

# Primäres ZNS-Lymphom

## Medizinische Leitlinie

Tumorzentrum gespag – Elisabethinen  
Zentrum für Tumorerkrankungen Ordensklinikum Linz  
KH Barmherzige Schwestern Ried

Leitlinie erstellt von:	Dr. Dagmar Wipplinger (OKL)
Leitlinie geprüft von:	OA Dr. Michael Girschikofsky (OKL); Manuel Orlinger (OKL), OA Dr. Hanns Hauser (SR); Univ. Doz. Dr. Ansgar Weltermann (TZ)
Fachliche Freigabe:	Dr. Dagmar Wipplinger Leitliniengruppe Protokoll v. 20.04.2017 Revision v. 08.07.2019

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb der angeführten Organisationen und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

## Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines .....	2
2	Diagnostik und Scoring .....	3
3	Behandlungsplan .....	4
3.1	Therapieüberlick .....	4
3.2	Therapie Patient $\leq$ 70 Jahre .....	5
3.2.1	Supportive Therapie bzw. Prophylaxen .....	5
3.2.2	MTX-Lokalthherapie des Bulbus .....	6
3.2.3	WBRT .....	6
3.3	Therapie Patient $>$ 70 Jahre oder $<$ 70 Jahre & ECOG $>$ 2 .....	6
3.4	MTX-Therapie und Leukovorin-Rescue .....	7
4	Besondere klinische Situationen .....	7
	Refraktäre oder rezidivierende Behandlungssituationen .....	7
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge .....	8
5.1	Responsekriterien und Staging .....	8
5.2	Follow up .....	8
6	Dokumentation und Qualitätsparameter .....	8
7	Literatur/Quellenangaben .....	9
	Anhang: Chemotherapieprotokolle .....	10
	MATRix Schema .....	10
	R-MTX-Cytarabin .....	10
	Anhang: Studienblatt (optional) .....	10
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional) .....	10

<b>1</b>	<b>Allgemeines</b>
----------	--------------------

---

## 2 Diagnostik und Scoring

### Diagnostik

- Stereotaktische Biopsie (Histo inkl. EBV-encoded RNA (in situ-Hybridisation): DD: Lymphomatoide Granulomatose)
- Liquorpunktion (bei fehlendem Hirndruck) im Rahmen des 1. Zyklus, optimal vor Start eines Steroids, wenn klinisch vertretbar)
- Labor (BB + Diff., Kreatinin + GFR, LDH, Harnsäure,  $\beta$ 2-Mikroglobulin, Virusserologie: Hep B, C, EBV, HIV, AFP, beta-HCG), Blutgruppe und Rhesusfaktor)
- KMP (Histologie, Zytologie, Immunphänotypisierung)
- PET-CT mit diagnostischem CT-Thorax/Abdomen/Becken
- Augenkonsil (Ausschluss Augenbeteiligung mittels Spaltlampe!)
- MR Cerebrum
- MR spinal bei Symptomen oder pos. Liquorbefund
- Klinische Untersuchung und Sonographie der Hoden bei Männern
- MMSE
- PMR, Logopädie (bei neurologischen Symptomen)
- Psycho-Onkologie

### Vorgehen bei negativer Biopsie

1. unter Steroid: Absetzen des Steroids und Re-Biopsie bei Tumorprogress
2. keine Steroidtherapie vor Bx: Re-Biopsie und Untersuchungen zur DD

### Liquordiagnostik (2 Röhrchen)

- Zellzahl, **Zytologie (3-5ml)**
- FACS Diagnostik (3-8ml) muss innerhalb 2 Stunden erfolgen. Ist dies nicht möglich (aufgrund Transport...), sollte der Liquor mittels TransFix® / EDTA fixiert werden. Bei 2-8°C aufbewahren (Zytologie daraus nicht möglich, somit eigenes Röhrchen notwendig!)

**Ordensklinikum:** Typisierung Mo-Fr von 07:00-15:00

Einsendung aus auswärtigen Häusern: Zytologie und Typisierung im Labor Europaplatz jederzeit nach telefonischer Ankündigung: 0732 / 66 65 66 65 od. 0664 / 355 2546.

- TransFix® / EDTA erhältlich über:  
Fa. Fisher Scientific (Austria) GmbH                      Tel: 0800 208840  
Rudolf von Alt-Platz 1    Fax: 0800206690  
A-1030 Wien

Achtung: u.U. Lieferzeit 3 – 4 Wochen, kurze Haltbarkeit  
Lagerung bei Raumtemperatur

## IELSG-Score

**Jeweils 1 Punkt:** Alter >60, ECOG PS: 2–4, Serum LDH ↑, Eiweißgehalt im Liquor ↑, Deep brain involvement (periventricular regions, basal ganglia, brainstem, and/or cerebellum)

### Risiko:

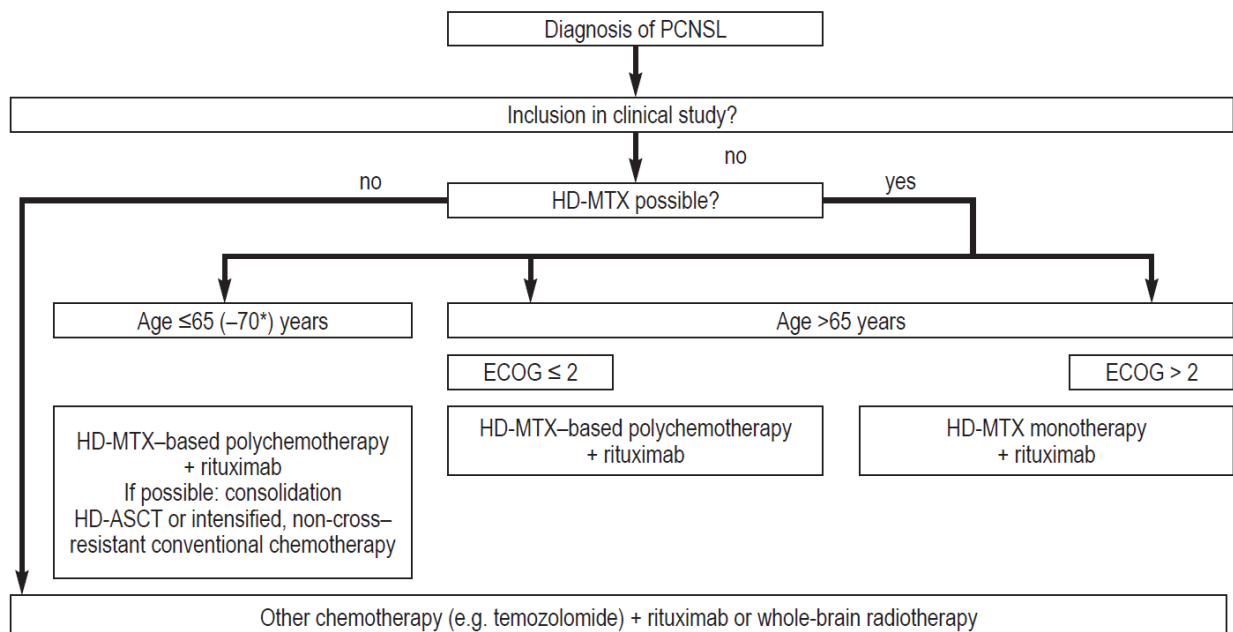
- 0–1 low risk
- 2–3 moderate risk
- 4–5 high risk

The 2-year overall survival (OS) ± SD was 80% ± 8%, 48% ± 7%, and 15% ± 7% (P = .00001) for patients with zero to one, two to three, and four to five unfavorable features, respectively. The prognostic role of this score was confirmed by limiting analysis to assessable patients treated with high-dose methotrexate-based chemotherapy (2-year OS ± SD: 85% ± 8%, 57% ± 8%, and 24% ± 11%; P = .0004). (AJM Ferreri, Journal of Clinical Oncology 2003; 15:266)

## 3 Behandlungsplan

### 3.1 Therapieüberlick

Therapeutischer Algorithmus für histologisch verifizierte ZNS-Lymphome (PCNHL) (aus einem Review von: von Baumgarten L, Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 419–26.)



### Legende

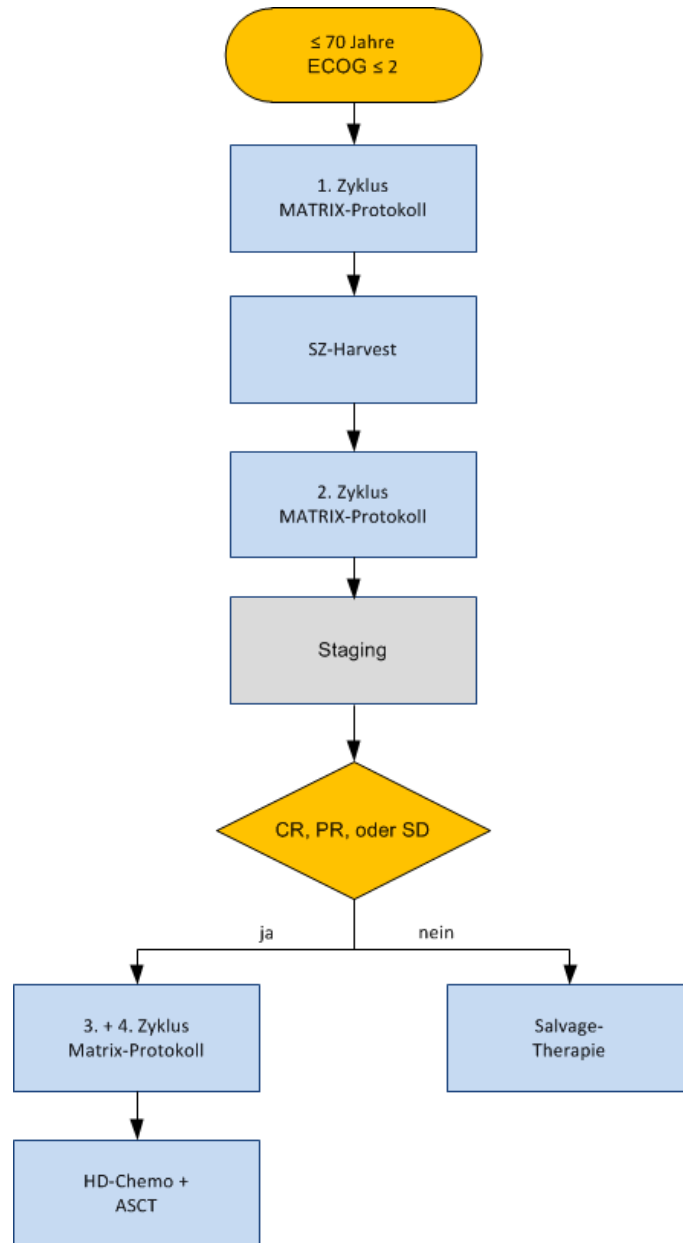
HD-ASCT: high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation;

HD-MTX: high-dose methotrexate (≥3 g/m<sup>2</sup> body surface area over 4 hours)

\* if in excellent general condition

### 3.2 Therapie Patient $\leq 70$ Jahre

Anmerkung: Konsequente Durchführung Rituximab Tag d-5 + d0 analog Protokoll



#### 3.2.1 Supportive Therapie bzw. Prophylaxen

- Wiederaufnahme in Aplasie am Tag 9
- Lidaprim, Ciprofloxacin, Valaciclovir  
(PAUSE während MTX-Gabe –Wiederbeginn wenn MTX-Spiegel < 0,1)
- G-CSF ab Tag 1 nach Chemotherapie

### 3.2.2 MTX-Lokaltherapie des Bulbus

Bei gleichzeitig okularem Befall (oftmals beidseits!) soll parallel zur Immunochemotherapie (MATRIX-Schema) eine intravitreale Lokaltherapie mit MTX durchgeführt werden:

Injection of 400 µg/0.1 ml MTX intravitreally twice weekly for 4 weeks, once weekly for 8 weeks, and then once monthly for 9 months, for a total of 25 injections.

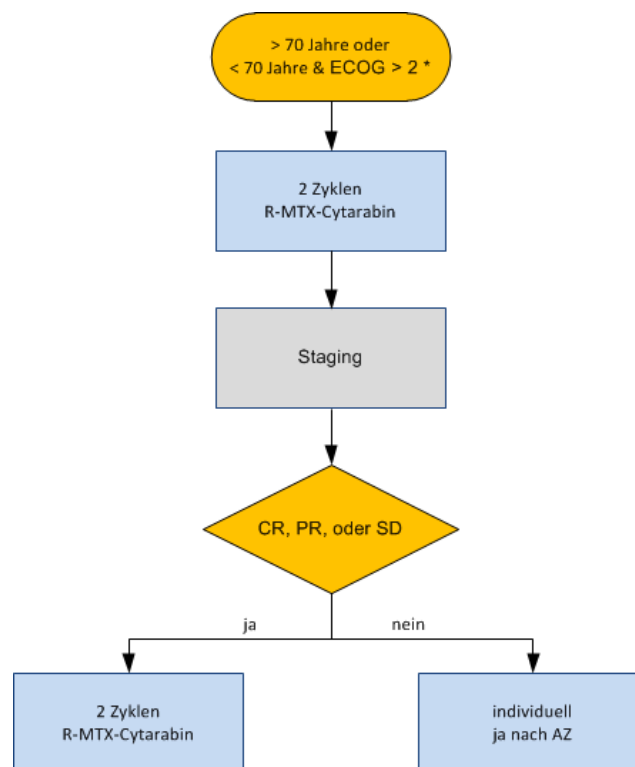
(Die Therapie wird in Kooperation mit dem KH der BHB durchgeführt, Rücksprache mit OA Dr. Haas)

### 3.2.3 WBRT

Wird im Relapse bzw bei refräktärer Erkrankung eine Bestrahlung durchgeführt, sollte die Dosis der Krankheitsaktivität angepasst werden.

- Therapie als Konsolidierung bei CR nach Zweitlinienchemotherapie: WBRT mit 23,4 Gy in 1,8 Gy Fraktionen
- Bestrahlung nach Chemotherapie ohne CR: 23,4 Gy in 1,8 Gy Fraktionen, gefolgt von 45 Gy limitiert auf die residuale Läsion
- Wenn keine Chemotherapie möglich: 24-36 Gy WBRT gefolgt von einem Boost lokalisiert auf die residuale Läsion um auf eine Gesamtdosis von 45 Gy zu kommen

### 3.3 Therapie Patient > 70 Jahre oder < 70 Jahre & ECOG > 2 \*



\*Sollte sich der Allgemeinzustand des < 70 jährigen Patienten wider Erwarten deutlich bessern ( ECOG </= 2) sollte eine Eskalation auf das MATRIX Protokoll erfolgen.

### 3.4 MTX-Therapie und Leukovorin-Rescue

MTX Applikation über ZVK oder großlumigen Venflon

Begleitmedikation:

2000 ml RL mit 40 mg Lasix und 40 mval KaCl/Tag (1000 ml RL 4 h vor MTX Gabe),  
weiter mit 2000 ml RL pro Tag bis MTX Spiegel  $<0,05 \mu\text{M}$

pH-Harnmessung: (Ziel-PH  $> 7,4$  vor, während und bis MTX Spiegel  $<0,1 \mu\text{M}$ )

Uralyt (1ML in einem Glas Wasser ) bis pH im Zielbereich, ggfs. NaBic 100 ml

**Vordefinierte MTX-Spiegelmessungen zu folgenden Zeitpunkten**

MTX 24h: 24h nach BEGINN der MTX Infusion (Blutabnahme um 14.00 Uhr bei MTX-Start um 14.00 Uhr)

MTX 48h: 48 h nach BEGINN der MTX Infusion (Blutabnahme um 14.00 Uhr bei MTX-Start um 14.00 Uhr)

anschließend alle 24 Stunden bis MTX-Spiegel  $<0,05 \mu\text{M/l}$

**Leukovorin-Rescue-Berechnung anhand Excel-Sheet: PCNHL - Leukovorin Rescue**



PCNHL - Leukovorin  
Rescue.xlsx

## 4 Besondere klinische Situationen

### **Refraktäre oder rezidivierende Behandlungssituationen**

- Im Rezidivfall sollte ein CT Thorax/Abdomen (bis zu 10% zusätzlicher Befall außerhalb des ZNS!) und eine Spaltlampenuntersuchung durchgeführt werden
- Bei Pat. in entsprechend gutem AZ kann eine HD-Tx mit BCNU oder Busulfan in Kombination mit Thiotepa zu lang anhaltender Remission führen
- Einzelne Pat. mit rezidiviertem PCNSL sprechen erneut sehr gut auf MTX u/o Cytarabin-haltige Tx an, daher sollte eine Reinduktion mit MTX-haltigen Protokollen bei initialer MTX-Sensitivität erwogen werden
- Bei vorher nicht strahlentherapeutisch behandelten Pat. stellt die RTx eine etablierte Rezidiv-Tx dar (siehe 3.1.3)
- Alternativ kann z. B. mit Rituximab, Temozolomid, Procarbazin oder Topotecan behandelt werden.
- In refraktären Patienten mit intensiver Vortherapie haben Temsirolimus, Lenalidomid, Ibrutinib und Nivolumab ein Ansprechen gezeigt (Literatur 19-22).

## 5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

### 5.1 Responsekriterien und Staging

#### Responsekriterien

Response	MRT cerebrum (mit Gadolinium)	Steroid dose	Eye Examination	CSF Cytology
<b>CR</b>	No contrast enhancement	None	Normal	Negative
<b>CRu</b>	No contrast enhancement	Any	Normal	Negative
	Minimal abnormality	Any	Minor RPE abnormality	Negative
<b>PR</b>	50 % decrease in enhancing Tumor	irrelevant	Minor RPE abnormality	Negative
	No contrast enhancement	Irrelevant	Decrease in vitreous cells or retinal infiltrate	Persitent or suspicious
<b>PD</b>	25% increase in lesion	irrelevant	Recurrent or new ocular disease	Recurrent or positive
	Any new site of disease: CNS or systemic			

CR, complete response; CRu, unconfirmed complete response; RPE, retinal pigment epithelium; PR, partial response; PD, progressive disease.

[Abrey L et al., Report of an International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for primary CNS Lymphoma, J Clin Oncol 23, 5034- 43, 2005]

#### 4 Wochen nach Therapieende Staging

- MR cerebrum
- alle initial pos. Untersuchungen

### 5.2 Follow up

Klinischer Status, Blutbild, MR cerebrum

- für 2 Jahre: alle 3 Monate
- für 3 Jahre: alle 6 Monate
- für 5 Jahre: jährlich

## 6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation entsprechend der Paramter in celsius37.



## 7 Literatur/Quellenangaben

- 1 NCCN Guidelines: Primary CNS Lymphoma (Guideline Version 2.2018)
- 2 von Baumgarten L, Illerhaus G, Korfel A, Schlegel U, Deckert M, Dreyling M: The diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma—an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 419–26.
- 3 Ferreri AJ. Et al., Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepe, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: (IELSG32). *Lancet Haematol.* 2016; 3:e217-e227
- 4 Ferreri AJM, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2017 Nov;4(11):e510-e523.
- 5 Illerhaus G. et al. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2016;3:e388-397
- 6 Kasenda B, et al. High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support for relapsed or refractory primary CNS lymphoma: a prospective multicentre trial by the German Cooperative PCNSL study group. *Leukemia.* 2017 Dec;31(12):2623-2629.
- 7 Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, et al.: High-dose methotrexatebased immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). *Leukemia* 2017; 31: 846–52.
- 8 Deckert M. et al, Modern Concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma; *Leukemia* 2011: 25, 1797-1807
- 9 Abrey L et al., Report of an International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for primary CNS Lymphoma, *J Clin Oncol* 23, 5034-43, 2005
- 10 Thiel E et al., (2010) High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 11:1036 – 1047
- 11 Langner-Lemercier S, Houillier C, Soussain C, et al.: Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics, management, and outcome of 256 patients from the French LOC Network. *Neuro Oncol* 2016; 18: 1297–303.
- 12 Cheng T et al., High-dose thiotepe, busulfan, cyclophosphamide and ASCT without whole-brain radiotherapy for poor prognosis primary CNS lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(8):679-85.
- 13 Soussain C 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* 26:2512–2518, 2008
- 14 Soussain C et al., Intensive chemotherapy with thiotepe, busulfan and cyclophosphamide and hematopoietic stem cell rescue in relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma and intraocular lymphoma: a retrospective study of 79 cases. *Haematologica.* 2012 May 11.
- 15 Birnbaum T. et al., Rituximab significantly improves complete response rate in patients with primary CNS lymphoma. *J Neurooncol.* 109:285-291, 2012
- 16 Grimm SA. et al., Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology.* 2008 Oct 21;71(17):1355-60.

- 17 Frenkel S. et al., Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience. Br J Ophthalmol. 2008 Mar;92(3):383-8.
- 18 Chan C. et al., Primary Vitreoretinal Lymphoma: A Report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Symposium; The Oncologist 2011;16:1589–1599.
- 19 Korfel A, et al.: Phase II trial of temsirolimus for relapsed/refractory primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2016; 34: 1757–63.
- 20 Rubenstein JL, et al.: Lenalidomide is highly active in recurrent CNS lymphomas: phase I investigation of lenalidomide plus rituximab and outcomes of lenalidomide as maintenance monotherapy. JCO 2016; 34(Suppl): 7502.
- 21 Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M, et al.: Inhibition of B cell receptor signaling by Ibrutinib in Primary CNS Lymphoma. Cancer cell 2017; 31: 833–43 e5.
- 22 Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, et al.: PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. Blood 2017; 129: 3071–3.

#### Anhang: Chemotherapieprotokolle

##### **MATRix Schema**

- Tag -5, 0: Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>
- Tag 1: Methotrexat 3,5 g/m<sup>2</sup> LZ 4h (Start 14:00 Uhr)
- Tag 2 und 3: Cytarabin 2 g/m<sup>2</sup> 2 x tgl
- Tag 4: Thiotepa 30 mg/m<sup>2</sup>

Wiederholung alle 3 Wochen, insgesamt 4 Zyklen

(Stammzellharvest nach 1. Zyklus, wenn nicht möglich -> zum frühest möglichen Zeitpunkt)

##### **R-MTX-Cytarabin**

- Tag 1: Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>
- Tag 2: Methotrexat 3,5 g/m<sup>2</sup> LZ 4h (Start 14:00 Uhr)
- Tag 3 und 4: Cytarabin 2 g/m<sup>2</sup> 2 x tgl

Wiederholung alle 3 Wochen, insgesamt 4 Zyklen

#### Anhang: Studienblatt (optional)

#### Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)