister. (C)**

41. **Den immunosuppressive behandling bør reduceres i det omfang det er muligt. (C)**

42. **Rituximab kan forsøges hos patienter som har et CD20+ lymfom. (C)**

43. **Kemoterapi bør overvejes hos patienter med tilstrækkelig god organfunktion. Med hensyn til radioterapi og mulige kemoterapi regimer henvises til retningslinjerne for PCNSL. (C)**

Respons kriterier

44. **Komplet remisson følger tabel 18.1 (C)**

45. **Ubekræftet CR (CRu) følger tabel 18.2 (C)**

46. **Partielt respons (PR) følger tabel 18.3 (C)**

47. **Progressiv sygdom (PD) følger tabel 18.4 (C)**

Responsevaluering

Responsevaluering under og efter behandling

48. **Behandlingseffekt evalueres efter to serier kemoterapi med fornyet MR skanning af involverede områder samt gentagen lumbalpunktur/øjenlægeundersøgelse ved primær leptomeningeal/øjen involvering.**

49. **Ved CR udføres ikke yderligere rutine billeddiagnostik før afsluttet primærbehandling med mindre der er kliniske tegn på progression.**

50. **Ved mindre udtalt behandlingsrespons justeres behandlingsplanen og yderligere MR skanninger foretages efter individuelt skøn (C)**

Responsevaluering efter afsluttet behandling

51. **Udføres ca. en måned efter afsluttet behandling og inkluderer fornyet MR skanning af involverede strukturer samt lumbalpunktur/øjenlægeundersøgelse ved primær leptomeningeal/øjen involvering. (C)**

52. **Hos patienter, hvor der er tvivl om graden af remission tilrådes fornyet MR indenfor 6-8 uger (C)**

Efterkontrol

53. **De første to år efter behandling tilbydes patienterne kontrol hver 3. mdr. med rutine blodprøver, anamnese og klinisk undersøgelse (inklusiv neurologi og MMSE).**

54. **Efter to år tilbydes halvårlige kontroller i 3 år.**

55. **Efter 5 år kan patienterne afsluttes til egen læge (C).**

56. **Rutine MR skanninger hos asymptomatiske patienter finder sjældent tilbagefald og anbefales derfor ikke (145) (D).**

Rehabilitering

57. **En funktionsbeskrivelse som grundlag for en genoptræningsplan udfærdiges i samarbejde med ergoterapeuter og fysioterapeuter. (D)**

58. **Ved behov for specialiseret neurorehabilitering udføres derudover neurologisk/neuropsykologisk vurdering. (D)**

2. Introduktion

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Definition

Primære CNS lymfomer er en gruppe lymfomer, som er begrænset til centralnervesystemet (hjernen, leptomeninges, medulla spinalis, intraokulært) hos ikke-immunsvækkede patienter.

CNS lymfomer ses også hos patienter, som har systemisk lymfom og hos patienter som er immunsvækkede, først og fremmest associeret med HIV eller organtransplantation.

Denne retningslinje omhandler udredning, behandling og efterkontrol af patienter med primært CNS lymfom inklusive undergruppen intraokulært okulært lymfom samt HIV-associeret CNS lymfom og transplantationsrelateret CNS lymfom, men ikke CNS involvering af et systemisk lymfom.

Epidemiologi og klinisk præsentation

Primære CNS-lymfomer er sjældne og udgør 1,5 % af alle non-Hodgkin lymfomer og 4 % af alle primære hjernetumorer (1, 2). Populationsbaserede undersøgelser har vist, at incidensen er stigende. Fra 1989 til 2003 er incidensen i Norge uafhængig af alder steget fra 0,89 til 1,82 tilfælde per million indbyggere (PMI) (3). Registeroplysninger i perioden fra 1973-2008 fra Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) har vist, at incidensen for aldersgruppen over 65 år er steget fra 5 til 18 tilfælde PMI (4, 5). Senest viste data i perioden 2000-2010 fra LYFO databasen, at incidensen i Danmark er steget fra 1,6 til 6,2 tilfælde PMI. Denne stigning tilskrives overvejende incidensstigningen blandt mænd over 70 år, som steg fra 4,3 til 30,3 tilfælde PMI (6). Den stigende incidens er relativt større end tilfældet er for andre NHL og andre primære hjernetumorer, hvilket gør, at tendensen ikke kan forklares ved øgede diagnostiske tiltag alene tydende på, at der er tale om en reel stigning (3, 6,7). Medianalderen på diagnosetidspunktet er 62-68 år. Der er en lille overrepræsentation af mænd, ca. 55 %. ECOG-performancestatus er 0-1 hos ca. halvdelen af patienterne (1, 3, 4, 6, 7).

Incidensen af HIV-associerede CNS-lymfomer har siden introduktionen af HAART i midten af 1990'erne været faldende. Fra perioden 1993-1998 og 1999-2003 blev der i Norge registreret hhv. 13 og 4 nye tilfælde af HIV-associeret lymfom udelukkende lokaliseret til CNS (8). I LYFO-databasen er der i perioden 2000-2010 registreret 3 tilfælde af HIV-associerede CNS-lymfomer.

Incidensen af PTLD (Posttransplant Lymphoproliferative Disease) associerede CNS-lymfomer er ikke kendt. I LYFO-databasen er der i perioden 2000-2010 registreret 4 tilfælde.

De kliniske symptomer er betinget af tumors lokalisation. Hyppigst er sygdommen lokaliseret til cerebrum (38 - 77 %). Der kan samtidig være involvering af thalamus og basalganglierne (18 -28 %), intraokulært (5 - 20 %), corpus callosum (14 %), meninges (10 -16 %) og cerebellum (6 - 9 %). Tumor er sjældent lokaliseret til medulla (1 %), og isoleret sygdom til kranie- eller spinalnerver forekommer hos under 1 %.(9, 10). Afhængig af

patoanatomien er fokale neurologiske symptomer og personlighedsændringer tilstede hos henholdsvis hos 50 -70 % og 40 - 68 % af patienterne på diagnosetidspunktet. Hovedpine, konfusion og opkastninger kan være symptomer på forhøjet intrakranielt tryk og ses hos 33 %. Epileptiske kramper er debutsymptom hos 14 (1, 3,10). Ved involvering af synsbarken kan der være skyggesyn. Intraokulær sygdom viser sig ved nedsat visuel skarphed og flydende pletter i synsfeltet (11). Ved leptomeningeal involvering kan der forekomme ataksi, kranienerve- og ekstremitetspareser (12). Sygdom i medulla spinalis kan manifestere sig som tværsnitssyndrom (13).

Patientgruppe

Voksne patienter med primært CNS lymfom, intraokulært okulært lymfom, HIV-associeret CNS lymfom og transplantationsrelateret CNS lymfom.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Diagnostik

1. **Der udføres en stereotaktisk biopsi ved klinisk og neuroradiologisk mistanke om CNS-lymfom, hvor anden non-kirurgisk diagnostik ikke har medført en diagnose. (C).**

2. **Det anbefales ikke at forsøge at fjerne dele af eller hele CNS lymfomet i hjernens hinder eller væv. (C)**

3. **Det anbefales at pausere igangværende steroid behandling 10-14 dage før den kirurgiske procedure, hvis det skønnes klinisk forsvarligt. (C)**

4. **Det anbefales tidligst at foretage en neuronavigations MR-scanning (3D sekvens) af hjernen 24 timer før den kirurgiske procedure. (D)**

5. **Det anbefales at udføre en MR-scanning af cerebrum med en T2-, DWI- og FLAIR-sekvens samt T1 sekvens før og efter iv. kontrast. (C)**

6. **MR-scanning af hele neuroaksen anbefales hos patienter, som har spinale symptomer. (C)**

7. **Beskrivelsen af MR-scanningen af hjernen skal indeholde angivelse af den anatomiske lokalisation af de enkelte læsioner og deres relation til omkringliggende strukturer, størrelsen af de enkelte læsioner angivet i største mål i 2 på hinanden vinkelrette planer, evt. involvering af meninges eller ekstrakranielle strukturer og angivelse af hvorvidt følgende lokalisationer er involveret eller ej: Corpus callosum, periventrikulære områder, basal ganglier, hjernestammen, cerebellum. (C)**

8. **Flowcytometri kan udføres på spinalvæske, corpus vitreum, blod eller knoglemarv. Flowcytometri er et brugbart supplement til cytologisk undersøgelse og bidrager med information vedrørende immunfænotype af lymfocytterne (37).**

9. **Ligeledes undersøges corpus vitreum for lymfomceller morfologisk og med B-/T-markører på HE-snit af cytospin ved mistanke om PIOL, ligesom der foretages flowcytometri, hvis der foreligger sufficient materiale.**

Litteratur og evidensgennemgang

Billeddiagnostik

CT scanning af cerebrum er en let tilgængelig, hurtig og billig billeddiagnostisk metode, men anvendes sjældent til elektiv udredning af patienter, mistænkt for rumopfyldende intrakraniel proces. CT er dog velegnet i udredningen af en akut klinisk problemstilling f.eks. mistanke om blødning, forhøjet intrakranielt tryk eller akut komplikation til allerede kendt CNS lymfom. På CT ses PCNSL ofte som en karakteristisk hyperdens læsion også før iv kontrast pga. den store celletæthed i tumor. Det er vigtigt, at radiologen ved fund af karakteristisk intracerebral proces, rejser mistanke om cerebralt lymfom, så patienten ikke primært bliver sat i steroidbehandling før videre udredning med MR.

MR-scanning er den billeddiagnostiske metode, der giver den mest nøjagtige beskrivelse af tumors lokalisation, udbredelse og opbygning. MR-scanning er langt mere sensitiv end CT især ved mindre læsioner eller ved patologi i hjernestammen og fossa posterior.

MR scannings protokollen skal altid indeholde T2-, DWI- og FLAIR-sekvens samt T1 sekvens før og efter iv. kontrast. Der bør foreligge en 3D sekvens, der kan anvendes til neuronavigation ved et evt. efterfølgende stereotaktisk kirurgisk indgreb.

PCNSL har et karakteristisk radiologisk udseende pga. tumors hypercellularitet og en brudt blod-hjerne barriere. Tumor er hyppigst hyperintens på T2, let hypointens på T1 og med homogen evt. strøgformet perivaskulær kontrast-opladning. Kontrast opladning er beskrevet i mere end 90 % af ubehandlede lymfomer (14,15). Den kontrastopladende tumor er ofte omgivet af et moderat stort vasogent ødem i den omkringliggende hvide substans (88 %) (15).

DWI sekvensen vil give yderligere information især til den primære differentialdiagnostik, idet PCNSL pga. hypercellularitet med højt kerne/cytoplasma ratio ofte har nedsat vand selvdiffusion med højt signal på DWI- og lavt signal på ADC-sekvensen.

SWI – susceptibility weighted imaging – giver mulighed for at karakterisere små blødninger og karstrukturer I en given proces. PCNSL er kendetegnet ved et lavt indhold af både kar og blødninger sammenholdt med fx maligne gliomer og dette kan anvendes vejledende i differentialdiagnostisk øjemed (16)

Også MR perfusions undersøgelser kan anvendes til at karakterisere PCNSL, hvor lymfom generelt har lavere rCBV end malignt gliom. (17)

Den kontrastopladende tumor er ofte omgivet af et moderat stort vasogent ødem i den omkringliggende hvide substans (88 %) (15).

Blødning, forkalkning og nekrose ses sjældent i modsætning til hvad tilfældet er for gliomer. Nekrose ses dog i op til 5 % af læsionerne (15).

PCNSL er på diagnose tidspunktet multifokalt hos 37-52 % af patienterne (14,15). Det typiske CNS lymfom er beliggende supratentorielt i de cerebrale hemisfærer. Ca. 60 % er beliggende periventrikulært ofte involverende corpus callosum (18). Thalamus og basalganglier er også hyppigt involverede. I flere studier er der påvist en læsion i væggen af ventrikelsystemet hos op til 98 % af patienterne.

PCNSL ses sjældent i spinalkanalen (1 %). Det anbefales derfor, at der kun foretages MR af spinalkanalen, hvis der er kliniske symptomer herfra (18, 19).

Leptomeningeal involvering er beskrevet hos op til 40 % af patienterne, men kan ikke altid visualiseres på MR og må evt. verificeres på spinalvæske undersøgelser.

Den radiologiske beskrivelse skal indeholde en nøjagtig beskrivelse af de patologiske forandringer med angivelse af anatomisk lokalisation af de enkelte læsioner og deres relation til de omkringliggende strukturer.

Størrelse med største mål i 2 på hinanden vinkelrette planer skal angives for hver læsion. Involvering af meninges eller ekstrakranielle strukturer skal fremgå.
En nøjagtig angivelse af samtlige læsioners anatomiske lokalisation er vigtig, idet dette indgår i den prognostiske IELSG score (Corpus callosum, periventrikulære områder, basal ganglier, hjernestammen, cerebellum) (10).
Differentialdiagnoserne til PCNSL er hovedsageligt høj maligne gliomer, metastaser, demyeliniserende inflammatoriske lidelser og infektioner (toxoplasmose, svampeinfektioner).
På trods af et karakteristisk radiologisk billede ved PCNSL skal diagnosen altid bekræftes ved en stereotaktisk biopsi.

Neurokirurgi

De neurologiske symptomer hos patienter med CNS-lymfom adskiller sig ikke fra symptomerne hos andre patienter med hjernetumorer. Fraset patienter med kendt systemisk lymfom, bliver de fleste patienter, som henvises til neurokirurgisk vurdering og efterfølgende operation, visiteret via pakkeforløb for kræft i hjernen (20). Symptomatologien er afhængig af lokalisationen og udbredelsen af tumoren i hjernen og evt. påvirkning af liquor dynamikken (hydrocephalus og tegn på forhøjet intrakraniel tryk).
Neuroradiologisk er CNS-lymfom en diagnostisk udfordring, da hverken CT- eller MR-scanning er diagnostisk. Som anført under afsnittet billeddiagnostik er CNS-lymfomer karakteriseret ved at være homogent kontrast opladende og omgivet af peritumoralt ødem.
Diagnosen CNS-lymfom stilles oftest efter en neurokirurgisk procedure, hvor man har udført en stereotaktisk biopsi eller delvis/komplet resektion af en tumorproces i hjernens hinder eller væv. I tilfælde hvor man udfører resektion sendes tumorvæv peroperativt til frysesnits undersøgelse. Såfremt neuropatologen melder, at der er mistanke om et CNS-lymfom, bør man overveje at afbryde operationen.
Anbefalingen om at afbryde operationen ved mistanke om et CNS lymfom baseres på følgende overvejelser:

1. Den hæmatologiske behandling anses for mere betydende for patienters overlevelse end kirurgisk radikalitet (21-23). Det store tyske fase 3 PCNSL studie (G-PCNSL-SG1) har dog anfægtet paradigmet om kun at foretage stereotaktisk biopsi på patienter med PCNSL, som kan opereres radikalt (24). I en retrospektiv sekundær analyse var den mediane overlevelse signifikant længere hos patienter, som fik foretaget subtotal (31 måneder) eller makrototal tumorresektion (32 måneder), mens den mediane overlevelse hos patienter diagnosticeret på basis af en stereotaktisk biopsi var 18 måneder. En mulig forklaring kan være, at patienter med en solitær proces, hvor makrototal fjernelse var mulig, har en bedre prognose end patienter med større tumorbyrde, f.eks. anses tumorheterogeniteten større i dybt placerede PCNSL (25).
2. På operationstidspunktet er diagnosen ikke kendt og det frarådes grundet pkt. 1 at patienter, som på en vævsbiopsi har fået diagnosen PCNSL, reopereres grundet potentielt forsinket hæmatologisk behandling (21).
3. Hos patienter med alvorlig komorbiditet kan en alvorlig postoperativ neurologisk forværring betyde, at en hæmatologisk behandling ikke kan gennemføres, f.eks. kan sårhelingsproblemer efter en stor kraniotomi forsinke den hæmatologiske behandling (21,26,27).
4. PCNSL er ikke lokaliseret hjernesygdom, men en helhjernesygdom også hos patienter med en primær solitær proces (22).

Bemærkninger og overvejelser vedr. kirurgi:

Inden man stiller operationsindikationen og tilbyder en patient med en hjernetumor operation, er der en række faktorer, som skal være belyst og afklaret i samråd med patienten og de pårørende (28):

- Komorbiditet: Patienter med hjernetumorer er ofte præget af komorbiditet i varierende grad og omfang. Inden man beslutter sig for at tilbyde patienten operation, er det vigtigt at foretage en risikostratificering og vurdere om operationen i lokal eller generel anæstesi med de risici dette indebærer, står mål med patientens forventede effekt af efterbehandling og den forventede restlevetid.

- Tromboemboliske komplikationer: En del patienter har et ændret koagulationssystem med risiko for tromboemboli (særlig for VTE), mens en del af de øvrige patienter indtager en eller anden form for tromboseprofylakse (28). Fælles for disse patienter er, at man præoperativt skal erkende den øgede trombose risiko og/eller blødningsrisiko og så vidt det er muligt optimere koagulationssystemet og finde et alternativ til den igangværende tromboseprofylakse, såfremt den ikke kan pauseres i den tid det tager for at neutralisere virkningen på koagulationssystemet. Detaljer om de forskellige regimer/præparater falder udenfor denne retningslinjes mål og håndteres på individuel basis mellem neurokirurg og relevante samarbejdspartnere efter gældende retningslinjer. Yderligere information kan findes i Retningslinjer for Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling (PRAB-rapporten):

http://www.dsth.dk/pdf/Rapporter_retningslinjer/02_PRAB.pdf
Desuden kan vejledning til dosering af innohep Bridging findes i følgende app:
http://dsth.dk/bridging

Mange patienter bliver, så snart de får konstateret en hjernetumor, sat i behandling med et binyrebarkhormon (28). Binyrebarkhormon er lymfocytotoksisk og kan formindske CNS-lymfomer i en grad, så at de på operationstidspunktet er billeddiagnostisk regredieret evt. forsvundet og er i øvrigt forbundet med risiko for et inkonklusivt histologisk svar. I et amerikansk studie fra Mayo klinikken blev risikoen for binyrebarkhormon induceret regression af CNS lymfomer dog vurderet som minimal (29). Desuagtet anbefales det, at den behandlende afdeling så tidligt som muligt pauserer eller nedsætter dosis af binyrebarkhormonet til laveste effektive kliniske dosis før en diagnostisk hjernebiopsi. Ved klinisk mistanke om CNS lymfom hos patienter i steroid behandling bør hjernebiopsien foretages stereotaktisk baseret på en MR-scanning af hjernen med kontrast højest 24 timer før operationen, således at biopsien foretages med så stor sikkerhed som muligt. Optimalt, men sjældent praktisk muligt skal patienten gerne være steroidfri i 10-14 dage før biopsi (30).
I tilfælde af negativt histologisk svar og ved fortsat klinisk mistanke om CNS lymfom, bør hjernebiopsien baseres på en ny MR scanning gennemført efter pausering af binyrebarkhormon i 1-3 måneder efter den primære operation (23).

Patologi

Primære centralnervesystem lymfomer (PCNSL) er maligne lymfomer af B-eller T-celle type, som er begrænset til hjernen, rygmarven eller leptomeninges. Primært vitreoretinalt lymfom (PVRL) dækker over PCNSL i de intraokulære dele af øjet, der tilhører CNS, dvs. retina (nethinden), samt corpus vitreum (glaslegemet), idet lymfomet afstøder celler til corpus vitreum når det gennemvokser retina. (31,32) Langt

hovedparten (92-98 %) af de primære CNS lymfomer er B-celle lymfomer, heraf er > 95% højmaligne lymfomer af diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) subtype. Kun få (1-2 %) PCNSL er af T-celle subtype (32,33)

PCNSL & PVRL betragtes som en separat klinisk-patologisk enhed. Ekskluderet fra denne diagnose er:

i. lymfomer med evidens for systemisk sygdom eller sekundære lymfomer (32).
ii. Lymfomer med primært udgangspunkt i kalvariet (knogleassocieret DLBCL), dura eller pachymeninges (typisk marginalzone lymfom) (32,33). Lymfomer i okulære adnexae og uvea er separate enheder med anden patogenese end PVRL (31,34-36).

iii. Intravaskulære B-cellelymfomer (32).
iv. Lymfomer, der opstår i relation til sygdomme eller tilstande hos patienter, der er associeret med immundefekt (f.eks. PTLD, HIV, myastenia gravis, o.a. (32)

Synonymer og terminologi

I praksis anvendes PCNSL synonymt med CNS DLBCL, som er den betegnelse WHO klassifikationen også anvender for primært DLBCL i CNS. Principielt dækker termen alle typer af primære CNS lymfomer som beskrevet ovenfor(32,33). Årsagen hertil er traditionel, idet >95 % af PCNSL er af DLBCL subtype. Tidligere betegnelse for PVRL er primært intraokulært lymfom (PIOL) (31, 34 35).

Lokalisation

Omkring 60 % af PCNSL forekommer supratentorielt inkluderende frontallapper (15 %), temporallapper (8 %), parietallapper (7 %) og occipitallapper (3 %). Basalganglier og periventrikulære regioner (10 %), corpus callosum (5 %), fossa posterior (13 %) forekommer mindre hyppigt. Medulla spinalis er sjældent involveret (1 %). I 60-70% af tilfældene ses en enkelt tumorlæsion, øvrige præsenterer multifokalt. Leptomeninges er primært sæde hos <5 % af patienterne, hvorimod leptomeningeal udsæd ses hos cirka 30 % af patienterne sekundært til en parenkymal læsion (32,33)
20 % af patienterne debuterer med eller har samtidige unilaterale eller bilaterale retinale læsioner. Omvendt disseminerer 80-90 % af PVRL til CNS hos de patienter, der på diagnosetidspunktet udelukkende havde unilaterale/bilaterale intraokulære læsioner. Disseminering til lokalisationer uden for CNS forekommer sjældent (31-34).

Histopatologi

Morfologi

PCNSL er cellerige lymfomer, der morfologisk ses med diffust med et karakteristisk perivaskulært vækstmønster i periferien ofte. Celleinfiltrationen omkring karrene opsplitter karvæggen og radierer herfra ud mod periferien i en krave omkring karret, hvilket både kan demonstreres i retikulin- og HE-farvning. Hjerneparenkymet invaderes enten med kompakte cellulære aggregater med en skarp afgrænset front eller med diffust infiltrerende enkeltceller. Centralt ses hyppigt større områder med geografiske nekroser. Der er varierende forekomst af reaktive, modne T-lymfocytter, der udtrykker CD3 og CD5, og med prædominans af CD4 over CD8 ekspression, samt CD68+ makrofager, der repræsenterer aktiverede mikroglia, skummakrofager samt reaktive GFAP+ astrocytter. Differentialdiagnostisk ses tilfælde med en relativ

monomorf cellepopulation med mellemliggende makrofager, der histologisk kan forveksles med Burkitt lymfom. Endvidere kan prædiagnostisk behandling med corticosteroid føre til tumorsvind i en sådan grad, at diagnosen ikke kan stilles (32,33)
Diagnosen kan ikke stilles på det morfologiske udtryk alene, men afhænger af ekspressionsmønstret ved immunhistokemiske undersøgelser og/eller supplerende molekylærpatologiske undersøgelser. De vigtigste subtyper er beskrevet nedenfor. En udtømmende beskrivelse findes i gældende WHO klassifikation af CNS lymfomer (32,33).

PCNSL af DLBCL subtype
Parallelt til extracerebralt lokaliseret DLBCL, er de hyppigst forekommende lymfocytære celler immunoblaster eller centroblaster, der har runde til ovoide, vesikulære kerner med fint eller groft kromatinmønster, der er lokaliseret centralt eller perifert i henhold til subtypen, samt en til flere eosinofile nucleoli. Den anaplastiske eller T-cellerige/histiocytrige variant af DLBCL er sjælden.
Cytoplasmaet er oftest sparsomt. Immunhistokemisk har primær CNS DLBCL et karakteristisk ekspressionsmønster med ekspression af PAX5+, CD19+, CD20+ , CD22+ og CD79a+, samt varierende, men overvejende høj ekspression af BCL6+ (60-80%), MUM1+ (90%) og MYC. BCL2+ ekspression forekommer hyppigt, men er ikke associeret til t(14;18)(q32;q21) translokation. Cirka 82 % har konkomitant høj BCL2 og høj MYC ekspression. CD10+, som overvejende ses i systemisk DLBCL, ekspression er sjældnere forekommende (<10 %), og tilstedeværelse af denne markør bør lede til udredning for systemisk DLBCL/staging. IgM og IgD, men ikke IgG er udtrykt på celleoverfladen. Plasmacellemarkører (CD38/CD138) er oftest negative. Mitotisk index er oftest høj med Ki-67 >70 % og hyppigt >90 %. Tilstedeværelse af EBV bør føre til eksklusion af underliggende immundefektsygdom (32,33).
PCNSL af småcellet B-celle subtype
Småcellede B-celle lymfomer eller ”lav-maligne”- CNS lymfomer svarer morfologisk og immunhistokemisk til deres systemiske modparter. Det hyppigst forekommende lymfom i denne kategori er det lymfoplasmacytiske lymfom. Diagnosen stilles immunhistokemisk, når CNS DLBCL er udelukket (32,33).

PCNSL af småcellet T-celle subtype
Der henvises til retningslinjer for T-cellelymfomer for generelle betragtninger. PCNSL af T-celle type forekommer oftest hos yngre individer. Typisk drejer sig om et anaplastisk storcellet lymfom (ALCL), der er ALK+, men ALK- er også rapporteret. Differentialdiagnostisk kan molekylærgenetiske undersøgelser være indiceret for at påvise T-celle monoklonalitet og dermed ekskludere T-cellerig B-celle lymfom, samt reaktive forandringer (32,33).

Immunhistokemi og molekylærpatologiske undersøgelser
Der sikres sufficient materiale til frysesnitsdiagnose og diagnostisk undersøgelse med rutine- og immunfarvninger på formalinfikseret paraffinindstøbt væv, samt hvis muligt frisk væv til biobank.
Den patologiske diagnostik af PCNSL baseres på stereotaktiske biopsier af det cerebrale lymfom. Ved mistanke om isoleret PVRL undersøges materiale fra corpus vitreum, samt evt. biopsimateriale fra retina (og evt. tilstødende choroidea), se også under Cytologisk undersøgelse of flowcytometri af spinalvæske og corpus vitreum.

Lymfomdiagnostik i CNS tager udgangspunkt i de anvendte immunfarvninger, der er beskrevet i WHO klassifikationen, parallelt til lymfomer med primært udgangspunkt uden for CNS, da der ikke findes PCNSL-specifikke biomarkører i skrivende stund (32)
På biopsimateriale, efter formalinfiksering, anvendes i praksis et lymfompanel af rutinefarvninger og immunfarvninger:
HE, CD3, CD5, CD10, CD15, CD19, CD20, (PAX5, CD22), CD45, CD68-PGM1, CD79a, BCL2, BCL6, MUM1 og Ki67.

Yderligere analyser kan være nødvendige for sikker klassificering af lymfomet; CD21, CD22, CD23, CD30, CD138, kappa/lambda, ALK1, PAX-5, Cyclin-D1, IgA/G/M, og EBV.
Der findes ingen enkeltstående molekylærpatologisk undersøgelse, der alene kan stille diagnosen PCNSL af B- eller T-celletype. Cell-of-origin formodes at være sene germinal center exit B-celler med genetiske forandringer, der både kan være af aktiverede B-celler (non-GCB) og germinal center (GCB) subtype med persisterende BCL6 aktivitet. Således er de ofte rearrangerede og somatisk muterede med pågående somatisk hypermutation i BCL2, MYC, PIM1, PAX5, RHOH, KLHL12, OSBPL10,SUSD2. Punkt mutationer eller 'single nucleotide variants' (SNVs) forekommer i MYD88 (p. L265P i >50 % af tumorerne), samt i varierende grad PRDM1, CARD11, BLNK, CD79B, CBL og SHIP (32).

Translokationer rammer IgG (38 %) og BCL6 (17-47 %). Genomiske analyser med FISH og SNP arrays har påvist gain af genetisk materiale svarende til 18q21.33-23 (43 %) som inkluderer BCL2 og MALT. Tab af genetisk materiale involverer oftest 6q21 (52 %), 6p21 (37 %), 8q12.1-2 (32%) og 10q23.21. Heterozygote deletioner, homozygot tab eller LOH af den kromosomale region 6p21.32 ses i 73 % (32).
Epigenetisk ses tab af ekspression ved DNA methylering af DAPK (84 %), CDKN2A (75 %), MGMT (52 %) og RFC (30 %) (32).

Differentialdiagnoser ved mikroskopi
Følgende liste er ikke udtømmende og beskrivelse af de enkelte punkter ligger ud over formålet med retningslinjerne, men foreslås som vejledning. Relevante immunhistokemiske markører og specialfarvninger appliceres ift. den individuelle sygehistorie og problematik:

i. Inflammatoriske reaktive infiltrater, f.eks. blødning, tumorer, vasculitis, sarkoidose
ii. Infektioner m . reaktiv inflammation, f.eks. aspergillosis, tuberculosis, toxoplasmosis gondii
iii. neurodegenerative forandringer, f.eks. multipel sklerose, multifokal leukoencephalopati
iv. Tumorer, f.eks. primære neuroepiteliale tumorer, CNS-metastaser fra perifere tumorer (f.eks. karcinomer, melanomer, germ cell tumors o.a.), Langerhans' celle histiocytose
v. Lymfom hos patient med sygdom eller tilstand, der er associeret med immunosuppression (HIV/AIDS, PTLD, lymfoproliferative sygdomme associeret med primære immunforstyrrelser, iatrogene immundefekt-associerede lymfoproliferative forstyrrelser) (32).
vi. Sekundær disseminering af systemisk lymfom til CNS er en klinisk-patologisk diagnose, der ikke kan stilles ved den histopatologiske undersøgelse alene, da morfologi og biomarkører ikke skelner mellem PCNSL og sekundært CNS lymfom

Cytologisk undersøgelse og flowcytometri af spinalvæske og corpus vitreum

Cytologi

I praksis har cytologisk undersøgelse af spinalvæske og corpus vitreum alene begrænset værdi i diagnostikken af PCNSL & PVRL. Biopsi og efterfølgende immunohistokemiske undersøgelser af væv/materiale fra hjerne, retina, choroidea eller glaslegemet er nødvendige for sikker diagnostik og klassifikation hos hovedparten af patienterne (37-40).

I PCNSL er sensitiviteten af cytologisk undersøgelse i 2-32 % af tilfældene i modsætning til 70-95 % af tilfældene med CNS disseminering fra et systemisk malignt lymfom. Cytologisk undersøgelse af spinalvæsken alene er diagnostisk i tilfælde med isoleret leptomeningeal PCNSL. Morfologisk ses forekomst af forstørrede lymfoide celler (>2,5) med irregulært cytoplasma og kerner med kantede nuclei. Differentialdiagnostiske overvejelser mellem neoplasi og inflammation betyder, at cytologi kan være vanskelig at fortolke (33,37,40,41).

Flowcytometri

Flowcytometri kan udføres på spinalvæske, corpus vitreum, blod eller knoglemarv. Flowcytometri er et brugbart supplement til cytologisk undersøgelse og bidrager med information vedrørende immunfænotype af lymfocytterne (37).

Ligeledes undersøges corpus vitreum for lymfomceller morfologisk og med B-/T-markører på HE-snit af cytospin ved mistanke om PIOL, ligesom der foretages flowcytometri, hvis der foreligger sufficient materiale. I nogle tilfælde foreligger hverken histologisk eller cytologisk materiale hos patienter med isoleret PVRL, hvor diagnosen stilles klinisk (40).

80-90 % af PVRL til CNS hos de patienter, der på diagnosetidspunktet udelukkende havde unilaterale/bilaterale intraokulære læsioner. Disseminering til lokalisationer uden for CNS forekommer sjældent (31-34).

Undersøgelse	Indhold
Anamnese og klinisk undersøgelse	Der optages vanlig anamnese, hvor der lægges vægt på cerebrale/spinale symptomer inkl. øjensymtomer. ECOG performance og MMSE test registreres under objektiv undersøgelse som tillige bør indeholde neurologisk status.
Klinisk-kemisk undersøgelser:	Htc, MCV, MCHC, Hb, leukocytter, diff.tælling, trombocytter, retikulocytter, faktor II-VII-X, APTT, ALAT, basisk fosfatase, bilirubin, carbamid, CRP, kreatinin, kalium, natrium, LDH, urat, calcium-ion, s-albumin, IgG, IgA, IgM, TSH, beta-2 mikroglobulin, M-komponent, glukose.
Andre	Erytrocyttype (blodtype), HIV, CMV, EBV-antistoffer, EBV-PCR, hepatitis B (HbsAg, HbcAB), hepatitis C, DAT test, Urin-Glucose, Urin-protein.

Undersøgelse	Indhold
Billeddiagnostik	PET-CT (thorax, abdomen, bækken). MR-scanning af cerebrum og evt. neuroaksen. Ultralyd scanning af testis (mænd≥60 år) Det er af hensyn til den senere responsevaluering og af hensyn til eventuelle kirurgiske komplikationer væsentligt, at en MR-scanning af cerebrum udføres både før og efter den diagnostiske biopsi.
Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi	Morfologi og flowcytometri
Spinalvæske	Lumbalpunktur bør udføres hos alle patienter forudsat at der ikke er tegn på forøget intrakranielt tryk. Spinalvæsken sendes til biokemisk US (celletælling, glukose og protein) samt cytologi, flowcytometri og D+R.
Risikostratificering	Det internationale prognostiske index (IPI) er ikke anvendeligt for PCNSL eftersom PCNSL pr definition er stadium 1 og da antallet af extranodale lokalisationer ikke kan være > 1. Af de prognostiske indices for PCNSL, som findes i bilag, er IELSG score den hyppigst anvendte og som derfor anbefales. IELSG score identificerer 3 prognostiske grupper (IELSG score 0-1, 2-3 og 4-5) afhængig af følgende 5 parametre: alder, ECOG performance, spinalvæske protein, LDH, involvering af corpus callosum, periventrikulære områder, basal ganglier, hjernestammen, cerebellum
Ophtalmologisk undersøgelse	Alle patienter skal undersøges ophtalmologisk med henblik på okulært lymfom uanset om der er øjensymptomer eller ej. Undersøgelsesmetoden kan være en spaltelampe undersøgelse eller den undersøgelsesmetode, som ophtalmologisk speciallæge til enhver tid finder bedst egnet til formålet

Tabel 1: Udredning, stadieindeling og risikostratifikation

Prognostisk index

10. **Det internationale prognostiske index (IPI) er ikke anvendeligt for PCNSL eftersom PCNSL pr definition er stadium 1 og da antallet af extranodale lokalisationer ikke kan være > 1.**

11. **Af de prognostiske indices for PCNSL, som findes i bilag (1) er IELSG score den hyppigst anvendte og som derfor anbefales.**

Litteratur og evidensgennemgang

Det internationale prognostiske index (IPI), som er en af grundstenene i prognosticeringen af storcellet diffust B-celle lymfom, er ikke anvendeligt for PCNSL eftersom PCNSL pr definition er stadium 1 og da antallet af extranodale lokalisationer ikke kan være > 1. Anvendelsen af de prognostiske indices for PCNSL, som findes i bilag 1, har ikke vundet indpas som et instrument i daglig klinisk behandlingsbeslutning og anvendes således kun som stratificeringsredskab i kliniske studier (se tabel 1 – Risikostratifisering).

Udredning og stadieinddeling

12. **Der optages vanlig anamnese, hvor der lægges vægt på cerebrale/spinale symptomer og øjensymtomer. ECOG performance og MMSE test registreres under objektiv undersøgelse som tillige bør indeholde neurologisk status. (se tabel 1) (B)**

13. **Lumbalpunktur bør udføres hos alle patienter forudsat at der ikke er tegn på forøget intrakranielt tryk. Spinalvæsken sendes til biokemisk US (celletælling, glukose og protein) samt cytologi, flowcytometri og D+R. (se tabel 1)**

14. **Alle patienter skal undersøges ophtalmologisk med henblik på okulært lymfom, uanset om der er øjensymptomer eller ej. Undersøgelsesmetoden kan være en spaltelampe undersøgelse eller den undersøgelsesmetode, som ophtalmologisk speciallæge til enhver tid finder bedst egnet til formålet. (se tabel 1)**

15. **PET-CT (thorax, abdomen, bækken). MR-scanning af cerebrum og evt. neuroaksen. Ultralyd scanning af testis (mænd>60 år) Det er af hensyn til den senere responsevaluering og af hensyn til eventuelle kirurgiske komplikationer væsentligt, at en MR-scanning af cerebrum udføres både før og efter den diagnostiske biopsi. (se tabel 1) (C)**

16. **Iodholdig CT kontrast bør om muligt ikke være givet mindre end to døgn før opstarten af HD-MTX pga. kasuistisk beskrevet svær nefrotoxicitet. (se tabel 1)**

17. **Da erkendelse af lymfom udenfor CNS har behandlingsmæssige konsekvenser, anbefales rutinemæssigt knoglemarvsundersøgelse hos patienter med PCNSL (C).**

Litteratur og evidensgennemgang

Formålet med stadieinddeling af PCNSL er at:

- udelukke systemisk lymfom
- sikre baseline status til prognostisk og terapeutisk brug

Bekræftelse af PCNSL diagnose:

Diagnosen PCNSL kræver udelukkelse af systemisk lymfom, hvorfor alle patienter skal udredes herfor. Udredningsprogrammet indeholder:

Anamnese og klinisk undersøgelse:
Der optages vanlig anamnese, hvor der lægges vægt på varigheden af og beskrivelsen af cerebrale symptomer. Performancestatus (ECOG) og MMSE score registreres under objektiv undersøgelse, som tillige bør indbefatte en neurologisk undersøgelse (42).

Klinisk-kemiske undersøgelser
På diagnosetidspunktet tages følgende blodprøver:
Ht, MCV, MCHC, Hb, leukocytter, diff.tælling, trombocytter, retikulocytter, faktor II-VII-X, APTT, ALAT, basisk fosfatase, bilirubin, carbamid, CRP, kreatinin, kalium, natrium, LDH, urat, calcium-ion, s-albumin, IgG, IgA, IgM, TSH, beta-2 mikroglobulin, M-komponent, glukose, blodtype, HIV, CMV, EBV, hepatitis B, hepatitis C, DAT test.

Lumbalpunktur skal udføres hos alle patienter på diagnosetidspunktet, forudsat at der ikke er tegn på øget intrakranielt tryk eller andre kontraindikationer. Spinalvæsken skal sendes til undersøgelse for protein, celletal, cytologi og flowcytometri (42).

MR-scanning af cerebrum før og efter biopsi
Det er af hensyn til den senere responsevaluering og af hensyn til eventuelle kirurgiske komplikationer væsentligt, at en MR-scanning af cerebrum udføres både før og efter den diagnostiske biopsi.
MR-scanning af neuroaksen er kun indiceret hos patienter som har spinale symptomer (42).

Oftalmologisk undersøgelse
Spaltelampeundersøgelse eller anden opthalmologisk undersøgelsesteknik skal foretages hos alle patienter for at afklare tilstedeværelsen af evt. okulært lymfom på diagnose tidspunktet og skal gentages ved slutevaluering efter afsluttet behandling hos disse patienter (42).

(PET) CT-scanning af thorax, abdomen og bækken
PET/CT anvendes i dag rutinemæssigt til stadieinddeling af diffust storcellet B-cellet lymfom. PET/CT til stadieinddeling af PCNSL er ikke velundersøgt, men en retrospektiv undersøgelse af værdien af PET/CT hos patienter med PCNSL tyder på, at PET/CT er mere sensitiv med hensyn påvisning af extracerebrale lymfom manifestationer end konventionel CT (43). Derfor anbefales, at PET/CT anvendes i den primære udredning af PCNSL forudsat at ventetiden på PET/CT er klinisk forsvarlig.

Iodholdig CT kontrast bør om muligt ikke være givet mindre end to døgn før opstarten af HD-MTX pga. kasuistisk beskrevet svær nefrotoxicitet (44).

UL af testes hos mandlige PCNSL patienter kan udelades hvis der udføres helkrops PET/CT inkluderende testes som led i den primære stadieinddeling. Det er vigtigt, at der ved gennemgang af PET/CT skanningen er fokus på asymmetrisk FDG optagelse i testes eller kraftig symmetrisk optagelse. I begge tilfælde bør patienten udredes nærmere for testis lymfom. Man skal dog være opmærksom på, at fysiologisk FDG optagelse i testes kan være asymmetrisk. Ultralyd er en god supplerende undersøgelse ved mistanke om testis DLBCL (45).

PET/CT er definitorisk uden tegn til lymfommanifestationer udenfor centralnervesystemet hos patienter med primært CNS lymfom.

Selvom den negative prædiktive værdi af PET/CT er høj for knoglemarvsinvolvering ved DLBCL, kan især indolent lymfom overses (46,47). Da erkendelse af lymfom udenfor CNS har behandlingsmæssige konsekvenser, anbefales rutinemæssigt knoglemarvsundersøgelse hos patienter med PCNSL.

Hvis PCNSL diagnosen bekræftes, er det ikke behov for gentagelse af PET/CT eller knoglemarvsundersøgelse i behandlingsforløbet, med mindre der er klinisk indikation.

Primær behandling af yngre patienter (<65 år)

18. **Primær behandling af yngre patienter (<65 år) med PCNLS følge tabel 9.1**

19. **Primær behandling for yngre patienter uden komorbiditet følge tabel 9.2 (MATRIX + ASCT konsolidering) (A eller B)**

20. **Primær behandling for yngre (< 60 år) patienter med komorbiditet følge tabel 9.3 (MATRIX + HD-ARA-C konsolidering eller Temozolomid konsolidering eller De-VIC konsolidering)**

21. **Primær behandling for yngre (>60 år) patienter med komorbiditet følge tabel 9.4 (R-MPV + Temozolomid konsolidering)**

22. **Primær behandling for yngre patienter med svær komorbiditet, som ikke kan behandles med HD-MTX, behandles med enten helhjernebestråling (WBRT) eller Temozolomid som skal følge tabel 9.5 (Rituximab-Temozolomid)**

    - **Ved strålebehandling gives 40 Gy i fraktioner à 1,8-2 Gy mod hele hjernen, øjenbaggrunde og medulla oblongata.**

    - **Rituximab-Temozolomid behandling skal følge tabel 9.5.**

Litteratur og evidensgennemgang

Primær behandling. Yngre patienter (< 65 år)

Den optimale behandling af PCNSL hos yngre patienter er fortsat uafklaret, idet der mangler større prospektive, randomiserede fase III undersøgelser. Systemisk behandling vanskeliggøres af blod-hjerne-barrieren, som hæmmer en lang række hydrofile cytostatika (herunder antracykliner) i at trænge over i CNS i effektive koncentrationer (48). Standardbehandlingen har i mere end 30 år traditionelt bestået af systemisk højdosis Methotrexat (HD-MTX) (>1,5 g/m2), som har vist sig at være det mest effektive stof til behandling af PCNSL med respons rater mellem 70-100 % og en median overlevelse på 55 måneder (49-52). En overlevelsesgevinst ved tillæg af højdosis cytosinarabinosid (HD-Ara-C) til HD-MTX blev påvist i et randomiseret fase II studie, hvori indgik 79 patienter med PCNSL (IA) (53). Behandlingen omfattede 4 serier

HD-MTX (3,5 g/m2) alene eller i kombination med HD-Ara-C (2g/m2) to gange daglig i 2-3 dage efterfulgt af CNS-bestråling. Såvel den komplette remissions rate som 3-års samlet overlevelse var signifikant bedre efter kombinationsbehandlingen. CR-raten efter HD-MTX og HD-MTX + HD-AraC var hhv. 18 % og 46 % og OS efter 3 år var hhv. 32 % og 46 %. Den hæmatologiske toksicitet var mere udtalt efter kombinationsbehandlingen, og behandlingsrelaterede dødsfald var 1 vs. 3 tilfælde. Kombinationen HD-MTX (+/- HD-ara-C) og efterfølgende CNS-bestråling har bedret behandlingsresultaterne og øget den mediane overlevelsestid fra 12-18 måneder ved strålebehandling alene til 30-60 måneder (IA) (54-57). I Danmark anvendes dog traditionelt ikke konsoliderende CNS-bestråling i den primære behandling grundet betydelig risiko for neurotoksicitet i form af leukoencephalopati, og der er opnået lige så gode resultater ved HD-MTX baseret kemoterapi uden stråleterapi (IA) (58). Den systemiske behandling er i en årrække ofte blevet suppleret med intratekale instillationer af MTX, Ara-C og hydrocortison. I en stor retrospektiv opgørelse af Ferreri et al. fra 2002 omfattende 370 patienter fandtes ingen forskel i overlevelsen, selvom man undlod intratekal behandling (IA) (56).
Det såkaldte Bonn-regime har i en årrække været anvendt i Danmark. Regimet består af sekventiel indgift af HD-MTX, cyklofosfamid, ifosfamid, vincristin, vindesine og HD-AraC foruden intratekal behandling (IIIA) (59). Den intratekale behandling indeholder MTX, AraC og hydrocortison administreret via et Ommaya reservoir, og regimet er uden CNS-bestråling. Regimet har vist gode resultater hos yngre patienter. Således var den estimerede 5-års overlevelse for yngre patienter 75 % og 19 % hos patienter ældre end 60 år. Efter en median follow-up på 100 måneder var 57 % af de yngre patienter og 11 % af de ældre patienter i live (60). Toksiciteten var mere udtalt hos ældre patienter, behandlingsrelateret død forekom hos 6,7 % og 11,4 % i den yngre henholdsvis ældre aldersgruppe. De lovende resultater fra dette studie hos yngre har dog ikke kunne reproduceres uden Ommaya reservoir og intensiv intraventrikulær installation af kemoterapi (61).
CD20-antistoffet Rituximab anvendes i tiltagende omfang i behandlingen af PCNSL til trods for dets evne til at passere blodhjerne barrieren kan betvivles. Ved systemisk behandling med Rituximab er koncentrationen i spinalvæsken kun 0,1 % - 4,4 % af serum-værdien (62,63). En retrospektiv opgørelse, hvori indgik 81 patienter behandlet med HD-MTX med eller uden Rituximab, har dog vist signifikant bedre komplet remissions rate (73 % vs 36 %) og median progressionsfri overlevelse (26,7 mdr. vs 4,5 mdr.) blandt de patienter som fik kombinationsbehandlingen (IVA) (64). En teoretisk forklaring kan være bedre passage af Rituximab over den defekte blod-hjerne-barriere ved CNS-tumores.
Et prospektivt fase II studie viste, at Rituximab kombineret med HD-MTX, procarbazin og vincristin havde effekt på overlevelsen (IIIB) (65). Ved 13-ICML, 2015 blev der præsenteret to studier som viste betydelig effekt på remissionsvarigheden ved tillæg af Rituximab (IA) (66,67).

Intensiv kemoterapi og efterfølgende autolog stamcelletransplantation (ASCT) synes at være et nyt lovende behandlingsprincip, både som primær behandling af PCNSL og ved recidiv eller refraktær sygdom (II-IIIB) (68-74). Hos patienter med nydiagnosticeret PCNSL, hvor medianalderen var 53 år, blev der ikke registreret behandlingsrelateret CNS-toksicitet (68). Ved en median opfølgningsperiode på 28 måneder, var den mediane overlevelsestid endnu ikke nået. Da der imidlertid var flere tilfælde af hurtigt recidiv efter stamcelletransplantationen, konkluderede forfatterne, at mere aggressiv kemoterapi synes påkrævet i fremtidige studier. Lignende strategier er afprøvet i pilotstudier som første linje behandling hos patienter med nydiagnosticeret PCNSL, og hvor konditioneringsregimerne har indeholdt thiotepa, og der efter ASCT blev konsolideret med radioterapi. Resultaterne har været lovende med en 5-års OS for alle patienter på 69 %, og

87 % hos den patient gruppe, der gennemførte ASCT. Efterfølgende udviklede 5 af 30 patienter dog leukoencelopati (70). I andre pilotstudier med intensivt indledende behandlinger med HD-MTX, HD-AraC og thiotepa-baserede regimer og efterfølgende ASCT var OS 77 % efter 3 år og ingen patienter havde neurologiske sequelae (71,73). Dette regime blev implementeret i en fase II undersøgelse, og præliminære resultater viser ORR for intention-to-treat populationen på 91 % (77 % i CR, 14 % i PR), og 3 års OS på 77,6 % for hele populationen og 87,1 % for patienter der gennemførte ASCT (IIIB) 72,73).
I en stor europæisk randomiseret, fase II multicenterundersøgelse har man set på virkninger af og bivirkninger til ASCT vs. WBRT efter induktions behandling med HD-MTX, HD-Ara-C, +/- Rituximab, +/-thiotepa (IELSG32 = MATRix-regimet) (IA) (66). Der var 219 evaluer bare patienter. Ved en median opfølgningsperiode på 30 måneder var komplet remission opnået hos henholdsvis 49 %, 30 % og 23 % ved anvendelse af kombinationerne Rituximab, HD-MXT, HD-Ara-C og thiotepa (gruppe C) vs. Rituximab, HD-MTX og HD-Ara-C (gruppe B) vs. HD-MTX og HD-Ara-C (gruppe A). Der blev i alt givet 4 serier induktionsbehandling med 3 ugers interval. I en delkonklusion af undersøgelsen påpeges vigtigheden af at høste stamceller efter 2. induktionsbehandling. Ved ICML-13 2015 blev der præsenteret et abstrakt fra dette studie (N=219), der viste en estimeret 5-års OS på 70 % (gruppe C), 50 % (gruppe B) og 22 % (gruppe A). Resultaterne af 2. randomisering mellem konsolidering med enten helhjerne-bestråling (gruppe D) eller R-MPV (efter konditionering med carmustine og thiotepa) (gruppe E) har ikke vist signifikant forskel i den 2-årige progressionsfri overlevelse som var henholdsvis 80 % i gruppe D og 69 % i gruppe E (IA) (74). I artiklen understreges, at man nøje må vurdere risikoen for efterfølgende svær hjerneskade ved CNS-bestråling. MATRix-regimet med ASCT anvendes nu på de hæmatologiske afdelinger i Danmark som 1. linje-behandling til patienter op til 70-årsalderen.
I et amerikansk fase II studie med 32 patienter behandlet med Rituximab, HD-MTX, procarbazine og vinkristin som induktion, og ved respons på denne behandling blev patienterne konsolideret med højdosis kemoterapi indeholdende thiotepa, cyklofosfamid og busulfan efterfulgt af ASCT. Enogfirs % (26 patienter) gennemførte ASCT. ORR var 97 %. To års PFS og OS var hhv. 79 % og 81 % (IIIA) (65). Dette regime skønnes mindre toksisk end HD-MTX, HD-AraC, thiotepa og Rituximab x 4 efterfulgt af ASCT (66).
I et fornyligt afsluttet randomiseret fase lll studie (IELSG 43)undersøgtes 2 konsoliderende behandlinger efter MATRIx induktions kemoterapi. I arm A var konsolideringen R-DeVIC immunokemoterapi (Rituximab, Dexametason, Etoposid, Caboplatin og Ifosfamid), mens konsolideringen i Arm B var den samme som blev anvendt i IELSG32 studiet (66) med højdosis kemoterapi efterfulgt autolog stamcelle transplantation forudgået af carmustin/thiotepa konditionering. Resultaterne med hensyn til valg af konsolideringsstrategi afventes. Patienter med komorbiditet i form af nefropati, dårlig leverfunktion eller betydelig hjerteinsufficiens, som vurderes til ikke at kunne tåle HD-MTX, kan f.eks. tilbydes Rituximab-temozolomid, evt. kombineret med strålebehandling. Også mere intensive regimer med HD-Ara-C og thiotepa kombineret med Rituximab kan overvejes.
CNS-bestråling er en mulighed som pallierende behandling til patienter med betydelig komorbiditet og som derfor ikke tåler kemoterapi eller til patienter med tidlig progression/refraktær sygdom. CNS-bestråling er effektiv, men i reglen med kortvarig effekt. (Strålebehandling og komplikation hertil er beskrevet andetsteds i denne retningslinje).

Sammenfattende behandlingsalgoritme over primær behandling (yngre):

	Fit	Komorbiditet, alder ≤ 60 år	Komorbiditet, alder > 60 år	Svær komorbiditet
Opfylder protokol inklusionskrav	Inkluderes i protokol			
Opfylder ikke protokol inklusionskrav	Induktion: MATRIX Konsolidering: ASCT	Induktion: MATRIX Konsolidering: enten 1. HD-ARA-C x 2 eller 2. Temozolomid	Induktion:R-MPV Konsolidering: Temozolomid	R-Temozolomid + radioterapi

Tabel 9: Sammenfattende behandlingsalgoritme over primær behandling (yngre).

	Fit	Komorbiditet, alder ≤ 60 år	Komorbiditet, alder > 60 år	Svær komorbiditet
Opfylder protokol inklusionskrav	Inkluderes i protokol			
Opfylder ikke protokol inklusionskrav	Induktion: MATRIX Konsolidering: ASCT	Induktion: MATRIX Konsolidering: enten 1. HD-ARA-C x 2 eller 2. Temozolomid eller 3. De-VIC	Induktion:R-MPV Konsolidering: Temozolomid	Strålebehandling eller R-Temozolomid

Tabel 9.1: Primær behandling af yngre patienter.

MATRIX (Antal behandlingsserier 4. Interval 3 uger)	ASCT*
Dag 1 Inf. Rituximab 375 mg/m^2 Dag 6 Inf. Rituximab 375 mg/m^2 Dag 7 Inf. Methotrexat 3,5 g/m^2(3 timers infusionstid) Dag 7-9 Tbl. Dexamethason 8 mg x 2 Dag 8 Inf. Cytarabin 2 g/m^2 x 2 Dag 9 Inf. Cytarabin 2 g/ m^2 x 2 Dag 10 Inf. Thiotepa 30 mg/ m^2	Dag -6: BCNU: 400 mg/m^2 i 500 ml isot. NaCl. Infusionstid 1 time Dag -5 og -4: Thiotepa: 5mg/kg i 250 ml isot. NaCl. Infusionstid 2 timer hver 12. Time Dag 0: Reinfusion af stamceller (≥ 2 x 10^6 CD34+ celler/kg)

Tabel 9.2: MATRIX + ASCT konsolidering. *Stamcellehøst skal foretages efter 2. MATRIX behandlingsserie.

MATRIX	**Konsolidering**: Påbegyndes ca. 4 uger efter afsluttet induktion Enten HD-ARA-C eller Temozolomid eller De-VIC
Dag 1 Inf. Rituximab 375 mg/m^2 Dag 6 Inf. Rituximab 375 mg/m^2 Dag 7 Inf. Methotrexat 3,5 g/m^2(3 timers infusionstid) Dag 7-9 Tbl. Dexamethason 8 mg x 2 Dag 8 Inf. Cytarabin 2 g/m^2 x 2 Dag 9 Inf. Cytarabin 2 g/ m^2 x 2 Dag 10 Inf. Thiotepa 30 mg/ m^2	**HD-ARA-C** Inj. Cytarabin 1,5 g/m^2 x 2 dagl. med 12 timers mellemrum i 2 på hinanden følgende dage i alt x 2 med 4 ugers interval. **Temozolomid** Tbl. Temozolomid 150 mg/m^2 x 1 dagl dag 1-5 med 4 ugers mellemrum op til i alt x 12. **De-VIC** Dag 0 Rituximab 375 mg/m^2/d i.v. Dag 1-3 Dexamethason 40 mg/d i.v. Dag 1-3 Etoposid 100 mg/m^2/d i.v. Dag 1-3 Ifosfamid 1500 mg/m^2/d i.v. Dag 1 Carboplatin 300 mg/m^2 i.v.

Tabel 9.3: MATRIX + HD-ARA-C konsolidering eller Temozolomid konsolidering eller De-VIC konsolidering.

R-MPV: Antal behandlingsserier 6. Interval 2 uger		**Temozolomid konsolidering:** Behandlingen påbegyndes ca. 4 uger efter afsluttet induktion
Serie 1, 3 og 5	Serie 2, 4 og 6	
Dag 1: Inf. Rituximab 500 mg/m^2 Dag 2: Inf. MTX 3,5 g/m^2 (3 timers infusionstid) Dag 2: Inj. Vincristin 1,4 mg/m^2 (maks. enkeltdosis 2 mg) Dag 1-7: Tbl. Procarbazine 100 mg/m^2	Dag 1: Inf. Rituximab 500 mg/m^2 Dag 2: Inf. MTX 3,5 g/m^2 (3 timers infusionstid) Dag 2: Inj. Vincristin 1,4 mg/m^2 (maks enkeltdosis 2 mg)	Tbl. Temozolomid 150 mg/m^2 x 1 dagl dag 1-5 med 4 ugers mellemrum op til i alt x 12.

Tabel 9.4: R-MPV + Temozolomid konsolidering.

Rituximab-Temozolomid Behandlingen gives med 4 ugers interval. Antal behandlingsserier 4. Ved respons efter 4. serie kan behandlingen fortsættes indtil i alt x 12	
Dag 0:	Rituximab 375 mg/m^2/d i.v.
Dag 1-5	Tbl. Temozolomid 150 mg/m^2 x 1 dagl

Tabel 9.5: Rituximab-Temozolomid

T-celle PCNSL er særdeles sjældne og udgør ca. 1-2 % af PCNSL. Der foreligger derfor ingen større, prospektive undersøgelser om behandlingen af dette lymfom. HD-MTX (i doser på 2-8 g/m2) har også vist sig effektivt for T-celle PCNSL og indtil videre foreslås, at denne type lymfom behandles som DLBCL i CNS med udeladelse af Rituximab.
Lavmaligne B-celle lymfomer er ligeledes meget sjældne i CNS og udgør ca. 3-4 % af PCNSL. Der er kasuistisk beskrevet lymfoplasmacytoide lymfomer, follikulære lymfomer, småcellede lymfocytære lymfomer, "low grade" dårligt differentierede lymfomer og marginalzone lymfomer. Også her mangler prospektive studier for den optimale behandling. Nogle af disse lymfomer opfører sig nærmest som meningeomer og kirurgisk resektion og lokal strålebehandling har været effektivt. Andre foreslår behandling med Rituximab, fludarabin og HD-MTX (75). I nogle tilfælde vil lokal strålebehandling formentlig være sufficient.

Kirurgi

Fraset diagnostisk biopsi, og visse meget sjældne lavmaligne lymfomer, har kirurgisk resektion ingen plads i behandlingen af PCNSL.

Relaps behandling af yngre patienter (< 65 år)

23. Valget af relaps behandling afhænger af patientens tilstand herunder komorbiditet, tidligere behandling og responsvarigheden efter 1. linje behandling (B)

- **Hvis responsvarigheden har været > 2år kan 1. linje behandling gentages .**
- **Ved responsvarighed på < 2 år anbefales ifosfamid- etoposid- carboplatin i kombination med Rituximab (R-ICE) evt. kombineret med dexametazon f.eks. følgende (se tabel 10.1).**
- **Ved betydelig komorbiditet, hvor intensiv kemoterapi ikke kommer på tale, kan strålebehandling eller peroral behandling med temozolomid kombineret med Rituximab følge tabel 10.2 (Rituximab-Temozolomid) og 10.3 (strålebehandling).**

Litteratur og evidensgennemgang

1. Hvis patienten er i en god almentilstand på tidspunktet for relaps er formålet at opnå 2. CR med intensiv induktions kemoterapi og efterfølgende konsolidering med højdosis behandling og ASCT under forudsætning af, at patienten ikke tidligere har gennemgået ASCT. I en fransk multicenter undersøgelse blev patienter med relaps efter HD-MTX baseret kemoterapi som 1. linje behandling, behandlet med intensiv induktions kemoterapi og efterfølgende ASCT (IIB) (69). Seksogtyve af 27 transplanterede patienter opnåede CR, og den mediane overlevelse var 58,6 måneder. Som induktions behandling kan HD-MTX/HD-Ara-C gentages, hvis lymfomet er følsomt herfor og der er gået tilpas lang til siden 1. linje behandlingen. Af andre cytostatika som passerer blod-hjerne-barrieren er bl.a. carmustine, thiotepa, cyklofosfamid, busulfan, ifosfamid, carboplatin og etoposid, som kan anvendes i forskellige kombinationer både som induktionsbehandling og højdosis behandling før

ASCT (68-73,76). F.eks. har ICE-regimet (ifosfamid, carboplatin, etoposid) vist sig effektivt ved relaps/refraktær sygdom (76).

2. Ved betydelig komorbiditet, hvor intensiv kemoterapi ikke kommer på tale, kan peroral behandling med temozolomid forsøges. Temozolomid er et alkylerende stof, som penetrerer en intakt blodhjernebarriere og som kan administreres også til patienter, som har påvirket nyrefunktion. Temozolomid kan kombineres med systemisk Rituximab-behandling (VB) (77). Også behandling med lenalidomid og Rituximab kan være en mulighed hos denne patientgruppe. En fase I undersøgelse præsenteret ved ICML-13 2015 viste således, at lenalidomid penetrerer til CNS (78). Den optimale dosis er endnu ikke fastlagt.
3. CNS-bestråling er en mulighed som pallierende behandling. WBRT er effektivt, men har i reglen med kortvarig effekt. (Strålebehandling og komplikation hertil er beskrevet andetsteds i denne rekommandation).
4. Højdosis dexamethason som monoterapi kan have forbigående pallierende effekt.
5. Ibrutinib passerer blod-hjerne-barrieren og har i mindre opgørelser (79) vist sig effektivt ved CNS-lymfomer. Fremtidige kliniske undersøgelser må afklare dets plads i behandlingen af PCNSL.

Relaps behandling ved responsvarighed < 2 år for yngre patienter Behandlingen gives med 3. ugers interval i alt x 4 (-6)	
Dag 0:	Rituximab 375 mg/m²/d i.v.
Dag 1-3	Dexamethasone 40 mg/d i.v.
Dag 1-3	Etoposide 100 mg/m²/d i.v.
Dag 1-3	Ifosfamide 1500 mg/m²/d i.v.
Dag 1	Carboplatin 300 mg/m² i.v.

Tabel 10.1 Relaps behandling ved responsvarighed < 2 år for yngre patienter

Rituximab-Temozolomid Behandlingen gives med 4 ugers interval. Antal behandlingsserier 4. Ved respons efter 4. serie kan behandlingen fortsættes indtil i alt x 12	
Dag 0:	Rituximab 375 mg/m²/d i.v.
Dag 1-5	Tbl. Temozolomid 150 mg/m² x 1 dagl

Tabel 10.2: Rixtuximab-Temozolomid

Strålebehandling:
Patienter, der ikke kan tåle kemoterapi, behandles med strålebehandling: 40 Gy i fraktioner à 1,8-2 Gy mod hele hjernen, øjenbaggrunde og medulla oblongata.
Strålebehandling af hele hjernen, øjenbaggrunde og medulla oblongata kan anvendes som pallierende behandling i doseringen 3 Gy x 10 eller 5 Gy x 4.
•Under strålebehandlingen fortsættes en igangværende steroidbehandling, og videre aftrapning skal som hovedregel først foretages efter strålebehandlingens afslutning. •Patienter, der får strålebehandling med enkeltfraktioner over 2 Gy skal pga. risikoen for ødem have profylaktisk steroidbehandling så længe strålebehandlingen pågår (f. eks. 100 mg prednisolon daglig) •Patienter, der får strålebehandling med enkeltfraktioner på 2 Gy eller lavere behøver ikke profylaktisk steroidbehandling, da risikoen for ødem er lille

Tabel 10.3: Strålebehandling til patienter som ikke kan tåle kemoterapi

Primær behandling af ældre patienter (> 65 år)

24. Patienter, som kan behandles med HD-MTX (induktion) følge tabel 11.1 (B)

25. Konsolidering: afhænger af remissionsstatus efter afsluttet induktionsbehandling og patientens tilstand herunder komorbiditet (se tabel 11.2) (B)

26. Induktion: Ældre patienter, som ikke kan behandles med HD-MTX behandles som yngre patienter, der ikke kan behandles med HD-MTX11.3. (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Ældre patienter > 65 år med PCNSL er en særlig udfordring. Prognosen er generelt dårlig og alder og performance status er selvstændige prognostisk dårlige faktorer (80). Der findes kun få prospektive studier som specifikt har adresseret behandling af de ældre patienter > 60 år, hvorfor data væsentligst kommer fra retrospektive opgørelser og subanalyser i prospektive fase II studier, som inkluderer HD-MTX behandling. I disse opgørelser er inkluderet patienter op til over 80 år (81). En del ældre patienter vil kunne tåle HD-MTX. Den anvendte HD-MTX dosis varierer fra 1,0 op til 8,0 gram/m2 (82,83). I de fleste studier er dog anvendt 3,0 til 3,5 g/m2 med infusionstid på 3-4 timer administreret med 14-21 dages interval.
En nylig metaanalyse baseret på data fra 788 patienter over 60 år (60-90 år, median alder 68 år) konkluderede, at ældre patienter har gavn af HD-MTX i kombination med oral alkylerende kemoterapi. Højere doser MTX med flere intravenøse cytostatika forbedrede ikke prognosen. Helhjernebestråling (WBRT) har potentiel gunstig effekt på progressionsfri overlevelse, men øger risikoen for neurotoksicitet (84).

Der er en generel tilbageholdenhed med anvendelse af WBRT som led i 1. liniebehandling pga. risiko for betydelig neurotoksicitet (85). Et stort randomiseret fase III studie har trods en del designmæssige problemer vist, at OS ikke kompromitteres af at udelukke WBRT, om end den progressionsfrie overlevelse reduceres (58). I en opgørelse af livskvalitet og kognitiv funktion 2 år efter endt behandling blev der fundet signifikante forskelle med fordel i retning af at undgå WBRT konsolidering (86). I samme studie, som inkluderede 551 patienter var 24 % ældre end 70 år. For denne gruppe af ældre var responsraterne lavere og toksiciteten signifikant højere (87).
HD-MTX kan med fordel kombineres med andre cytostatika. Der foreligger dog kun data fra et enkelt randomiseret studie med kombinationen med HD MTX (3,5 g/m2) +/- AraC (2g/m2 x 4 over 48 timer) x 2 som konsoliderende behandling, hvor kombinationen giver bedre OR, CR, PFS og OS hos patienter op til 75 år, dog med større komplikationsfrekvens i form af betydeligt højere grad af knoglemarvssuppression og deraf betinget infektionskomplikationer og terapirelateret død 8 vs. 3 %. WBRT 45Gy blev givet i begge arme (39).
Andre cytostatika, som har været anvendt i kombination med HD MTX, er Procarbazin, Lomustine, Vinkaalkaloider, Temozolomid, Etoposid, Ifosfamid og Cyklofosfamid.
Et fase II studie med intensiv HD MTX (8,0 g/m2) i kombination med Rituximab og Temozolomid, 8 serier efterfulgt af konsolidering med HD-AraC (2g/m2 x 2 dagligt) over 4 døgn sammen med kontinuerlig etoposid infusion har vist PFS 0,47 efter 4 år, uden forskel mellem patienter under og over 60 år (n=23). Grad III-IV febril neutropeni forekom hos 16 % og kun et enkelt dødsfald (4 %) (83).

Temozolomid indgik i kombination med HD-MTX, AraC, ifosfamid, vindesine, Rituximab og intratekal Depocyte i et aldersstratificeret nyligt publiceret nordisk fase II studie. De forskellige komponenter blev indgivet efter en dosismodificeret ”Bonn-lignende” algoritme, hvor ældre responderende patienter (66-75 år), fik vedligeholdelses behandling med Temozolomid hver 28. dag i op til 1 år. Ved denne aldersjusterede tilgang blev opnået samme overlevelse som hos yngre mere intensivt behandlede patienter, tilmed med længere responsvarighed. Det skal også bemærkes, at 2 ud af 3 patienter i PR ved start af vedligeholdelse opnåede til CR under Temozolomid vedligeholdelse (88).
Temozolomid vedligehold 200 mg/m2 hver 4. uge x 10 er også undersøgt i et fase I/II studie med forudgående induktion med Rituximab-HD MTX-Temozolomid og konsoliderende WBRT 36 Gy. Præ WBRT ORR var 85 % og 2 års OS 80,8 %. I alt 53 patienter blev inkluderet i fase II delen, hvoraf kun 20 var > 60 år. Signifikante WBRT inducerede kognitive deficits optrådte kun hos ca 3 % (89).
Freiburg gruppen har publiceret flere studier med et regime baseret på HD-MTX (3,0 g/m2), procarbazine og lomustine (MCP) og Rituximab (R-MCP), begge studier med relativt få patienter, men høj median alder (70-75 år) . Særligt med tillæg af Rituximab opnås OR hos 82 %, heraf 64 % CR og 3 års OS på 31 % (40 % for patienter < 80 år) (90,91).
PRIMAIN studiet et multicenter prospektivt fase 2 studie som inkluderede 107 patienter over 65 år. Behandlingsregimet bestod af Rituximab 375 mg/m2 d1, 15 og 29) HD-MTX 3 g/m2 d2, 16 og 30, Procarbazine 60 mg/m2 dag 2-11) og Lomustine110 mg/m2 dag2 i 3 serier af 43 dage. Alle patienter fik efterfølgende 6 måneders procarbazine (100 mg dag 1-5) hver 28 dag som konsolidering. ORR var 49,5 %. 2 års PFS var 37,3 mdr og OS 47 %. Lomustine var forbundet med betydelig højere grad af infektionskomplikationer og blev udeladt for de 38 sidst inkluderede patienter (92).
Det bedst undersøgte HD-MTX kombinationsregime til ældre er HD-MTX (3,5 g/m2), procarbazine, vincristin og Rituximab (R-MPV), publiceret af Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) gruppen. MPV

regimet blev efterfulgt af AraC konsolidering (3g/m2 x 2 over 2 dage. IIIA) forudgået af WBRT 45 Gy. Overall respons (OR) på MPV induktion var 56 %, stigende til 94 % for patienter som gennemførte hele regimet AraC +/- WBRT. En stor fraktion af de ældre patienter > 60 år modtog ikke WBRT og opnåede samme mediane overlevelse (33 mdr. vs. 32 mdr.) (51). Ved 10 års followup havde patienter > 60 år en median overlevelse på 29 mdr. uafhængigt af WBRT. Hele 75 % af ældre patienter > 60 år, som modtog WBRT udviklede behandlingsrelateret neurotoksicitet (85).
I 2013 publicerede MSKCC gruppen data på det samme MPV-AraC regime, men nu med tillæg af Rituximab (500 mg/m2) til hver MPV serie og lav dosis helhjernebestråling (rdWBRT) 23,4 Gy forud for AraC (3g/m2 x 2 over 48 timer). Medianalderen var 60 år, med 52 % > 60 år. Responsrater på R-MPV x 5-7 var OR = 94 %, heraf CR 79 %. For patienter > 60 år var PFS 1,4 år og OS 5,5 år. Sen neurotoksicitet var begrænset med rdWBRT (93). R-MPV +/- rdWBRT testes i pågående studier.
R-MPV-AraC er siden testet i et randomiseret Anocef/Goelams fase II studie overfor HD-MTX-Temozolomid. Dette er det eneste randomiseret studie af PCNSL hos ældre. I alt blev 95 patienter randomiseret. ORR var henholdsvis 82 og 71 %. Et-års PFS var identisk 36 % de to behandlinger imellem, mens median PFS og OS var henholdsvis 9,5 vs 6,5 mdr og 31 vs 14 mdr. Der var ingen toksicitetsforskelle de to arme imellem, og livskvalitetsstudier viste forbedringer over tid. Samlet konkluderer forfatterne præference for R-MPV-AraC regimet. Dog skal det bemærkes at HD-MTX-Temozolomid ikke blev konsolideret med AraC (94).
En retrospektiv opgørelse af Temozolomid monoterapi hos patienter som ikke tåler HD-MTX har vist CR på 47 %. Median PFS på 5 mdr. og OS 21 mdr. (95).

R-MPV: Antal behandlingsserier 6. Interval 2 uger	
Serie 1, 3 og 5	Serie 2, 4 og 6
Dag 1: Inf. Rituximab 500 mg/m^2 Dag 2: Inf. MTX 3,5 g/m^2 (3 timers infusionstid) Dag 2: Inj. Vincristin 1,4 mg/m^2 (maks. enkeltdosis 2 mg) Dag 1-7: Tbl. Procarbazine 100 mg/m^2	Dag 1: Inf. Rituximab 500 mg/m^2 Dag 2: Inf. MTX 3,5 g/m^2 (3 timers infusionstid) Dag 2: Inj. Vincristin 1,4 mg/m^2 (maks enkeltdosis 2 mg)

Tabel 11.1: Patienter som kan behandles med HD-MTX

CR og uden betydende komorbiditet:	CR med betydende komorbiditet eller PR	SD/PD
HD-ARA-C konsolidering: (IIa) påbegyndes ca. 4 uger efter afsluttet induktion	**Temozolomid konsolidering:(IIIb)** Behandlingen påbegyndes ca. 4 uger efter afsluttet induktion	**WBRT(IIIa)**
Inj. Cytarabin 1,5 g/m^2 x 2 dagl. med 12 timers mellemrum i 2 på hinanden følgende dage i alt x 2 med 4 ugers interval.	Tbl. Temozolomid 150 mg/m^2 x 1 dagl dag 1-5 med 4 ugers mellemrum op til i alt x 12.	40 Gy i fraktioner à 1,8-2 Gy mod hele hjernen, øjenbaggrunde og medulla oblongata.

Tabel 11.2: Remissonsstatus

Rituximab-Temozolomid Behandlingen gives med 4 ugers interval. Antal behandlingsserier 4. Ved respons efter 4. serie kan behandlingen fortsættes indtil i alt x 12	
Dag 0:	Rituximab 375 mg/m²/d i.v.
Dag 1-5	Tbl. Temozolomid 150 mg/m² x 1 dagl

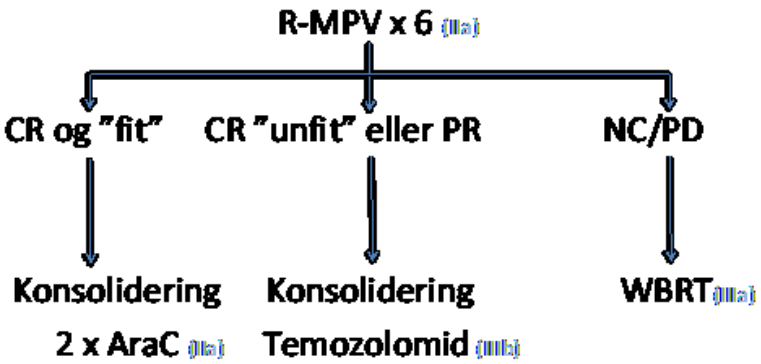
Tabel 11.3: Rituximab-Temozolomid

Sammenfatning

Sammenfattende konkluderes, at der ikke foreligger solid evidens for valg af et bestemt kemoterapiregime. HD-MTX 3,0-3,5 g/m2 over 3 timer tolereres af ældre og udgør hjørnestenen i behandlingen. Konsolidering med AraC giver bedre responsrater og overlevelse, men er forbundet med større toksicitet. Det vurderes dog, at nogle patienter > 65 år vil tolerere behandlingen. Der synes at være en gevinst på responsrater og overlevelse ved tillæg af yderlige CNS penetrerende kemoterapi, dog bør man tilstræbe at opretholde en HD-MTX behandlingskadence på 14 dage (maksimalt 21 dage). Andre cytostatika kan med fordel adderes til hver anden HD-MTX cyklus for at holde HD-MTX kadencen. Selvom Rituximab's evne til at krydse blod-hjernebarrieren er uafklaret synes der i flere studier at være en gevinst ved at tillægge Rituximab til kemoterapibehandlingen (91). Om end WBRT sandsynligt er forbundet med længere PFS, translateres det ikke til bedre OS, overvejende pga. sen neurotoksicitet, hvorfor WBRT ikke anbefales som led i primærbehandling. Yderligere data vedr. anvendelsen af rdWBRT afventes. Intratekal behandling via Ommaya reservoir anbefales ikke pga. komplikationsfrekvens . Effekten af intratekal behandling er tvivlsom og bør reserveres til patienter med symptomgivende leptomeningeal sygdom med påviste lymfomceller i CSF.

Til trods for, at der endnu ikke er solid evidens for hvad HD-MTX skal kombineres med, har vi valgt at anbefale ét regime. Ud fra erfaringerne i det randomiseret Anocef/Goelams studie anbefales R-MPV med AraC konsolidering til patienter i CR som skønnes at kunne tåle HD-AraC (IIa). Ud fra erfaringerne fra den nordiske protokol samt PRIMAIN studiet anbefaler vi vedligeholdelse/konsoliderende behandling med Temozolomid til patienter i PR og patienter i CR, som skønnes ikke at kunne tåle AraC konsolidering (IIIb). Vi anbefaler vedligeholdelse med Temozolomid 150 mg/m2 med 4 ugers interval i op til 12 måneder (se bilag1 for doseringsvejledninger).
Såfremt at HD-MXT ikke tåles anbefales R-Temozolomid eller WBRT (IIIa).

Anbefalet behandlingsalgoritme



Replas behandling af ældre patienter (>65 år)

27. **Patienter i god almentilstand, som tidligere er blevet bragt i CR og har været i remission i > 1 år kan overvejes behandletmed HD-MTX evt. i kombination med andre cytostatika, som ikke tidligere har været anvendt.**

28. **I tilfælde af relaps efter eksempelvis R-MPV kan forsøges R-MTX-Temozolomid (C).**

29. **For øvrige må WBRT (C) overvejes.**

Litteratur og evidensgennemgang

Data er meget sparsomme. Ved relaps eller primært refraktært PCNSL hos den ældre patient, oftest ikke kandidat til mere intensive regimer, herunder HDT ASCT, er prognosen overordentlig ringe. Behandlingssigtet er palliation. Der er retrospektivt beskrevet effekt af re-eksponering for HD-MTX i kombination med andre cytostatika. I et retrospektivt studie fra MSKCC gruppen er beskrevet ORR hos 85 % i en serie patienter med medianalder på 66 år. Den mediane progressionsfrie overlevelse var 16 måneder og en median OS på 41 måneder (96). Der er også beskrevet effekt af Rituximab-Temozolomid. En serie på 15 patienter med relaps af PCNSL med medianalder på 69 år opnåede objektive responsrater på 53 % med PFS på 7,7 måneder og OS 14 måneder (97). Med WBRT kan opnås pæne responsrater på op til 75 %, men med relativt kort PFS og OS omkring 10-16 mdr.(98,99).
Preliminære data på såvel yngre som ældre patienter tyder på en effekt af nyere behandlingsmodaliteter med Ibrutinib (100), Lenalidomide (101), og PD-1 blokerende antistoffer (102), men generelle anbefalinger kan endnu ikke gives.

Sammenfatning

Patienter i god almentilstand, som tidligere er blevet bragt i CR og har været i remission i > 1 år kan overvejes behandlet med HD-MTX evt. i kombination med andre cytostatika, som ikke tidligere har været anvendt (IVb). I

tilfælde af relaps efter eksempelvis R-MPV kan forsøges R-Mtx-Temozolomid (IVb). For øvrige må WBRT (IVb) overvejes.

Radioterapi

30. **Patienter, der ikke kan tåle kemoterapi, behandles med strålebehandling i henhold til ILROG retningslinjer (105) til 40 Gy i fraktioner à 1,8-2 Gy mod hele hjernen, øjenbaggrunde og medulla oblongata.**

31. **Strålebehandling af hele hjernen, øjenbaggrunde og medulla oblongata kan anvendes som konsoliderende behandling efter systemisk behandling, til dosis 24-36 Gy i fraktioner à 1,8 – 2 Gy.**

32. **Strålebehandling af hele hjernen, øjenbaggrunde og medulla oblongata kan anvendes som pallierende behandling i doseringen 3 Gy x 10 eller 5 Gy x 4.**

33. **Primært intraokulært lymfom (PIOL) (uden involvering af andre dele af CNS) er en sjælden sygdom. En del af disse patienter ser ikke ud til at recidivere i hjernen efter primær behandling mod øjnene alene (107). Radioterapi mod begge øjne kan anvendes som primær behandling til patienter, som ikke kan modtage systemisk kemoterapi, den anbefalede dosis er 36 Gy.**

34. **Detaljer omkring strålebehandling er beskrevet i retningslinjerne for strålebehandling af ekstranodale lymfomer udarbejdet af International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) (105).**

Litteratur og evidensgennemgang

Radioterapi kan anvendes som en konsoliderende behandling efter HD-MTX baseret kemoterapi (103). Tidligere anvendtes doser på 45 Gy, og der opnåedes forbedring i progressionsfri overlevelse, men ingen signifikant forbedring i samlet overlevelse, og med betydelig neurotoksicitet, specielt hos ældre patienter (68, 72, 93, 104, 105,106). Dette har ført til anvendelse af lavere doser, og der er ikke påvist nogen forbedring ved anvendelse af doser over 36 Gy, lige som der heller ikke er påvist nogen forbedring ved anvendelse af boost til det oprindelige lymfomområde (107). Til patienter, der har opnået CR efter HD-MTX baseret kemoterapi har doser på 24 Gy vist sig at være effektive med meget lidt neurotoksicitet, selv hos ældre patienter (63,93,104). Hvis radioterapi anvendes som eneste behandling, enten primært til patienter, der ikke kan tåle kemoterapi, eller som recidivbehandling efter primær behandling med kemoterapi alene, anvendes højere doser, men den optimale dosis er ikke sikkert fastlagt (109, 110). En dosis på 40 Gy anbefales. Til patienter i dårlig almen eller neurologisk tilstand med kort forventet overlevelse anvendes i stedet pallierende fraktionering, 3 Gy x 10 eller evt. 5 Gy x 4.

PCNSL er en multifokal proces og "target" for radioterapi er hele hjernen, den forlængede marv (dvs. svarende til C1 og C2) og bagre dele af begge øjne. Hvis der er involvering af øjnene medbestråles hele øjeæblet. Detaljer omkring strålebehandling er beskrevet i retningslinjerne for strålebehandling af ekstranodale lymfomer udarbejdet af International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) (34).

Under strålebehandlingen fortsættes en igangværende steroidbehandling, og videre aftrapning skal som hovedregel først foretages efter strålebehandlingens afslutning. Patienter, der får strålebehandling med enkeltfraktioner over 2 Gy skal pga. risikoen for ødem have profylaktisk steroidbehandling så længe strålebehandlingen pågår (f. eks. 100 mg prednisolon daglig), herefter kan steroidbehandlingen udtrappes til det lavest mulige niveau. Patienter, der får strålebehandling med enkeltfraktioner på 2 Gy eller lavere behøver ikke profylaktisk steroidbehandling, da risikoen for ødem er lille. En allerede igangværende steriodbehandling skal fortsættes, og hvis der undervejs i strålebehandlingsforløbet optræder symptomer på ødem skal der naturligvis startes steroidbehandling.
De akutte bivirkninger af strålebehandling mod hele hjernen er ud over risikoen for ødem først og fremmest hårtab samt irritation af huden i øregangene og tinnitus. Ved de doser, der anvendes, er hårtabet sjældent permanent, men håret kan blive tyndere end før. De sene bivirkninger til strålebehandling er først og fremmest neurotoksicitet. Ved doser over 40 Gy ses efter 2 år moderate til svære kognitive og motoriske forstyrrelser hos 2/3 af patienterne, moderate til svære autonome forstyrrelser hos ca. 40 % og svære psykiatriske symptomer hos ca. 20 % (106). Risikoen øges hvis der både gives kemoterapi og strålebehandling, og risikoen stiger med alderen. Nye data på patienter, der har fået lavere dosis (24 Gy), viser ingen statistisk signifikante kognitive ændringer (104).
De akutte bivirkninger af strålebehandling af øjnene er conjunctival irritation. De sene bivirkninger er katarakt, som ses hos praktisk taget alle efter 1-2 år, samt tørhed af øjnene.

I sjældne tilfælde er PCNSL af en anden type end DLBCL. MZL er den hyppigste, findes ofte i relation til dura (106). Behandlingen er strålebehandling. Hvis der kun er en enkelt lokalisation behandles denne med 30-36 Gy. Hvis der er flere læsioner behandles hele hjernen til 24 Gy, og der gives yderligere 12 Gy til de makroskopiske læsioner (105). Samme principper kan anvendes for andre (meget sjældne) indolente PCNSL.

Rekommandationer:
Patienter, der ikke kan tåle kemoterapi, behandles med strålebehandling i henhold til ILROG retningslinjer (105) til 40 Gy i fraktioner à 1,8-2 Gy mod hele hjernen, øjenbaggrunde og medulla oblongata.

Strålebehandling af hele hjernen, øjenbaggrunde og medulla oblongata kan anvendes som konsoliderende behandling efter systemisk behandling, til dosis 24-36 Gy i fraktioner à 1,8 – 2 Gy.

Strålebehandling af hele hjernen, øjenbaggrunde og medulla oblongata kan anvendes som pallierende behandling i doseringen 3 Gy x 10 eller 5 Gy x 4.

Primært intraokulært lymfom (PIOL) (uden involvering af andre dele af CNS) er en sjælden sygdom. En del af disse patienter ser ikke ud til at recidivere i hjernen efter primær behandling mod øjnene alene (107). Radioterapi mod begge øjne kan anvendes som primær behandling til patienter, som ikke kan modtage systemisk kemoterapi, den anbefalede dosis er 36 Gy.
Detaljer omkring strålebehandling er beskrevet i retningslinjerne for strålebehandling af ekstranodale lymfomer udarbejdet af International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) (105).

Primære intraokulære lymfomer

35. Patienter med PIOL, som er egnet til behandling med HD-MTX baseret kemoterapi behandles efter samme retningslinjer som patienter med PCNSL (A)

36. Patienter, som ikke kan modtage systemisk behandling kan behandles med en af følgende modaliteter:

- **Strålebehandling: Stråledosis: 36 Gy i fraktioner à 1,8-2 Gy (B)**
- **Intravitreal behandling med MTX. Der skal anvendes MTX til intrathekal brug i doseringen 400 mikrogram/0,1 ml (B)**
- **Rituximab i doseringen 1 mg/0,1ml (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Primært intraoculært lymfom (PIOL) er en variant af PCNSL. PIOL forekommer enten lokaliseret eller som en del af PCNSL med samtidig cerebral eller meningeal sygdom og er bilateral i 64%-83% af tilfældene (111). PIOL ses hos 15-25% af de patienter som har PCNSL, mens PCNSL ses hos eller udvikles hos 56%-90% af de patienter som har PIO (112]. Den hyppigste relaps lokalisation er cerebrum (47 %) eller både øjne og cerebrum (30 %) og CNS lymfom er den hyppigste dødsårsag. (113).
Den optimale behandling for isoleret PIOL er uafklaret. Data vedrørende behandlingsstrategi og behandlingseffekt er sparsomme og begrænset til enkelt- eller multicenter retrospektive studier eller små prospektive case serier med heterogene patientpopulationer og behandlingstyper.
Behandlingsmulighederne omfatter okulær RT og/eller intravitreal kemoterapi og/eller systemisk kemoterapi (114,115) Intravitreal MTX er aktiv, men påvirker ikke OS og er forbundet med svære bivirkninger hos 73 % af de behandlede patienter og betydelig forringelse af synsstyrken hos 27 % af patienterne. Erfaringen med intravitale Rituximab injektioner er begrænsede. Et prospektivt studie omfattende 13 patienter med isoleret PIOL tidligere behandlet med IVM injektioner fandt aftagende okulære symptomer hos alle patienter, men ingen opnåede komplet remission og 9 patienter (69 %) udviklede CNS lymfom i løbet af follow-up tiden, som var 1 år (115). Effekten af systemisk kemoterapi afhænger af den intraokulære farmakokinetik. Systemisk administration af MTX og cytarabin kan give terapeutiske lægemiddelniveauer i den intraokulære væske. Det samme gælder ifosfamid og trofosfamid (34, 113,116 -119)

Et retrospektivt multicenterstudie beskriver behandlingsresultaterne for 83 patienter fra 16 centre i 7 lande. Treogtyve patienter modtog fokal behandling enten radioterapi eller intraokulært MTX, 53 patienter modtog systemisk kemoterapi med eller uden strålebehandling, 6 patienter blev ikke behandlet. OS var 58 måneder og PFS var 29,6 måneder. Behandlingsresultatet var uafhængigt af den anvendte behandlingsmodalitet (113). I 2015 blev et retrospektivt studie omfattende 78 patienter med PIOL fra 17 Europæiske centre publiceret, hvor forskellen mellem 3 sammenlignelige behandlingsgrupper blev vurderet (34). Gruppe A: lokal behandling med enten okulær radioterapi eller lokal okulær kemoterapi (MTX injektioner eller Rituximab injektioner), gruppe B: systemisk kemoterapi og gruppe C: systemisk kemoterapi suppleret med lokale okulære behandlinger. Studiet viste, at CNS-disseminering efter PIOL ikke forekom oftere blandt patienter behandlet med lokal behandling alene (gruppe A) end blandt patienter behandlet med systemisk behandling med eller uden okulære

behandlinger. Toksiciteten var mest udtalt blandt de patienter, som modtog systemisk kemoterapi. Studiet kunne ikke vise en overlevelsesforskel mellem de anvendte lokale behandlinger (okulær strålebehandling, inj. MXT eller inj. Rituximab). Der er modstridende resultater fra flere undersøgelser mht. om IOL med samtidig cerebral involvering er en uafhængig prognostisk faktor (40,120).
På den baggrund bør patienter med samtidig intraokulært og cerebral sygdom behandles med systemisk kemoterapi som PCNSL patienter uden okulær involvering. Værdien af yderligere lokal okulær behandling (intravitreal kemoterapi eller okulær strålebehandling) som supplement til systemisk kemoterapi er ikke afklaret (40,120) og kan ikke anbefales på nuværende tidspunkt. Med det formål at reducere den relativt høje risiko for CNS relaps bør også patienter med PIOL uden CNS lymfom involvering behandles som PCNSL. Uanset hvilket behandlingsmodalitet man vælger som induktionsbehandling er relaps risikoen høj og derfor bør man overveje en konsoliderende behandling. Både radioterapi (121)og højdosis kemoterapi efterfulgt af autolog stamcelle transplantation (122) er forsøgt, men data er for sparsomme til at den ene strategi kan anbefales fremfor den anden.

Sammenfattende anbefaling for behandling af primære okulære lymfomer.

Patienter med PIOL, som er egnet til behandling med HD-MTX baseret kemoterapi behandles efter samme retningslinjer som patienter med PCNSL (1C)

PIOL patienter, som ikke kan modtage systemisk behandling kan behandles med strålebehandling (2b). Stråledosis: 36 Gy i fraktioner à 1,8-2 Gy, eller intravitreal behandling med MTX (MTX til intrathekal brug i doseringen 400 mikrogram/0,1 ml) eller Rituximab 1 mg/0,1ml) (2c).

HIV-associerede CNS lymfomer

37. Patienter mistænkt for HIV associeret CNS lymfom bør udredes i henhold til retningslinjerne for primære CNS lymfomer. Det er væsentligt tillige at udelukke cerebral toxoplasmose. Spinalvæsken bør undersøges for EBV DNA.

38. Behandlingen bør omfatte HAART (B) samt HD-MTX baseret kemoterapi evt i kombination med Rituximab (C) og bør tilrettelægges i tæt samarbejde med infektionsmedicinske eksperter.

39. I palliativt øjemed anbefales helhjernebestråling (B).

Litteratur og evidensgennemgang

HIV-associerede CNS lymfomer forekommer som regel sent i forløbet af HIV infektionen (123, 124). CNS-lymfomerne er EBV associerede i tæt på 100 % af tilfældene og er den næsthyppigste intracerebrale tumor hos voksne patienter med AIDS (125,126). Den vigtigste billeddiagnostiske differential diagnose er toxoplasmose.

Den mediane overlevelse hos ubehandlede patienter er 1-2,5 måneder (127,128). Ved helhjerne bestråling i palliativt øjemed forlænges den mediane overlevelse til omtrent 5 måneder, men det kliniske og radiologiske

respons på behandlingen er af kort varighed (129,130). Intensiv kemoterapi har som regel ikke været gennemførlig, men prognosen er de senere år forbedret med indførelse af højaktiv antiretroviral (HAART) behandling (128, 131). En retrospektiv opgørelse hvori indgik 29 patienter viste, at patienter som blev behandlet med strålebehandling og HAART havde en median overlevelse på 1093 dage, mens de patienter som modtog stråleterapi som eneste behandling og de patienter som ikke blev behandlet havde en median overlevelse på henholdsvis 113 dage og 33 dage (132). Enkelte patienter har opnået komplet remission uden anden behandling end HAART (133). Erfaringen med kemoterapi er relativt sparsom. CHOP kemoterapi efterfulgt af strålebehandling har været forsøgt hos 34 patienter. Kun 12 % af patienterne responderede på behandlingen, den mediane samlede overlevelse var 2,4 måneder. I et enkelt prospektivt studie blev 10 patienter med biopsi verificeret CNS lymfom og 5 patienter billediagnostisk mistænkt for CNS lymfom alle svært immunsupprimerede behandlet med HD-MTX (3 g/m2). Den mediane overlevelse for 7 patienter som opnåede CR var 19 måneder (124). De senere år har HD-MTX baseret kemoterapi med eller uden Rituximab i enkelte tilfælde efterfulgt af autolog stamcelle transplantation vist sig gennemførlig. En retrospektiv opgørelse af 51 patienter, som modtog antiretroviral behandling samt HD-MTX 3 g/m2 hver 2. uge i alt x 6 viste, at den mediane samlede overlevelse var 5,7 år. Fem års og 10 års overlevelsen var henholdsvis 48 % og 41 %. Der var ingen behandlingsrelaterede dødsfald og toksiciteten var den samme, som ses i forløbet hos HD-MTX behandlede patienter med non-HIV associerede CNS lymfomer (134). En anden retrospektiv undersøgelse omfattede 20 patienter behandlet med HD-MTX (3-8 g/m2) enten som monoterapi (10 patienter) eller HD-MTX i kombination med et eller flere af følgende medikamenter: Temozolomid, procarbazin, vincristin, Ara-C, etoposid, Rituximab. Den mediane samlede overlevelse var ikke nået efter en follow-up periode på 27 måneder. Syv patienter døde (sepsis, progressiv sygdom eller relaps). Blandt de resterende 13 patienter forekom intet relaps efter en follow-up periode på 50 måneder (135). Høj dosis kemoterapi efterfulgt af autolog stamcelle transplantation er forsøgt hos få patienter, alle behandlet med HDT-MTX og HD-AraC med eller uden Rituximab som induktion og carmustin/thiotepa konditionering. To ud af 5 patienter var i komplet remission mere end 2 år efter transplantationen, 1 patient beskrevet som velbefindende 7 mdr. efter transplantationen og 2 patienter døde i behandlingsforløbet af henholdsvis cerebral toxoplasmose og Klebsiella infektion ledsaget af multiorgansvigt (136).

Post transplantations CNS lymfomer

40. **Diagnostik og udredning bør følge retningslinjerne for PCNSL. Behandlingen kræver en multidiciplinær tilgang og bør tilrettelægges i samarbejde med den transplanterende afdeling og infektionsmedicinske specialister. (C)**

41. **Den immunosuppressive behandling bør reduceres i det omfang det er muligt. (C)**

42. **Rituximab kan forsøges hos patienter som har et CD20+ lymfom. (C)**

43. **Kemoterapi bør overvejes hos patienter med tilstrækkelig god organfunktion. Med hensyn til radioterapi og mulige kemoterapi regimer henvises til retningslinjerne for PCNSL. (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Posttransplantation lymfoproliferative sygdomme (PTLD) er en heterogen gruppe af sygdomme, som forekommer hos organtransplanterede eller knoglemarvstransplanterede patienter. Af alle transplantations relaterede non-Hodgkin lymfomer udgør isolerede CNS lymfomer ca. 12 % (137). Transplantations relaterede CNS lymfomer forekommer hyppigst hos patienter som er nyretransplanterede (138). Det drejer sig oftest om EBV associerede, højmaligne B-celle lymfomer (139). I en rapport fra International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group (IPCG) beskrives kliniske, billeddiagnostiske og patologiske karakteristika for transplantationsrelateret CNS lymfom baseret på retrospektive data omfattende ialt 34 patienter, 22 mænd og 12 kvinder (140). Diagnosen blev stillet på tumor biopsi hos 31 patienter og var kompliceret af cerebral blødning hos 4 patienter, to med fatal udgang. Symptomvarigheden før diagnose var relativt kort 0,5-26 uger. Mediantid fra transplantation til CNS lymfom diagnose var 4,4 år. Lymfomet var i de fleste tilfælde af B-celle type, EBV associeret og multifokalt, fortrinsvist lokaliseret til basalganglier/perventrikulært. Hos de fleste patienter reduceredes den immunsuppresive behandling. Hos 2 patienter var reduktionen af immunsuppressionen det eneste behandlingstiltag. Den ene af disse patienter var i komplet remission 89 måneder efter afsluttet behandling. Hos 22 patienter omfattede behandlingen helhjernebestråling, systemisk kemoterapi og Rituximab, enten som eneste behandlingsmodalitet eller i kombination. Seks af 7 patienter som blev behandlet med Rituximab monoterapi var i live efter 20 måneders follow up. Den mediane overlevelse var 47 måneder for hele patientgruppen.

Den optimale behandling af tranplantations relaterede CNS lymfomer er ikke kendt. Reduktion af den immunosuppressive behandling forsøges hos de fleste patienter og er tilstrækkeligt i kun få tilfælde (140-142). En retrospektiv opgørelse af 80 patienter med PTLD heraf 10 med CNS lymfom fandt en signifikant bedre overlevelse blandt patienter som var behandlet med Rituximab med eller uden kemoterapi i forhold til patienter, som ikke var behandlet med Rituximab (3 års samlet overlevelse 73 % henholdsvis 33 %) (142). Kasuistiske meddelser beskriver også komplette remissioner opnået ved Rituximab monoterapi (143, 144). Behandlingsresultaterne hos 25 nyretransplanterede patienter med transplantationsrelateret CNS lymfom viste en median samlet overlevelse på 26 måneder. Behandlingen omfattede reduktion af immunsuppression, kirurgi, antistofbehandling, kemoterapi med eller uden stråleterapi. Overlevelsen var signifikant bedre (36 vs 7 mdr.) hos de patienter som modtog strålebehandling (139).

Respons kriterier

44. Komplet remisson følger tabel 18.1 (C)

45. Ubekræftet CR (CRu) følger tabel 18.2 (C)

46. Partielt respons (PR) følger tabel 18.3 (C)

47. Progressiv sygdom (PD) følger tabel 18.4 (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Respons kriterier

Responskriterierne er beskrevet i "Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma" (21).

Komplet remission (CR)
1. Komplet svind af alle kontrastopladende abnormiteter på gadolinium MR scanning 2. Ingen tegn på aktivt okulært lymfom. Gentagen oftalmologisk evaluering er ikke påkrævet hos patienter som på diagnose tidspunktet ikke har haft okulært lymfom og som ikke siden har udviklet okulære symptomer. 3. Negativ spinalvæske cytologi. Hvis spinalvæsken har været normal på diagnosetidspunktet er det ikke nødvendigt med fornyet spinalvæske undersøgelse med mindre patienten i mellemtiden har udviklet tegn på leptomeningeal spredning. 4. På tidspunktet for konstatering af CR skal patienten have været ude af en evt. steroid behandling i mindst 2 uger.

Tabel 18.1: Komplet remission (CR)

Ubekræftet CR (CRu):patienter som opfylder kriterierne for CR med følgende begrænsninger:
1. Patienter i steroid behandling 2. Patienter med persisterende opladende læsioner på MR- scanning relateret til biopsi eller fokal blødning. Hvis læsionen ikke ændres eller hvis læsionen aftager med tiden mens patienten fortsat ikke får behandling kan fortolkningen af respons evalueringen ændres fra CRu til CR. 3. Patienter med en persisterende mindre abnormitet ved oftalmologisk undersøgelse hvis denne abnormitet mest sandsynligt ikke repræsenterer okulært lymfom (persisterende ikke-maligne celler i corpus vitreum, ændringer i retina/nervus opticus, som ikke ligner tumor infiltration)

Tabel 18.2: Ubekræftet CR (CRu). Patienter som opfylder kriterierne for CR med følgende begrænsninger.

Partielt respons (PR)
1. En ≥ 50 % formindskelse af en kontrast opladende læsion ved MR-scanning sammenlignet med MR-scanningsfundet før behandling. 2. Steroid behandling er ikke relevant i forhold til konstatering af PR 3. Oftalmologisk undersøgelse skal vise en formindskelse af celletallet i corpus vitreum eller af infiltrationen i retina/nervus opticus, men kan afsløre fortsat tilstedeværelse af maligne eller malignt suspekte celler. 4. Spinalvæsken kan være acellulær eller fortsat indeholde maligne eller malignt suspekte celler hvis den primære hjernelæsion er formindsket mere end 50 %. PR er ikke defineret i tilfælde af primært leptomeningealt lymfom. Disse patienters respons kan kun evalueres som CR, CRu, SD eller PD. 5. Ingen nytilkommen sygdomslokalisation

Tabel 18.3: Partielt respons (PR). Stabil sygdom (SD) defineres som mindre end PR, men ikke progressiv sygdom

Progressiv sygdom (PD)
1. En mere end 25 % forøgelse af en kontrastopladende læsion ved MR-scanning sammenlignet med MR-scanningsfundet før behandling eller sammenlignet med det bedste respons. I tilfælde af multiple læsioner foretages sammenligningen med den mindste læsion som sammenligningsgrundlag. 2. Progression af okulær sygdom. 3. Nytilkommen læsion eller nytilkommet sygdomssted under eller ved afslutningen af behandling.

Tabel 18.4: Progressiv sygdom (PD).

Relaps (RD): kan kun anvendes om patienter som tidligere har opnået CR eller CRu og kræver nytilkommen læsion.

Responsevaluering

Responsevaluering under og efter behandling

48. **Behandlingseffekt evalueres efter to serier kemoterapi med fornyet MR skanning af involverede områder samt gentagen lumbalpunktur/øjenlægeundersøgelse ved primær leptomeningeal/øjen involvering.**

49. **Ved CR udføres ikke yderligere rutine billeddiagnostik før afsluttet primærbehandling med mindre der er kliniske tegn på progression.**

50. **Ved mindre udtalt behandlingsrespons justeres behandlingsplanen og yderligere MR skanninger foretages efter individuelt skøn (C)**

Responsevaluering efter afsluttet behandling

51. **Udføres ca. en måned efter afsluttet behandling og inkluderer fornyet MR skanning af involverede strukturer samt lumbalpunktur/øjenlægeundersøgelse ved primær leptomeningeal/øjen involvering. (C)**

52. **Hos patienter, hvor der er tvivl om graden af remission tilrådes fornyet MR indenfor 6-8 uger (C)**

Efterkontrol

53. **De første to år efter behandling tilbydes patienterne kontrol hver 3. mdr. med rutine blodprøver, anamnese og klinisk undersøgelse (inklusiv neurologi og MMSE).**

54. **Efter to år tilbydes halvårlige kontroller i 3 år.**

55. **Efter 5 år kan patienterne afsluttes til egen læge (C).**

56. **Rutine MR skanninger hos asymptomatiske patienter finder sjældent tilbagefald og anbefales derfor ikke (145) (D).**

Litteratur og evidensgennemgang

Patienter med PCNSL i remission bør følges ambulant i 5 år. Formålet med efterkontrollen er:

1. Diagnosticering af tilbagefald
2. Observation for udvikling af sen-toksicitet
3. Hjælp til rehabilitering

De første to år efter behandling tilbydes patienterne kontrol hver 3. mdr. med rutine blodprøver, anamnese og klinisk undersøgelse (inklusiv neurologi og MMSE). Efter to år tilbydes halvårlige kontroller i 3 år. Efter 5 år kan patienterne afsluttes til egen læge.
Patienternes egenomsorg er et vigtigt element i efterkontrollen. En opgørelse af danske PCNSL patienter viste, at næsten alle tilbagefald blev diagnosticeret som følge af nyopståede symptomer, og at udredningen kun sjældent iværksættes på de planlagte kontroller (145). Derfor skal det indskærpes over for patienterne, at de skal kontakte afdelingen ved nytilkomne symptomer.
Rutine MR skanninger hos asymptomatiske patienter finder sjældent tilbagefald og anbefales derfor ikke (145).

Rehabilitering

57. En funktionsbeskrivelse som grundlag for en genoptræningsplan udfærdiges i samarbejde med ergoterapeuter og fysioterapeuter. (D)

58. Ved behov for specialiseret neurorehabilitering udføres derudover neurologisk/neuropsykologisk vurdering. (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Alle patienter med en erhvervet funktionsnedsættelse har ret til genoptræning og rehabilitering. Den behandlende afdeling har pligt til at sørge for at patientens kommune modtager en genoptræningsplan. Patientgruppen er karakteriseret ved vidt forskelligt funktionsniveau som følge af at de hjerneskader disse patienter har, er meget varierende både med hensyn til hjerneskadens art og dens omfang. En funktionsbeskrivelse og en genoptræningsplan bør udfærdiges i samarbejde med ergoterapeuter og fysioterapeuter. Hvis det vurderes at patienten har behov for specialiseret neurorehabilitering bør der udføres en neurologisk og neuropsykologisk vurdering.

4. Referencer

1. Krogh-Jensen M, D'Amore F, Jensen MK, Christensen BE, Thorling K, Pedersen M, et al. Clinicopathological features, survival and prognostic factors of primary central nervous system lymphomas: trends in incidence of primary central nervous system lymphomas and primary malignant brain tumors in a well-defined geographical area. Population-based data from the Danish Lymphoma Registry, LYFO, and the Danish Cancer Registry. Leuk Lymphoma. 1995;19(3-4):223-33.
2. Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich PJ, Bruner JM, Davis FG. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. Neuro Oncol. 1999;1(1):14-25.
3. Haldorsen IS, Krossnes BK, Aarseth JH, Scheie D, Johannesen TB, Mella O, et al. Increasing incidence and continued dismal outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway 1989-2003 : time trends in a 15-year national survey. Cancer. 2007;110(8):1803-14
4. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. Br J Cancer. 2011;105(9):1414-8.
5. O'Neill BP, Decker PA, Tieu C, Cerhan JR. 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. American journal of hematology. 2013;88(12):997-1000.
6. Stoltenberg D, Brown P, Oestergaard B, Eberlein T, Pulczynski S, Madsen J, et al. Primary Central Nervous System Lymphoma: A Retrospective Analysis Of Data From The Danish Lymphoma Registry LYFO. Hematol Oncol. 2013;31 (Suppl. 1): 249
7. Olson JE, Janney CA, Rao RD, Cerhan JR, Kurtin PJ, Schiff D, et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. Cancer. 2002;95(7):1504-10.
8. Haldorsen IS, Krakenes J, Goplen AK, Dunlop O, Mella O, Espeland A. AIDS-related primary central nervous system lymphoma: a Norwegian national survey 1989-2003. BMC Cancer. 2008;8:225.
9. Ferreri AJ. How I treat primary CNS lymphoma. Blood 2011;118(3):510-22.
10. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. J Clin Oncol. 2003;21(2):266-72.
11. Hong JT, Chae JB, Lee JY, Kim JG, Yoon YH. Ocular involvement in patients with primary CNS lymphoma. J Neurooncol. 2011;102(1):139-45
12. Taylor JW, Flanagan EP, O'Neill BP, Siegal T, Omuro A, Deangelis L, et al. Primary leptomeningeal lymphoma: International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. Neurology. 2013;81(19):1690-6.
13. Teo MK, Mathieson C, Carruthers R, Stewart W, Alakandy L. Cauda equina lymphoma--a rare presentation of primary central nervous system lymphoma: case report and literature review. Br J Neurosurg. 2012;26(6):868-71.

14. Johnson BA, Fram EK, Johnson PC, Jacobowitz R. The variable MR appearance of primary lymphoma of the central nervous system: comparison with histopathologic features. AJNR Am J Neuroradiol. 1997;18(3):563-72.
15. Buhring U, Herrlinger U, Krings T, Thiex R, Weller M, Kuker W. MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. Neurology. 2001;57(3):393-6.
16. Yaling Ding et al: Differentiation of primary central nervous system lymphoma from high-grade glioma and brain metastasis using susceptibility-weighted imaging. Brain and Behaviour 2014:4(6):841-49
17. Ruofei Liang et al: Role of rCBV values derived from dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging in differentiating CNS lymphoma from high grade glioma: a meta-analysis. Int J Clin ExpMed. 2014:7(12):5573-77.
18. Eichler AF, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma: presentation, diagnosis and staging. Neurosurg Focus. 2006;21(5):E15.
19. Abrey LE. Primary central nervous system lymphoma. Curr Opin Neurol. 2009;22(6):675-80.
20. Pakkeforløb for kræft i hjernen. 2016
21. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23(22):5034-43.
22. Bierman PJ. Surgery for primary central nervous system lymphoma: is it time for reevaluation? Oncology (Williston Park). 2014;28(7):632-7.
23. National Comprehensive Cancer Network (NCCN guidelines) Central Nervous System Cancer. 2015
24. Weller M, Martus P, Roth P, Thiel E, Korfel A, German PSG. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. Neuro Oncol. 2012;14(12):1481-4.
25. Iwadate Y, Suganami A, Ikegami S, Shinozaki N, Matsutani T, Tamura Y, et al. Non-deep-seated primary CNS lymphoma: therapeutic responses and a molecular signature. J Neurooncol. 2014;117(2):261-8.
26. DeAngelis LM, Yahalom J, Heinemann MH, Cirrincione C, Thaler HT, Krol G. Primary CNS lymphoma: combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. Neurology. 1990;40(1):806.
27. Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. J Neurosurg. 2000;92(2):261-6.
28. Retningslinjer for behandling af intrakranielle gliomer hos voksne 2016
29. Porter AB, Giannini C, Kaufmann T, Lucchinetti CF, Wu W, Decker PA, et al. Primary central nervous system lymphoma can be histologically diagnosed after previous corticosteroid use: a pilot study to determine whether corticosteroids prevent the diagnosis of primary central nervous system lymphoma. Ann Neurol. 2008;63(5):662-7.
30. Deckert M, Brunn A, Montesinos-Rongen M, Terreni MR, Ponzoni M. Primary lymphoma of the central nervous system--a diagnostic challenge. Hematol Oncol. 2014;32(2):57-67.
31. Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL, Harbour JW, Johnston PB, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. The oncologist. 2011;16(11):1589-99,
32. Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. World Health Organization classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues, Revised 4th Edition. ISBN-13, 9789283244943. IARC, Lyon, France. 2017).

33. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK et al. World Health Organization classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised 4th Edition. ISBN-13, 9789283244929. IARC, Lyon, France. 2016).
34. Riemens, A., Bromberg, J., Touitou, V., Sobolewska, B., Missotten, T., Baarsma, S., Hoyng, C., Cordero-Coma, M., Tomkins-Netzer, O., Rozalski, A., Tugal-Tutkun, I., Guex-Crosier, Y., Los, L.I., Bollemeijer, J.G., Nolan, A., Pawade, J., Willermain, F., Bodaghi, B., ten Dam-van Loon, N., Dick, A., Zierhut, M., Lightman, S., Mackensen, F., Moulin, A., Erckens, R., Wensing, B., le Hoang, P., Lokhorst, H. & Rothova, A. (2015) Treatment strategies in primary vitreoretinal lymphoma: a 17-center European collaborative study. JAMA Ophthalmology, 133, 191–197.)
35. Coupland SE, Damato B. Understanding intraocular lymphomas. Clin Experiment Ophthalmol. 2008;36(6):564-78.
36. Munch-Petersen HD, Rasmussen PK, Coupland SE, Esmaeli B, Finger PT, Graue GF, et al. Ocular adnexal diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter international study. JAMA Ophthalmol. 2015;133(2):165-73.
37. Scott BJ, Douglas VC, Tihan T, Rubenstein JL, Josephson SA. A systematic approach to the diagnosis of suspected central nervous system lymphoma. JAMA Neurol. 2013;70(3):311-9.
38. Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, Matsushita Y, Tamura K, Kinoshita M, et al. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. Neuropathol Appl Neurobiol. 2015.
39. Brunn A, Nagel I, Montesinos-Rongen M, Klapper W, Vater I, Paulus W, et al. Frequent triple-hit expression of MYC, BCL2, and BCL6 in primary lymphoma of the central nervous system and absence of a favorable MYC(low)BCL2 (low) subgroup may underlie the inferior prognosis as compared to systemic diffuse large B cell lymphomas. Acta Neuropathol. 2013;126(4):603-5.
40. Grimm SA, McCannel CA, Omuro AM, Ferreri AJ, Blay JY, Neuwelt EA, et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. Neurology. 2008;71(17):1355-60.
41. Schroers R, Baraniskin A, Heute C, Vorgerd M, Brunn A, Kuhnhenn J, et al. Diagnosis of leptomeningeal disease in diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system by flow cytometry and cytopathology. European journal of haematology. 2010;85(6):520-8.
42. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23(22):5034-43.
43. Mohile NA, Deangelis LM, Abrey LE. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. Neuro Oncol. 2008;10(2):223-8.
44. Harned TM, Mascarenhas L. Severe methotrexate toxicity precipitated by intravenous radiographic contrast. Journal of pediatric hematology/oncology. 2007;29(7):496-9.
45. Paes FM, Kalkanis DG, Sideras Pa, Serafini AN. FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2010;30:269-91.
46. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, Hunt AA, Cameron L, Morris T, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. Blood. 2013;122(1):61-7.

47. Alzahrani M, El-Galaly TC, Hutchings M, Hansen JW, de Nully Brown P, Loft A, et al. Role of Bone Marrow Biopsy in the Staging of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the PET/CT Era. Blood. 2014;121(24):Presented as a Poster at the Annual Meeting of the American Society of Hematology 2014.
48. Mead GM, Bleehen NM, Gregor A, Bullimore J, Shirley D, Rampling RP, et al. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. Cancer. 2000;89(6):1359-70
49. Henry JM, Heffner RR, Jr., Dillard SH, Earle KM, Davis RL. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. Cancer. 1974;34(4):1293-302.
50. Skarin AT, Zuckerman KS, Pitman SW, Rosenthal DS, Moloney W, Frei E, 3rd, et al. High-dose methotrexate with folinic acid in the treatment of advanced non-Hodgkin lymphoma including CNS involvement. Blood. 1977;50(6):1039-47.
51. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. J Clin Oncol. 2000;18(17):3144-50.
52. Ferreri AJ, Reni M, Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma: lessons from prospective trials. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2000;11(8):927-37.xxxxxxxxxxxxx
53. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato 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(9700):1512-20.
54. O'Brien P, Roos D, Pratt G, Liew K, Barton M, Poulsen M, et al. Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. J Clin Oncol. 2000;18(3):519-26.
55. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ, Radiation Therapy Oncology Group S. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. J Clin Oncol. 2002;20(24):4643-8.
56. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, Calderoni A, Tirelli U, Pivnik A, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. Neurology. 2002;58(10):1513-20.
57. Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H, Van't Veer M, Hansen M, Soubeyran P, et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. J Clin Oncol. 2003;21(24):4483-8.
58. Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, 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. The lancet oncology. 2010;11(11):1036-47.
59. Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, Schulz H, Engert A, Diehl V, 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(24):4489-95.
60. Annika Juergens, Hendrik Pels, Sabine Rogowski, Klaus Fliessbach, Axel Glasmacher, Andreas Engert, Marcel Reiser, Volker Diehl, Marlies Vogt-Schaden, Gerlinde Egerer, Gabriele Schackert, Heinz Reichmann, Frank Kroschinsky, Udo Bode, Ulrich Herrlinger, Michael Linnebank, Martina Deckert, Rolf Fimmers, Ingo G. H. Schmidt-Wolf, Uwe Schlegel. Long-term survival with favorable cognitive outcome after chemotherapy in primary central nervous system lymphoma. Annals of Neurology 2010 (67) 182-189

61. Pels H, Juergens A, Glasmacher A, Schulz H, Engert A, Linnebank M, 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(3):299-305.
62. Rubenstein JL, Combs D, Rosenberg J, Levy A, McDermott M, Damon L, et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment. Blood. 2003;101(2):466-8.
63. Shah GD, Yahalom J, Correa DD, Lai RK, Raizer JJ, Schiff D, et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(30):4730-5.
64. Holdhoff M, Ambady P, Abdelaziz A, Sarai G, Bonekamp D, Blakeley J, et al. High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma. Neurology. 2014;83(3):235-9.
65. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, Moskowitz CH, Matasar MJ, Kaley TJ, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. Blood. 2015;125(9):1403-10.XXX
66. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmuntherapy 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 II trial. Lancet Haematol 2016; 3: e217-27.
67. Kasenda B. Rituximab, metrotrexate, Procarbazine and lomustine for elderly primary cns lymphoma patients – The PRIMAIN study by the German cooperative PCNSL group. International Conference on Malignant Lymphoma; Lugano, Switzerland2015.XXX
68. Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, Crump M, Stewart D, Forsyth P, et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. J Clin Oncol. 2003;21(22):4151-6.
69. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Fourme E, Choquet S, Witz F, et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Societe Francaise de Greffe de Moelle Osseuse-Therapie Cellulaire. J Clin Oncol. 2008;26(15):2512-8.
70. Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, Guttenberger R, Ostertag C, Derigs 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(24):3865-70.
71. Illerhaus G, Muller F, Feuerhake F, Schafer AO, Ostertag C, Finke J. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. Haematologica. 2008;93(1):147-8.
72. Illerhaus G, Fritsch K, Egerere G, editors. Sequential high dose immono-chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with untreated primary central nervous system lytmphoma – a multicentre study by collaborative PCNSL study group Freiburg. ASH 2012; 2012.
73. Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, Finke J, Illerhaus G. Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma--a long-term follow-up study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2012;23(10):2670-5.
74. Andrés J M Ferreri, Kate Cwynarski, Elisa Pulczynski, Christopher P Fox, Elisabeth Schorb et al for the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). 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. 2017 Nov;4(11):e510-e523. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30174-6.

75. Rubenstein JL, Gupta NK, Mannis GN, Lamarre AK, Treseler P. How I treat CNS lymphomas. Blood. 2013;122(14):2318-30.
76. Choquet S, Weil D, Xuan K. High efficiency of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) in relapse/refractory primary central-nervous system and intra-ocular non Hodgkin lymphoma, after first line treatment containing high dose s of methotrexate and cytarabine. A monocentric retrospective study from 2010 to 2012 on 17 cases. ASH2012.
77. Wong ET, Tishler R, Barron L, Wu JK. Immunochemotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas. Cancer. 2004;101(1):139-45.
78. Rubenstein JL, Formaker P, Wang X, al. E, editors. Lenalidomid is highly active in recurrent CNS lymphomas: Phase I investigation of Lenalidomide plus Rituximab and autcomes of Lenalidomide as maintenance monotherapy. International Conference on Malignant Lymphomas; 2015; Lugano, Switzerland.
79. Grommes C, Wolfe J, Gavrilovic I, Kaley T, Stone J, Daras M et al. Phase II of single-agent Ibrutinib in recurrent/refractory primary (PCNSL) and secondary CNS lymphoma (SCNSL). Blood. 2018; 132:2965.
80. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, Yahalom J, Berkey B, Curran W, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. J Clin Oncol. 2006;24(36):5711-5.
81. Welch MR, Omuro A, Deangelis LM. Outcomes of the oldest patients with primary CNS lymphoma treated at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Neuro Oncol. 2012;14(10):1304-11.
82. Hoang-Xuan K, Taillandier L, Chinot O, Soubeyran P, Bogdhan U, Hildebrand J, et al. Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: a multicenter phase II study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. J Clin Oncol. 2003;21(14):2726-31.
83. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung SH, Nakashima MO, Grant B, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). J Clin Oncol. 2013;31(25):3061-8
84. Kasenda B, Ferreri AJ, Marturano E, Forst D, Bromberg J, Ghesquieres H, 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. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2015;26(7):1305-13.
85. Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, DeAngelis LM, Abrey LE. 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. 2006;24(28):4570-4.
86. Herrlinger U, Schäfer N, Fimmers R, Griesinger F, Rauch M, Kirchen H, Roth P, Glas M, Bamberg M, Martus P, Thiel E, Korfel A, Weller M. 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. 2017 Sep;143(9):1815-1821. doi: 10.1007/s00432-017-2423-5. Epub 2017 Apr 22. PubMed PMID: 28434043.

87. Roth P, Martus P, Kiewe P, Möhle R, Klasen H, Rauch M, Röth A, Kaun S, Thiel E, Korfel A, Weller M. Outcome of elderly patients with primary CNS lymphoma in the G-PCNSL-SG-1 trial. Neurology. 2012 Aug 28;79(9):890-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e318266fcb2. Epub 2012 Aug 15. PubMed PMID: 22895585
88. Pulczynski EJ, Kuittinen O, Erlanson M, Hagberg H, Fossa A, Eriksson 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. 2015;100(4):534-40.
89. Glass J, Won M, Schultz CJ, Brat D, Bartlett NL, Suh JH, Werner-Wasik M, Fisher BJ, Liepman MK, Augspurger M, Bokstein F, Bovi JA, Solhjem MC, Mehta MP. Phase I and II Study of Induction Chemotherapy With Methotrexate, Rituximab, and Temozolomide, Followed By Whole-Brain Radiotherapy and Postirradiation Temozolomide for Primary CNS Lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227. J Clin Oncol. 2016 May 10;34(14):1620-5.
90. Illerhaus G, Marks R, Muller F, Ihorst G, Feuerhake F, Deckert M, et al. High-dose methotrexate combined with procarbazine and CCNU for primary CNS lymphoma in the elderly: results of a prospective pilot and phase II study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2009;20(2):319-25.
91. Fritsch K, Kasenda B, Hader C, Nikkhah G, Prinz M, Haug V, et al. Immunochemotherapy with rituximab, methotrexate, procarbazine, and lomustine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly. Annals of Oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2011;22(9):2080-5.
92. Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, Hau P, Bloehdorn J, Möhle R, Löw S, Binder M, Atta J, Keller U, Wolf HH, Krause SW, Heß G, Naumann R, Sasse S, Hirt C, Lamprecht M, Martens U, Morgner A, Panse J, Frickhofen N, Röth A, Hader C, Deckert M, Fricker H, Ihorst G, Finke J, Illerhaus G. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). Leukemia. 2017 Apr;31(4):846-852
93. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, Raizer JJ, Schiff D, Grant B, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. J Clin Oncol. 2013;31(31):3971-9.
94. Omuro A, Chinot O, Taillandier L, Ghesquieres H, Soussain C, Delwail V, Lamy T, Gressin R, Choquet S, Soubeyran P, Huchet A, Benouaich-Amiel A, Lebouvier-Sadot S, Gyan E, Touitou V, Barrié M, del Rio MS, Gonzalez-Aguilar A, Houillier C, Delgadillo D, Lacomblez L, Tanguy ML, Hoang-Xuan K. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. Lancet Haematol. 2015 Jun;2(6) e251-9
95. Kurzwelly D, Glas M, Roth P, Weimann E, Lohner H, Waha A, et al. Primary CNS lymphoma in the elderly: temozolomide therapy and MGMT status. J Neurooncol. 2010;97(3):389-92.
96. Pentsova E, Deangelis LM, Omuro A. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma. J Neurooncol. 2014;117(1):161-5.
97. Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM, Abrey LE. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. Neurology. 2004;63(5):901-3.

98. Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, Hochberg FH, Batchelor TT, Loeffler JS. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23(7):1507-13.
99. Hottinger AF, DeAngelis LM, Yahalom J, Abrey LE. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. Neurology. 2007;69(11):1178-82.
100. Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M, Widemann BC, Butman JA, Schmitz R, Yang Y, Cole DE, Melani C, Higham CS, Desai JV, Ceribelli M, Chen L, Thomas CJ, Little RF, Gea-Banacloche J, Bhaumik S, Stetler-Stevenson M, Pittaluga S, Jaffe ES, Heiss J, Lucas N, Steinberg SM, Staudt LM, Wilson WH. Inhibition of B Cell Receptor Signaling by Ibrutinib in Primary CNS Lymphoma. Cancer Cell. 2017 Jun 12;31(6):833-843.e5. doi: 10.1016/j.ccell.2017.04.012. Epub 2017 May 25
101. Rubenstein JL, Geng H, Fraser EJ, Formaker P, Chen L, Sharma J, Killea P, Choi K, Ventura J, Kurhanewicz J, Lowell C, Hwang J, Treseler P, Sneed PK, Li J, Wang X, Chen N, Gangoiti J, Munster PN, Damato B. Phase 1 investigation of lenalidomide/rituximab plus outcomes of lenalidomide maintenance in relapsed CNS lymphoma. Blood Adv. 2018 Jul 10;2(13):1595-1607.
102. Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, Mukundan S, Roemer MGM, Chapuy B, Armand P, Rodig SJ, Shipp MA. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. Blood. 2017 Jun 8;129(23):3071-3073. doi: 10.1182/blood-2017-01-764209. Epub 2017 Mar 29. PubMed PMID: 28356247; PubMed Central PMCID: PMC5766844.
103. Milgrom SA, Yahalom J. The role of radiation therapy in the management of primary central nervous system lymphoma. Leuk Lymphoma. 2015;56(5):1197-204.
104. Correa DD, Rocco-Donovan M, DeAngelis LM, Dolgoff-Kaspar R, Iwamoto F, Yahalom J, et al. Prospective cognitive follow-up in primary CNS lymphoma patients treated with chemotherapy and reduced-dose radiotherapy. J Neurooncol. 2009;91(3):315-21.
105. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(1):11-31
106. Giannini C, Dogan A, Salomao DR. CNS lymphoma: a practical diagnostic approach. J Neuropathol Exp Neurol. 2014;73(6):478-94.
107. Teckie S, Yahalom J. Primary intraocular lymphoma: treatment outcomes with ocular radiation therapy alone. Leuk Lymphoma. 2014;55(4):795-801.
108. Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, Doolittle ND, Siegal T, Neuwelt EA, et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. Ophthalmology. 2002;109(9):1709-16.
109. Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossman SA, Alavi J, New P, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. J Clin Oncol. 2003;21(6):1044-9.
110. Omuro AM, Ben-Porat LS, Panageas KS, Kim AK, Correa DD, Yahalom J, et al. Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. Arch Neurol. 2005;62(10):1595-600.
111. Hoffman PM, McKelvie P, Hall AJ, Stawell RJ, Santamaria JD. Intraocular lymphoma: a series of 14 patients with clinicopathologicalfeatures and treatment outcomes. Eye (Lond) 2003;17(4):513-521.
112. Chan CC, Sen HN. Current concepts in diagnosing and managing primary vitreoretinal (intraocular) lymphoma. Discov Med 2013;15(81):93-100

113. S. A. Grimm, J. S. Pulido, K. Jahnke, D. Schiff, A. J. Hall, T. N. Shenkier, T. Siegal, N. D. Doolittle, T. Batchelor, U. Herrlinger, E. A. Neuwelt8, N. Laperriere, M. C. Chamberlain, J. Y. Blay, A. J. M. Ferreri, A. M. P. Omuro, E. Thiel & L. E. Abrey. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. Annals of Oncology 2007,18: 1851–1855.

114. Frenkel S, Hendler K, Siegal T, Shalom E, Pe'er J. Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience. Br J Ophthalmol. 2008;92(3):383-8.

115. Hashida N, Ohguro N, Nishida K. Efficacy and Complications of Intravitreal Rituximab Injection for Treating Primary Vitreoretinal Lymphoma. Transl Vis Sci Technol. 2012;1(3):1.

116. Baumann et al, 1986; Baumann, M.A., Ritch, P.S., Hande, K.R., Williams, G.A., Topping, T.M. & Anderson, T. (1986) Treatment of intraocular lymphoma with high-dose Ara-C. Cancer, 57, 1273–1275

117. Siegel et al, 1989; Siegel, M.J., Dalton, J., Friedman, A.H., Strauchen, J. & Watson, C. (1989) Ten-year experience with primary ocular 'reticulum cell sarcoma' (large cell non-Hodgkin's lymphoma). British Journal of Ophthalmology, 73, 342–346.

118. Batchelor et al, 2003 Batchelor, T.T., Kolak, G., Ciordia, R., Foster, C.S. & Henson, J.W. (2003) High-dose methotrexate for intraocular lymphoma. Clinical Cancer Research, 9, 711–715.)

119. Jahnke, K., Thiel, E., Bechrakis, N.E., Willerding, G., Kraemer, D.F., Fischer, L. & Korfel, A. (2009) Ifosfamide or trofosfamide in patients with intraocular lymphoma. Journal of Neurooncology, 93, 213–217)

120. Stephan Kreher, Felicitas Strehlow, Peter Martus, Patrick Roth, Bernd Hertenstein, Alexander Röth, Tobias Birnbaum, Frank Griesinge, Michael Rauch, Lothar Kanz, Eckhard Thiel,Michael Welle, Agnieszka Korfel: Prognostic impact of intraocular involvement in primary CNS lymphoma: experience from the G-PCNSL-SG1 trial. Ann Hematol (2015) 94:409–414

121. Ferreri, A.J., Blay, J.Y., Reni, M., Pasini, F., Gubkin, A., Tirelli, U., Calderoni, A., Zucca, E., Cortelazzo, S., Chassagne, C., Tinguely, M., Borisch, B., Berger, F., Ponzoni, M., Cavalli, F. & International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). (2002b) Relevance of intraocular involvement in the management of primary central nervous system lymphomas. Annals of Oncology, 13, 531–538

122. Soussain, C., Suzan, F., Hoang-Xuan, K., Cassoux, N., Levy, V., Azar, N., Belanger, C., Achour, E., Ribrag, V., Gerber, S., Delattre, J.Y. & Leblond, V. (2001) Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. Journal of Clinical Oncology, 19, 742–749.

123. Ambinder RF, Lee S, Curran WJ, Sparano JA, Krigel RF, McArthur J, et al. Phase II intergroup trial of sequential chemotherapy and radiotherapy for AIDS-related primary central nervous system lymphoma. Cancer Therapy. 2013;1:215-21.

124. Jacomet C, Girard PM, Lebrette MG, Farese VL, Monfort L, Rozenbaum W. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. AIDS. 1997;11(14):1725-30.

125. MacMahon EM, Glass JD, Hayward SD, Mann RB, Becker PS, Charache P, et al. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. Lancet. 1991;338(8773):969-73.

126. Portegies P, Solod L, Cinque P, Chaudhuri A, Begovac J, Everall I, et al. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. Eur J Neurol. 2004;11(5):297-304.

127. Chamberlain MC, Kormanik PA. AIDS-related central nervous system lymphomas. J Neurooncol. 1999;43(3):269-76.
128. Skiest DJ, Crosby C. Survival is prolonged by highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with primary central nervous system lymphoma. AIDS. 2003;17(12):1787-93.
129. Donahue BR, Sullivan JW, Cooper JS. Additional experience with empiric radiotherapy for presumed human immunodeficiency virus-associated primary central nervous system lymphoma. Cancer. 1995;76(2):328-32.
130. Baumgartner JE, Rachlin JR, Beckstead JH, Meeker TC, Levy RM, Wara WM, et al. Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. J Neurosurg. 1990;73(2):206-11.
131. Newell ME, Hoy JF, Cooper SG, DeGraaff B, Grulich AE, Bryant M, et al. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients. Cancer. 2004;100(12):2627-36.
132. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, Eggers C, Stoehr A, Plettenberg A, et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. AIDS. 2001;15(16):2119-27.
133. Aboulafia DM, Puswella AL. Highly active antiretroviral therapy as the sole treatment for AIDS-related primary central nervous system lymphoma: a case report with implications for treatment. AIDS Patient Care STDS. 2007;21(12):900-7.
134. Moulignier A; Lamirel C; Picard H; Lebrette MG; Amiel C; Hamidi M; Polivka M; Mikol J; Cochereau I; Pialoux G: Long-term AIDS-related PCNSL outcomes with HD-MTX and combined antiretroviral therapy. Neurology. 2017; 89(8):796-804.
135. Neel K. Gupta, Amber Nolan, Antonio Omuro, Erin G. Reid, Chia-Ching Wang, Gabriel Mannis, Michael Jaglal, Julio C. Chavez, Paul G. Rubinstein, Ann Griffin, Donald I. Abrams, Jimmy Hwang, Lawrence D. Kaplan, Judith A. Luce, Paul Volberding, Patrick A. Treseler, and James L. Rubenstein: Long-term survival in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. Neuro-Oncology 2017; 19(1), 99–108.
136. A O 'Neill, K Mikesch, K Fritsch, B Kasenda, L Banerjee, F Burns, G Zakout, R Johnston, G Illerhaus and K Cwynarski: Outcomes for HIV-positive patients with primary central nervous system lymphoma after high-dose chemotherapy and auto-SCT. Bone Marrow Transplantation (2015) 50, 999–1000.
137. Penn I, Porat G. Central Nervous System Lymphomas In Organ Allograft Recipients. Transpantation. 1995;59:240-4.
138. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. Am J Transplant. 2004;4(2):222-30.
139. Snanoudj R, Durrbach A, Leblond V, Caillard S, Hurault De Ligny B, Noel C, et al. Primary brain lymphomas after kidney transplantation: presentation and outcome. Transplantation. 2003;76(6):930-7.
140. Cavaliere R, Petroni G, Lopes MB, Schiff D, International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative G. Primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. Cancer. 2010;116(4):863-70.

141. Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, Kieff E, Green M, Gores G, et al. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. Transplantation. 1999;68(10):1517-25.
142. Evens AM, David KA, Helenowski I, Nelson B, Kaufman D, Kircher SM, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. J Clin Oncol. 2010;28(6):1038-46.
143. Hansen PB, Nielsen SL. Successful Treatment of Posttransplant EBV-Associated Lymphoma and Plasmacytoma Solely Localized to the CNS. Case Rep Hematol. 2012; 2012:497614.
144. Kordelas L, Trenschel R, Koldehoff M, Elmaagacli A, Beelen DW. Successful treatment of EBV PTLD with CNS lymphomas with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab. Onkologie. 2008;31(12):691-3.
145. Mylam KJ, Hutchings M, Pulczynski EJ, Pedersen LM, Brændstrup P, Gade IL, et al. Little value of routine surveillance imaging for primary CNS lymphomas in first remission: results from a Danish multicentre study. International Conference on Malignant Lymphomas; Lugano, Switzerland: Hematological Oncology (Online) 2015

5. Metode

Retningslinjen er udarbejdet med repræsentanter fra alle hæmatologiske afdelinger i Danmark.

Litteratursøgning

Der er foretaget litteratursøgning på de enkelte anbefalinger på forskellige tidspunkter i 2018/2019 med søgning i medline og embase.

Litteraturgennemgang

Gruppens medlemmer har gennemgået litteraturen og udvalgt de relevante publikationer.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er udarbejdet af gruppens medlemmer.

Interessentinvolvering

Ingen.

Høring og godkendelse

Retningslinjen har været forelagt gruppens medlemmer inden endelig godkendelse.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der forventes ingen merudgift af betydning.

Forfattere

- Michael Thorsgaard, Hæmatologisk afdeling R, Århus
- Gorm von Oettingen, Neurokirurgisk afdeling, Århus
- Jakob Madsen, Hæmatologisk afdeling, Aalborg.
- Rene Laursen, Neurokirurgisk afdeling, Aalborg
- Thomas Stauffer Larsen, Hæmatologisk afdeling, Odense
- Danny Stoltenberg, Hæmatologisk afdeling, Herlev
- Jette Sønderskov Gørlev, Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet, København
- Anne Vibeke Andree Larsen, Radiologisk afdeling, Rigshospitalet, København
- Helga Fibiger Munch-Petersen, Patologisk Institut, Rigshospitalet, København
- Lena Specht, Onkologisk og Hæmatologisk klinik, Rigshospitalet, København
- Per Boye Hansen, Hæmatologisk afdeling, Roskilde
- Elisa Jacobsen Pulczynski, Hæmatologisk afdeling, Holstebro (formand)

Ingen forfattere har angivet interessekonflikter i hht. anbefalinger i, og udarbejdelsen af, denne retningslinje.

6. Monitorering

Det anbefales at IELSG score monitoreres i LYFO databasen. Det kræver at følgende to parametre registreres: 1) spinalprotein (forhøjet eller ikke forhøjet) og 2) lokalisation af lymfomet til en eller flere af følgende hjernestrukturer: Corpus callosum, periventrikulære områder, basal ganglier, hjernestammen, cerebellum.

7. Bilag

Bilag 1 – IELSG score

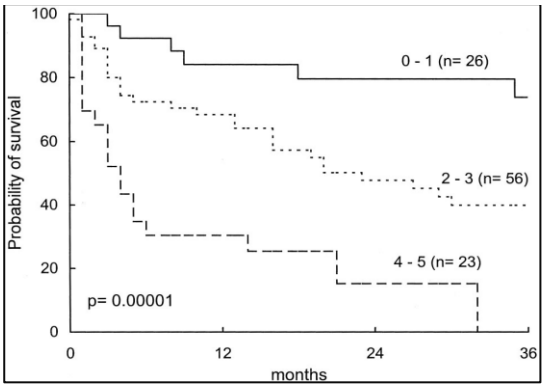
IELSG score

Identificerer 3 prognostiske grupper (IELSG score 0-1, 2-3 og 4-5) afhængig af de 5 parametre, der fremgår af nedenstående tabel.

	Parameter	***Parameter***
Alder	≤ 60 år	Ældre end 60 år
ECOG performance status	0-1	2-4
Spinalvæske protein	normalt	Forhøjet
LDH	normal	Forhøjet
Affektion af dybtliggende hjerne strukturer*	nej	ja

Corpus callosum, periventrikulære områder, basal ganglier, hjernestammen, cerebellum

Lav risiko: IELSG score 0-1. Intermediær risiko: IELSG score 2-3. Høj risiko: IELSG score 4-5.



8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.