CNS-lymfom

– diagnostik, behandling, rehabilitering

Version 3.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
28. oktober 2024 (DLG)
Administrativ godkendelse
21. november 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. november 2026

INDEKSERING
DLG, CNS, diagnostik, behandling, rehabilitering.

Nyt siden sidst (ændringslog)

Der henvises til bilag 1 for tidligere versioners ændringslog.

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Antallet af anbefalinger er ændret fra 41 til 42. **Anbefalinger som er fjernet fra herværende version**: Ingen **Anbefalinger som er tilføjet herværende version:** Anbefaling nr. 13 For patienter der ikke initialt vurderes egnede til MATRix på baggrund af nedsat performance status eller alder, men som potentielt kan være HDT kandidater kan flere muligheder overvejes. A) En mulighed er "MARTA" regimet efterfulgt at HDT/ASCT til "ældre" typisk ≥ 70 år i god AT. B) Alternativt i situationen hvor R-MPV indledes og HDT/ASCT genovervejes som konsolidering, ved betydelig bedring i almentilstand under behandlingsforløbet. **Anbefalinger med ændring i indhold:** Anbefaling nr. 18 og 19. Anbefalinger til varighed af remission i forhold til re-eksponering med hdMTX ændret fra 1 til 2 år. Anbefalinger vedr. behandling af PVRL opdateret, således at intravitreale injektioner af MTX er sidestillet med strålebehandling. Anbefalinger vedr. strålebehandling af øjne opdateret således at hele øjet incl. Forreste 1/3 tages med i strålefeltet. **Anbefalinger hvor overskriften er ændret.** Udredning og stadieinddeling (anbefaling 5-8). "Stadieinddeling" slettet og afsnittet hedder nu "udredning" **Redaktionelle ændringer:** PIOL gennemgående ændret til PVRL Tilføjelse om anvendelse af 5-ALA Ny afsnitsoverskrift i afsnittet vedr. relapsbehandling "Nyere Behandlingsmodaliteter uden for anbefalinger som kan overvejes i udvalgt tilfælde til fitte patienter"

	MARTA regime og konditionering med Busulfan-thiotepa tilføjet bilag 2. Opdatering af referencer

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) ... 2
1. Anbefalinger (Quick guide) ... 5
Diagnostik ... 5
Udredning ... 5
Første linje behandling af patienter potentielt egnet til konsolidering med højdosis kemoterapi med understøttende autolog stamcelle transplantation (biologisk alder 18–70 år med ECOG PS ≤3, dog ≤2 patienter mellem 66–70 år). (Figur 1 og Bilag 2). ... 6
Første linje behandling af ikke-transplantationsegnede patienter (Figur 2 og Bilag 2) ... 7
Relaps behandling (Figur 3 og Bilag 2) ... 7
Strålebehandling ... 8
(Primært) Vitreoretinalt lymfom (PVRL) ... 8
Responsevaluering ... 8
Efterkontrol ... 9
Rehabilitering ... 9
Kørekort og Kørselsforbud ... 9
2. Introduktion ... 10
3. Grundlag ... 12
Diagnostik ... 12
Udredning ... 18
Første linje behandling af patienter potentielt egnet til konsolidering med højdosis kemoterapi med understøttende autolog stamcelle transplantation (biologisk alder 18–70 år med ECOG PS ≤3, dog ≤2 patienter mellem 66–70 år). (Figur 1 og Bilag 2). ... 21
Første linje behandling af ikke-transplantationsegnede patienter (Figur 2 og Bilag 2) ... 24
Relaps behandling (Figur 3 og Bilag 2) ... 26
Strålebehandling ... 30
(Primært) Vitreoretinalt lymfom (PVRL) ... 31
Responsevaluering ... 32
Efterkontrol ... 34
Rehabilitering ... 34
Kørekort og Kørselsforbud ... 35
4. Referencer ... 37
5. Metode ... 45
6. Monitorering ... 48
7. Bilag ... 49
8. Om denne kliniske retningslinje ... 55

1. Anbefalinger (Quick guide)

Diagnostik

1. **Ved mistanke om CNS lymfom gennemføres MR-scanning af cerebrum, som skal inkludere T2-, DWI- og FLAIR-sekvens samt T1 sekvens før og efter iv. kontrast. Ved spinale symptomer scannes hele neuroaksen (C)**

2. **Diagnose af neuroradiologisk mistænkt CNS-lymfom stilles på baggrund af en stereotaktisk biopsi forudgået af en præoperativ (24 timer inden) neuronavigations MR-scanning (3D-sekvens), og optimalt, hvis muligt, efter forudgående steroid ud/nedtrapning (C)**

3. **Diagnose af mistænkt primært vitreoretinalt lymfom (PVRL) stilles på baggrund af diagnostisk vitrektomi, og i tilfælde af mistænkt subretinalt lymfom ved retinochoroidal biopsi (C)**

4. **Diagnosen stilles på enten formalinfikseret kirurgisk materiale med evt. forudgået frysesnitsdiagnose eller ufikseret cytologisk materiale i form af cerebrospinalvæske eller corpus vitreum, hvor der sikres nok materiale til rutine- og immunfarvninger og/eller flowcytometri. Flowcytometri er et vigtigt supplement til primært cytologisk materiale, hvor det bidrager med information vedrørende immunfænotype af lymfocytterne (C)**

Udredning

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

6. **Lumbalpunktur bør udføres hos alle patienter forudsat at der ikke er tegn på forøget intrakranielt tryk. Spinalvæsken sendes til biokemisk undersøgelse (celletælling, glukose og protein) samt cytologi og flowcytometri (C)**

7. **Alle patienter bør undersøges oftalmologisk med henblik på vitreoretinaltlymfom, uanset om der er øjensymptomer eller ej. Undersøgelsen bør indeholde funduskopi**

i dilatation og multimodal billeddiagnostik inklusiv optical coherence tomography (OCT) af suspekte læsioner (C)

8. **For at udelukke ekstracerebral lymfom bør foretages PET-CT (hals, thorax, abdomen, bækken). CT kontrast bør om muligt ikke være givet mindre end to døgn før opstarten af HD-MTX pga. kasuistisk beskrevet svær nefrotoxicitet (C)**

Første linje behandling af patienter potentielt egnet til konsolidering med højdosis kemoterapi med understøttende autolog stamcelle transplantation (biologisk alder 18–70 år med ECOG PS ≤3, dog ≤2 patienter mellem 66–70 år). (Figur 1 og Bilag 2).

9. **Som primær behandling anbefales 4 serier MATRix med efterfølgende thiotepa-baseret HDT/ASCT-konsolidering til patienter, der har responderet på MATRix. Stamcellemobilisering og høst efter 2. MATRix (A)**

10. **Observation efter MATRix uden konsolidering er en mulighed for patienter med tidlig komplet remission, hvor konsolidering ikke kan gennemføres på grund komorbiditet/toxicitet og/eller risiko ved konsolidering skønnes at overstige gavnlig effekt (B)**

11. **Til patienter, som vurderes uegnede til at gennemgå HDT/ASCT efter MATRix, kan konsolideres med op til 2 serier R-DeVIC (eller R-ICE) eller op til 12 måneder temozolomid vedligehold. R-DeVIC er ikke så effektivt som HDT/ASCT-konsolidering (dårligere PFS og OS) (A)**

12. **Til patienter, der ikke skønnes at kunne gennemgå HDT/ASCT efter MATRix, kan WBRT anvendes som konsolidering frem for R-deVIC (R-ICE) eller temozolomid. Risikoen for betydelig neurotoxicitet skal tages i betragtning og afvejes i forhold til WBRT giver OS på niveau med HDT/ASCT-konsolidering (A)**

13. **For patienter der ikke initialt vurderes egnede til MATRix på baggrund af nedsat performance status eller alder, men som potentielt kan være HDT kandidater kan flere muligheder overvejes. A) En mulighed er "MARTA" regimet efterfulgt at HDT/ASCT til "ældre" typisk ≥ 70 år i god AT. B) Alternativt i situationen hvor R-MPV indledes og HDT/ASCT genovervejes som konsolidering, ved betydelig bedring i almentilstand under behandlingsforløbet (B)**

Første linje behandling af ikke-transplantationsegnede patienter (Figur 2 og Bilag 2)

14. **Patienter, som vurderes egnede til HD-MTX baseret induktionsbehandling bør behandles med R-MPV (B)**

15. **Konsolidering: afhænger af remissionsstatus efter afsluttet induktionsbehandling og patientens almentilstand herunder ko-morbiditet og kan bestå i HD-AraC, Temozolomid eller WBRT (B)**

16. **Patienter, som vurderes uegnede til HD-MTX baseret induktionsbehandling kan behandles med R-Temozolomid (C)**

Relaps behandling (Figur 3 og Bilag 2)

17. **Patienter med relaps af CNS lymfom bør tilbydes inklusion i klinisk behandlingsprotokol hvis muligt**

18. **Re-induktion med MTX holdig behandling, optimalt i kombination med andre CNS penetrerende cytostatika og rituximab bør gentages ved responsvarighed ≥ 2 år, forudsat tolerabilitet. F.eks MATRix, R-MPV eller R-MTX-Temozolomid afhængigt af første linje regime (B)**

19. **Re-induktion med R-ICE eller R-DeVIC til "fitte" patienter som pga tidligt relaps (< 2 år mdr) efter MTX holdig første linje behandling eller af andre årsager er uegnede til MTX re-induktion (C)**

20. **Re-induktion med R-Temozolomid hvis "frail" og ikke kandidat til MTX holdig re-induktion (C)**

21. **Konsolidering med BCNU-Thiotepa HDT/ASCT til "fitte" patienter op til 65(-70) år, som ikke har gennemgået HDT/ASCT i første linje (B)**

22. **Konsolidering med HD-AraC til "fitte" patienter som ikke er HDT/ASCT kandidater (C)**

23. **Konsolidering med Temozolid til patienter som ikke er HDT/ASCT eller HD-AraC kandidater (C)**

24. **WBRT overvejes ved SD/PD på ovenstående regimer og hvis fortsat god almentilstand og funktionsniveau (C) (se afsnit om strålebehandling)**

Strålebehandling

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

26. **Patienter, der ikke kan tåle kemoterapi, kan behandles med strålebehandling, til dosis 40 Gy i fraktioner à 1,8-2 Gy mod hele hjernen, øjne og medulla oblongata (B)**

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

28. **Strålebehandling af hele hjernen, øjne og medulla oblongata kan anvendes som pallierende behandling i doseringen 3 Gy x 10 eller 5 Gy x 4 (C)**

29. **Strålebehandling af primært vitreoretinalt lymfom (PVRL) gives som 36 Gy i fraktioner à 1,8-2 Gy (C)**

(Primært) Vitreoretinalt lymfom (PVRL)

30. **Patienter med isoleret primært vitreoretinalt lymfom (PVRL), som kan tåle systemisk behandling, behandles som PCNSL dog som udgangspunkt uden HDT/ASCT, og bør tilbydes konsoliderende strålebehandling mod begge øjne ved PR eller tvivlsom CR. Alternativt kan anvendes intravitreal MTX. Ved stringent CR kan konsolidering med strålebehandling mod begge øjne overvejes (C)**

31. **Patienter med primært vitreoretinalt lymfom PVRL som ikke er kandidater til systemisk behandling bør behandles med strålebehandling mod begge øjne eller intravitreal MTX (B)**

32. **Patienter med PCNSL og VRL involvering bør udover systemisk kemoterapi tilbydes konsoliderende ORT mod begge øjne ved PR eller tvivlsom CR. Ved stringent CR kan konsoliderende strålebehandling mod begge øjne overvejes (C)**

Responsevaluering

33. **Behandlingseffekt evalueres efter to serier kemoterapi med fornyet MR skanning. Hvis der på diagnosetidspunktet var lymfomceller i CSV og/eller øjeninvolvering gentages lumbalpunktur og/eller øjenlægeundersøgelse også efter to serier kemoterapi (C)**

34. **Ved CR/CRu/PR udføres ikke yderligere rutineskanninger før afsluttet primærbehandling med mindre der er kliniske tegn på progression (C)**

35. **Slutevaluerende undersøgelser udføres ca. en måned efter afsluttet behandling og inkluderer fornyet MR-skanning af involverede strukturer samt lumbalpunktur og/eller øjenlægeundersøgelse ved primær leptomeningeal- og/eller vitreoretinal involvering. Hos patienter, hvor der er tvivl om graden af remission tilrådes fornyet MR og/eller CSV inden for 6-8 uger. Øjenlægeundersøgelse dog først efter ca. 12 uger (C)**

Efterkontrol

36. **Patienter i remission bør følges i kontrolforløb i 3 år. Det første år hver 3. måned og efterfølgende hver 6. måned. Kontrolbesøg bør inkludere blodprøver, objektiv undersøgelse (målrettet symptomer) opsporing af sen toxicitet. Der er ingen indikation for rutineskanninger i kontrolforløb (D)**

37. **Patienter med vitreoretinal involvering bør tilbydes parallelt kontrolforløb på en oftalmologisk afdeling (D)**

Rehabilitering

38. **Under og efter afsluttet behandling bør patienten have udarbejdet en behovsvurdering/funktionsvurdering ved sygeplejerske, ergoterapeut og fysioterapeut mhp. henvisning til kommunal genoptræning (D)**

39. **Tilbud om specialiseret neurorehabilitering, herunder neuropsykologisk undersøgelse er underlagt regionale forskelle og der bør henvises hertil iht. regional praksis (D)**

40. **Patienter med senfølger og sentoxicitet kan henvises til regionernes senfølgeklinikker (D)**

Kørekort og Kørselsforbud

41. **Patienter med symptomgivende lymfom i CNS og som er i pågående induktions behandling skal have nedlagt kørselsforbud. Med dette bør følge information om årsag, varighed og tidspunkt for revurdering (D)**

42. **For patienter med epilepsi sekundært til maligne hjernetumorer skal føreregnethed efter afsluttet behandling, altid vurderes ved en speciallæge i neurologi (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 intraokulært okulært lymfom, Vejledningen omfatter ikke CNS involvering af et systemisk lymfom (Se DLBCL retningslinje for CNS involvering ved systemisk DLBCL).

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, dermed tydende på, at der er tale om en reel stigning og ikke blot øget diagnostisk (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, 5-7).

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 % (8, 9). Afhængig af patoanatomien er fokale neurologiske symptomer og personlighedsændringer til stede 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, 8). Ved involvering af synsbarken kan der være skyggesyn. Intraokulær sygdom viser sig ved nedsat visuel skarphed og flydende pletter i synsfeltet (10). Ved leptomeningeal involvering kan der forekomme ataksi, kranienerve- og ekstremitetspareser (11). Sygdom i medulla spinalis kan manifestere sig som tværsnitssyndrom (12).

Patientgruppe

Voksne patienter med primært CNS lymfom, herunder vitreoretinalt 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. **Ved mistanke om CNS lymfom gennemføres MR-scanning af cerebrum, som skal inkludere T2-, DWI- og FLAIR-sekvens samt T1 sekvens før og efter iv. kontrast. Ved spinale symptomer scannes hele neuroaksen (C)**

2. **Diagnose af neuroradiologisk mistænkt CNS-lymfom stilles på baggrund af en stereotaktisk biopsi forudgået af en præoperativ (24 timer inden) neuronavigations MR-scanning (3D-sekvens), og optimalt, hvis muligt, efter forudgående steroid ud/nedtrapning (C)**

3. **Diagnose af mistænkt primært vitreoretinalt lymfom (PVRL) stilles på baggrund af diagnostisk vitrektomi, og i tilfælde af mistænkt subretinalt lymfom ved retinochoroidal biopsi (C)**

4. **Diagnosen stilles på enten formalinfikseret kirurgisk materiale med evt. forudgået frysesnitsdiagnose eller ufikseret cytologisk materiale i form af cerebrospinalvæske eller corpus vitreum, hvor der sikres nok materiale til rutine- og immunfarvninger og/eller flowcytometri. Flowcytometri er et vigtigt supplement til primært cytologisk materiale, hvor det bidrager med information vedrørende immunfænotype af lymfocytterne (C)**

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 skanningsprotokollen 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 (13, 14). Den kontrastopladende tumor er ofte omgivet af et moderat stort vasogent ødem i den omkringliggende hvide substans (88 %) (13).
DWI – difffusion weighted imaging - 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 (15).
Også MR perfusions undersøgelser kan anvendes til at karakterisere PCNSL, hvor lymfom generelt har lavere rCBV end malignt gliom (16).
Den kontrastopladende tumor er ofte omgivet af et moderat stort vasogent ødem i den omkringliggende hvide substans (88 %) (13).
Blødning, forkalkning og nekrose ses sjældent i modsætning til hvad tilfældet er for gliomer. Nekrose ses dog i op til 5 % af læsionerne (13).
PCNSL er på diagnosetidspunktet multifokalt hos 37-52 % af patienterne (13, 14). Det typiske CNS lymfom er beliggende supratentorielt i de cerebrale hemisfærer. Ca. 60 % er beliggende periventrikulært ofte involverende corpus callosum (17). 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 (17, 18).
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 (Corpus callosum, periventrikulære områder, basal ganglier, hjernestammen, cerebellum) er vigtig.
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 (19). Symptomatologien er afhængig af lokalisationen og udbredelsen af tumoren i hjernen og evt. påvirkning af liquor dynamikken (hydrocephalus og tegn på forhøjet intrakraniel tryk).
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.

Retrospektive studier tyder på at man kan forlænge progressionsfri overlevelse og overlevelse ved forsøg på resektion, men endnu foreligger der ikke kontrollerede prospektive studier der kan understøtte disse fund. Det er primært patienter med en enkelt læsion uden involvering af dybe strukturer, der har gavn af resektion, hvorfor flere studier peger på at den positive effekt skyldes selektion bias (20).

Anbefalingen er derfor forsat at man foretager en stereotaktisk biopsi af tumorprocessen (21-27).

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. For forhold vedrørende komorbiditet, infektion og tromboembliske komplikationer henvises til afsnit vedrørende kirurgi i Retningslinjerfor behandling af intrakranielle gliomer hos voksne udarbejdet af dansk neuroonkologisk gruppe (28).

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).
5-ALA fluorescens er beskrevet i 79 - 83% af CNS-lymfomer, hvorfor brugen af 5-ALA kan øge sandsynligheden for at der tages en diagnostisk anvendelig biopsi (20).
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 (25).

Diagnostisk vitrektomi skal foregå på en øjenafdeling, hvor der er rutine i at foretage vitrektomi på denne indikation og hvor ovenstående patologi-ekspertise samt flowcytometri er tilgængelig. Ved mistanke om okulær involvering bør der som udgangspunkt foretages diagnostisk vitrektomi og denne bør undersøges både cytologisk/immunhistokemisk samt med flowcytometri. Hvis undersøgelser er negative og der er mistanke om subretinal lymfom, bør der foretages retinochoroidal biopsi. Isoleret vitreoretinalt lymfom kan ikke diagnosticeres sikkert uden biopsi.

Patologi

Primære centralnervesystem lymfomer (PCNSL) er maligne lymfomer af B- eller T-celle type, som er begrænset til hjernen, rygmarven, leptomeninges og vitreoretina (31, 32). Langt hovedparten (ca. 95 %) af de primære CNS lymfomer er B-celle lymfomer, heraf er 90-95% højmaligne lymfomer sv.t. diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), og det er derfor oftest underforstået, når der skrives PCNSL, at det drejer sig DLBCL relateret til CNS. Ca. 3% er lavmaligne B-cellelymfomer, som hyppigst hører ind under extranodal marginalzonelymfom, lymfoplasmacytært lymfom og kronisk lymfatisk leukæmi / småcellet lymfocytært lymfom. Kun få tilfælde (1-2 %) af PCNSL er af T-celle subtype, hvor det oftest vil dreje sig om Perifert T-cellelymfom, NOS, Anaplastisk storcellet T-lymfom (ALK +/-) eller NK-celle neoplasi (31-35). Gennemgangen vil derfor også primært fokusere på DLBCL relateret til CNS inkl. Vitreoretinalt lymfom

Vitreoretinalt lymfom (VRL) dækker over PCNSL i de intraokulære dele af øjet, der udviklingsmæssigt tilhører CNS, dvs. retina (nethinden) samt corpus vitreum (glaslegemet), hvor lymfomet afstøder celler til corpus vitreum, når det gennemvokser retina (31, 36-39). Den nyeste litteratur opfatter PCNSL og VRL som en del af samme sygdom, hvorfor de begge i den nyeste WHO-klassifikation fra 2022 (udgivet i 2024) hører ind under ”Primary Large B-cell lymphoma of immune-privileged sites”, som ligeledes DLBCL i andre lokalisationer (f.eks testis) (31, 36, 40, 41). Dette primært af forståelsesmæssige årsager da lymfomerne i denne nye kategori har samme molekylære træk og formentlig samme udviklingsmekanisme, og hvorfor det fortsat accepteres at kalde dem PCNSL og VRL.

PCNSL og VRL har mange fælles genetiske træk, som vil blive belyst i afsnittet om molekylære forandringer, og som bl.a. bevirker, at lymfomcellerne kan omgå immunsystemet og endvidere undertrykke immunsystemet mikromiljø (36, 40, 41). Derudover opstår lymfomerne i immunologiske ”fristeder” og de deraf barrierer over for immunsystemet såsom blod-hjerne-barrieren.
En af grundene til, at PCNSL og VRL opfattes som samme sygdomsgruppe, udover ovenstående, er, at en stor andel af VRL i forløbet kan sprede sig til andre dele af CNS hos de patienter, der på diagnosetidspunktet udelukkende havde unilaterale/bilaterale intraokulære læsioner, men det er dog ikke så hyppigt den anden vej rundt (15-25%) (37, 38). Disseminering til lokalisationer uden for CNS forekommer sjældent (33, 40-42) .

Samlet gælder dog fortsat, at størstedelen af PCNSL er højmaligne B-cellelymfomer sv.t. diffust storcellet B-celle lymfom, hvorfor de fleste tilfælde vil blive kategoriseret og kodet som DLBCL, velforeneligt med primært CNS-lymfom. Ekskluderet fra denne diagnose er:

- Lymfomer med bekræftet systemisk lymfom-sygdom (31, 42).
- Lymfomer med primært udgangspunkt i kalvariet (knogleassocieret DLBCL), dura eller pachymeninges (typisk marginalzone lymfom). Lymfomer i okulære adnexae og uvea er separate enheder med anden patogenese end VRL (31, 32, 42).
- Intravaskulære B-cellelymfomer (31, 32, 42).
- Lymfomer hos patienter med sygdom eller tilstand associeret med immundefekt (ex. PTLD, HIV) (31, 42).

Det er endvidere vigtigt i forbindelse med diagnostikken at have de differential diagnostiske overvejelser i baghovedet. 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:

- Inflammatoriske/reaktive infiltrater (f.eks. blødning, vasculitis).
- Infektioner m. reaktiv inflammation (f.eks. aspergillosis, tuberculosis, toxoplasmosis gondii).
- Neurodegenerative forandringer (f.eks. multipel sklerose, multifokal leukoencephalopati).
- Tumorer (f.eks. primære neuroepiteliale tumorer, CNS-metastaser fra tumorer udenfor CNS).

Materiale til brug ved diagnostik

Diagnostik af PCNSL og VRLL er en specialist opgave og skal foregå på en patologiafdeling, hvor der er mulighed for flowcytometri og evt. molekylærpatologisk diagnostik.

Diagnostik af PCNSL (minus corpus vitreum): Diagnostikken sker primært på kirurgisk materiale i form af stereotaktiske biopsier fra det cerebrale lymfom, hvor der skal sikres sufficient materiale til rutine- og immunfarvninger samt evt. molekylærpatologi (se senere) på formalinfikseret paraffinindstøbt væv mhp. klassificering af lymfomet. I visse tilfælde er der initialt sendt materiale til frysesnitsundersøgelse, mens det sjældent er nødvendigt med brug af flowcytometri på (neuro)kirurgisk materiale. Hvis muligt tages frisk væv fra til biobank (39).
Der kan i visse tilfælde ske diagnostik udelukkende på cerebrospinalvæske, hvor der fremstilles cytologisk materiale (cytospin). Der er dog lav sensitivitet i forhold til diagnostikken med samtidig risiko for forsinket diagnose. Sensitiviteten stiger ved samtidig brug af immun og/eller materiale til flowcytometri (33, 39, 42).

Diagnostik af VRL: Den gyldne standard for diagnostik er fortsat vitrektomi, hvor de cellulære opaciteter opsøges og udtages i lavest mulige fortyndingsgrad. Det udtagne materiale indsendes hurtigst muligt til cytologi og flowcytomtri jf. lokale guidelines. Hvis det ikke er muligt at opnå diagnose ved vitrektomi , kan det være nødvendig med subretinal biopsi (38, 43-46).

- **Flowcytometri:** Flowcytometri er vigtig i forbindelse med diagnostik på cytologisk materiale, hvor der opnås information vedrørende immunfænotype af lymfocytterne samt påvisning af monoklonalitet af B-lymfocytterne. Det kan foregå på cerebrospinalvæske men især fra corpus vitreum, hvor materialet skal indsendes hurtigt og ufikseret samt opbevares på køl.
- **Molekylær diagnostik:** Der er situationer, hvor brug af PCR eller NGS kan være nødvendigt for endelig diagnostisk afklaring såsom beskedent materiale og ved vanskelige tilfælde med mange differential diagnostiske overvejelser. Her kan påvisning af bestemte mutationer (ex. MYD88) eller IgH-rearrangement understøtte diagnosen (se senere). Flere nye studier har endvidere også gjort brug af disse teknikker på cytologisk materiale, især fra corpus vitreum (43, 44).

Morfologi
PCNSL er cellerige lymfomer. Morfologisk ses diffust infiltrerende med kompakte cellulære infiltrater og/eller ofte i et karakteristisk perivaskulært vækstmønster, især i periferien, hvor lymfomcellerne infiltrerer omkring karrene og med opsplitning af karvæggene, dog yderst sjældent med karproliferation, som ofte ses ved

maligne gliomer. Der er ofte større områder med geografiske nekrose, og som kan blive væsentlig mere udtalt af prædiagnostisk behandling med corticosteroid, der fører til tumorsvind og nekrose i en sådan grad, at diagnosen kan være vanskelig at stille, hvorfor dette i videst muligt omfang bør undgås (31, 34, 39, 42). Der er varierende forekomst af små reaktive, modne T-lymfocytter (positive i CD3 og med CD4-overvægt), CD68-positive makrofager, der repræsenterer aktiverede mikroglia og skummakrofager, samt reaktive GFAP-positive gliaceller. Disse celler er ofte især overrepræsenterede i periferien af tumoren (42).

Lymfomcellerne er middelstore til store immunoblaster eller centroblaster, der har runde til ovoide, vesikulære kerner med fint eller groft kromatinmønster samt en til flere eosinofile nucleoli. Cytoplasmaet er oftest sparsomt.

Morfologisk vurdering af cytologisk materiale kan være vanskelig pga. materialets karakter, hvor cellerne nemt påvirkes af proceduren ved fremstilling af cytospin samt hurtigt får degenerative forandringer pga. henfald af cellerne, når prøven er taget. Men som udgangspunkt ses store lymfocytære celler, ofte med irregulære, kromatintætte kerner og tydelige nukleoler samt basofilt cytoplasma.

Immunhistokemi
Diagnosen kan ikke stilles på det morfologiske udtryk alene, men afhænger af ekspressionsmønstret af de immunhistokemiske undersøgelser, der er beskrevet i WHO-klassifikationen, parallelt til lymfomer med primært udgangspunkt udenfor CNS. Småcellede B-celle lymfomer (”lav-maligne” lymfomer) samt T-lymfomer i CNS svarer morfologisk og immunhistokemisk til deres systemiske modparter, og der henvises i øvrigt til nyeste retningslinjer inden for disse kategorier mhp. anbefalinger om immunhistokemi. Da det som nævnt langt overvejende drejer sig om DLBCL, vil den videre beskrivelse af positive og negative markører samt molekylære forandringer tage udgangspunkt i DLBCL (30-32, 34, 40, 41, 47).

Man bør i forbindelse med den primære diagnostik i videst muligt omfang gøre brug af nedenstående markører, ligeledes mht. differential diagnostik:

- HE, GFAP, CD3, CD5, CD10, flere forskellige B-markører (f.eks CD19, CD20, PAX5 og CD79a), BCL2, BCL6, MUM1, CMYC og Ki67. Endvidere CD21, CD23, Cyclin-D1, CD30, CD15, EBER, CD138, immunglobuliner (kappa/lambda, IgA/G/M) og ALK (31-33, 47).

PCNSL er en moden B-celle neoplasi, hvor lymfomcellerne udtrykke B-markører sv.t. CD19, CD20, CD79a og PAX5. Hovedparten har en aktiveret (ABC) / non-germinalcenter-lignende (non-GCB) fænotype, hvor der overvejende ses ekspression af BCL6 (60-80%), MUM1 (90%) og cMYC (70-90%). BCL2-ekspression forekommer hyppigt, men er ikke associeret til (14;18), ligesom der sjældent er MYC-rearrangement (3-8%). Cirka 82 % har samtidighøj BCL2 og høj MYC ekspression (”double-expressor”), men der er divergerende litteratur i forhold til, om det er forklaring på den dårligere prognose. Der kan ses strukturelle ændringer eller rearrangement af BCL6. CD10+ ekspression er sjældent forekommende (<10 %), og tilstedeværelse af denne markør bør lede til udredning for systemisk DLBCL. Plasmacellemarkører (CD38/CD138) er oftest negative. Mitotisk index er oftest høj med Ki-67 >70 % og hyppigt >90 %. Der vil sjældent være CD30 eller EBER. Hvis der er positiv EBER som tegn på EBV-association, bør man overveje anden diagnose – lymfomer associeret

med immundefekter og bør føre til eksklusion af underliggende immundefektsygdom ex. HIV (31-33, 42, 48). Immunglobulin er oftest IgM og IgD, men ikke IgG eller IgA udtrykt på celleoverfladen, mens lymfomcellerne endvidere vil være monoklonale for enten kappa eller lambda.

Molekylære forandringer
PCNSL er blevet grundigt undersøgt mht. molekylære forandringer både med hel-genom sekventering, array-CGH og GenExpressionsProfil, mens der kun foreligger få studier mht. molekylære forandringer i VRL (37, 49, 50). Studier har dog vist, at PCNSL og VRL har samme profil sv.t. de mere nyligt beskrevne grupper indenfor DLBCL, som rækker ud over begrebet Cell Of Origin (COO), og hvor de begge har genetisk profil svarende til MCD / C5, som er en undertype af non-germinalcenter / aktiveret B-celle (ABC) fænotype med dårligere prognose end andre DLBCL med ABC-fænotype (49-51). Lymfomcellerne korresponderer således til sene germinalcenter-lignende B-lymfocytter, som dog forbliver i germinalcentrene i længere tid, og derfor undergår somatisk hypermutation (SHM). Dette, sammenholdt med hyppigt rearrangement og somatisk mutation af IGH-generne, medfører påvirkning af andre gener og deraf følgende aberrerende-SHM.
En af de vigtigste parametre i forhold til patogenesen er ændringer i vigtige intracellulære ”signal-stier”, der bl.a. fører til celle-overlevelse og celledeling, hvor der hyppigst ses påvirkning af NF-kB-stien, B-cellereceptoren (BCR)-stien og ”toll-like” receptor (TLR)-stien (33, 51, 52). Dette kan ske via forskellige mutationer, hvor de hyppigste er svarende til CD79beta (50-80%) og MYD88 (40-70%) (35, 47, 49). Derudover er andre hyppige mutationer: PIM1, CARD11, ETV6 og TBL1XR1 (49-54).
Der ses mange copy-number forandringer, som fører til stor genomisk instabilitet, hvor nogle af de hyppigste er ekstra genetisk materiale sv.t. 18q21 eller tab af genetisk materiale sv.t. 6q21 (MHC.locus) og 15q21 (B2M) samt 9q21 (CDKN2A) , hvor især sidstnævnte spiller en rolle i omgåelse af immunsystemet (33, 36). Der ses kun få genetiske forandringer ved EBV-positivitet (33, 53, 55).

Udredning

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

6. **Lumbalpunktur bør udføres hos alle patienter forudsat at der ikke er tegn på forøget intrakranielt tryk. Spinalvæsken sendes til biokemisk undersøgelse (celletælling, glukose og protein) samt cytologi og flowcytometri (C)**

7. **Alle patienter bør undersøges oftalmologisk med henblik på vitreoretinaltlymfom, uanset om der er øjensymptomer eller ej. Undersøgelsen bør indeholde funduskopi i dilatation og multimodal billeddiagnostik inklusiv optical coherence tomography (OCT) af suspekte læsioner (C)**

8. For at udelukke ekstracerebral lymfom bør foretages PET-CT (hals, thorax, abdomen, bækken). CT kontrast bør om muligt ikke være givet mindre end to døgn før opstarten af HD-MTX pga. kasuistisk beskrevet svær nefrotoxicitet (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Udredning

Formålet med udredning af PCNSL er at:

- udelukke systemisk lymfom
- afdække sygdomsudbredning og komorbiditet og derigennem at tilrettelægge behandlingsplan og udgangspunkt for responsevaluering.

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/spinale og eventuelle øjensymptomer. Performancestatus (ECOG) registreres under objektiv undersøgelse, som tillige bør indbefatte en neurologisk undersøgelse (21).

Klinisk-kemiske undersøgelser
På diagnosetidspunktet tages følgende blodprøver:
Ht, MCV, MCHC, Hb, leukocytter, diffential 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.

Lumbalpunktur bør 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 (21).

MR-scanning af cerebrum
MR-scanning bør gennemføres så tæt på start af behandling som muligt.MR-scanning af hele neuroaksen er kun indiceret hos patienter som har spinale symptomer (21).

Oftalmologisk undersøgelse
Alle patienter bør undersøges oftalmologisk med henblik på vitreoretinalt lymfom uanset om der er øjensymptomer eller ej. Pt skal have foretaget funduskopi i dilatation og multimodal billeddiagnostik inkl OCT af suspekte læsioner. Ved mistanke om vitreretinal involvering bør der udføres diagnostisk vitrektomi og/eller retinochoroidal biopsi (21).

(PET) CT-scanning

Tidligere anbefaling vedr. gennemførelse af knoglemarvsbiopsi på alle patienter med PCNSL baserede sig på studier præ-PET CT-æraen. Sidenhen er der blevet stillet spørgsmålstegn ved proceduren pga. den relativt lave risiko for spredning udenfor CNS hos patienter med formodet PCNSL (56) Flere studier rapporterede om fund af 4-12% systemisk involvering, når patienter med formodet PCNSL gennemførte staging undersøgelser (24, 57, 58) Et af de største studier undersøgte 129 patienter med formodet PCNSL og fandt perifer involvering hos 3,9% men kun 1 patient med knoglemarvsinvolvering (59) Dette studie gennemførte konventionelle CT skanninger af patienter i perioden 1975-1994 før anvendelsen af PET/CT blev indført. Netop CT-skanning har en lavere sensitivitet end PET/CT-skanning med risiko for at overse systemisk lymfom hos patienter med CNS involvering (60, 61). Af den årsag anbefales PET/CT-skanning hos alle patienter med PCNSL.
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.
Senest i 2022 er der gennemført systematisk gennemgang af 300 danske patienter med lymfom i CNS hvor både PET/CT-skanning og knoglemarvsbiopsi er gennemgået. Studiet fandt, at patienter uden perifer involvering på PET/CT-skanning aldrig havde konkordant lymfom i knoglemarv og derfor frafaldes anbefalingen om gennemførelse af rutine knoglemarvsbiopsi (62). Et eventuelt incident fund fund af diskordant lavmalignt lymfom i knoglemarven har ikke terapeutisk eller prognostisk konsekvens.
Iodholdig CT-kontrast bør om muligt ikke være givet mindre end to døgn før opstarten af HD-MTX pga. kasuistisk beskrevet svær nefrotoxicitet (63).

Prognosticering
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. Der er udviklet flere prognostiske scores for PCNSL; the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG), the Nottingham/Barcelona (NB), and the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center models (MSKCC) og senest Taipei-score.

IELSG-modellen er baseret på 5 variable; alder >60 år, ECOG >1, forhøjet LDH, forhøjet CSV proteinkoncentration samt involvering af de dybe strukturer i CNS. Hver variable tilknyttes en værdi på enten 0 hvis favorable eller 1 hvis ufavorabel. Den samlede sum placerer patienten i en risikogruppe (0-1 gruppe; 2-3 gruppe; 4-5 gruppe) (8).

NB-modellen er sammensat af tre risikofaktorer; alder ≥60 år, ECOG >1, fund af multifokale læsioner eller meningeal involvering. Hver enkelt faktor tildeles et point og indplacerer patienten i 4 risikogrupper (0, 1, 2, and 3) (64).

MSKCC-modellen består kun af to variable; alder og Karnofsky performance status (KPS) som definerer 3 prognostiske grupper: gruppe 1 (age <50), gruppe 2 (alder ≥50 and KPS ≥70), og gruppe 3 (alder ≥50 og KPS <70) (65).

Taipei-modellen er den seneste prognostiske score til at estimere PFS and OS. Denne tildeler point for hver af tre faktorer alder ≥80, involvering af dybe strukturer i CNS, ECOG ≥2 og indplacerer patienten i 4 risikogrupper (0, 1, 2, and 3) (66).

Alle 4 prognostiske scores har ingen klinisk anvendelse men kan benyttes som stratificeringsredskab i kliniske studier.

Første linje behandling af patienter potentielt egnet til konsolidering med højdosis kemoterapi med understøttende autolog stamcelle transplantation (biologisk alder 18–70 år med ECOG PS ≤3, dog ≤2 patienter mellem 66–70 år). (Figur 1 og Bilag 2).

9. **Som primær behandling anbefales 4 serier MATRix med efterfølgende thiotepa-baseret HDT/ASCT-konsolidering til patienter, der har responderet på MATRix. Stamcellemobilisering og høst efter 2. MATRix (A)**

10. **Observation efter MATRix uden konsolidering er en mulighed for patienter med tidlig komplet remission, hvor konsolidering ikke kan gennemføres på grund komorbiditet/toxicitet og/eller risiko ved konsolidering skønnes at overstige gavnlig effekt (B)**

11. **Til patienter, som vurderes uegnede til at gennemgå HDT/ASCT efter MATRix, kan konsolideres med op til 2 serier R-DeVIC (eller R-ICE) eller op til 12 måneder temozolomid vedligehold. R-DeVIC er ikke så effektivt som HDT/ASCT-konsolidering (dårligere PFS og OS) (A)**

12. **Til patienter, der ikke skønnes at kunne gennemgå HDT/ASCT efter MATRix, kan WBRT anvendes som konsolidering frem for R-deVIC (R-ICE) eller temozolomid. Risikoen for betydelig neurotoxicitet skal tages i betragtning og afvejes i forhold til WBRT giver OS på niveau med HDT/ASCT-konsolidering (A)**

13. **For patienter der ikke initialt vurderes egnede til MATRix på baggrund af nedsat performance status eller alder, men som potentielt kan være HDT kandidater kan flere muligheder overvejes. A) En mulighed er "MARTA" regimet efterfulgt at HDT/ASCT til "ældre" typisk ≥ 70 år i god AT. B) Alternativt i situationen hvor R-MPV indledes og HDT/ASCT genovervejes som konsolidering, ved betydelig bedring i almentilstand under behandlingsforløbet (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Induktionsbehandling

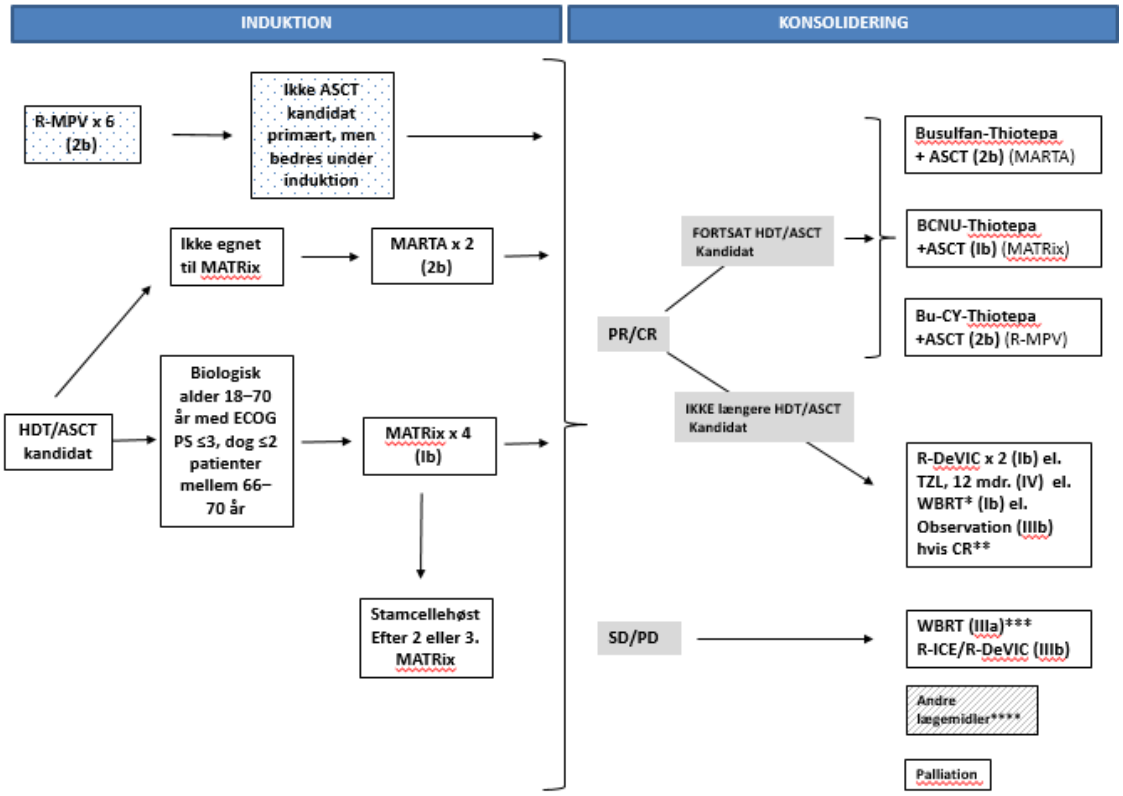
Systemisk behandling af PCNSL vanskeliggøres af blod-hjerne-barrieren, som hæmmer en lang række hydrofile cytostatika (herunder antracykliner) i at trænge over i CNS i effektive koncentrationer (67). Standardbehandlingen har i mere end 30 år traditionelt bestået af systemisk højdosis Methotrexat (HD-MTX) (>1,5 g/m2). HD-MTX har vist sig at være en effektiv behandling af PCNSL med en median overlevelse på 55 måneder (68, 69) [1a]. Tillæg af højdosis cytosinarabinosid (HD-Ara-C) til HD-MTX forbedrede behandlingsresultaterne med CR rater efter HD-MTX og HD-MTX + HD-AraC (konsolidering med CNS bestråling i begge behandlingsgrupper) på hhv. 18 % og 46 % samt OS efter 3 år på hhv. 32 % og 46 % (70) [1a].
Der har været tvivl om, hvorvidt rituximab har sufficient penetrans til CNS og dermed er en relevant behandling ved PNCSL. I en retrospektiv opgørelse af 81 patienter behandlet med HD-MTX +/- rituximab var der signifikant højere CR rate med tillæg af rituximab (73 % vs 36 %) og med en forbedret median PFS (27 vs 5 mdr.) (71, 72) [4].
I 2016 forelå resultatet fra IELSG32, et randomiseret mulitcenter fase II studie. Studiet blev gennemført med dansk deltagelse og indeholdt en første randomisering for at afklare den mest effektive induktionsbehandling samt en anden randomisering for at afklare den mest effektive konsolidering. I første randomisering af IELSG32 blev 227 patienter randomiseret 1:1:1 mellem arm A (HD-MTX + HD-Ara-C), am B (Rituximab + HD-MTX+ HD-Ara-C og arm C MATRix (Rituximab + HD-MTX + HD-Ara-C+ Thiotepa). Alle behandlinger blev givet 4 gange med 3 ugers mellemrum og med stamcellehøst efter 2. serie. Patienter i CR, PR eller SD efter induktion blev randomiseret mellem WBRT og HDT/ASCT (se nedenfor). Resultaterne fra den første randomisering viste CR-rate på 49% for patienter behandlet med MATRix (arm C) i forhold til 23% for patienter behandlet i arm A og 30% for patienter i arm B. To års PFS var 36% (95% CI 31–41) for arm A, 46% for arm B, and 61% (8, 24, 52, 54-63) for arm C (73) [1b].

Konsolidering
Konsolidering efter MATRix anbefales til alle patienter med CR eller PR under forudsætning af, at de alment er i stand til at gennemføre HDT. For en detaljeret beskrivelse af krav til organfunktion og HCT-CI-score henvises til de nationale retningslinjer for stamcellemobilisering/høst og HDT instruks på www.hematology.dk.
Konsolidering til patienter med SD må overvejes på individuel basis, da disse patienter også kan betragtes som refraktære (se afsnit for behandling af relaps af CNS lymfom).
I IELSG32 studiet blev patienter med CR/PR/SD efter MATRix induktion randomiseret mellem WBRT (whole-brain radiotherapy - foton 4-10 MeV; fem fraktioner per uge; fraktion størrelse 180 cGy) indenfor 4 uger fra afslutning af sidste MATRix, eller HDT/ASCT med thiothepa-carmustine konditionering efterfulgt af autolog stamcelle infusion. Det primære endepunkt var 2-års PFS. Det var en trend mod bedre 2 års PFS for WBRT (80% [95% CI 70-90] for WBRT mod 69% [95% CI 59-79] for HDT/ASCT), men hazard ratioen var ikke statistisk signifikant (HR 1·50, 95% CI 0·83-2·71; p=0·17). Der var to toxiske dødsfald efter HDT/ASCT, mens WBRT var forbundet med betydelig risiko for senere neurotoxicitet i form af kognitive problemer (74) [1b]. De initielle observationer er blevet bekræftet efter længere tids follow-up (7 år), hvor overlevelsen efter HDT/ASCT og WBRT fortsat er sammenlignelig, men hvor WBRT var associeret med dårligere livkvalitet og kognitive deficits (75) [1b]. Derfor anbefales primært brug af HDT/ASCT, såfremt patienten skønnes at kunne tåle dette. Til patienter, som ikke skønnes at kunne gennemgå HDT/ASCT uden stor risiko for alvorlige komplikationer, kan WBRT gives som konsolidering. Det er vigtigt at diskutere risikoen for betydelig neurotoxicitet med patienterne og generelt anbefales det, at WBRT begrænses til de patienter, der ikke tåler HDT/ASCT eller

anden systemisk konsolidering (se nedenfor), men som har brug for konsolidering efter MATRix (dvs ikke kandidater til observation uden konsolidering).
Der er endnu ikke publiceret peer reviewed data omkring andre typer konsolidering efter MATRix. Foreløbige resultater fra IELSG43, hvor patienter blev randomiseret mellem HDT/ASCT og R-deVIC (R-ICE lignende regime med dexametason og mere protraheret dosering af ifosmamid) viser at HDT/ASCT resulterer i bedre PFS og OS (3-års PFS 79% (95%CI 71-86) efter HDC/ASCT og 53% (95% CI 43-62%) efter R-DeVIC og 3-års OS 86% (95% CI 78-91) efter HDC/ASCT og 71% (95% CI 61-78) efter R-DeVIC arm. Derfor bør 2 behandlinger med R-DeVIC eller R-ICE kun anvendes som konsolidering efter MATRix til den gruppe patienter, der ikke skønnes at kunne gennemgå HDT/ASCT (76) [1b].
Hos patienter i tidlig CR, feks. efter 2 serier MATRix og hvor konsolidering med HDT/ASCT eller R-deVIC (alternativt R-ICE) ikke skønnes at kunne gennemføres pga risiko for alvorlig toxicitet, kan man overveje observation uden yderligere behandling efter 4 serier MATRIX. Alternativt kan man overveje konsolidering med temozolamid 150 mg/m2 x 1 dagligt dag 1-5 med 4 ugers mellemrum op til i alt x 12. Denne konsolideringsstrategi er anvendt i et nordisk studie efter intensiv induktion, men effekten er ikke afklaret i randomiserede studier og der foreligger ikke prospektive data omkring effekten af temozolomid konsolidering efter MATRix (77).

Patienter er ofte ved debut i svækket almen- og cerebral tilstand. Det kan derfor være vanskeligt initialt at vurdere hvorvidt en patient kan gennemføre et HDT forløb som konsolidering af primærbehandlingen. Nogle patienter er svækkede i en grad hvor MATRIx initialt skønnes at være for toksisk, men mange kan modtage R-MPV og udvalgte kan gennemføre HDT, hvis der sker væsentlig bedring under behandlingen. En fase 2 undersøgelse hvor der blev givet 5-7 behandlingsserier af R-MPV efterfulgt af konsolidering med thiotepa, cyklofosfamid og busulfan og autolog HSCT viser 2 års OS på 81%. Medianalderen i undersøgelse var 57 år. Stamcellehøst blev foretaget efter 1-2 behandlingsserier i studiet. Toksiciteten var acceptabel i studiet og der blev påvist minimal neurotoxicitet (78).

Et alternativt behandlingsregime til ældre er beskrevet i et nyere tysk studie ”MARTA”, der inkluderede patienter på 65 år og ældre med CNS lymfom. Her blev patienter i PS 0-2 og samtidig vurderet fit til kemoterapi og et HDT-forløb inkluderet. Behandlingsforløbet var kort med to 21-dages cykler med HD-MTX og højdosis cytarabin samt rituximab efterfulgt at konsolidering med busulfan, thiotepa plus autolog HSCT. Medianalder 71 år. Toksiciteten er beskrevet som tolerabel. PFS ved 12 måneder (primære endepunkt) var 58,8% (79).



Figur 1. Forkortelser: PCNSL= Primært CNS lymfom; HDT= Højdosis terapi; ASCT= Autolog stamcelletransplantation; PR=Partiel remission; CR=Komplet remission; SD=Stabil sygdom; PD=Progressiv sygdom; TZL=Temozolomid; WBRT=Helhjernebestråling.
*konsoliderende strålebehandling (se afsnit om strålebehandling i forhold til dosering); ** Hvis yderligere konsolidering vurderes ikke gennemførlig; ***Strålebehandling i en situation med SD/PD er palliativ og bør kun gennemføres ved bevaret god almentilstand og udsigt til rimeligt opretholdt livskvalitet i måneder efter behandling. ****IMIDs, PD1/PDL1 inhibitorer, Brutons Tyrosine Kinase Inhibitorer. Evidensgrader er hvor der er muligt anført i parentes.

Første linje behandling af ikke-transplantationsegnede patienter (Figur 2 og Bilag 2)

14. **Patienter, som vurderes egnede til HD-MTX baseret induktionsbehandling bør behandles med R-MPV (B)**

15. **Konsolidering: afhænger af remissionsstatus efter afsluttet induktionsbehandling og patientens almentilstand herunder ko-morbiditet og kan bestå i HD-AraC, Temozolomid eller WBRT (B)**

16. **Patienter, som vurderes uegnede til HD-MTX baseret induktionsbehandling kan behandles med R-Temozolomid (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Induktionsbehandling

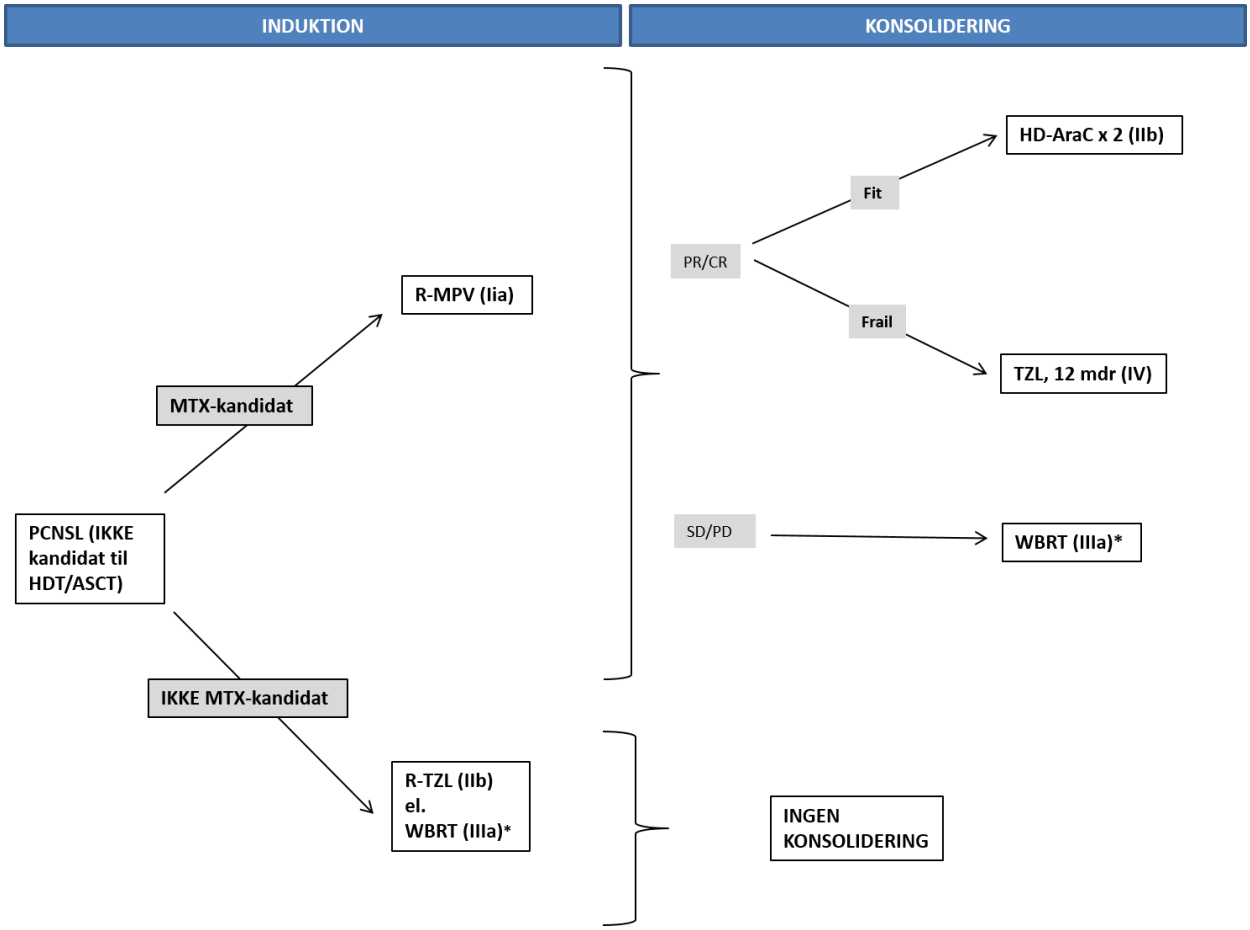
Ikke-transplantationsegnede patienter med PCNSL, bl.a. ældre > 70 år, udgør en særlig udfordring. Prognosen er generelt dårlig, og alder og performance status er selvstændige prognostisk dårlige faktorer (65). Der findes kun få prospektive studier, som specifikt har adresseret behandling af de ældre 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 (80). En del ikke-transplantationsegnede patienter vil kunne tåle HD-MTX. Den anvendte HD-MTX dosis varierer fra 1,0 op til 8,0 gram/m2 (81, 82). 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. HD-MTX kan med fordel kombineres med andre CNS penetrerende cytostatika, såsom AraC, procarbazin, lomustine og temozolid med tillæg af Rituximab (83-89). Til trods for, at der endnu ikke er solid evidens for hvad HD-MTX optimalt kombineres med, har vi valgt at anbefale ét regime. Ud fra erfaringerne i det randomiserede Anocef/Goelams-studie anbefales R-MPV x 6 med HD-AraC-konsolidering (se nedenfor) (90) [2a].

Såfremt HD-MTX ikke tåles anbefales R-Temozolomid (91, 92) [4]. WBRT er også en mulighed, men der er en generel tilbageholdenhed med anvendelse af WBRT som led i 1. liniebehandling pga. risiko for betydelig neurotoksicitet (se afsnit om radioterapi) (91) [3a].

Konsolidering

Valg af konsolidering afhænger af grad af opnået respons på induktionsbehandling og patientens fitness efter induktionsbehandling. Patienter i god almentilstand med bevarede organfunktioner efter R-MPV induktion, som har opnået CR bør konsolideres med HD-AraC x 2 (86) [2b]. Patienter som har opnået PR/CR, men vurderes ikke at kunne tåle HD-AraC bør konsolideres med temozolomid i alt 12 serier med 28 dages interval (77) [4]. De få patienter med SD/PD, som har et rimeligt bevaret funktionsniveau kan tilbydes konsoliderende WBRT [3a] (se afsnit om radioterapi).

Nyere lægemidler med dokumenteret CNS-penetration som Lenalidomid og Ibrutinib kan eventuelt anvendes som konsolidering, men resultater af pågående undersøgelser afventes og anbefalinger kan ikke gives på nuværende tidspunkt.



Figur 2. Forkortelser: PCNSL= Primært CNS lymfom; HDT= Højdosis terapi; ASCT= Autolog stamcelletransplantation; PR=Partiel remission; CR=Komplet remission; SD=Stabil sygdom; PD=Progressiv sygdom; TZL=Temozolomid; WBRT=Helhjernebestråling.
* Strålebehandling (se afsnit om strålebehandling i forhold til dosering). Strålebehandling i en situation hvor kemoterapi ikke tåles eller ved refraktær sygdom (SD/PD) er palliativ og bør kun gennemføres ved bevaret god almentilstand og udsigt til rimeligt opretholdt livskvalitet i måneder efter behandling. Evidensgrader er hvor der er muligt anført i parentes.

Relaps behandling (Figur 3 og Bilag 2)

17. **Patienter med relaps af CNS lymfom bør tilbydes inklusion i klinisk behandlingsprotokol hvis muligt**

18. **Re-induktion med MTX holdig behandling, optimalt i kombination med andre CNS penetrerende cytostatika og rituximab bør gentages ved responsvarighed ≥ 2 år, forudsat tolerabilitet. F.eks MATRix, R-MPV eller R-MTX-Temozolomid afhængigt af første linje regime (B)**

19. **Re-induktion med R-ICE eller R-DeVIC til "fitte" patienter som pga tidligt relaps (< 2 år mdr) efter MTX holdig første linje behandling eller af andre årsager er uegnede til MTX re-induktion (C)**

20. **Re-induktion med R-Temozolomid hvis "frail" og ikke kandidat til MTX holdig re-induktion (C)**

21. **Konsolidering med BCNU-Thiotepa HDT/ASCT til "fitte" patienter op til 65(-70) år, som ikke har gennemgået HDT/ASCT i første linje (B)**

22. **Konsolidering med HD-AraC til "fitte" patienter som ikke er HDT/ASCT kandidater (C)**

23. **Konsolidering med Temozolid til patienter som ikke er HDT/ASCT eller HD-AraC kandidater (C)**

24. **WBRT overvejes ved SD/PD på ovenstående regimer og hvis fortsat god almentilstand og funktionsniveau (C) (se afsnit om strålebehandling)**

Litteratur og evidensgennemgang

Prognosen ved R/R PCNSL er generelt ringe og der findes ingen internationalt anbefalet standardbehandling. Evidensniveauet er generelt lavt. Valg af anden linje behandling afhænger af alder, performancestatus, hvilken behandling som blev givet i første linje og varighed af respons på denne. Generelt vil 10-15% af patienter med PCNSL være primært refraktære og ca. 50% få relaps efter initelt respons på MTX baseret behandling (93). Mediantiden til relaps er 10-18 mdr og langt hovedparten sker indenfor 2 år. Sammensætning af relapsbehandling må derfor afstemmes i forhold til behandlingsmål, som kan spænde fra ren symptomatisk palliation til fornyet intensiv behandling, evt med konsoliderende hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). Hvis patienten er i en god almentilstand på tidspunktet for relaps er formålet at opnå fornyet CR

I første omgang tages stilling til om patienten er "fit" eller "frail", dernæst om der foreligger et eventuelt protokoltilbud. Hvis protokoltilbud ikke findes, vurderes om re-induktionsdelen af relaps behandlingen skal baseres på MTX re-eksponering. Ofte vil re-eksponering for høj-dosis MTX være relevant hvis reponsvarigheden på tidligere MTX-holdig behandling har været ≥ 2 år, hvorimod alternativer anbefales ved kortere responsvarigheder, men der kan foretages individuelle vurderinger.

Patienter inddeles i to overordnede kategorier. Den "fit" patient, som er uden væsentlig komorbiditet og med højt funktionsniveau uden behov for ADL hjælp og den "frail" patient, med komorbiditet, kompromitteret funktionsniveau og nogen afhængighed af ADL hjælp. En samlet vurdering af aktuel status betinget af CNS lymfomet og funktionsniveauet op til relaps bør lægges til grund for den samlede vurdering.

Patienter som vurderes at være "Fit"

Såfremt første remission har været længere end 2 år anbefales at overveje fornyet MTX baseret re-induktionsbehandling, som i retrospektive studier er vist at kunne opnå ORR på 85-91% og median OS op til

41 måneder (94, 95). MTX kan gives som enkelt stof i eller i kombination med Vincristin, Lomustine Procarbazin, Temozolomid, AraC eller thiotepa sammen med rituximab i samme kombinationsregimer, som anvendt i første linje behandling (83-89) [4]. Såfremt der opnås CR/PR på MTX baseret re-induktion bør fornyet konsolidering overvejes. Hvis der ikke tidligere er gennemført HDT/ASCT anbefales dette som konsolidering med Thiotepa holdig konditionering for patienter op til 65(-70år). Herved kan opnås lange remissioner og median OS på op til knap 5 år (96, 97) [3a]. De fleste patienter som er i "fit" kategorien og kan re-eksponeres for MTX holdig behandling vil dog have gennemgået HDT/ASCT konsolidering i første linje og anden form for konsolidering bør overvejes i form af HD-AraC (89, 90) eller temozolomid (77). I små serier er også rapporteret effekt af allo-HSCT konsolidering, men meget få patienter vil være kandidater hertil (98) [4] og generelle anbefaling kan ikke gives. For overvejelser vedr. CAR-T-celle behandling som konsolidering henvises til afsnittet om nyere behandlingsmodaliteter nedenfor. Patienter som er i "fit" kategorien, men som har tidligt relaps < 2 år efter MTX holdig første linje behandling kan behandles med R-ICE eller R-DeVIC (99, 100) [3b]. Helhjernebestråling (WBRT) kan anvendes i tilfælde af behandlingsresistent sygdom eller hvor organfunktion eller andre forhold taler imod systemisk behandling. Med WBRT opnås pæne responsrater på op til 75 %, men med relativt kort PFS og OS omkring 10-16 mdr (101, 102) [3a].

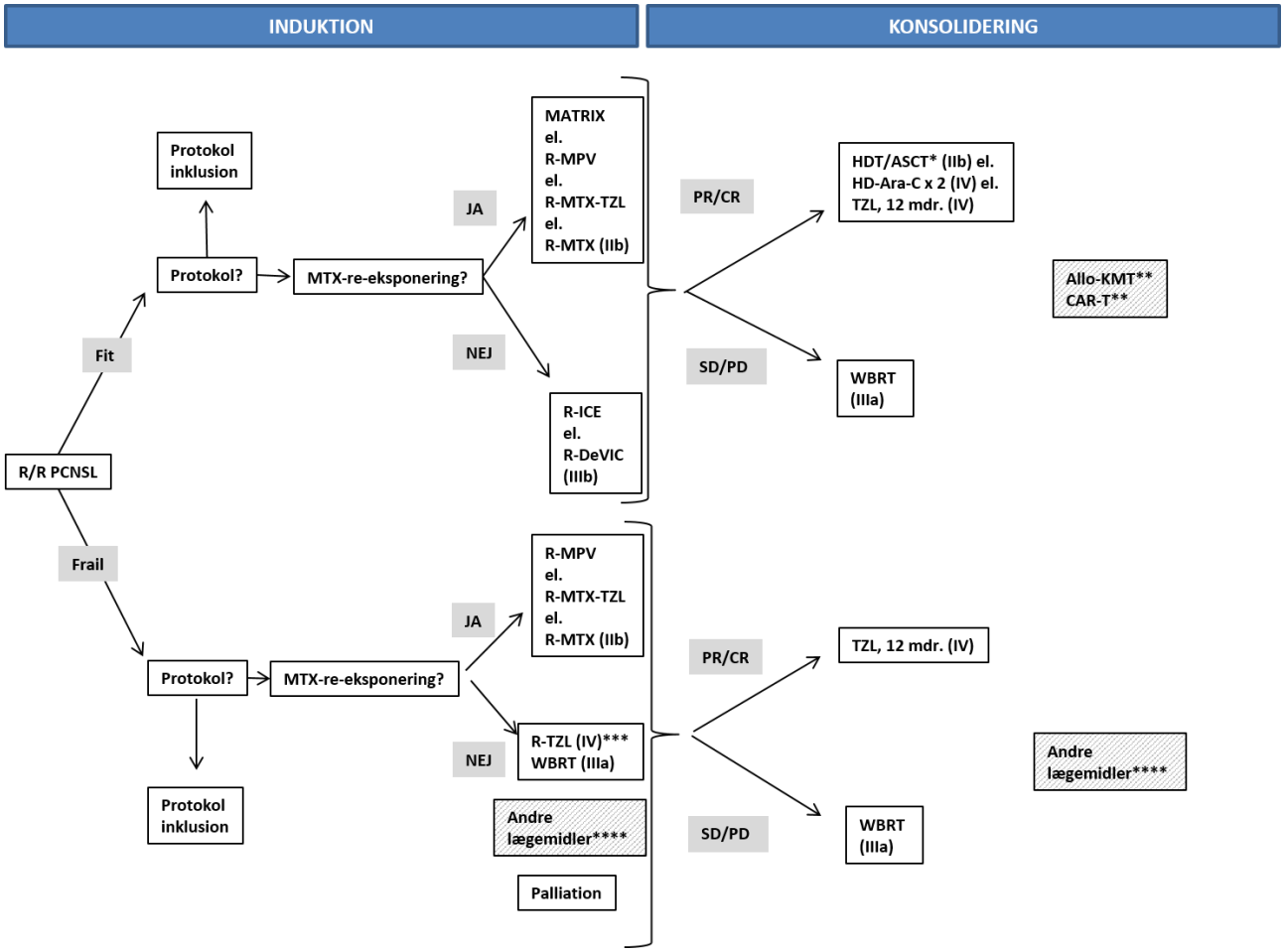
Patienter som vurderes at være "Frail"

Der kan være patienter som vurderes I "frail" kategorien, men som kan tåle MTX baseret behandling ved relaps senere end 2 år efter første linje behandling. I givet fald står valget mellem samme regimer som nævnt i ovenstående afsnit vedrørende den "fit" patient med undtagelse af MATRix (83-89). Anvendes MTX baseret regime såsom R-MPV og opnås der PR/CR kan ydes konsoliderende behandling med Temozolomid i op til 12. mdr. (77). Såfremt patient vurderes ikke at være kandidat til MTX baseret behandling kan der forudsat at patienten ikke har fået Temozolomid i første linje gives R-Temozolomid hvorpå der er rapporteret ORR 53-59% med median PFS på op til 8 måneder og OS på 6-14 måneder (91, 103). Med WBRT kan opnås pæne responsrater på op til 75 %, men med relativt kort PFS og OS omkring 10-16 mdr. (101, 102).

Nyere behandlingsmodaliteter uden for anbefalinger som kan overvejes i udvalgte tilfælde til "fitte" patienter

De senere år er rapporteret lovende resultater på en række nye behandlingsmodaliteter afprøvet i mindre fase I/II prospektive studier. Immunmodulerende lægemidler IMIDs som lenalidomid og pomalidomid penetrerer effektivt til CNS og har vist pæne ORR på 48-62% og median PFS på 5-8 mdr. (104-106). Sammenlignelige resultater er opnået med Ibrutinib og til dels andre BTK hæmmere som monoterapi med ORR 52-77 % og median PFS på knap 5 mdr (106, 107). De lovende responsrater på Ibrutinib monoterapi har ansporet til at medtage Ibrutinib i kombinationsstudier med Rituximab og MTX, men data er endnu præmature (108). Også PD1 inhibitoren Nivolumab har vist aktivitet (109), ligesom CAR-T behandling med CD19 rettede autologe CAR T-celle produkter har vist lovende resultater (110). I en metaanalyse omfattende alle rapporterede patienter behandlet med anti CD19 CAR T t.o.m 2022 - med SCNSL (n=98) og PCNSL (n=30) fandt man CR hos 56% og 37% var i CR efter 6 mdr. CRS og ICANS var på samme niveau som ved ekstracerebralt DLBCL. Fase 1/2 prospektive studier er pågående (111). Samme lovende resultater er publiceret i abstract form baseret på EBMT registerdata med 2-års PFS og OS på henholdsvis 32 og 47% i en kohorte på 88 patienter med R/R PCNSL (n=10) og SCNSL (n=78) (112).

Sammenfattende kan dog ikke gives anbefalinger for IMIDs, BTK hæmmere, PD1 hæmmere eller CAR-T behandling for nuværende, (se Bilag 3, Tabel 2).



Figur 3. Forkortelser: PCNSL= Primært CNS lymfom; R/R= Relaps eller refraktær; HDT= Højdosis terapi; ASCT= Autolog stamcelletransplantation; PR=Partiel remission; CR=Komplet remission; SD=Stabil sygdom; PD=Progressiv sygdom; TZL=Temozolomid; WBRT=Helhjernebestråling. *HDT/ASCT konsolidering hvis ikke gennemført som led i første linje behandling. ** CAR-T (Chimær Antigen Receptor T-Celle) og Allo-KMT (Allogen stamcelletransplantation) vil kun i yderst sjældne tilfælde være en overvejelse og generelle anbefalinger kan ikke gives. *** Kun hvis ikke Temozolomid behandlet i første linje. ****IMIDs, PD1/PDL1 inhibitorer, Brutons Tyrosine Kinase Inhibitorer. Strålebehandling (se afsnit om strålebehandling i forhold til dosering). Strålebehandling i en situation hvor kemoterapi ikke tåles eller ved refraktær sygdom (SD/PD) er palliativ og bør kun gennemføres ved bevaret god almentilstand og udsigt til rimeligt opretholdt livskvalitet i måneder efter behandling. Evidensgrader er hvor der er muligt anført i parentes. Skraverede bokse indeholder behandlinger hvortil der ikke kan gives anbefalinger.

Strålebehandling

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

26. Patienter, der ikke kan tåle kemoterapi, kan behandles med strålebehandling, til dosis 40 Gy i fraktioner à 1,8-2 Gy mod hele hjernen, øjne og medulla oblongata (B)

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

28. Strålebehandling af hele hjernen, øjne og medulla oblongata kan anvendes som pallierende behandling i doseringen 3 Gy x 10 eller 5 Gy x 4 (C)

29. Strålebehandling af primært vitreoretinalt lymfom (PVRL) gives som 36 Gy i fraktioner à 1,8-2 Gy (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Strålebehandling kan anvendes som en konsoliderende behandling efter HD-MTX baseret kemoterapi (113). 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 (73, 89, 114-116). Dette har ført til anvendelse af lavere doser, og der er ikke påvist nogen forbedring ved anvendelse af doser over 36 Gy, og der er heller ikke er påvist nogen forbedring ved anvendelse af boost til det oprindelige lymfomområde (117). 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 (73, 89, 118). Hvis strålebehandling 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 (119, 120). 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 strålebehandling er hele hjernen, den forlængede marv (dvs. svarende til C1 og C2) og begge øjne. Detaljer omkring strålebehandling er beskrevet i retningslinjerne for strålebehandling af ekstranodale lymfomer udarbejdet af International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) (116).

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 steroidbehandling

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 % (117). Risikoen øges, hvis der både gives kemoterapi og strålebehandling, og risikoen stiger med alderen. Nye data fra patienter, behandlet med lavere dosis (24 Gy), viser ingen statistisk signifikante kognitive ændringer (73).
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 (117). 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 (116). Samme principper kan anvendes for andre (meget sjældne) indolente PCNSL.

(Primært) Vitreoretinalt lymfom (PVRL)

30. Patienter med isoleret primært vitreoretinalt lymfom (PVRL), som kan tåle systemisk behandling, behandles som PCNSL dog som udgangspunkt uden HDT/ASCT, og bør tilbydes konsoliderende strålebehandling mod begge øjne ved PR eller tvivlsom CR. Alternativt kan anvendes intravitreal MTX. Ved stringent CR kan konsolidering med strålebehandling mod begge øjne overvejes (C)

31. Patienter med primært vitreoretinalt lymfom PVRL som ikke er kandidater til systemisk behandling bør behandles med strålebehandling mod begge øjne eller intravitreal MTX (B)

32. Patienter med PCNSL og VRL involvering bør udover systemisk kemoterapi tilbydes konsoliderende ORT mod begge øjne ved PR eller tvivlsom CR. Ved stringent CR kan konsoliderende strålebehandling mod begge øjne overvejes (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Vitreoretinalt lymfom (VRL) er en variant af PCNSL. VRL forekommer enten lokaliseret uden fund af lymfom i CSF, leptomeninges og hjerneparenchym (primært vitreoretinal lymfom-PRVL) eller som en del af PCNSL med samtidig cerebral eller meningeal sygdom (vitreoretinal indvolering af PCNSL)og er bilateral i 64%-83% af tilfældene (121). Et nyligt meta-review af patienter med VRL har angivet udvikling af PCNSL til 48 % (33-60%). Uni- eller bilateralitet var ikke en risikofaktor for udvikling af PCNSL (122). Den hyppigste relaps lokalisation er cerebrum (47 %) eller både øjne og cerebrum (30 %) og CNS lymfom er den hyppigste dødsårsag (123). Den optimale behandling for isoleret VRL 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 strålebehandling og/eller intravitreal kemoterapi og/eller systemisk kemoterapi (124, 125). Okulær RT er forbundet med forbigående, ikke synstruende bivirkninger (126). Intravitreal MTX er forbundet med svære overfladegener som kan mindskes ved øjenskyldning efter injektion. Oftest gives 400 mikrogram/0,1 ml MTX 2 gange ugentligt i 4 uger, 1 gang ugentligt i 8 uger og herefter 1 gang månedligt i 9 måneder (127). Erfaringen med intravitale Rituximab injektioner er begrænsede. Et prospektivt studie omfattende 13 patienter med isoleret VRL tidligere behandlet med Rituximab 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 (125).
Dele af øjet inkl corpus vitreum og nethinden har nedsat blodgennemstrømning og er skærmet af blod-væv-barrierer. Systemisk behandling medfører derfor ikke altid terapeutiske koncentrationer af eksempelvis MTX intraokulært (128).
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 (123). I 2015 blev et retrospektivt studie omfattende 78 patienter med PVRL fra 17 Europæiske centre publiceret, hvor forskellen mellem 3 sammenlignelige behandlingsgrupper blev vurderet (129). 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 PVRL 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. MTX eller inj. Rituximab). Der er modstridende resultater fra flere undersøgelser mht. om VRL med samtidig cerebral involvering er en uafhængig prognostisk faktor (125, 130).
Patienter med isoleret PVRL eller PCNSL med vitroretinal involvering bør udover systemisk kemoterapi som også tilbydes konsoliderende strålebehandling mod begge øjne. Okulær behandling omfatter stråledosis: 30-36 Gy i fraktioner à 1,8-2 Gy.
Vælges intravitreal behandling gives MTX til intrathekal brug i doseringen 400 mikrogram/0,1 ml eller Rituximab 1 mg/0,1ml.

Responsevaluering

33. Behandlingseffekt evalueres efter to serier kemoterapi med fornyet MR skanning. Hvis der på diagnosetidspunktet var lymfomceller i CSV og/eller øjeninvolvering gentages lumbalpunktur og/eller øjenlægeundersøgelse også efter to serier kemoterapi (C)

34. Ved CR/CRu/PR udføres ikke yderligere rutineskanninger før afsluttet primærbehandling med mindre der er kliniske tegn på progression (C)

35. Slutevaluerende undersøgelser udføres ca. en måned efter afsluttet behandling og inkluderer fornyet MR-skanning af involverede strukturer samt lumbalpunktur og/eller øjenlægeundersøgelse ved primær leptomeningeal- og/eller vitreoretinal involvering. Hos patienter, hvor der er tvivl om graden af remission tilrådes fornyet MR og/eller CSV inden for 6-8 uger. Øjenlægeundersøgelse dog først efter ca. 12 uger (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Responsevaluering gennemføres iht. responskriterierne der er beskrevet i "Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. Se tabel 1 (21).

Interim-undersøgelser:

- Behandlingseffekt evalueres efter to serier kemoterapi med fornyet MR-skanning. Hvis der på diagnosetidpunktet var lymfomceller i CSV og/eller øjeninvolvering gentages lumbalpunktur/øjenlægeundersøgelse også efter to serier kemoterapi.
- Ved CR/CRu/PR udføres ikke yderligere rutineskanninger før afsluttet primærbehandling med mindre der er kliniske tegn på progression.

Slutevaluering:

- Udføres ca. en måned efter afsluttet behandling og inkluderer fornyet MR-skanning af involverede strukturer samt lumbalpunktur og/eller øjenlægeundersøgelse ved primær leptomeningeal og/eller øjeninvolvering. Hos patienter, hvor der er tvivl om graden af remission tilrådes fornyet MR og/eller CSV inden for 6-8 uger. Øjenlægeundersøgelse dog først efter ca.12 uger.

Tabel 1

Respons	MRC	Steroid dosering	Øjenundersøgelse	CSV cytologi
CR	Ingen kontrastopladning	Nej	Normal	Negativ
CRu	Ingen kontrastopladning	Ja	Normal	Negativ
	Minimale forandringer	Ja	Mindre abnormalitet ved oftalmologisk undersøgelse.	Negativ
PR	50% reduktion i kontrastopladende tumor.	Irrelevant	Mindre abnormalitet ved oftalmologisk undersøgelse eller normal	Negativ
	Ingen kontrastopladning	Irrelevant	Reduceret celletal i corpus vitreum eller af infiltrationen i retina/nervus opticus	Persisterende
SD	Mindre en PR, men ikke PD			

PD	25% forøgelse af kontrastopladende læsion.	Irrelevant	Progression af okulær sygdom	Persisterende eller progression
	Enhver nytilkommen læsion både i CNS eller systemisk.			

Efterkontrol

36. Patienter i remission bør følges i kontrolforløb i 3 år. Det første år hver 3. måned og efterfølgende hver 6. måned. Kontrolbesøg bør inkludere blodprøver, objektiv undersøgelse (målrettet symptomer) opsporing af sen toxicitet. Der er ingen indikation for rutineskanninger i kontrolforløb (D)

37. Patienter med vitreoretinal involvering bør tilbydes parallelt kontrolforløb på en oftalmologisk afdeling (D)

Litteratur og evidensgennemgang

De fleste tilbagefald sker inden for de første to år med en median sygdomsfri overlevelse på under 12 mdr. for de patienter som oplever relaps (93, 131).

Patienter i remission bør følges i kontrolforløb i 3 år. Det første år hver 3. måned og efterfølgende hver 6. måned. Kontrolbesøg bør inkludere blodprøver, objektiv undersøgelse inkl. neurologisk undersøgelse samt opsporing af sen toxicitet. Der er ingen indikation for rutineskanninger i kontrolforløb. Kontroller kan i nogle tilfælde afvikles telefonisk eller virtuelt uden fysisk fremmøde evt understøttet af pro data (132).

Rehabilitering

38. Under og efter afsluttet behandling bør patienten have udarbejdet en behovsvurdering/funktionsvurdering ved sygeplejerske, ergoterapeut og fysioterapeut mhp. henvisning til kommunal genoptræning (D)

39. Tilbud om specialiseret neurorehabilitering, herunder neuropsykologisk undersøgelse er underlagt regionale forskelle og der bør henvises hertil iht. regional praksis (D)

40. Patienter med senfølger og sentoxicitet kan henvises til regionernes senfølgeklinikker (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Efter afsluttet induktionsbehandling skal patienten have udarbejdet en behovsvurdering/ funktionsvurdering ved sygeplejerske, ergoterapeut og fysioterapeut mhp. henvisning til kommunal genoptræning og

rehabilitering. Der er tilbud om kræftrehabilitering i alle kommuner og de forskellige tilbud fremgår af sundhed.dk og opdateres hver 3. måned.

Specialiseret neurorehabilitering er underlagt regionale forskelle og der henvises hertil iht. regional praksis.

Desuden har de individuelle kommuner ofte særskilte tilbud til patienter med erhvervet hjerneskade. Dette er særligt gældende for patienter der er i CR og forventer at genvinde tabt erhvervsevne. For denne gruppe af patienter er det særligt relevant at få gennemført neuropsykologisk undersøgelse, for at få en forståelse for hvilke funktioner patienten har bevaret og hvilke der er beskadiget. Patienter med senfølger og sentoxicitet kan henvises til regionernes senfølgeklinikker.

Kørekort og Kørselsforbud

41. Patienter med symptomgivende lymfom i CNS og som er i pågående induktions behandling skal have nedlagt kørselsforbud. Med dette bør følge information om årsag, varighed og tidspunkt for revurdering (D)

42. For patienter med epilepsi sekundært til maligne hjernetumorer skal føreregnethed efter afsluttet behandling, altid vurderes ved en speciallæge i neurologi (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Læger er forpligtet til at udstede kørselsforbud i tilfælde hvor der konstateres ændringer i patienters helbredstilstand som fører til, at der ikke kan føres motorkøretøjer på betryggende vis (133). Kørselsforbud bør udstedes ved neurologiske eller neuropsykologiske symptomer fx synsfeltsudfald, visuel neglect, trætbarhed, nedsat overblik, kognitiv og motorisk tempo samt pareser. I tvivlstilfælde kan der henvises til orienterende køreprøve (med kørelærer) og/eller neuropsykologisk vurdering.

Som udgangspunkt anbefales det at patienter, der modtager onkologisk behandling ikke køre bil grundet risiko for behandlingsrelaterede komplikationer og tumorprogression. Når kørselsforbudet udstedes, skal lægen altid informere patienten om følgende og punkterne skal journalføres:

- at vedkommende skal indstille sin motorkørsel (kørselsforbud),
- årsagen hertil
- hvor længe forbuddet gælder, samt
- hvornår kørselsforbuddet skal revurderes.

Kørselsforbudet bør gælde indtil der foreligger tilfredsstillende remissionsvurdering. For patienter med epilepsi med maligne hjernetumorer skal føreregnethed efter afsluttet behandling, altid vurderes ved en speciallæge i neurologi.
Såfremt patienten erklærer sig uenig i kørselsforbuddet kan patienten påbegynde en kørekortsag ved Styrelsen for Patientsikkerhed. Det sker ved at patienten får udstedt en kørekortsattest af egen læge som

afleveres til kommunen. Kørselsforbud vil blive afgjort af politiet. Det nedlagte kørselsforbud gælder til sagen er afgjort ved politiet.

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. 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. Am J Hematol. 2013;88(12):997-1000.
5. 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.
6. D S, P B, B O, T E, S P, J M. Primary Central Nervous System Lymphoma: A Retrospective Analysis Of Data From The Danish Lymphoma Registry LYFO. Hematol Oncol. 2013;31(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. 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.
9. Ferreri AJM. How I treat primary CNS lymphoma. Blood. 2011;118(3):510-22.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
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. Ding Y, Xing Z, Liu B, Lin X, Cao D. Differentiation of primary central nervous system lymphoma from high-grade glioma and brain metastases using susceptibility-weighted imaging. Brain Behav. 2014;4(6):841-9.
16. Liang R, Li M, Wang X, Luo J, Yang Y, Mao Q, 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 Exp Med. 2014;7(12):5573-7.

17. Eichler AF, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma: presentation, diagnosis and staging. Neurosurg Focus. 2006;21(5):E15.
18. Abrey LE. Primary central nervous system lymphoma. Curr Opin Neurol. 2009;22(6):675-80.
19. SST. Pakkeforløb for kræft i hjernen. 2019.
20. Scheichel F, Pinggera D, Popadic B, Sherif C, Marhold F, Freyschlag CF. An Update on Neurosurgical Management of Primary CNS Lymphoma in Immunocompetent Patients. Front Oncol. 2022;12:884724.
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. 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.
23. Bierman PJ. Surgery for primary central nervous system lymphoma: is it time for reevaluation? Oncology (Williston Park). 2014;28(7):632-7.
24. 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):80-6.
25. guidelines) NCCNN. Central Nervous System Cancer. 2022.
26. 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.
27. 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.
28. Gruppe DNO. Retningslinjer for behandling af intrakranielle gliomer hos voksne. 2022.
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. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. World Health Organization classification of haematolymphoid tumours. 5th Edition ed. IARC, Lyon, France2024.
32. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. World Health Organization classification of Central Nervous System. 2021.
33. Meredith DM. Molecular Diagnostics in Lymphoid Neoplasms of the Central Nervous System. Surg Pathol Clin. 2020;13(2):267-76.
34. Pang Y, Chihara D. Primary and secondary central nervous system mature T- and NK-cell lymphomas. Semin Hematol. 2021;58(2):123-9.
35. Yim J, Koh J, Kim S, Song SG, Bae JM, Yun H, et al. Clinicopathologic and Genetic Features of Primary T-cell Lymphomas of the Central Nervous System: An Analysis of 11 Cases Using Targeted Gene Sequencing. Am J Surg Pathol. 2022;46(4):486-97.
36. King RL, Goodlad JR, Calaminici M, Dotlic S, Montes-Moreno S, Oschlies I, et al. Lymphomas arising in immune-privileged sites: insights into biology, diagnosis, and pathogenesis. Virchows Archiv : an international journal of pathology. 2020;476(5):647-65.
37. Bonzheim I, Sander P, Salmeron-Villalobos J, Susskind D, Szurman P, Gekeler F, et al. The molecular hallmarks of primary and secondary vitreoretinal lymphoma. Blood Adv. 2022;6(5):1598-607.
38. Carbonell D, Mahajan S, Chee SP, Sobolewska B, Agrawal R, Bulow T, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma. Ocul Immunol Inflamm. 2021;29(3):507-20.
39. Schaff LR, Grommes C. Primary central nervous system lymphoma. Blood. 2022;140(9):971-9.

40. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-48.
41. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022;140(11):1229-53.
42. Lauw MIS, Lucas CG, Ohgami RS, Wen KW. Primary Central Nervous System Lymphomas: A Diagnostic Overview of Key Histomorphologic, Immunophenotypic, and Genetic Features. Diagnostics (Basel). 2020;10(12).
43. Malaise D, Houillier C, Touitou V, Choquet S, Maloum K, Le Garff-Tavernier M, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: short review of the literature, results of a European survey and French guidelines of the LOC network for diagnosis, treatment and follow-up. Curr Opin Oncol. 2021;33(5):420-31.
44. Takase H, Arai A, Iwasaki Y, Imai A, Nagao T, Kawagishi M, et al. Challenges in the diagnosis and management of vitreoretinal lymphoma - Clinical and basic approaches. Prog Retin Eye Res. 2022;90:101053.
45. Huang RS, Mihalache A, Popovic MM, Cruz-Pimentel M, Pandya BU, Muni RH, et al. Diagnostic methods for primary vitreoretinal lymphoma: A systematic review. Surv Ophthalmol. 2024;69(3):456-64.
46. Melli B, Gentile P, Nicoli D, Farnetti E, Croci S, Gozzi F, et al. Primary Vitreoretinal Lymphoma: Current Diagnostic Laboratory Tests and New Emerging Molecular Tools. Curr Oncol. 2022;29(10):6908-21.
47. Sukswai N, Lyapichev K, Khoury JD, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma variants: an update. Pathology. 2020;52(1):53-67.
48. Brandsma D, Bromberg JEC. Primary CNS lymphoma in HIV infection. Handb Clin Neurol. 2018;152:177-86.
49. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. Nat Med. 2018;24(5):679-90.
50. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2018;378(15):1396-407.
51. Correia CE, Schaff LR, Grommes C. Central Nervous System Lymphoma: Approach to Diagnosis and Treatment. Cancer J. 2020;26(3):241-52.
52. Radke J, Ishaque N, Koll R, Gu Z, Schumann E, Sieverling L, et al. The genomic and transcriptional landscape of primary central nervous system lymphoma. Nat Commun. 2022;13(1):2558.
53. Nayyar N, White MD, Gill CM, Lastrapes M, Bertalan M, Kaplan A, et al. MYD88 L265P mutation and CDKN2A loss are early mutational events in primary central nervous system diffuse large B-cell lymphomas. Blood Adv. 2019;3(3):375-83.
54. Lebrun L, Allard-Demoustiez S, Salmon I. Pathology and new insights in central nervous system lymphomas. Curr Opin Oncol. 2023;35(5):347-56.
55. Tateishi K, Miyake Y, Nakamura T, Yamamoto T. Primary central nervous system lymphoma: clinicopathological and genomic insights for therapeutic development. Brain Tumor Pathol. 2021;38(3):173-82.
56. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. Ann Intern Med. 1993;119(11):1093-104.
57. Ferreri AJ, Reni M, Zoldan MC, Terreni MR, Villa E. Importance of complete staging in non-Hodgkin's lymphoma presenting as a cerebral mass lesion. Cancer. 1996;77(5):827-33.
58. Margold M, Seidel S, Kowalski T, Ladigan-Badura S, Baraniskin A, Schroers R, et al. The value of bone marrow biopsy for staging of patients with primary CNS lymphoma. Neuro Oncol. 2021;23(12):2076-84.

59. O'Neill BP, Dinapoli RP, Kurtin PJ, Habermann TM. Occult systemic non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in patients initially diagnosed as primary central nervous system lymphoma (PCNSL): how much staging is enough? J Neurooncol. 1995;25(1):67-71.
60. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2006;91(4):482-9.
61. 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.
62. Jelicic J, Hansen DL, Carlsen SS, Thorsgaard M, Hersby DS, Kannik K, et al. Bone marrow biopsy can be omitted in the diagnostic workup of CNS lymphoma of DLBCL origin: a population-based retrospective study in the PET-CT era. Ann Hematol. 2023;102(7):1897-905.
63. Harned TM, Mascarenhas L. Severe methotrexate toxicity precipitated by intravenous radiographic contrast. J Pediatr Hematol Oncol. 2007;29(7):496-9.
64. Bessell EM, Graus F, Lopez-Guillermo A, Lewis SA, Villa S, Verger E, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the CNS treated with CHOD/BVAM or BVAM chemotherapy before radiotherapy: long-term survival and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59(2):501-8.
65. 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.
66. Liu CJ, Lin SY, Yang CF, Yeh CM, Kuan AS, Wang HY, et al. A new prognostic score for disease progression and mortality in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma. Cancer Med. 2020;9(6):2134-45.
67. 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.
68. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. J Clin Oncol. 2000;18(17):3144-50.
69. Ferreri AJ, Reni M, Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma: lessons from prospective trials. Ann Oncol. 2000;11(8):927-37.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. Lancet Haematol. 2016;3(5):e217-27.
74. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, La Rosee P, 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;4(11):e510-e23.

75. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, Celico C, et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. Leukemia. 2022;36(7):1870-8.
76. G I, AJM F, M B, P B, J H, S S. Effects on Survival of Non-Myeloablative Chemoimmunotherapy Compared to High-Dose Chemotherapy Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (HDC-ASCT) As Consolidation Therapy in Patients with Primary CNS Lymphoma - Results of an International Randomized Phase III Trial (MATRix/IELSG43). Abstract no. LBA-03. American Society of Hematology Annual. 2022.
77. 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.
78. 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.
79. Schorb E, Isbell LK, Kerkhoff A, Mathas S, Braulke F, Egerer G, et al. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in older, fit patients with primary diffuse large B-cell CNS lymphoma (MARTA): a single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2024;11(3):e196-e205.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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. Ann Oncol. 2011;22(9):2080-5.
84. Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, Hau P, Bloehdorn J, Mohle R, et al. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). Leukemia. 2017;31(4):846-52.
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. Glass J, Won M, Schultz CJ, Brat D, Bartlett NL, Suh JH, et al. 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;34(14):1620-5.
87. 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. Ann Oncol. 2009;20(2):319-25.
88. 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. Ann Oncol. 2015;26(7):1305-13.
89. 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.
90. Omuro A, Chinot O, Taillandier L, Ghesquieres H, Soussain C, Delwail V, et al. 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;2(6):e251-9.
91. 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.
92. 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.
93. Langner-Lemercier S, Houillier C, Soussain C, Ghesquieres H, Chinot O, Taillandier L, 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(9):1297-303.
94. Pentsova E, Deangelis LM, Omuro A. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma. J Neurooncol. 2014;117(1):161-5.
95. Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, Grossman SA, Lesser GJ, Nabors LB, et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. Clin Cancer Res. 2004;10(17):5643-6.
96. Kasenda B, Ihorst G, Schroers R, Korfel A, Schmidt-Wolf I, Egerer G, 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;31(12):2623-9.
97. 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.
98. Mika T, Ladigan S, Baraniskin A, Vangala D, Seidel S, Hopfer O, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for primary central nervous system lymphoma. Haematologica. 2020;105(4):e160-e3.
99. Choquet S, Grenier A, Houillier C, Soussain C, Moles M, Gastinne T, et al. Very High Efficiency of ICE (Ifosfamide-Carboplatin-Etoposide) in Relapse/Refractory (R/R) Primary Central Nervous System (PCNSL) and Vitreo-Retinal (VRL) Non Hodgkin Lymphoma. a LOC Network Multicenter Retrospective Study on 58 Cases. Blood. 2015;126:1524-.
100. Motomura K, Natsume A, Fujii M, Ito M, Momota H, Wakabayashi T. Long-term survival in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma treated with dexamethasone, etoposide, ifosfamide and carboplatin chemotherapy and whole-brain radiation therapy. Leuk Lymphoma. 2011;52(11):2069-75.
101. 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.
102. 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.
103. Makino K, Nakamura H, Hide T, Kuratsu J. Salvage treatment with temozolomide in refractory or relapsed primary central nervous system lymphoma and assessment of the MGMT status. J Neurooncol. 2012;106(1):155-60.
104. Ghesquieres H, Chevrier M, Laadhari M, Chinot O, Choquet S, Molucon-Chabrot C, et al. Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVRI) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multicenter prospective 'proof of concept' phase II study of the French

Oculo-Cerebral lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA)dagger. Ann Oncol. 2019;30(4):621-8.
105. Rubenstein JL, Geng H, Fraser EJ, Formaker P, Chen L, Sharma J, et al. Phase 1 investigation of lenalidomide/rituximab plus outcomes of lenalidomide maintenance in relapsed CNS lymphoma. Blood Adv. 2018;2(13):1595-607.
106. Tun HW, Johnston PB, DeAngelis LM, Atherton PJ, Pederson LD, Koenig PA, et al. Phase 1 study of pomalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory primary CNS or vitreoretinal lymphoma. Blood. 2018;132(21):2240-8.
107. Grommes C, Tang SS, Wolfe J, Kaley TJ, Daras M, Pentsova EI, et al. Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma. Blood. 2019;133(5):436-45.
108. Soussain C, Choquet S, Blonski M, Leclercq D, Houillier C, Rezai K, et al. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II 'proof-of-concept' iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network. Eur J Cancer. 2019;117:121-30.
109. Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, Mukundan S, Roemer MGM, Chapuy B, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. Blood. 2017;129(23):3071-3.
110. Frigault MJ, Dietrich J, Gallagher K, Roschewski M, Jordan JT, Forst D, et al. Safety and efficacy of tisagenlecleucel in primary CNS lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. Blood. 2022;139(15):2306-15.
111. Cook MR, Dorris CS, Makambi KH, Luo Y, Munshi PN, Donato M, et al. Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. Blood Adv. 2023;7(1):32-9.
112. Ossami Saidy A, Fuhrmann S, Peczynski C, Boumendil A, Michel E, Galimard J-E, et al. Efficacy of CD19-Directed CAR T Cell Therapy in Patients with Primary or Secondary CNS Lymphoma - an Analysis of the EBMT Lymphoma WP and the Gocart Coalition. Blood. 2023;142(Supplement 1):1031-.
113. 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.
114. 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.
115. Illerhaus G, Fritsch K, Egerer G, Lamprecht M, Bubnoff Nv, Wolf HH, et al. Sequential High Dose Immuno-Chemotherapy Followed by Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Patients with Untreated Primary Central Nervous System Lymphoma - a Multicentre Study by the Collaborative PCNSL Study Group Freiburg. Blood. 2012;120:302-.
116. 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.
117. Giannini C, Dogan A, Salomao DR. CNS lymphoma: a practical diagnostic approach. J Neuropathol Exp Neurol. 2014;73(6):478-94.
118. 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.
119. 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.
120. 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.

121. Hoffman PM, McKelvie P, Hall AJ, Stawell RJ, Santamaria JD. Intraocular lymphoma: a series of 14 patients with clinicopathological features and treatment outcomes. Eye (Lond). 2003;17(4):513-21.
122. van Rooij JLM, Tokarska KA, Ten Dam-van Loon NH, Wessels PH, Seute T, Minnema MC, et al. Central Nervous System Progression in Primary Vitreoretinal Lymphoma with Bilateral and Unilateral Involvement: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2022;14(12).
123. Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, Schiff D, Hall AJ, Shenkier TN, et al. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. Ann Oncol. 2007;18(11):1851-5.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. Menean M, Giuffre C, Cicinelli MV, Marchese A, Modorati G, Bandello F, et al. A comprehensive overview of diagnosis, imaging and treatment of vitreoretinal lymphoma. Eur J Ophthalmol. 2024;34(4):931-40.
128. Batchelor TT, Kolak G, Ciordia R, Foster CS, Henson JW. High-dose methotrexate for intraocular lymphoma. Clin Cancer Res. 2003;9(2):711-5.
129. Riemens A, Bromberg J, Touitou V, Sobolewska B, Missotten T, Baarsma S, et al. Treatment strategies in primary vitreoretinal lymphoma: a 17-center European collaborative study. JAMA Ophthalmol. 2015;133(2):191-7.
130. Kreher S, Strehlow F, Martus P, Roth P, Hertenstein B, Roth A, et al. Prognostic impact of intraocular involvement in primary CNS lymphoma: experience from the G-PCNSL-SG1 trial. Ann Hematol. 2015;94(3):409-14.
131. Jahnke K, Thiel E, Martus P, Herrlinger U, Weller M, Fischer L, et al. Relapse of primary central nervous system lymphoma: clinical features, outcome and prognostic factors. J Neurooncol. 2006;80(2):159-65.
132. Mylam KJ, Michaelsen TY, Hutchings M, Jacobsen Pulczynski E, Pedersen LM, Braendstrup P, et al. Little value of surveillance magnetic resonance imaging for primary CNS lymphomas in first remission: results from a Danish Multicentre Study. Br J Haematol. 2017;176(4):671-3.
133. Patientsikkerhed Sf. Vejledning om helbredskrav til kørekort. 2017.

5. Metode

Retningslinjen er udarbejdet med repræsentanter fra alle hæmatologiske afdelinger som behandler PCNSL (Aalborg, Aarhus, Odense, Roskilde og Rigshospitalet i samarbejde med repræsentanter for henholdsvis patologi, onkologi (DALROG), oftalmologi og neurokirugi. Repræsentanter fra de hæmatologiske afdelinger er er organiseret i PCNSL arbejdsgruppen under Dansk Lymfomgruppe. Repræsentanter fra andre specialer er efter henvendelse fra formanden i PCNSL gruppen til de respektive faglige/videnskabelige selskaber udpeget derfra.

Litteratursøgning

Der er benyttet søgning og udvælgelse af relevante studier fra Pubmed fra 1. januar 1990 (udført efterår 2024) Relevante artikler er gennemgået af arbejdsgruppen.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået forfatterne. Hver enkelt forfatter har gennemgået litteraturen inden for det kapitel som man har haft hovedansvaret for. Der er lagt vægt på review artikler og randomiserede studier med betydning for behandlingsvalg, hvor det har været tilgængeligt.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af PCNSL udvalget under DLG, tiltrådt i nuværende form af DLG plenum afholdt 26. oktober 2021. Der er ud fra den angivne evidens vurderet fordele og ulemper ved de forskellige behandlinger.

Interessentinvolvering

Der har ikke været eksterne parter involveret i udarbejdelsen af denne retningslinje.

Høring

Retningslinjen har været forelagt gruppens medlemmer og DLG´s bestyrelse inden godkendelse.
Retningslinjen har været præsenteret i en foreløbig endnu ikke godkendt form på DLG plenum møde oktober 2024.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen er fagligt godkendt af DLG´s bestyrelse

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der forventes ingen merudgift af betydning som konsekvens af disse opdaterede retningslinjer.

Forfattere og habilitet

- Martin Bjerregård Pedersen, Blodsygdomme, Aarhus
  Interessekonflikter: Ingen
- Tarec El-Galaly, Hæmatologisk afdeling, Aarhus.
  Interessekonflikter: Ingen
- Kåre Schmidt Ettrup, Neurokirurgisk afdeling, Aalborg
  Interessekonflikter: Ingen
- Paw Jensen, Hæmatologisk afdeling, Aalborg
- Karen Juul-Jensen, Hæmatologisk afdeling, Odense
  Interessekonflikter: Ingen
- Danny Stoltenberg, Hæmatologisk afdeling, Roskilde
  Interessekonflikter: Ingen
- Jette Sønderskov Gørlev, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet, København
  Interessekonflikter: Ingen
- Carsten Faber, Øjenklinikken, Rigshospitalet, København,
  Interessekonflikter: Ingen
- Jens Folke Kiilgaard, Øjenklinikken, Rigshospitalet, København
  Interessekonflikter: Ingen
- Mads Emil Bjørn, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet, København
  Interessekonflikter: Ingen
- Marianne Schmidt Ettrup, Patologiafdeling, Aalborg
  Interessekonflikter: Ingen
- Anders Krog Vistisen, Onkologisk afdeling, Aalborg
  Interessekonflikter: Ingen
- Adam Vilmar, Hæmatologisk afdeling, Roskilde
  Interessekonflikter: Ingen
- Thomas Stauffer Larsen, Hæmatologisk afdeling, Odense (formand)
  Interessekonflikter: Consultancy fees: Roche, Gilead, Research support: Genentech

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-overtilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Flere af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2021. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Plan for opdatering

Retningslinjen opdateres i regi af DLG om 2 år.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Diagnostik og behandlingen af maligne lymfomer registreres løbende i den landsdækkende kvalitetsdatabase LYFO. PCNSL har ikke været registreret særskilt, men kan vha anatomisk lokalisation og behandlingsregistrering identificeres i databasen. Fra 2025 forventes det at blive muligt at registrere PCNSL særskilt i LYFO. I årsrapporterne er indikatorerne udviklet til at monitorere udredning og behandling af sygdommen. Dansk lymfomgruppe vurdere løbende behov for nye indikatorer. Monitorering af indikatorer særskilt relevante for PCNSL er imidlertid vanskeligt pga kun ca. 30 nye tilfælde af sygdommen om året i Danmark.

7. Bilag

Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Antallet af anbefalinger er reduceret fra 58 til 41. **Anbefalinger som er fjernet fra herværende version:** Anbefalinger til "prognostisk index" og "responskriterier" er fjernet på baggrund af en redaktionel vurdering af at de to emner ikke egner sig til feemhævelse som egentlige anbefalinger. Anbefalinger til "HIV associerede CNS lymfomer" og "Post transplantations CNS lymfomer " er fjernet idet de henholdsvis behandles som øvrige CNS lymfomer og er beskrevet i anden retningslinje. **Anbefalinger som er tilføjet herværende version:** "Kørekort og Kørselsforbud" idet arbejdsgruppen har fundet at det var et ønske fra brugere af retningslinjen. **Anbefalinger hvor overskriften er ændret.** Der er gennemført en markant ændring i opdelingen af behandling fra primær og relaps behandling af henholdsvis yngre og ældre patienter til en mere klinisk meningsfuld opdeling i: "Første linje behandling af patienter egnede til konsolidering med højdosis kemoterapi med autolog stamcelle transplantation (biologisk alder 18–70 år med ECOG PS ≤3, dog ≤2 patienter mellem 66–70 år" "Første linje behandling af ikke-transplantationsegnede patienter" "Relaps behandling" "Radioterapi" ændret til "Strålebehandling" **Redaktionelle ændringer:** Til hver af de tre kapitler med uddybende tekst til behandlingsanbefalinger jf. ovenstående, er der tilføjet en figur som viser foreslåede behandlingsalgoritmer. Tabel 1 med oversigt over undersøgelse som kan/bør indgå i udredningsprogrammet er slettet.

	Alle tabeller med information om sammensætning af behandlingsregimer, som tidligere var indsat i uddybende tekst i de enkelte afsnit omhandlende behandling er flyttet til "Bilag"

Bilag 2 – Dosisvejledning behandlingsregimer

MATRix (4 behandlingsserier med 3 ugers interval)	**HDT med ASCT**
Dag 1 og 5 : Inf. Rituximab 375 mg/m^2 Dag 2: Inf. Methotrexat 3,5 g/m^2 (3 timers infusionstid, evt 0,5 g/m^2 over 15 min., efterfulgt af 3 g/m^2 over 3 timer) Dag 2-3: Inf. Cytarabin 2 g/m^2 x 4 (hver 12. time) Dag 4: Inf. Thiotepa 30 mg/ m^2	Dag -6: Inf. BCNU: 400 mg/m^2 Dag -5 og -4: Inf. Thiotepa: 5mg/kg x 4 hver 12. time Dag 0: Reinfusion af stamceller (> 2 x 10^6 CD34+ celler/kg)

Opmærksomhed på behov for dosisjustering af henholdsvis Cytarabin og Thiotepa.

Cytarabin: Ved kompliceret grad 4 neutropeni (< 0.5 mia/L) og/eller trombocytopeni (< 25 mia/L) og ledsagende indlæggelseskrævende infektion eller blødning, foretages dosisreduktion af Cytarabin svarende til 25%. I praksis undlades 2. dosis dag 3.

Thiotepa: Ved grad 4 trombocytopeni med blødning reduceres Thiotepa dosis med 25%.

R-DeVIC (2 behandlingserier med 3 ugers interval som konsolidering, op til 4 behandlingsserier hvis anvendt som induktionsbehandling)	
Dag 0:	Inf. Rituximab 375 mg/m²/d i.v.
Dag 1-3	Tbl. Dexamethasone 40 mg/d i.v.
Dag 1	Inf. Carboplatin 300 mg/m² i.v.
Dag 1-3	Inf. Etoposide 100 mg/m²/d i.v.
Dag 1-3	Inf. Ifosfamide 1500 mg/m²/d i.v.

R-MPV: (6 behandlingsserier med 2 ugers interval)	
Serie 1, 3 og 5	**HDT med ASCT**
Dag 1: Inf. Rituximab 375 mg/m^2 eller 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 – 9 til dag -7 Inf. Thiotepa 250 mg/m2 I.V. Dag -6 til dag -4 Inf. Busulfan 3,2 mg/kg I.V. Dag -3 til dag -2 Inf. Cyclofosfamid 60 mg/kg I.V.

Dag 1-7: Tbl. Procarbazine 100 mg/m^2	Dag 0: Re-infusion af stamceller (> 2 x 106 CD34+ celler/kg)
Serie 2, 4 og 6	
Dag 1: Rituximab 375 mg/m2 eller 500 mg/m2 Dag 2: Inf. MTX 3,5 g/m2 (3 timers infusionstid) Dag 2: Inj. Vincristin 1,4 mg/m2 (maks enkeltdosis 2 mg)	

Stamcelle høst kan gennemføres på 2. eller 4. serie. Mobilisering kan starte dag -10, G-CSF start dag -4 og aferese start dag 0.

MARTA	
Induktion serie 1 og 2 (3 ugers interval)	Konsolidering HDT med ASCT
Dag 2: Inf. MTX 3,5 g/m2 (3 timers infusionstid) Dag 3 og 4: Inf. Cytarabin 2 g/m^2 x 4 (hver 12. time) Dag 1 og 5: inf Rituximab 375 mg/m2	Dag – 8: infusion Rituximab 375 mg/m2 Dag -7 og – 6: infusion Busulfan 3.2 mg/kg Dag -5 og – 4: infusion Thiotepa 5 mg/kg Dag 0: Re-infusion stamceller

Stamcelle høst kan gennemføres efter 1. alternativt 2. serie. Mobilisering kan starte dag -14, G-CSF start dag -4 og aferese start dag 0.

Ved grad 4 trombocytopeni reduceres dosis AraC med 25% (4 dosis undlades)

CR og uden betydende komorbiditet:	CR med betydende komorbiditet eller PR	SD/PD
HD-Ara-C konsolidering: påbegyndes ca. 4 uger efter afsluttet induktion	**Temozolomid konsolidering:** Behandlingen påbegyndes ca. 4 uger efter afsluttet induktion	**WBRT**
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.

Rituximab-Temozolomid (op til 12 behandlingsserier med 4 ugers interval. Dog kun Rituximab x 6	
Dag 1:	Inf. Rituximab 375 mg/m² i.v. (Første 6 serier)
Dag 1-5	Tbl. Temozolomid 150 mg/m^2 x 1 dagligt

Bilag 3 – Oversigt over udvalgte behandlinger til relaps af PCNSL

Lægemidler	Studie	n	OOR (%)	CR (%)	Median PFS, mdr.	Median OS, mdr.
Ibrutinib (840 mg)	Grommes et al 2017	13	77	38	4,6	15
Ibrutinib/MTX/Rituximab	Grommes et al 2019	15	80	53	9,2	NR
Ibrutinib (560 mg)	Soussain et al 2019	52	52	19	4,8	19,2
Lenalidomid/Rituximab	Ghesquieres et al 2019	45	62	29	7,8	17,7
Pomalidomid	Tun et al 2018	25	48	32	5,3	NR
Lenalidomid	Rubenstein et al 2018	13	62	-	NR	NR
Nivolumab	Nayak et al, 2017	4	100	75	-	17
Pembrolizumab/Rituximab	Ambady et al 2019	3	-	66	-	-

Tabel 2: Udvalgte behandlinger, som er publiceret anvendt til R/R PCNSL, men som i Danmark ikke er godkendt til denne indikation. Lægemidlerne/regimerne er derfor ikke medtaget i anbefalingerne, men kan overvejes anvendt i særligt udvalgte situationer. I skemaet er vægtet lægemidler, som ikke indgår i de anbefalede algorimer. Strålebehandlings-protokoller er ikke medtaget, men alene systemiske behandlings regimer. Forkortelser: N=antal, NR = not reached, OOR = overall response rate, CR = complete remission

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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

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.