

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Portal der wissenschaftlichen Medizin

Primäre ZNS-Lymphome

Entwicklungsstufe: S2k

**Federführend: Prof. Dr. Martin Glas, Lünen
PD Dr. Sied Kebir, Essen**

**Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft
für Neurologie (DGN)**

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte und Ärztinnen zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte und Ärztinnen rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis der Patientin/des Patienten und ihrer/seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Version

AWMF-Versionsnummer: 6.0

Vollständig überarbeitet: 19.05.2026

Gültig bis: 18.05.2031

Kapitel: Hirntumoren

Zitierhinweis

Glas M., Kebir S. et al., Primäre ZNS-Lymphome, S2k-Leitlinie, 2026, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJ)

Korrespondenz

Sied.Kebir@uk-essen.de

glas.martin@klinikum-luenen.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 1: Mitglieder der Leitliniengruppe

Mandatstragende/Stimmberechtigte	Fachgesellschaft/Organisation
Prof. Dr. Martin Glas, St. Marien-Hospital Lünen PD Dr. Sied Kebir, Universitätsklinikum Essen	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V., DGN
Prof. Dr. Gerald Illerhaus, Klinikum Stuttgart Stellvertreter: Prof. Dr. Graf Paul La Roseé, Schwarzwald-Baar Klinikum Villingen-Schwenningen Prof. Dr. Tobias Pukrop, Universitätsklinikum Regensburg	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V., DGHO
Prof. Dr. Marion Rapp, Universitätsklinikum Düsseldorf Stellvertreterin: PD Dr. Bogdana Suchorska, Heidelberg	Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e. V., DGNC
Prof. Dr. Elke Hattingen, Universitätsklinikum Frankfurt am Main	Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie e. V., DGNR
Prof. Dr. Anca Grosu, Universitätsklinik Freiburg Stellvertreter: PD Dr. Clemens Seidel, Universitätsklinikum Leipzig	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V., DEGRO
Prof. Dr. Martina Deckert, Institut für Neuropathologie, Düsseldorf Prof. Dr. Guido Reifenberger, Institut für Neuropathologie, Düsseldorf	Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie e. V., DGNN
Prof. Dr. Falko Fend, Eberhard-Karls-Universität Tübingen Stellvertreter: Prof. Dr. Peter Möller Universitätsklinikum Ulm	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V., DGP
Prof. Dr. Falko Fend, Eberhard-Karls-Universität Tübingen Stellvertreter: Prof. Dr. Peter Möller Universitätsklinikum Ulm	Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen e.V.

Prof. Dr. Vinodh Kakkassery, Klinikum Chemnitz Stellvertreter: Prof. Dr. Thomas Ness, Universitäts-Augenklinik Freiburg	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V., DOG
Prof. Dr. Vinodh Kakkassery, Klinikum Chemnitz Stellvertreter: Prof. Dr. Thomas Ness, Universitäts-Augenklinik Freiburg	Berufsverband der Augenärztinnen und Augenärzte Deutschlands e. V.
Prof. Dr. Ulrich Herrlinger, Universitätsklinikum Bonn Prof. Dr. Elke Hattingen, Universitätsklinikum Frankfurt am Main	Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft, NOA, in der Deutschen Krebsgesellschaft, DKG
Prof. Dr. Michael Weller, Universitätsspital Zürich Dr. Andreas Hottinger, Centre de recherche Famille Lundin sur les tumeurs cérébrales CHUV, Lausanne	Schweizerische Gesellschaft für Neurologie, SNG
PD Dr. Sabine Seidel, Universitätsklinikum Bochum	DGN Kommission Neuroonkologie
Prof. Dr. Stefan Oberndorfer, KL Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften, St. Pölten	Österreichische Gesellschaft für Neurologie, ÖGN
Dr. Felix Koenen, Medizinische Hochschule Hannover	Junge Neurologie
Tobias Korenke	YesweCan!cer, Patienteninitiative

Weitere Teilnehmende und Experten/Expertinnen	Funktion & Fachgesellschaft/Organisation
Prof. Dr. Louisa von Baumgarten, LMU Klinikum München	DGN Kommission Neuroonkologie
Christian Thielscher, Universitätsklinik Bonn Dr. Christoph Oster, Universitätsklinikum Essen	Junge Neurologie

Patienten-/Bürgerbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter Beteiligung von Vertretenden der Patienteninitiative YesweCan!cer erstellt.

Federführend

- Prof. Dr. Martin Glas
- PD Dr. Sied Kebir

Redaktioneller Hinweis

In dieser Leitlinie werden die häufig vorkommenden Personenbezeichnungen Patientinnen/Patienten mit Pat. abgekürzt. Dies hat nur redaktionelle Gründe zugunsten besserer Lesbarkeit, beinhaltet keine Wertung und meint grundsätzlich alle Geschlechter.

Was gibt es Neues?

Im Vergleich zur Vorversion von 2015 wurde die Leitlinie grundlegend aktualisiert und stärker auf das CNS-DLBCL als häufigste Entität primärer ZNS-Lymphome ausgerichtet. Neu bzw. deutlich ausgebaut sind die moderne WHO- und molekularpathologische Einordnung einschließlich MYD88-, IGH/IGL- und DNA-Methylierungsdiagnostik, die strukturierte neuroradiologische, ophthalmologische und Liquor-/Glaskörperdiagnostik sowie ein differenziertes Staging mit CT bzw. FDG-PET/CT.

Therapeutisch stehen nun alters-, funktions- und nierenfunktionsadaptierte hochdosierte Methotrexat-basierte Kombinationsprotokolle mit klarer Einordnung von MATRix-, Freiburg-III-, Bonn-Bochum-, MARTA- und R-MP-Schemata, Thiotepa-basierter HD-ASCT und zurückhaltender bzw. niedrigdosierter Ganzhirnbestrahlung im Vordergrund. Ergänzt wurden außerdem Empfehlungen zu PVRL, immundefizienzassoziierten Verläufen, Rezidivtherapie einschließlich BTK-Inhibitoren, Lenalidomid/Pomalidomid und CAR-T-Zellen sowie zur strukturierten Nachsorge mit neurokognitiver und rehabilitativer Perspektive.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Empfehlung Neu / 2026

Pat. mit Verdacht auf ein primäres ZNS-Lymphom sollen zur Diagnostik und Therapie in einem spezialisierten Zentrum mit nachgewiesener Erfahrung in der Behandlung von ZNS-Lymphomen vorgestellt werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Verdacht auf leptomeningeale Beteiligung sollte zusätzlich eine MRT der spinalen Achse mit Kontrastmittel durchgeführt werden.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Ergänzend können aus dem Liquor eine Untersuchung des IGH- und IGL-Rearrangements sowie, wenn verfügbar, eine MYD88-Mutationsanalyse und die Bestimmung des IL-10-Spiegels erwogen werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Verdacht auf ein primäres vitreoretinales Lymphom (PVRL) soll eine Glaskörperanalyse durchgeführt werden, optimalerweise vor Gabe von Steroiden. Glukokortikoide sollten zwei Wochen vor der Vitrektomie abgesetzt werden. Sollten dennoch Glukokortikoide verabreicht worden sein, sollen sie abgesetzt werden und nach einer klinisch vertretbaren Karenzzeit, die erfahrungsgemäß in den meisten Zentren zwischen 7 und 10 Tagen liegt, soll die Glaskörperflüssigkeit in einem Speziallabor untersucht werden. Neben einer Zytologie und

Immunfärbung sollen, wenn möglich, molekularpathologische Untersuchungen auf IGH- und IGL-Gen-Rearrangements und zum MYD88-Varianten-Mutationsstatus durchgeführt sowie IL-10-Spiegel und die IL-10/IL-6-Ratio analysiert werden, um die diagnostische Aussagekraft zu optimieren. Erweiterte molekulare Analysen (MYD88-Mutationsanalysen, NGS-Panel) können die Sensitivität erhöhen.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Eine Knochenmarkbiopsie mit Aspiration kann grundsätzlich entfallen, solange keine Hinweise auf eine Knochenmarkbeteiligung bestehen (z. B. pathologisches Ganzkörper-FDG-PET/CT).

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. mit einer eGFR < 50 ml/Minute sollte keine Therapie mit hoch dosiertem Methotrexat erfolgen.

Graduierung: Sollte nicht ↓

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei älteren oder komorbiden Pat. sollten intensivierte Protokolle wie MATRix oder Freiburg III nicht angewendet werden. In Einzelfällen können diese Schemata bei älteren oder komorbiden Pat. jedoch unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

Graduierung: Sollte nicht ↓

Konsensstärke: Konsens (83 %)

Empfehlung Neu / 2026

Therapieentscheidungen bei älteren Pat. mit CNS-DLBCL sollen primär anhand des Allgemeinzustands und der Nierenfunktion und nicht allein aufgrund des chronologischen Alters getroffen werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Eine Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie-(PJP-)Prophylaxe sollte bei Pat. mit Lymphozytopenie ≥ CTC Grad 3 durchgeführt werden, insbesondere bei gleichzeitiger Behandlung mit Glukokortikoiden und Chemotherapie. Bei Pat. unter hoch dosiertem Methotrexat (HD-MTX) kann Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP/SMX) unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenz angewendet werden, da kein relevanter Einfluss auf die Methotrexat-Clearance oder eine erhöhte Toxizität nachgewiesen wurde. Alternativ können Atovaquon, Pentamidin oder Dapson eingesetzt werden.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei kombinierter zerebraler und okulärer Manifestation eines CNS-DLBCL soll eine HD-MTX-basierte systemische Chemotherapie analog zum isolierten CNS-DLBCL durchgeführt werden. Zusätzlich soll eine intravitreale Therapie mit Methotrexat und/oder Rituximab erfolgen.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: Konsens (93 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei isoliertem PVRL soll primär eine intravitreale Therapie mit bevorzugt Rituximab oder alternativ Methotrexat erfolgen.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. mit CNS-DLBCL soll in der Regel keine intrathekale (intraventrikuläre) Methotrexat-Therapie im Rahmen der Induktion durchgeführt werden, da intravenös verabreichtes hoch dosiertes Methotrexat ($\geq 3 \text{ g/m}^2$) suffiziente Liquorspiegel erreicht.

Graduierung: Soll nicht ↓↓

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Konditionierungsregime wie BEAM oder CBV, die bei nodalem DLBCL verwendet werden, sollen nicht zur Konsolidierung bei CNS-DLBCL eingesetzt werden.

Graduierung: Soll nicht ↓↓

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

BTK-Inhibitoren wie Ibrutinib oder Tirabrutinib können als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie bei rezidiertem/refraktärem CNS-DLBCL in Erwägung gezogen werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei rezidiertem oder refraktärem CNS-DLBCL kann bei geeigneten Pat. eine CD19-direktionierte CAR-T-Zelltherapie eingesetzt werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Inhalt

1	Präambel	10
2	Einführung	10
2.1	Epidemiologie	11
2.2	Risikofaktoren.....	11
2.3	Histopathologie	12
2.4	Pathogenese	13
3	Klinische Präsentation	14
3.1	Manifestationsorte.....	14
3.2	Beteiligung des Hirnparenchyms.....	15
3.3	Okuläre Beteiligung	15
3.4	Beteiligung der Hirnhäute und des Liquors.....	16
3.5	Beteiligung des Rückenmarks.....	16
4	Diagnosestellung.....	17
4.1	Neuroradiologische Diagnostik	17
4.2	Rolle von Glukokortikoiden	18
4.3	Histopathologische Diagnosesicherung	20
4.4	Pat. ohne Hirnläsionen	20
4.5	Liquordiagnostik	21
4.6	Okuläre Diagnostik	22
4.7	Weitere diagnostische Methoden.....	23
5	Beurteilung der Krankheitsausdehnung	24
6	Prätherapeutische Voraussetzungen.....	26
6.1	Histopathologische Diagnosesicherung	26
6.2	Diagnostik zur Abschätzung der Therapiefähigkeit.....	28
6.3	Prognoseeinschätzung	29
7	Management akuter Symptome und Zeichen	30
8	Primärtherapie.....	31
8.1	Therapie bei jüngeren Pat.	32
8.2	Therapie bei älteren Pat.	50
8.3	Pat. mit okulärer Beteiligung.....	54
8.4	Rolle der intrathekalen Therapie.....	56
8.5	Therapie bei Immundefizienz	57
9	Verlaufskontrollen und Nachsorge.....	58
10	Rezidivtherapie	61
10.1	Pat. mit initialem Ansprechen auf Methotrexat und prolongierter Remissionsphase	62
10.2	Pat. mit Methotrexat-refraktärer Erkrankung	62

11 Rehabilitation	67
12 Prognose.....	67
Literatur.....	69

1 Präambel

Die vorliegende S2k-Leitlinie trägt den Titel „Primäre ZNS-Lymphome“. Nach Diskussion unter den Autorinnen/Autoren wurde entschieden, diesen breiteren Titel beizubehalten, anstatt ihn auf „Primäres diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom des Zentralnervensystems“ zu ändern. Obwohl die Hauptzielrichtung dieser Leitlinie auf dem primären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom des zentralen Nervensystems (CNS-DLBCL) liegt, da es mit mehr als 90 % aller Fälle die häufigste Entität darstellt, ermöglicht der gewählte Titel einen umfassenderen Ansatz. Eine zu starke Fokussierung auf das CNS-DLBCL würde für die einzelnen Entitäten zu viele separate Leitlinien erfordern, obwohl die Therapieansätze für verschiedene, (primär) sich im ZNS manifestierende Lymphom-Entitäten oft ähnlich sind. Dieser Ansatz steht im Einklang mit internationalen Standards, wie z. B. der EHA-ESMO-Leitlinie, die ebenfalls den Titel „Primäre ZNS-Lymphome“ („Primary central nervous system lymphomas“) trägt und – wie hier – in ihrer Präambel die spezifische Ausrichtung erläutert. Die vorliegende S2k-Leitlinie konzentriert sich somit primär auf Diagnostik, Klassifikation und Therapie des CNS-DLBCL, berücksichtigt jedoch auch relevante Aspekte anderer primärer ZNS-Lymphom-Entitäten, wo dies klinisch bedeutsam ist.

2 Einführung

Primäre diffuse großzellige B-Zell-Lymphome des zentralen Nervensystems (ZNS) sind aggressive Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) der B-Zell-Reihe vom diffusen großzelligen (DLBCL-)Typ, die auf das Gehirn, das Rückenmark, den Liquor und/oder die Augen beschränkt sind [1,2]. In dieser Leitlinie wird in Anlehnung an die WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS [1] der Terminus „Primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system“, abgekürzt als „CNS-DLBCL“ verwendet. Der Begriff „primäres ZNS-Lymphom“, abgekürzt als „PZNSL“ oder „PCNSL“, wird häufig synonym benutzt. In der WHO-Klassifikation der hämatolymphoiden Tumoren [2] wird für diese Entität der Begriff „Primary CNS large B-cell lymphoma“, abgekürzt als „PCNS-LBCL“, verwendet.

Das CNS-DLBCL ist ein seltener, aber hinsichtlich seiner Biologie, Histologie und Klinik sehr gut charakterisierter Lymphomtyp mit spezifischen Behandlungs- und prognostischen Implikationen, der sich aufgrund der lymphoiden Natur der Tumorzellen von allen anderen primären und metastatischen Hirntumoren unterscheidet. Die Behandlung hat sich im Laufe der Jahre weiterentwickelt und die initiale Therapie besteht aktuell aus einer Polychemotherapie mit hoch dosierten Methotrexat-basierten Therapieprotokollen, die sich von den zur Behandlung systemischer DLBCL verwendeten Protokollen unterscheiden [3-6]. Die Diagnosesicherung und die Klassifikation als CNS-DLBCL erfolgen histologisch an einer in der Regel stereotaktisch entnommenen Tumorbiopsie.

Auch wenn das CNS-DLBCL mit mehr als 90 % aller Fälle der häufigste primär im ZNS auftretende Lymphomtyp ist, kann sich eine Reihe weiterer Lymphom-Entitäten primär und/oder sekundär im ZNS manifestieren, die sich aufgrund ihrer zytologischen, immunphänotypischen und molekularen Charakteristika und ihrer Pathogenese unterscheiden und daher als eigenständige, zumeist seltene Tumor-Entitäten klassifiziert werden, die vom CNS-DLBCL unterschieden werden müssen. Hierzu gehören im Wesentlichen das intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphom, das extranodale

Marginalzonenlymphom sowie die Gruppe der lymphoiden Proliferationen und Lymphome bei Pat. mit Immundefizienz bzw. Immundysregulation (IDD, Tabelle 1).

Tabelle 1: Wichtige Lymphom-Entitäten im ZNS

Lymphome bei immunkompetenten Pat.	
■	Primäres ZNS-Lymphom, diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (CNS-DLBCL)
■	Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom (IVLBCL)
■	Extranodales Marginalzonenlymphom (EMZL)
■	Lymphoide Proliferationen und Lymphome bei Pat. mit Immundefizienz bzw. Immundysregulation (IDD)

Gemäß der WHO-Klassifikation der hämatolymphoiden Tumoren [7] fließt bei IDD-assoziierten Lymphomen die zugrunde liegende Ursache der IDD nicht mehr in die Diagnose ein. Einen besonderen Fall stellt das EBV-positive diffuse großzellige B-Zell-Lymphom dar, das am häufigsten bei Pat. mit IDD auftritt; seltener können auch Pat. ohne IDD im Rahmen einer Immunseneszenz daran erkranken. Zur Differenzierung bedarf es entsprechender klinischer Informationen.

2.1 Epidemiologie

Das CNS-DLBCL ist eine seltene Tumorerkrankung, die ca. 2–4 % aller Hirntumoren und 4–6 % der NHL ausmacht [8,9]. Die geschätzte Inzidenzrate liegt bei 0,5 pro 100.000 Einwohnern [9].

2.2 Risikofaktoren

Das CNS-DLBCL ist überwiegend eine Erkrankung des höheren Erwachsenenalters, wobei das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Alter steigt. Das mediane Diagnosealter beträgt 67 Jahre; Männer sind im Vergleich zu Frauen im Verhältnis 3 : 2 häufiger betroffen. CNS-DLBCL treten im Regelfall sporadisch bei immunkompetenten Pat. auf. Davon zu unterscheiden sind primär intrazerebrale Lymphome, die bei immundefizienten Pat. auftreten und Epstein-Barr-Virus-(EBV-) assoziiert sind, d. h. für deren Entstehung der transformierende Effekt des EBV eine entscheidende Rolle spielt, was bei den sporadischen CNS-DLBCL nicht der Fall ist. Die Immundefizienz-assoziierten intrazerebralen Lymphome treten u. a. auf bei

- Pat. mit einer HIV-Infektion
- Organtransplantierten Pat.
- Pat. mit Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematodes, Polyarteriitis nodosa, Autoimmunhepatitis, Myasthenia gravis [10-14]
- Pat. mit anderen Erkrankungen, die mit immunsuppressiven Medikamenten behandelt werden [15]

2.3 Histopathologie

Histologisch sind CNS-DLBCL zellreiche, diffus im Gehirnparenchym wachsende, aggressive Lymphome, die neben einem rasenartigen Wachstum häufig ein angiozentrisches Wachstumsmuster mit Infiltration und einer Aufsplitterung der Gefäßwände zeigen. Zytologisch entsprechen die Tumorzellen großen, lymphatischen Blasten mit Merkmalen von Zentroblasten oder Immunoblasten. Die Mitoseaktivität ist massiv gesteigert. Zusätzlich finden sich häufig disseminierte Apoptosen sowie umschriebene, teils auch flächige Nekrosen. Neben den Tumorzellen finden sich reaktive Infiltrate aus CD3+-T-Zellen, die überwiegend CD8+-zytotoxischen T-Zellen entsprechen [16], und aktivierten, CD45medCD68+HLA-DR+-Mikrogliazellen sowie Makrophagen. Weiterhin zeigt sich eine prominente reaktive Astroglie [17].

Als mature B-Zellen exprimieren die Tumorzellen PAX5, CD19, CD20, CD22 und CD79a, IgM und IgD, aber kein IgG wegen ihres gestörten Immunglobulin-(IG-)Klassenwechsels [1,18]. Die Tumorzellen exprimieren entweder nur Kappa- oder Lambda-Leichtketten (Kappa- oder Lambda-IG-Leichtkettenrestriktion). Die Benutzung derselben Schwer- und Leichtkette des IG-Gens belegt, dass sie als monoklonale Zellen von einer einzelnen entarteten B-Zelle abstammen. In den meisten CNS-DLBCL exprimieren die Tumorzellen BCL6 (60–80 %) und MUM1/IRF4 (90 %), hingegen keine Plasmazellmarker (CD38, CD138). Somit sind die malignen Tumorzellen durch einen „late GC exit“-Immunphänotyp charakterisiert. In weniger als 10 % der Fälle exprimieren die Tumorzellen CD10; eine positive CD10-Immunreaktion in einem intrazerebralen Lymphom mit den Merkmalen eines DLBCL sollte differenzialdiagnostisch an eine Absiedlung eines extrazerebralen DLBCL im ZNS denken lassen und entsprechend zu einer besonders sorgfältigen extrazerebralen Tumorsuche führen, da eine CD10-Positivität bei systemischen DLBCL sehr viel häufiger ist [17]. Eine kombinierte BCL2- und C-MYC-Expression weisen 82 % der CNS-DLBCL auf [19]. Die Proliferationsaktivität ist sehr hoch, mindestens über 70 %, und übersteigt in den meisten Fällen 90 % [17]. CNS-DLBCL bei immunkompetenten Pat. sind – bis auf singuläre Ausnahmen – EBV-negativ; der Nachweis von EBV ist ein Charakteristikum intrazerebraler Lymphome bei immunsupprimierten Pat. und sollte Anlass zu einer klinischen Suche nach einer Immundefizienz sein, falls diese nicht bereits vorbekannt oder aufgrund einer immunsuppressiven Therapie oder Organtransplantation offensichtlich ist [1].

In intraoperativ angefertigten und Hämatoxylin-Eosin-gefärbten Kryostatpräparaten (Schnellschnittpräparaten) kann eine definitive histologische Abgrenzung eines CNS-DLBCL, einerseits von anderen zellreichen primären oder metastatischen ZNS-Tumoren wie hochgradigen Gliomen oder kleinzelligen Karzinom- und Melanom-Metastasen und andererseits von zeldichten entzündlichen Prozessen, schwierig und gelegentlich unmöglich sein. Gleiches gilt für sehr kleine und stark artifiziell veränderte Gewebeproben. Insbesondere die Gabe von hoch dosierten Kortikoiden vor der Gewebeentnahme führt häufig dazu, dass die vitalen lymphoiden Tumorzellen vollständig verschwinden und histologisch nur noch reaktive, resorptive und entzündliche Veränderungen verbleiben („Kortikoid-mitigiertes Lymphom“), sodass die Abgrenzung gegenüber einer primär entzündlichen oder resorptiven Läsion nicht mehr möglich ist [17]. In dieser Situation können im Einzelfall molekularpathologische Analysen zum Nachweis einer B-Zell-Klonalität, die allerdings bei nur wenigen B-Zellen von einer Pseudoklonalität abzugrenzen ist, oder spezifischer Mutationen, die gehäuft in CNS-DLBCL vorkommen (s. u.), die Diagnosestellung eines CNS-DLBCL ermöglichen. In

Zweifelsfällen soll eine Zweitbegutachtung durch ein in der Differenzialdiagnose intrazerebraler Lymphome und anderer lymphoider, neoplastischer und entzündlicher Läsionen des ZNS erfahrenes Referenzzentrum bzw. durch das unter der Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN) arbeitende interdisziplinäre Netzwerk Lymphome und lymphomatoide Läsionen des Nervensystems (NLLLN) erwogen werden.

Empfehlung Neu / 2026

Bei diagnostisch unklaren Biopsien wird eine Zweitbegutachtung durch ein in der Differenzialdiagnose intrazerebraler Lymphome und entzündlicher ZNS-Läsionen erfahrenes Referenzzentrum bzw. durch das NLLLN empfohlen.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Pat. mit Verdacht auf ein primäres ZNS-Lymphom sollen zur Diagnostik und Therapie in einem spezialisierten Zentrum mit nachgewiesener Erfahrung in der Behandlung von ZNS-Lymphomen vorgestellt werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

2.4 Pathogenese

Die Entstehung eines primären CNS-DLBCL basiert auf einer gestörten B-Zell-Entwicklung und dem Versagen zentraler Kontrollmechanismen in mehreren Stadien der B-Zell-Reifung, einmal vor Eintritt der B-Zelle in das Keimzentrum („Germinal Center“, GC) und sodann im GC selbst [20]. Bereits vor Eintritt in das Keimzentrum entgehen autoreaktive oder polyreaktive B-Zellen der Apoptose durch frühe Mutationen des MYD88- und/oder CD79B-Gens [21-23]. Diese Zellen gelangen in das GC und treten in die GC-Reaktion ein, während der sie somatische Mutationen sowohl in den rearrangierten IG-Genen als auch im BCL6-Gen akkumulieren [24-28]. Die somatische Hypermutation (SHM), die der Affinitätsreifung dient, kann von den Tumorzellen nicht beendet werden [24,29]. Zudem führt eine aberrante SHM zu Alterationen und aberranter Aktivierung diverser Protoonkogene, darunter u. a. PIM1, PAX5, RHOH, MYC, BTG2, KLHL14 und SUSP2 [30,31]. Des Weiteren kommt es zu einer genomischen Instabilität mit genomischen Zugewinnen (z. B. 18q21) und Verlusten (z. B. 9p21 [CDKN2A/B-Lokus], 8q12, 6q21) [25,32-35]. Die Aktivierung der Toll-like-Rezeptor-, B-Zell-Rezeptor- und NFκB-Signalwege treibt die hohe Proliferationsaktivität der Tumorzellen an [21-23,36]. Zudem haben inaktivierende SLIT2-Mutationen einen negativen regulierenden Effekt auf den NFκB-Signalweg [37]. Darüber hinaus zeigen die Lymphomzellen Defekte im IG-Klassenwechsel, bedingt durch *μ*-Deletionen und PRDM1-Mutationen. Dadurch sind sie im Stadium der späten GC-B-Zelle („late GC exit B-cell“) arretiert und exprimieren weiterhin IgM [18,38,39]. Paradoxerweise verstärkt die GC-Reaktion die Auto- und Polyreaktivität der Tumorzellen, deren Affinität zu multiplen ZNS-Proteinen dadurch steigt, was zu ihrem ZNS-Tropismus beiträgt [40]. Zusätzlich interagieren die Tumorzellen BCR-unabhängig über Chemokinrezeptoren wie CXCR4 und CXCR5 spezifisch mit residenten ZNS-Zellpopulationen [41]. Schließlich erlauben der Verlust von MHC-Klasse-I-Antigen und die damit

einhergehende gestörte Antigenpräsentation den Tumorzellen, einer Immunantwort zu entkommen [42-44].

Molekulare Subtypen: CNS-DLBCL verteilen sich entlang des gesamten Spektrums der für nodale DLBCL definierten aktivierten B-Zell-(ABC-) und Germinal-Center-B-Zell-(GCB-)Subtypen, die sich bei den nodalen DLBCL signifikant in ihrem klinischen Verlauf und ihrer Prognose unterscheiden [45]. Dabei weist die Mehrzahl der CNS-DLBCL Merkmale des ABC-Subtyps auf [39,46,47]. Im Gegensatz zu nodalen DLBCL, für die immunhistochemische Klassifikatoren als Surrogatmarker für ihren molekularen Subtyp definiert wurden, zu deren Bestimmung im diagnostischen Alltag i. d. R. der Hans-Klassifikator eingesetzt wird [48], ist eine analoge Subtypisierung für CNS-DLBCL nicht sinnvoll, da diese Tumoren kontinuierlich entlang des gesamten molekularen Spektrums von DLBCL verteilt sind [39] und es keine validen Hinweise auf zwei distinkte Subgruppen gibt, die sich klinisch signifikant unterscheiden oder einer unterschiedlichen Behandlung bedürften [49,50].

Genomische Landschaft: Entsprechend der Pathogenese der CNS-DLBCL (s. o.) weisen die Tumorzellen IG- und BCL6-Translokationen auf [24,25,28,29,33,51]. Zudem zeigen sie häufig Missense-Varianten in den Genen MYD88 (L265P) und CD79B (Y196X), deren Nachweis im Einzelfall diagnostisch hilfreich sein kann [21,23]. Weitere genetische Veränderungen betreffen Gene, die Komponenten des B-Zell-Rezeptor-Signaltransduktionswegs kodieren, darunter INPP5D, CBL und BLNK sowie PRDM1 und TBL1XR1 [22,38,52]. Des Weiteren treten häufig TERT-Promotormutationen auf [53]. Genomische Veränderungen betreffen 18q21 mit Zugewinnen von BCL2 und MALT1, Zugewinnen auf Chromosom 12, 9p13 (PAX5) und 7q31 sowie mit Verlusten von 10q23 (PTEN), 9p21 (CDKN2A/B), 8q12 (TOX), 6p21 (MHC-Lokus) und 6q21 (PRDM1) [21,23,31,34,54,55].

3 Klinische Präsentation

Die meisten Pat. stellen sich mit akuten bis subakuten neurologischen Symptomen vor, die sich im Verlauf von Tagen bis Wochen entwickeln. Die mittlere Zeit vom Symptombeginn bis zur Diagnose beträgt etwa 30 Tage [56]. Die Art der Symptome hängt von der Lokalisation und dem Gesamtvolumen des Tumors im ZNS ab. Eine empirische Therapie mit Glukokortikoiden kann ein CNS-DLBCL mitigieren und die Diagnosestellung verzögern [17,57]. Gleiches gilt für das vitreoretinale Lymphom, das mit einer Uveitis verwechselt und über Monate oder sogar Jahre hinweg wiederholt mit Glukokortikoiden behandelt wird, bevor die korrekte Diagnose gestellt wird. Konstitutionelle oder „B“-Symptome (z. B. Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß) sind bei Pat. mit CNS-DLBCL im Gegensatz zu Pat. mit extrazerebralen NHL selten.

3.1 Manifestationsorte

CNS-DLBCL betreffen in aller Regel das Gehirnparenchym, insbesondere des Großhirns (> 90 % der Pat.) [58]. Anzeichen einer gleichzeitigen okulären und/oder Liquorbeteiligung sind möglich, aber mit 1–3 % selten [59]. Isolierte vitreoretinale Manifestationen finden sich sehr viel seltener.

3.2 Beteiligung des Hirnparenchyms

Die häufigsten Symptome eines CNS-DLBCL sind [56,60]:

- Fokale neurologische Defizite wie motorische Schwäche und Sprachstörungen (70 %)
- Gangstörung (60 %)
- Wesensänderung und Verwirrtheit (40 bis 60 %)
- Hirndruckzeichen wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Sehstörungen (25 bis 33 %)
- Epileptische Anfälle. Diese werden bei 10 bis 15 % der Pat. bei der Vorstellung berichtet, was relativ selten ist und durch die tiefe, d. h. Cortex-ferne Lage der meisten CNS-DLBCL erklärt werden könnte.

Das CNS-DLBCL kann sich als solitäre oder als multifokale Erkrankung des Gehirns präsentieren. Eine einzelne Raumforderung wird in etwas mehr als der Hälfte der Pat. beobachtet, während multifokale Raumforderungen bei 35 bis 45 % der Pat. auftreten. 40 bis 80 % der Tumoren befinden sich in den zerebralen Hemisphären, am häufigsten im Frontallappen [61-63]. Die Tumoren liegen oft periventrikulär in der weißen Substanz und in tiefen Gehirnstrukturen wie Thalamus, Basalganglien und Corpus callosum [64]. Infratentorielle CNS-DLBCL einschließlich des Kleinhirns sind seltener und treten bei weniger als 10 % der Pat. auf. Spinale CNS-DLBCL machen < 1 % aller primären ZNS-Lymphome aus [65].

3.3 Okuläre Beteiligung

Die Augen können beim CNS-DLBCL zum Zeitpunkt der Erstvorstellung isoliert oder zusammen mit dem Gehirnparenchym beteiligt sein [66]. Sie können auch Ort eines Rezidivs bei Pat. mit primär intrazerebraler Manifestation sein. Es wird geschätzt, dass eine Augenbeteiligung bei 15 bis 25 % aller Pat. mit einem CNS-DLBCL auftritt [4,67,68]. Die Augenbeteiligung besteht in der Regel aus einer zellulären Infiltration des Glaskörpers; die Zellen können auch die Retina infiltrieren und sich unter das retinale Pigmentepithel ausbreiten, was zu Pigmentveränderungen und fokalen Ablösungen führt. Eine Infiltration des Sehnervs ist selten [69]. Die häufigsten Symptome einer Augenbeteiligung sind Glaskörpertrübungen (auch „Floaters“ genannt), die gelegentlich fälschlicherweise dem Alter oder einer Entzündung (z. B. Uveitis) zugeschrieben werden. Verschwommenes Sehen kann durch die zelluläre Infiltration des Glaskörpers auftreten. Die Sehschärfe bleibt in der Regel erhalten, es sei denn, es liegt eine direkte lymphomatöse Infiltration der zentralen Makula vor. Etwa die Hälfte der Pat. mit Augenbeteiligung ist asymptomatisch, was die Bedeutung der ophthalmologischen Diagnostik bei allen Pat. mit einer CNS-DLBCL-Erstdiagnose unterstreicht. Eine Spaltlampenuntersuchung ist erforderlich, um Zellen im Glaskörper zu visualisieren. Die Zellen sind oft zahlreich und in Klumpen oder Schichten zusammengefasst, was dem Glaskörper ein trübes Erscheinungsbild verleiht [68].

Aufgrund des unklaren Mechanismus der Lymphom-Manifestation im ZNS und im vitreoretinalen Bereich (Dissemination von Lymphomzellen in das Auge versus entzündungsbedingte intraokuläre Transformation von Lymphozyten) spielt eine erfolgreiche Behandlung des primären vitreoretinalen Lymphoms (PVRL) möglicherweise eine nicht unerhebliche Rolle in der Rezidivvermeidung beim CNS-

DLBCL. Das PVRL bezieht sich auf die Pat., in denen das CNS-DLBCL zuerst im Auge und ohne Hirnbeteiligung auftritt. Diese Pat. machen etwa 5 % aller CNS-DLBCL-Präsentationen aus [70]. Das PVRL ist hauptsächlich bilateral, obwohl asymmetrische Präsentationen auftreten können. Das PVRL kann sich langsam entwickeln und wird oft als Vitreitis oder Uveitis fehlinterpretiert, was zu einer verzögerten Diagnose führen kann [67]. Obwohl es zunächst auf das Auge beschränkt ist, ist die Haupttodesursache beim PVRL das ZNS-Rezidiv, das bei 60 bis 90 % der Pat. innerhalb weniger Jahre nach der Diagnose auftritt [70]. Es ist unklar, ob das ZNS-Rezidiv auf eine subklinische Hirnerkrankung zurückzuführen ist, die zum Zeitpunkt der Diagnose nicht nachweisbar ist, oder auf eine Ausbreitung vom Auge über die Blut-Retina-Schranke oder den Sehnerv.

3.4 Beteiligung der Hirnhäute und des Liquors

In ca. 15 bis 20 % der Pat. mit einem CNS-DLBCL zeigt sich in der Liquorzytologie, der Durchflusszytometrie und/oder mittels molekularer Untersuchungen eine meningeale Aussaat bzw. Beteiligung des Liquorkompartiments [71]. Der Liquorbefall ist in den meisten Fällen ohne Anzeichen einer abnormalen leptomeningealen Kontrastmittelanreicherung in der kraniospinalen MRT. Die Liquorparameter der Routine sind oft, aber nicht immer pathologisch, einschließlich eines hohen Proteingehalts in 75 % der Fälle und einer erhöhten Zellzahl in 50 % [56].

Der Liquorbefall ist in den meisten Fällen asymptomatisch. Häufige Symptome sind: Hirnnervenausfälle, Enzephalopathie, radikuläre Symptome durch Beteiligung der Spinalnervenzurzel einschließlich der Cauda equina, Beinschwäche, Darm- oder Blasenfunktionsstörungen, Kopfschmerzen durch erhöhten Hirndruck und/oder Hydrozephalus [72]. Die Diagnosestellung kann die serielle Entnahme von Liquorproben oder eine meningeale Biopsie erfordern.

3.5 Beteiligung des Rückenmarks

Intramedulläre spinale Manifestationen sind selten und treten bei < 1 % der Pat. mit CNS-DLBCL auf [65,73]. Bei einer Beteiligung des Rückenmarks können Symptome wie fortschreitende Paresen, Sensibilitätsstörungen und Blasen- oder Darmfunktionsstörungen auftreten, abhängig von der Lage der Läsion. Die Diagnose ist aufgrund ihrer Seltenheit, häufiger Behandlung mit Glukokortikoiden aufgrund alternativer Diagnosen und Schwierigkeiten bei der Gewinnung von diagnostischem Gewebe eine Herausforderung.

4 Diagnosestellung

4.1 Neuroradiologische Diagnostik

Die kontrastmittelverstärkte MRT des Schädels ist die sensitivste und informativste Bildgebungsmodalität bei Pat. mit CNS-DLBCL-Beteiligung des Gehirns. Eine kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CT) ist nützlich, um Raumforderungen bei Pat. mit Kontraindikationen für eine MRT zu zeigen, bietet jedoch nicht annähernd so viel diagnostische Sicherheit. CNS-DLBCL-Läsionen sind in der CT aufgrund ihrer hohen Zelldichte oft hyperdens. Das CNS-DLBCL zeigt sich in der Regel in der MRT iso- oder hypointens in den T1-gewichteten Bildern und iso- bis hyperintens in den T2-gewichteten oder FLAIR-Sequenzen. Läsionen, die das Hirnparenchym betreffen, erscheinen typischerweise bei den meisten immunkompetenten Pat. unregelmäßig geformt mit homogener Kontrastverstärkung nach Gadolinium-Verabreichung. Das peritumorale Ödem ist im Vergleich zu dem bei anderen Hirntumoren oder Metastasen moderat. Die Läsionen zeigen aufgrund ihrer Zelldichte in 90 % der Fälle eine eingeschränkte Diffusion in den diffusionsgewichteten Sequenzen. Die Erfassung einer okulären Manifestation mittels MRT hat keine hinreichende Sensitivität oder Spezifität [61]. Eine leptomeningeale oder periventrikuläre Anreicherung aufgrund einer Aussaat von Tumorzellen in den Liquorraum kann selten festgestellt werden. Beim primären leptomeningealen Lymphom zeigt die MRT der spinalen Achse typischerweise eine abnorme leptomeningeale Kontrastmittelanreicherung, die die Oberfläche des Rückenmarks und seltener das Gehirn betrifft. Es kann eine abnorme Verdickung und Kontrastmittelanreicherung der Hirnnerven oder der Cauda equina vorliegen [74]. Mehrere ringförmig kontrastmittelaufnehmende Läsionen, Nekrosen und Blutungen sind ungewöhnliche MRT-Manifestationen bei immunkompetenten Pat. mit CNS-DLBCL, treten jedoch häufig bei CNS-DLBCL-Pat. mit Immunsuppression oder HIV auf [75].

Empfehlung Bestätigt / Stand 2015

Zur Diagnostik bei Verdacht auf ein primäres ZNS-Lymphom soll eine kontrastmittelverstärkte MRT des Schädels durchgeführt werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Kontraindikationen gegen eine MRT sollte eine kontrastmittelverstärkte kraniale CT durchgeführt werden.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung

Zur weiteren Differenzierung der Läsionen sollte die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) im Rahmen der MRT verwendet werden.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Verdacht auf leptomeningeale Beteiligung sollte zusätzlich eine MRT der spinalen Achse mit Kontrastmittel durchgeführt werden.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Die MRT soll nicht als alleinige Methode zur Beurteilung einer okulären Beteiligung herangezogen werden. Es soll eine Vorstellung beim Augenfacharzt/bei der Augenfachärztin erfolgen, um eine okuläre Beteiligung sicher auszuschließen.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: Konsens (93 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. mit Immunsuppression oder HIV und atypischer MRT-Bildgebung (z. B. ringförmige KM-Aufnahme, Nekrosen, Blutungen) sollte ein CNS-DLBCL differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

4.2 Rolle von Glukokortikoiden

Glukokortikoide sind zytotoxisch für die Lymphomzellen in CNS-DLBCL und können zu einer Tumorverkleinerung, Auflösung der Kontrastmittelaufnahme in der Bildgebung und einem erhöhten Risiko für eine nicht diagnostische Biopsie führen [5,57].

Die Gabe hoch dosierter Glukokortikoide vor einer Biopsie sollte bei Verdacht auf ein CNS-DLBCL unbedingt vermieden werden, da Kortikoide die Lymphomzellen in die Apoptose treiben, sodass in der Gewebeprobe danach histologisch lediglich entzündliche und reaktive Veränderungen, aber keine vitalen Tumorzellen mehr nachweisbar sind. Eine präbiopsische Gabe von Kortikoiden ist ein wesentlicher Faktor für diagnostische Probleme bei der histologischen Diagnosesicherung von CNS-DLBCL, der die neuropathologische Diagnostik erheblich erschweren und in bis zu 50 % der mit Kortikoiden vorbehandelten Pat. unmöglich machen kann [76]. In einer Studie von 378 Pat. mit CNS-DLBCL wurde gezeigt, dass eine Diagnose in 9 % der Pat. nur anhand einer Rebiopsie nach Absetzen der Kortikoide und in weiteren 6 % der Pat. nur mit molekularbiologischem Nachweis einer monoklonalen B-Zell-Population möglich war [76]. Hierbei ist zu beachten, dass der Nachweis einer B-

Zell-Klonalität bei einem Kortikoid-mitigierten Lymphom differenzialdiagnostisch von einer Pseudoklonalität aufgrund nur weniger B-Zellen in der Gewebeprobe unterschieden werden muss, was nicht immer möglich ist [76]. Hinsichtlich der molekularen Sicherung eines CNS-DLBCL ist inzwischen auch der Nachweis von für diese Tumoren typischen DNA-Varianten, beispielsweise einer MYD88 L265P von Bedeutung [77]. Histopathologisch finden sich nach präbiopischer Kortikoidgabe in den Biopsieproben meist gemischtzellige Läsionen aus zahlreichen Makrophagen, aktivierten Mikrogliazellen, reaktiven Astrozyten und CD3+-T-Zell-dominierten, lymphozytären Infiltraten, wobei die Proliferationsaktivität der CD3+-T-Lymphozyten häufig reaktiv gesteigert ist, sodass sich differenzialdiagnostisch neben einem entzündlichen Prozess auch die Frage nach einem T-Zell-Lymphom stellen kann [17,76].

Deshalb sollte die Gabe von Glukokortikoiden vor histologischer Sicherung auf absolute Ausnahmen beschränkt bleiben (z. B. drohende Einklemmung), da sie die diagnostische Aussagekraft erheblich beeinträchtigen kann.

Wenn nach Steroidexposition keine biopsiefähige KM-Aufnahme nachweisbar ist, sollte eine MRT-Verlaufskontrolle zunächst nach 14 Tagen zur Detektion einer der Biopsie zugänglichen Kontrastmittelaufnahme erfolgen. Sollte sich keine Kontrastmittelaufnahme zeigen, dann erfolgt eine erneute MRT nach etwa 14 Tagen. Das Intervall zwischen den MRT-Kontrollen kann im Verlauf verlängert werden, wenn die MRT keine pathologische KM-Aufnahme aufweist. Nach erfolgter Biopsie einer CNS-DLBCL-verdächtigen Läsion kann, insbesondere bei raumfordernder Läsion, unmittelbar mit einer hoch dosierten Steroidtherapie (z. B. Dexamethason 12–24 mg über max. 10 Tage) begonnen werden.

Empfehlung / Geprüft 2026

Bei Verdacht auf ein CNS-DLBCL sollte die präbiopische Gabe von Glukokortikoiden vermieden werden.

Graduierung: Sollte ⬆

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Wenn nach kurzzeitiger Glukokortikoidgabe weiterhin eine ausreichende Kontrastmittelaufnahme nachweisbar ist, sollte zeitnah eine Biopsie durchgeführt werden.

Graduierung: Sollte ⬆

Konsensstärke: Konsens (93 %)

Empfehlung Neu / 2026

Wenn nach Glukokortikoidgabe keine – einer Biopsie zugängliche – Kontrastmittelaufnahme mehr nachweisbar ist, sollten Glukokortikoide zurückgehalten werden und die Biopsie erst bei Nachweis eines Tumorrezidivs oder einer der Biopsie zugänglichen Kontrastmittelaufnahme erfolgen. MRT-Verlaufskontrollen sollten alle 14 Tage erfolgen.

Graduierung: Sollte ⬆

Konsensstärke: stark (100 %)

4.3 Histopathologische Diagnosesicherung

Die Diagnose des CNS-DLBCL erfordert ihre histopathologische Sicherung anhand einer Gewebeprobe aus dem Tumor. Das diagnostische Verfahren der Wahl ist die Biopsie der in der Bildgebung sichtbaren Hirnläsion. Wenn mehrere Läsionen vorhanden sind, wird in der Regel die am einfachsten zugängliche Läsion gewählt. Eine stereotaktische Biopsie liefert ausreichend Gewebe, um ein Lymphom zu diagnostizieren. Eine chirurgische Debulking-Operation wird in der Regel nicht für CNS-DLBCL durchgeführt. Pat. mit sehr großen, symptomatischen Läsionen, die mit einer Massenwirkung und einem Ödem verbunden sind, könnten jedoch in ausgewählten Fällen von einer Debulking-Operation profitieren, um den Funktionsstatus zu verbessern und einen frühen Beginn der Chemotherapie zu ermöglichen [64]. Auch wenn einzelne Studien einen möglichen Überlebensvorteil durch eine vollständige Resektion bei CNS-DLBCL berichten, einschließlich einer nachträglichen Bewertung einer prospektiven Phase-3-Studie [56,78,79], ist die Rolle der Neurochirurgie beim CNS-DLBCL derzeit in erster Linie darauf beschränkt, die histologische Diagnosestellung zu ermöglichen.

Es sei darauf hingewiesen, dass eine Vitrektomie und eine Liquoranalyse auch mit diagnostischer Absicht bei Pat. mit Verdacht auf eine Erkrankung in mehreren Kompartimenten durchgeführt werden können. Da diese Techniken jedoch zu Verzögerungen bei der Diagnose und anschließenden Behandlung führen können, wird in allen chirurgisch zugänglichen Fällen eine rasche Biopsie empfohlen.

Empfehlung Neu / 2026

Die Diagnose des CNS-DLBCL erfordert eine histopathologische und ggf. molekularpathologische Untersuchung. Das Verfahren der Wahl ist die Biopsie der in der Bildgebung sichtbaren kontrastmittelaufnehmenden Hirnläsionen, wobei die am einfachsten zugängliche Läsion bevorzugt wird. Die stereotaktische Biopsie liefert in der Regel ausreichend Gewebe für die Diagnose.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

4.4 Pat. ohne Hirnläsionen

Bei Pat. ohne parenchymatöse Hirnläsionen, bei denen der Verdacht auf ein leptomeningeales, spinales oder vitreoretinales Lymphom besteht, stellen die MRT-Diagnostik, die Liquoranalyse und die Glaskörperanalyse die primären Methoden zur definitiven Diagnosestellung dar.

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. ohne parenchymatöse Hirnläsionen und Verdacht auf ein leptomeningeales, intramedulläres spinales (*) oder vitreoretinales Lymphom können die MRT-Diagnostik, die Liquoranalyse und die Glaskörperanalyse als primäre Methode die Verdachtsdiagnose eines Lymphoms erhärten.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: Konsens (93 %)

*siehe Kapitel 4.7

4.5 Liquordiagnostik

Die Analyse des Liquors bei allen Pat. mit Verdacht auf ein CNS-DLBCL soll folgende Methoden umfassen, idealerweise ohne vorherige Exposition gegenüber Glukokortikoiden:

- Durchflusszytometrie: Ziel ist der Nachweis einer monoklonalen B-Zellpopulation (CD19+, CD20+, κ - und λ -Leichtkettenrestriktion). Der Nachweis ist diagnostisch für eine Lymphom-Aussaat, erlaubt jedoch keine weitere, präzise Klassifikation.
- Zytologie (Liquorsediment): Standardmäßig erfolgt eine zytologische Färbung des Sediments nach Pappenheim zum Nachweis von blastären lymphoiden Tumorzellen, ggf. zusätzliche immunzytochemische Färbungen für lymphoide Marker, z. B. CD19, CD20, MUM1, BCL2, BCL6, CD10 und MYC.
- Optional: molekularpathologischer Nachweis eines Rearrangements der IG-Schwerketten-(IGH-) und -Leichtketten-(IGL-)Genloci.
- Optional: MYD88-Mutationsanalyse und Bestimmung des Interleukin-(IL-)10-Spiegels, sofern verfügbar.

Der Nachweis einer malignen Zellpopulation durch Zytologie und/oder Durchflusszytometrie ist diagnostisch für eine Lymphom-Aussaat im Liquor. Niedrige Zellzahlen können die Bewertung der Durchflusszytometrie beeinträchtigen und die Sensitivität verringern. Eine PCR-Analyse auf IGH- und IGL-Gen-Rearrangement kann bei der Diagnosestellung hilfreich sein, wenn die Zytologie unauffällig ist. Neuere Techniken zur Erkennung CNS-DLBCL-typischer genetischer Varianten (z. B. MYD88-Varianten) mittels PCR und DNA-Sequenzierung sowie die Bestimmung des IL-10-Spiegels scheinen ebenfalls eine hohe Spezifität zu haben und können die diagnostische Aussagekraft erhöhen [80-82]. MYD88-Mutationsanalysen sind besonders hilfreich bei vorbehandelten Pat. mit Dexamethason und wenn die Histologie nicht konklusiv ist. Diese Untersuchung ist nicht Teil der Standarddiagnostik. Zu beachten ist, dass die Zusatzmarker (IGH-, IGL-Gen-Rearrangements, MYD88-Mutationsanalyse und IL-10-Spiegel) allein nicht ausreichend sind, um die Diagnose eines CNS-DLBCL zu stellen. Der klinische Verdacht auf eine Lymphom-Aussaat im Liquor rechtfertigt bis zu drei serielle Liquorpunktionen, insbesondere bei Vorliegen charakteristischer Befunde wie leptomeningealer Kontrastmittelaufnahme in der MRT, Pleozytose oder Laktaterhöhung im Liquor.

Im Liquor wurden erhöhte Spiegel spezifischer miRNAs (miR-21, miR-19, miR-92a) festgestellt, die eine Abgrenzung zwischen CNS-DLBCL und anderen neurologischen oder entzündlichen Erkrankungen ermöglichen könnten [83,84]. Dennoch sind miRNA-Analysen derzeit weder für die Erstdiagnose noch für die Verlaufskontrolle von CNS-DLBCL etabliert. Dies gilt auch für die Untersuchung zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) aus Liquor und Blutplasma, die lange Zeit keine klinische Routine darstellte. Da CNS-DLBCL ein charakteristisches Mutationsprofil aufweist, lässt es sich grundsätzlich von anderen Hirntumoren oder neurologischen Erkrankungen unterscheiden. Aktuelle Studien zeigen, dass der Nachweis spezifischer Lymphom-Mutationen in ctDNA eine zuverlässige Identifikation von CNS-DLBCL im Liquor sowie eine Verlaufskontrolle über das Blutplasma ermöglichen könnte [80,82,85,86]. Derzeit sind diese Methoden jedoch noch nicht in die Routinediagnostik integriert [87].

Empfehlung Bestätigt / Stand 2015

Die Liquoranalyse zur initialen Diagnostik sollte eine Durchflusszytometrie und Zytologie umfassen.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Ergänzend können aus dem Liquor eine Untersuchung des IGH- und IGL-Rearrangements sowie, wenn verfügbar, eine MYD88-Mutationsanalyse und die Bestimmung des IL-10-Spiegels erwogen werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

4.6 Okuläre Diagnostik

Jeder/jede CNS-DLBCL-Pat. soll ophthalmologisch untersucht werden. Die Untersuchung soll eine Visusprüfung, eine Augendruckmessung, eine Vorderabschnittsuntersuchung (Spaltlampenbiomikroskopie), eine Fundusuntersuchung in Mydriasis, eine optische Kohärenztomographie (subretinale Verklumpungen) sowie eine Gesichtsfelduntersuchung (ZNS-bedingte Ausfälle?) beinhalten [88-90]. Bei weiteren oder unklaren Befunden sollte eine Fluoreszenzangiographie und evtl. eine ICG-Angiographie erfolgen, da hier die Darstellung der Lymphominfiltrationen in der Netzhaut besser zu erkennen sind und somit die Diagnose weiter abgesichert werden kann. Dies ist zudem eine Basis für eine Nachverfolgung der Pat. im weiteren Therapieverlauf [88,89]. Soweit ein begründeter Anhaltsverdacht für ein PVRL besteht, soll eine Glaskörperprobe entnommen werden und pathologisch untersucht werden [91]. Aufgrund der begrenzten Menge an Untersuchungsmaterial, das durch eine Vitrektomie gewonnen wird, ist die diagnostische Aussagekraft der Zytologie oder Durchflusszytometrie oft limitiert. Um die diagnostische Aussagekraft zu optimieren, sollten Glukokortikoide mehrere Wochen vor der Vitrektomie abgesetzt werden und die entnommene Glaskörperflüssigkeit muss sofort ohne Fixiermittel untersucht werden [70]. Falls verfügbar, kann die Bestimmung der Ratio Interleukin 10/Interleukin 6, von MYD88 oder miRNA 91, 19b oder 21 aus der Vorderkammer und/oder dem Glaskörper die histologische Diagnose molekularbiologisch weiter festigen [92-94]. Aufgrund einer diagnostischen Lücke von bis zu 30 % kann bei weiterem Verdacht eine transretinale Biopsie erforderlich sein [67,91,95].

Empfehlung Bestätigt / Stand 2015

Jeder/jede CNS-DLBCL-Pat. soll ophthalmologisch untersucht werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100%)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Verdacht auf ein primäres vitreoretinales Lymphom (PVRL) soll eine Glaskörperanalyse durchgeführt werden, optimalerweise vor Gabe von Steroiden. Glukokortikoide sollten zwei Wochen vor der Vitrektomie abgesetzt werden. Sollten dennoch Glukokortikoide verabreicht worden sein, sollen sie abgesetzt werden und nach einer klinisch vertretbaren Karenzzeit, die erfahrungsgemäß in den meisten Zentren zwischen 7 und 10 Tagen liegt, soll die Glaskörperflüssigkeit in einem Speziallabor untersucht werden. Neben einer Zytologie und Immunfärbung sollen, wenn möglich, molekularpathologische Untersuchungen auf IGH- und IGL-Gen-Rearrangements und zum MYD88-Varianten-Mutationsstatus durchgeführt sowie IL-10-Spiegel und die IL-10/IL-6-Ratio analysiert werden, um die diagnostische Aussagekraft zu optimieren. Erweiterte molekulare Analysen (MYD88-Mutationsanalysen, NGS-Panel) können die Sensitivität erhöhen.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

4.7 Weitere diagnostische Methoden

Primär intramedulläre spinale Lymphome sind sehr selten und können erhebliche diagnostische Herausforderungen darstellen, die möglicherweise gezielte Biopsien des betroffenen Gewebes erfordern, wenn serielle Liquoruntersuchungen (bis zu 3 serielle Liquorpunktionen sind sinnvoll) nicht aufschlussreich sind. Eine offene Biopsie des Rückenmarks ist in ausgewählten Pat. angebracht, in denen weniger invasive Tests fehlgeschlagen sind und das klinische Syndrom fortschreitet [72,96,97].

Empfehlung Neu / 2026

Bei Verdacht auf ein primäres intramedulläres spinales Lymphom oder ein primäres leptomeningeales Lymphom kann bei Pat., in denen serielle Liquoruntersuchungen nicht aufschlussreich sind und das klinische Syndrom fortschreitet, eine gezielte Biopsie des betroffenen Gewebes (spinale Läsion oder der Meningen) erwogen werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

5 Beurteilung der Krankheitsausdehnung

Das CNS-DLBCL ist gemäß dem Ann-Arbor-Staging-System NHL als Stadium IE (extranodal oder Befall eines Organs außerhalb der Lymphknoten) klassifiziert. Eine detaillierte diagnostische Untersuchung wird empfohlen, um Lymphome außerhalb des ZNS auszuschließen und den Umfang der betroffenen Kompartimente des ZNS zu bestimmen. Dementsprechend hat die International CNS-DLBCL Collaborative Group (IPCG) Richtlinien entwickelt, um die Krankheitsausdehnung zu bestimmen [98]:

Körperliche Untersuchung – Die körperliche Untersuchung sollte eine Lymphknotenuntersuchung und eine umfassende neurologische Untersuchung umfassen. Bei Männern sollte eine Hodenuntersuchung durchgeführt werden, um nach einem testikulären DLBCL zu suchen. Da der Hoden wie das ZNS ein immunprivilegiertes Organ ist, können CNS-DLBCL in den Hoden und primär testikuläre DLBCL sich in das ZNS absiedeln und testikuläre DLBCL und CNS-DLBCL weisen molekulargenetische und phänotypische Gemeinsamkeiten auf [32]. Eine Hodensonographie kann zusätzlich zur klinischen Untersuchung Informationen liefern. Falls eine Ganzkörper-FDG-PET durchgeführt worden ist und keine pathologische Tracermehrspeicherung im Bereich der Hoden ergeben hat, kann auf die Hodensonographie verzichtet werden.

Okuläre Diagnostik – Eine Beteiligung des Sehnervs, der Retina oder des Glaskörpers sollte durch eine umfassende ophthalmologische Diagnostik ausgeschlossen werden, die eine Spaltlampenuntersuchung umfasst.

Blutuntersuchungen – Blutuntersuchungen sollten ein Blutbild, ein umfassendes metabolisches Panel, Serum-Laktat-Dehydrogenase und eine HIV-Serologie umfassen [98]. Eine Hepatitis-B-Serologie wird ebenfalls typischerweise in Erwartung der Verabreichung von Rituximab und Chemotherapie durchgeführt.

Lumbalpunktion – Eine Lumbalpunktion sollte routinemäßig durchgeführt werden, wenn keine Kontraindikation vorliegt.

Neuroradiologische Diagnostik – Eine MRT des Schädels mit Kontrastmittel sollte bei allen Pat. durchgeführt werden, einschließlich solcher mit okulär beschränkter Erkrankung. Eine MRT der Wirbelsäule mit Kontrastmittel ist bei Pat. mit spinalen Symptomen oder Verdacht auf leptomeningeale Beteiligung empfohlen. Eine FDG-PET/CT des Gehirns wird nicht als Routinediagnostik empfohlen.

Systemische Diagnostik einschließlich Hodenuntersuchung – Eine CT-Thorax-Abdomen mit Kontrastmittel ist in der Regel ausreichend zur Beurteilung einer systemischen Lymphom-Manifestation. Eine FDG-PET/CT des Thorax, Abdomens und Beckens kann alternativ durchgeführt werden. Eine Hodensonographie sollte bei älteren Männern und bei abnormaler Hodenuntersuchung durchgeführt werden.

Basierend auf retrospektiven Studien, werden bei etwa 2,5 bis 8 % der Pat. mit neu diagnostiziertem ZNS-Lymphom gleichzeitig systemische Herde bei der Krankheitsumfangsevaluierung festgestellt [99-101]. Die FDG-PET/CT ist empfindlicher als die KM-verstärkte CT bei der Erkennung von extrakraniellen Lymphomen. Wenn systemische Erkrankungen vorliegen, betreffen sie in der Regel andere

extranodale Bereiche, einschließlich des Hodens, die bekanntermaßen ein höheres Risiko für ZNS-Beteiligung aufweisen. Selten werden sekundäre Malignitäten, die die Prostata, die Haut oder den Magen-Darm-Trakt betreffen, identifiziert.

Knochenmarkbiopsie – Eine Knochenmarkbiopsie mit Aspiration kann in Betracht gezogen werden, um okkulte systemische Herde auszuschließen, obwohl einige Expertinnen/Experten das Knochenmark bei Pat. mit CNS-DLBCL nicht untersuchen, es sei denn, es besteht klinischer oder radiologischer Verdacht auf eine Beteiligung (beispielsweise in Form einer Tracerspeicherung in der FDG-PET/CT). Etwa 6–7 % der Pat. mit vermutetem CNS-DLBCL haben zum Zeitpunkt des Stagings ein abnormales Knochenmarkergebnis, das fast immer mit der Hirnpathologie nicht vereinbar ist (z. B. ein niedriggradiges Lymphom) und von unklarer klinischer Bedeutung ist. Nur bei 0,6 % der Pat. wurde in einer retrospektiven Analyse von 352 Pat. mit zerebralen Lymphomen eine Knochenmarkbeteiligung des Lymphoms gefunden, die eine Konsequenz für Diagnose und Therapie hatte [102].

Empfehlung Bestätigt / Stand 2015

Zur Umfelddiagnostik gehört eine körperliche Untersuchung, einschließlich klinisch neurologischer Untersuchung und Lymphknotenuntersuchung. Bei Männern sollte zudem eine Hodenuntersuchung erfolgen.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Eine MRT des Schädels mit Kontrastmittel soll bei allen Pat. durchgeführt werden, ergänzt durch eine MRT der Wirbelsäule bei Verdacht auf leptomeningeale Aussaat oder bei spinalen Symptomen.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Eine kontrastmittelverstärkte CT-Thorax-Abdomen sollte routinemäßig zur Umfelddiagnostik erfolgen. Alternativ kann eine FDG-PET/CT des Thorax, Abdomens und Beckens durchgeführt werden.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Eine Knochenmarkbiopsie mit Aspiration kann grundsätzlich entfallen, solange keine Hinweise auf eine Knochenmarkbeteiligung bestehen (z. B. pathologisches Ganzkörper-FDG-PET/CT).

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

6 Prätherapeutische Voraussetzungen

6.1 Histopathologische Diagnosesicherung

Bei allen Pat. mit Verdacht auf ein CNS-DLBCL sollte die Diagnose durch eine in der Regel stereotaktische Biopsie histopathologisch gesichert und das Lymphom als CNS-DLBCL klassifiziert werden. Eine alleinige Diagnosestellung auf Basis klinischer, laborchemischer und radiologischer Befunde ist nicht ausreichend. Bei Verdacht auf ein PCNSL sollten möglichst alle Pat. frühzeitig in ein neuroonkologisches Zentrum überwiesen werden. Dies gilt insbesondere für multimorbide Betroffene, bei denen eine histopathologische Diagnosesicherung ggf. nicht oder nicht mehr möglich ist.

Die Wertung eines klinischen Ansprechens mit Regression einer intrazerebralen Läsion auf Glukokortikoide als Zeichen eines CNS-DLBCL ist obsolet. Histologisch entsprechen mehr als 90 % der Lymphome im ZNS einem CNS-DLBCL. Die restlichen Lymphome im ZNS oder in seinen Hüllen entsprechen mikroskopisch MALT-Lymphomen der Dura, anderen niedriggradigen B-Zell-Lymphomen sowie T-Zell-Lymphomen, u. a. seltenen Entitäten [1].

Die Diagnose eines primären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms des zentralen Nervensystems (CNS-DLBCL) basiert auf einer detaillierten mikroskopischen Untersuchung von Gewebeproben, die zuvor in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet wurden. Diese Untersuchungen ermöglichen es, den genauen Tumortyp zu identifizieren und gegenüber anderen Lymphomen abzugrenzen. Im ersten Schritt erfolgt die konventionelle histologische Begutachtung mit Standardfärbungen. Zur histologischen Beurteilung kommen dabei Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin sowie eine Versilberung zur Darstellung von Retikulinfasern zum Einsatz.

Die immunhistochemischen Untersuchungen umfassen Färbungen mit Antikörpern gegen B-Zell-assoziierte Antigene wie CD10, CD19, CD20, CD30, MUM1, BCL2, BCL6 und MYC zur Identifikation des für CNS-DLBCL charakteristischen „late GC exit“-Phänotyps, gegen das T-Zell-assoziierte Antigen CD3, gegen Makrophagen/Mikrogliazellen (CD68) und das Proliferations-assoziierte Antigen Ki-67 (MIB1). Im Einzelfall können weitere immunhistochemische Färbungen zur Abgrenzung gegenüber anderen Tumor-Entitäten oder entzündlichen Erkrankungen notwendig werden. Der Nachweis von EBV-assoziierten Antigenen bzw. RNA durch immunhistochemische Färbungen bzw. mittels In-situ-Hybridisierung ist für die Feststellung einer EBV-Assoziation notwendig. Wenn die mikroskopischen Befunde allein keine eindeutige Diagnose erlauben, können molekulare Zusatzuntersuchungen diagnostisch weiterführende Informationen liefern. Dazu zählen der Nachweis einer klonalen B-Zell-Population mittels PCR und die Suche nach spezifischen Mutationen, die typisch für CNS-DLBCL sind. Dies geschieht mit verschiedenen Methoden, wie konventioneller DNA-Sequenzierung, digitaler PCR (ddPCR) oder Next Generation Sequencing (NGS). Zur Unterscheidung des CNS-DLBCL von anderen hochgradigen Lymphomen, insbesondere sogenannten „double hit“- oder „triple hit“-Lymphomen mit Rearrangement der Gene MYC, BCL2 und/oder BCL6, können Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungen (FISH) durchgeführt werden, da solche „double hit“- oder „triple hit“-Veränderungen für primäre CNS-DLBCL untypisch sind [103]. Schließlich kann durch die Untersuchung des DNA-Methylierungsmusters mittels einer Bead-Array-basierten DNA-Methylomanalyse eine Histologie-unabhängige Einordnung des Tumors erfolgen. Dieses Verfahren unterstützt insbesondere die Abgrenzung gegenüber anderen

hirneigenen Tumoren [104]. Allerdings bleibt mit dieser Methode die eindeutige Unterscheidung zwischen primären CNS-DLBCL und sekundären Infiltraten eines extrazerebralen DLBCL schwierig [105].

Empfehlung Bestätigt / Stand 2015

Bei allen Pat. mit Verdacht auf ein primäres ZNS-Lymphom soll zur gewebebasierten Diagnosesicherung eine Biopsie durchgeführt werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Bestätigt / Stand 2015

Eine alleinige Diagnosestellung auf Basis klinischer, laborchemischer und radiologischer Befunde soll nicht erfolgen.

Graduierung: Soll nicht ↓↓

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Bestätigt / Stand 2015

Die Beurteilung eines Ansprechens auf Glukokortikoide mit radiologischer Tumorregression soll nicht als diagnostisches Kriterium für ein CNS-DLBCL gewertet werden.

Graduierung: Soll nicht ↓↓

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Die histopathologische Diagnosesicherung soll an Formalin-fixiertem und Paraffin-eingebettetem Gewebe erfolgen und konventionell-histologische sowie immunhistochemische Färbungen umfassen.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei nicht eindeutiger Histologie kann eine ergänzende molekularpathologische Analyse (z. B. Klonalität, Mutationen, FISH) für die Diagnosestellung hilfreich sein.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Die Analyse von DNA-Methylierungsprofilen kann zur Klassifikation von ZNS-Lymphomen und zur Abgrenzung gegenüber hirneigenen Tumoren eingesetzt werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Der alleinige Einsatz der DNA-Methylierungsanalyse zur sicheren Unterscheidung zwischen primären CNS-DLBCL und zerebralen Infiltraten eines systemischen DLBCL ist nicht ausreichend.

Graduierung: Soll nicht ↓↓

Konsensstärke: stark (100 %)

6.2 Diagnostik zur Abschätzung der Therapiefähigkeit

Neben der Erfassung des Allgemeinzustands sind vor Beginn der Therapie folgende Basisuntersuchungen erforderlich: Differenzialblutbild, Elektrolytstatus, Nieren- und Leberfunktionstests, Kalzium, Laktatdehydrogenase sowie serologische Tests auf Hepatitis B, C und HIV. Zudem sollte eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt werden.

Die Nierenfunktion ist entscheidend für die Wahl der Therapie, da hoch dosiertes Methotrexat renal eliminiert wird. Empfohlen ist eine 24-Stunden-Kreatininclearance zur Bestimmung der Nierenfunktion, insbesondere vor Therapiebeginn. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) kann alternativ anhand der 2021 CKD-EPI-Kreatinin-Gleichung bestimmt werden. Falls verfügbar, kann Cystatin C zur Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit herangezogen werden.

Vor geplanter Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDT-ASCT) wird zudem eine Lungenfunktionsprüfung empfohlen.

Empfehlung Neu / 2026

Vor Beginn der Therapie sollen Basis-Laboruntersuchungen durchgeführt werden, einschließlich Differenzialblutbild, Elektrolyten, Nieren- und Leberfunktionstests, Kalzium, Laktatdehydrogenase sowie serologisches Screening auf Hepatitis B, C und HIV.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Eine TTE soll vor einer potenziell kardial belastenden Therapie (z. B. Volumenbelastung bei Hochdosis-MTX-Therapie) durchgeführt werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: Konsens (92 %)

Empfehlung Neu / 2026

Eine 24-Stunden-Urin-Sammlung zur Untersuchung der Kreatininclearance ist bei geplanter Gabe von Hochdosis-Methotrexat vor dem ersten Zyklus obligatorisch und in darauffolgenden Zyklen im Ermessen des Behandelnden. Die Nierenfunktion kann zusätzlich mittels geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR), basierend auf Serumkreatinin (unter Verwendung der CKD-EPI-Kreatinin-Gleichung), bestimmt werden. Falls verfügbar, sollte Cystatin C zur Bestätigung der Kreatinin-basierten Schätzungen herangezogen werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Eine Lungenfunktionsdiagnostik sollte vor geplanter Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDT-ASCT) durchgeführt werden.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

6.3 Prognoseeinschätzung

Das Alter und der klinische Zustand sind die stärksten unabhängigen Prädiktoren für das Gesamtüberleben (OS) bei Pat. mit CNS-DLBCL [56,106,107]. Zwei speziell für CNS-DLBCL entwickelte prognostische Bewertungssysteme sind verfügbar [106,107].

- IELSG-Modell – Das Modell der International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) basiert auf fünf unabhängigen Prädiktoren für eine schlechte Prognose: Alter > 60 Jahre, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus > 1, erhöhtes Serum-LDH, hohes Liquorprotein und Befall tiefer Gehirnregionen (periventriculäre Regionen, Basalganglien, Hirnstamm und/oder Kleinhirn) [107]. Die geschätzten 2-Jahres-OS-Raten basieren auf diesen Faktoren wie folgt:
 - Niedriges Risiko (0–1 Faktor) – 80 %
 - Mittleres Risiko (2–3 Faktoren) – 48 %
 - Hohes Risiko (4–5 Faktoren) – 15 %
- MSKCC-Modell – Das Modell des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) teilt Pat. in drei Gruppen ein, basierend auf Alter und Karnofsky-Leistungsstatus (KPS) (Tabelle 2) [106]. Die medianen OS-Schätzungen nach Klasse sind wie folgt:
 - Klasse 1 (< 50 Jahre alt) – 5,2 bis 8,5 Jahre
 - Klasse 2 (≥ 50 Jahre alt mit einem KPS ≥ 70) – 2,1 bis 3,2 Jahre
 - Klasse 3 (≥ 50 Jahre alt mit einem KPS < 70) – 0,9 bis 1,1 Jahre

Empfehlung Neu / 2026

Zur Prognoseeinschätzung bei Pat. mit CNS-DLBCL können das IELSG-Modell oder das MSKCC-Modell verwendet werden. Diese Modelle berücksichtigen Alter, Leistungsstatus, Serum-LDH, Liquorprotein und den Befall tiefer Gehirnregionen.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

7 Management akuter Symptome und Zeichen

Pat. mit CNS-DLBCL können sich mit akuten neurologischen Symptomen und Zeichen vorstellen, einschließlich Wesensänderung, Paresen, Kopfschmerzen, epileptischen Anfällen und Verschlechterung des Allgemeinzustands. Nach erfolgter Hirnbiopsie führt eine initiale Glukokortikoidbehandlung, wenn indiziert, häufig zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome und Zeichen und des Allgemeinzustands vor Beginn der definitiven Chemotherapie. Ein typisches Glukokortikoid-Dosierschema bei moderaten bis schweren Symptomen aufgrund einer ZNS-Erkrankung ist Dexamethason 8 bis 16 mg täglich, oral oder intravenös (IV), in ein oder zwei geteilten Dosen [3,4]. Zur Vermeidung von Schlafstörungen sollte auf die abendliche Gabe von Glukokortikoiden verzichtet werden. Niedrigere Glukokortikoiddosen können bei mildereren Symptomen verwendet werden. Maximale Effekte werden typischerweise innerhalb von zwei bis drei Tagen beobachtet. Sobald die Lymphombehandlung eingeleitet ist, sollten die Glukokortikoide allmählich auf die niedrigste wirksame Dosis reduziert werden, um Steroidtoxizitäten zu minimieren. Im Falle einer Chemotherapie mit Hochdosis-Methotrexat sollte die Glukokortikoidbehandlung je nach klinischer Vertretbarkeit möglichst rasch beendet werden, da das Risiko von schweren Infektionen während der MTX-basierten Therapie deutlich ansteigt. Die Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie sollte im Falle einer Lymphozytopenie CTC Grad 3/4 in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Pat., die Glukokortikoide und gleichzeitig Chemotherapie erhalten. Aufgrund potenzieller Effekte auf den Folatstoffwechsel sollte auf die gleichzeitige Gabe von Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP/SMX) bei Pat. unter hoch dosiertem Methotrexat (HD-MTX) verzichtet werden. Die aktuelle Evidenz [108] zeigt jedoch keine klinisch relevante Verlängerung der Methotrexat-Clearance oder erhöhte Toxizität unter gleichzeitiger Anwendung. Dennoch können alternative prophylaktische Substanzen wie Atovaquon, Pentamidin oder Dapson in Betracht gezogen werden. Intensive Glukokortikoidtherapien und hoch dosierte Induktionsregime (z. B. MATRix, HD-MTX/HD-AraC) sind mit einer erheblichen Häufigkeit febriler Infektionen assoziiert, die in einigen Fällen schwer verlaufen und bis zu therapiebedingten Todesfällen führen können. In den MATRix- und MARTA-Studien war die prophylaktische Gabe von Ciprofloxacin nach der Induktionstherapie verpflichtend. Ebenso ist eine engmaschige stationäre Überwachung der Neutropenie nach intensiven, AraC-haltigen Induktionsschemata dringend angeraten.

Empfehlung Neu / 2026

Nach Diagnose eines CNS-DLBCL sollte bei moderaten bis schweren neurologischen Symptomen aufgrund einer ZNS-Erkrankung Dexamethason in einer Dosis von 8 bis 16 mg täglich, oral oder intravenös, verabreicht werden, idealerweise in ein oder zwei geteilten Dosen. Abendliche Gaben sollten vermieden werden, um Schlafstörungen zu verhindern.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Sobald die definitive Lymphombehandlung eingeleitet ist, sollten Glukokortikoide innerhalb von 10 Tagen (während des ersten Zyklus) vollständig abgesetzt werden, um Steroidtoxizitäten zu minimieren.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Eine Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie-(PJP-)Prophylaxe sollte bei Pat. mit Lymphozytopenie $\geq$ CTC Grad 3 durchgeführt werden, insbesondere bei gleichzeitiger Behandlung mit Glukokortikoiden und Chemotherapie. Bei Pat. unter hoch dosiertem Methotrexat (HD-MTX) kann Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP/SMX) unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenz angewendet werden, da kein relevanter Einfluss auf die Methotrexat-Clearance oder eine erhöhte Toxizität nachgewiesen wurde. Alternativ können Atovaquon, Pentamidin oder Dapson eingesetzt werden.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

8 Primärtherapie

Die Erstbehandlung des CNS-DLBCL sollte so bald wie möglich nach Bestätigung der Diagnose begonnen werden; eine frühe Behandlung hilft, neurologische Defizite zu beheben, und ist mit einer verbesserten Überlebensrate verbunden [109]. Die Hauptstütze der Behandlung des CNS-DLBCL ist hoch dosiertes Methotrexat ($\geq 1,5 \text{ g/m}^2$), das häufig mit Rituximab und bei Pat. mit ausreichendem Allgemeinzustand mit mindestens einem weiteren Chemotherapeutikum kombiniert wird. Modifikationen dieses Standards sind bei Pat. mit unzureichender Nierenfunktion oder Allgemeinzustand sowie älteren Pat. mit okulärer Beteiligung angebracht. Angesichts der prognostischen Bedeutung des Alters bei Erstdiagnose und der Tatsache, dass kurative Ansätze sowie intensivierte Therapiestrategien wie die Hochdosis-Chemotherapie mit autologem Stammzellsupport bevorzugt bei jüngeren und klinisch fitten Pat. realisierbar sind, hat sich ein differenziertes, alters- und fitnessadaptives Therapiekonzept etabliert, das individuelle Risikoprofile systematisch berücksichtigt.

Empfehlung Bestätigt / Stand 2015

Die Behandlung des CNS-DLBCL sollte so bald wie möglich nach Bestätigung der Diagnose begonnen werden, da eine frühe Therapie neurologische Defizite verbessern und die Überlebensrate erhöhen kann.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Bestätigt / Stand 2015

Bei Pat. mit gutem Allgemeinzustand sollte die Induktionstherapie hoch dosiertes Methotrexat in Kombination mit mindestens einem weiteren Chemotherapeutikum umfassen.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: Konsens (93 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. mit unzureichender Nierenfunktion, schlechterem Allgemeinzustand, älteren Pat. oder solchen mit okulärer Beteiligung sollten modifizierte Therapieansätze in Erwägung gezogen werden (siehe Abbildung 1 und 2).

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Aggressivere Therapieansätze, wie eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDT-ASCT), sollten primär bei jüngeren Pat. (< 65–70 Jahre) durchgeführt werden, da sie in dieser Gruppe eine bessere Chance auf Kuration oder Langzeitüberleben bieten. Bei älteren Pat. in gutem Allgemeinzustand kann eine HDT-ASCT jedoch ebenfalls eine Therapieoption darstellen, sofern die individuelle Belastbarkeit und Komorbiditäten dies zulassen.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: Konsens (93 %)

8.1 Therapie bei jüngeren Pat.

8.1.1 Jüngere Pat. mit ausreichendem Allgemeinzustand und Organfunktion

8.1.1.1 Praktisches Vorgehen

Für Pat. mit ausreichendem Allgemeinzustand und Nierenfunktion (z. B. geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 50 ml/Minute) wird ein hoch dosiertes Methotrexat-basiertes Kombinationsschema anstelle von hoch dosiertem Methotrexat allein oder primärer Strahlentherapie empfohlen. Bei Pat. mit einer eGFR < 50 ml/Minute sollte keine Therapie mit hoch dosiertem Methotrexat erfolgen. Die Evidenzbasis für die Induktionstherapie bei CNS-DLBCL umfasst mehrere einarmige Studien und wenige randomisierte Studien. Zusammenfassend zeigen die Studien, dass eine

höhere Anzahl von hoch dosierten Methotrexat-Zyklen (z. B. mindestens vier bis sechs Dosen inkl. zwei nach maximalem Ansprechen) und die Kombination einer weiteren zytostatischen Therapie zu hoch dosiertem Methotrexat zu erhöhten Ansprechraten führen [109-115]. In der einzigen Phase-2-Studie, die einen randomisierten Vergleich zwischen einem Methotrexat-basierten Kombinations-Chemotherapie-Induktionsschema (Methotrexat plus Cytarabin) und Methotrexat allein umfasste, waren die objektiven Ansprechraten (OR) mit der Kombinationstherapie höher (69 gegenüber 40 %), aber das Gesamtüberleben (OS) war nicht signifikant verbessert (Hazard Ratio (HR) 0,65, 95 % CI 0,38–1,13), wobei es zu einer höheren Anzahl von Todesfällen aufgrund von Toxizität im Kombinationsarm kam [113]. Eine Methotrexat-Dosis von mindestens 1,5 g/m² wird als hoch dosiert angesehen und erfordert kontinuierliche Hydratation und renales Monitoring. Methotrexat wurde im Laufe der Jahre in klinischen Studien in verschiedenen Dosen verwendet. Für die Behandlung des CNS-DLBCL erreicht jede Dosis ≥ 3 g/m², die intravenös (IV) verabreicht wird, ausreichende Konzentrationen im Liquor [116]. Spezifische Dosen ≥ 3 g/m² variieren (bis zu 8 g/m²) je nach Therapieprotokoll. Rituximab wurde ebenfalls in Kombinationen untersucht, jedoch mit gemischten Ergebnissen, seine genaue Rolle muss noch bestimmt werden. Während Rituximab im Allgemeinen als Teil der Induktionstherapie bei allen Pat. mit CD20-positivem CNS-DLBCL empfohlen wird, stehen Studien aus, die einen eindeutigen Überlebensvorteil durch die Hinzunahme von Rituximab belegen. Daher sollte Rituximab bei Pat. mit erhöhtem Risiko für Immunsuppression und deren Komplikationen niederschwellig weggelassen werden. In der randomisierten Phase-3-HOVON-105-Studie, die hoch dosierte Methotrexat-basierte Chemotherapie mit und ohne Rituximab bei 199 Pat. mit neu diagnostiziertem CNS-DLBCL verglich, waren die Ansprechraten, das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben zwischen den Gruppen ähnlich, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten [117]. Mit einer längerfristigen Nachbeobachtungszeit (median 83 Monate, also 6,9 Jahre) waren sowohl das ereignisfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben zwischen den Gruppen ähnlich, aber die Konfidenzintervalle waren breit [118]. In der randomisierten Phase-2-Studie der International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) mit einer medianen Nachbeobachtung von 7,3 Jahren hatte die Gruppe, die Methotrexat, Cytarabin und Rituximab erhielt, ein ähnliches progressionsfreies Überleben (PFS), aber ein verbessertes Gesamtüberleben (37 gegenüber 21 % nach sieben Jahren; HR 0,64, 95 % CI 0,41–0,99) im Vergleich zur Methotrexat-plus-Cytarabin-Gruppe [119].

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. mit ausreichendem Allgemeinzustand und einer eGFR ≥ 50 ml/Minute soll ein hoch dosiertes Methotrexat-basiertes Kombinationsschema anstelle von Methotrexat-Monotherapie oder primärer Strahlentherapie eingesetzt werden.

Graduierung: Soll $\uparrow\uparrow$

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. mit einer eGFR < 50 ml/Minute sollte keine Therapie mit hoch dosiertem Methotrexat erfolgen.

Graduierung: Sollte nicht ↓↓

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Für eine effektive Induktionstherapie sollten mindestens vier bis sechs Zyklen hoch dosiertes Methotrexat ($\geq 3 \text{ g/m}^2$) mit adäquater Hydratation und engmaschigem Monitoring der Nierenfunktion verabreicht werden.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: Konsens (93 %)

Empfehlung Neu / 2026

Rituximab sollte bei CD20-positivem CNS-DLBCL als Teil der Induktionstherapie erwogen werden, insbesondere bei Pat. ohne erhöhtes Risiko für infektiöse Komplikationen.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: Konsens (93 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. mit erhöhtem Risiko für schwere Infektionen sollte auf die Gabe von Rituximab im Rahmen der Induktionstherapie verzichtet werden.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Die alleinige Gabe von Rituximab ohne hoch dosiertes Methotrexat soll nicht als Induktionstherapie beim CNS-DLBCL erfolgen.

Graduierung: Soll nicht ↓↓↓

Konsensstärke: stark (100 %)

8.1.1.2 Therapieprotokolle

Bisher haben nur wenige Studien verschiedene Therapieprotokolle direkt miteinander verglichen. Die Wahl des Therapieschemas richtet sich daher häufig nach den Präferenzen und der Erfahrung der behandelnden Klinik oder Institution. In kooperativen Gruppenstudien zeigen die meisten Protokolle vergleichbare komplette (CR) und objektive Ansprechraten (OR = CR + Partielle Remission (PR)). Aufgrund fehlender robuster Vergleichsdaten sollte eines der folgenden Protokolle in Betracht gezogen werden, die in einarmigen oder randomisierten Phase-2-Studien bei Pat. mit CNS-DLBCL untersucht wurden:

- Bei jüngeren Pat. zeigte das Bonn-Bochumer Protokoll bemerkenswerte Erfolge. Dieses Protokoll kombiniert Hochdosis-MTX, AraC, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Steroide sowie eine intrathekale Therapie mit MTX und AraC [120-123]. 76 % der Pat. unter 65 Jahren erreichten eine Überlebenszeit von mehr als 5 Jahren, mehr als 65 % überlebten 10 Jahre, sodass bei einigen Pat. potenziell auch eine Heilung in Betracht kommt [123]. Besonders aussagekräftig für ein langfristiges Überleben ist die frühe Komplettremission nach zwei von sechs Zyklen [124]. Die intraventrikuläre Chemotherapie ist ein zentraler Bestandteil des Protokolls, da Pat. ohne diese Komponente eine deutlich kürzere progressionsfreie Zeit hatten [120,125]. Die ursprünglich beschriebenen hohen Raten von Reservoirinfektionen [120] spielen in der heutigen klinischen Praxis kaum noch eine Rolle. Dennoch geht die Anwendung des Bonn-Bochumer Protokolls – wie jede Form intensiver Chemotherapie – insbesondere bei Pat. mit reduziertem Allgemeinzustand sowie bei älteren Pat. mit einem deutlich erhöhten Risiko für septische Komplikationen infolge der therapiebedingten Myelosuppression einher.
- Ein weiteres in Deutschland häufig eingesetztes Protokoll ist das Freiburg-III-Protokoll [126]. Wie in der prospektiven, einarmigen Phase-2-Studie von Illerhaus et al. beschrieben, zeigten sich signifikante Erfolge bei der Behandlung von Pat. (n = 79) mit neu diagnostiziertem CNS-DLBCL. Das Protokoll kombiniert Rituximab, hoch dosiertes Methotrexat (8 g/m²), Cytarabin (3 g/m²) und Thiotepa (40 mg/m²) in einem zweiphasigen Schema. In der Studie wurde bei 77,2 % der Pat. eine komplette Remission nach Thiotepa-basierter HD-ASCT beobachtet, was auf eine hohe Wirksamkeit dieses Ansatzes hinweist. Das 5-Jahres-PFS betrug 65 %, das 5-Jahres-OS betrug 79 %. Diese Ergebnisse wurden bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 57,4 Monaten erzielt. Die häufigsten Nebenwirkungen waren hämatotoxischer Natur. Insbesondere Grad-4-Thrombozytopenien traten während der Induktion (bei 63 % der Pat.) und während der HCT-ASCT-Phase (92 %) auf. Weitere häufige Komplikationen während der Hochdosistherapie waren Fieber (68 %), Infektionen und Mukositis. Aufgrund der relevanten Myelosuppression wird das Protokoll überwiegend bei jüngeren, immunkompetenten Pat. mit guter Organfunktion eingesetzt.
- Ein weiteres zentrales Protokoll, das in vielen deutschen Zentren eingesetzt wird, stammt aus dem Induktionsarm C (MATRix) der IELSG32-Phase-2-Studie. Das MATRix-Induktionsschema umfasst vier 21-Tage-Zyklen hoch dosiertes Methotrexat (3,5 g/m²), Cytarabin (2 g/m² alle 12 Stunden für vier Dosen), Thiotepa und Rituximab [112,127]. In der randomisierten IELSG32-Phase-2-Studie, die drei Methotrexat-basierte Schemata bei 227 Pat. (18 bis 70 Jahre alt) mit neu diagnostiziertem CNS-DLBCL verglich, betrugen die CR- und OR-Raten im MATRix-Arm 49 % bzw. 87 % [112]. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,3 Jahren lag das 7-Jahres-Gesamtüberleben (OS) im MATRix-Arm bei 56 % [119]. Das MATRix-Induktionsregime ist mit einem erhöhten Risiko für hämatologische Toxizität verbunden und sollte daher nur bei jüngeren, fitten Erwachsenen eingesetzt werden. Die Konsolidierungstherapie starteten nur 38,5 % der Pat. im MATRix-Arm. In der IELSG43-Studie beendeten 25 % der Pat. aufgrund einer relevanten Toxizität die Induktionstherapie. Im Freiburg-III-Protokoll lag diese Rate lediglich bei 7 %.

Weitere Therapieprotokolle, die im deutschsprachigen Raum jedoch seltener Anwendung finden, sind:

- MTR als Induktionsregime kombiniert hoch dosiertes Methotrexat (8 g/m²), Temozolomid und Rituximab in vier 28-Tage-Zyklen [128]. Die MTR-Induktion wurde in einer multizentrischen Phase-

2-Studie (Alliance 50202) bei 44 Pat. mit neu diagnostiziertem CNS-DLBCL (medianes Alter 61 Jahre, Spanne 12–76 Jahre) untersucht. Pat., die eine CR erreichten, erhielten eine Konsolidierung mit nicht myeloablativer Etoposid- und Cytarabin-Therapie (EA) [109]. Die CR- und OR-Raten betrugen 66 % bzw. 77 %. Das 2-Jahres-PFS lag bei 57 % und das geschätzte 4-Jahres-OS bei 65 %. In einer nachfolgenden randomisierten Phase-2-Studie (Alliance 51101), in der MTR, gefolgt von einem Zyklus hoch dosiertem Cytarabin (MTR-A), als Induktion verabreicht wurde, erreichte die CR-Rate mit MTR-A 50 %. In der Studie wurde zur Konsolidierung entweder HD-ASCT, auf Basis von Thiotepa/Carmustin, oder eine Kombination AraC und Etoposid (EA) verabreicht. Die 2-Jahres-PFS-Rate war im Arm ohne myeloablative Konsolidierungs-Chemotherapie nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zum HD-ASCT-Arm [128].

- R-MPV als Induktionsregime besteht aus Rituximab, hoch dosiertem Methotrexat (3,5 g/m²), Procarbazin und Vincristin für fünf bis sieben 14-Tage-Zyklen [111]. In einer einarmigen Studie des MSKCC bei 30 Pat. mit neu diagnostiziertem CNS-DLBCL betrug die CR-Rate nach bis zu sieben Zyklen 78 % und das 2-Jahres-PFS für das gesamte Regime (einschließlich GHB und Cytarabin) lag bei 57 % [111]. In zwei multizentrischen Studien lagen die OR-Raten nach R-MPV zwischen 79 % und 83 % und das 2-Jahres-PFS bei R-MPV plus einem Zyklus hoch dosiertem Cytarabin (R-MPV-A) betrug 54 % [129,130].
- Das R-MBVP-Induktionsregime kombiniert Rituximab, hoch dosiertes Methotrexat (3 g/m²), Carmustin, Teniposid oder Etoposid und Prednisolon in zwei 28-Tage-Zyklen [131]. Anschließend erfolgt Cytarabin (2 g/m² alle 12 Stunden für vier Dosen, R-MBVP-A). Dieses Regime wurde in kooperativen Gruppenstudien in Frankreich (PRECIS-Studie) sowie in den Niederlanden, Australien und Neuseeland (HOVON105-Studie) bei Pat. ≤ 60 Jahre untersucht [117,131]. Während in der HOVON105-Studie eine Konsolidierung mit hoch dosiertem Cytarabin und, bei Pat. ≤ 60 Jahre, zusätzlich eine Ganzhirnbestrahlung (20 × 1,5 Gy ± Boost) erfolgte, wurde in der PRECIS-Studie randomisiert zwischen Ganzhirnbestrahlung (40 Gy) und einer intensivierten Konsolidierung mittels hoch dosierter Chemotherapie (Thiotepa, Busulfan, Cyclophosphamid) mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) verglichen. Die CR- und OR-Raten mit diesem Regime lagen zwischen 43 % und 45 % bzw. 70 % und 82 %. In der Langzeitanalyse der HOVON105-Studie lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben im R-MBVP-Arm bei 53 % (bei Pat. unter 60 Jahren bei 62 %), wobei die Zugabe von Rituximab keinen signifikanten Überlebensvorteil zeigte.

8.1.1.3 Konsolidierung

Hoch dosierte Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HD-ASCT), nicht myeloablative Chemotherapie allein und niedrig dosierte Ganzhirnbestrahlung (GHB) sind die drei Optionen zur Konsolidierung bei Pat., die auf die Induktion angesprochen haben. Alle drei werden durch prospektive und in einigen Fällen randomisierte Studien gestützt; es wurden jedoch nur wenige Vergleichsstudien durchgeführt, die Toxizitätsprofile variieren erheblich und viele ältere Erwachsene sind keine guten Kandidaten für diese Optionen.

Die oben genannten, bei jungen Pat. wirksamen Therapieprotokolle unterscheiden nicht alle scharf zwischen Induktions- und Konsolidierungstherapie. Bei der Wahl der geeigneten

Konsolidierungstherapie sollte auf das Verfahren zurückgegriffen werden, das zu dem schon begonnenen Induktionsprotokoll gehört, da es nur hierfür Daten zur Wirksamkeit des Gesamtprotokolls (Induktion + Konsolidierung) gibt. Zur Induktion nach Freiburger Protokoll oder MATRix-Protokoll gehört daher die Konsolidierung mit HD-ASCT mit Thiotepa und Bis-Chloroethylnitrosourea, Carmustin (BCNU), zum Bonn-Bochumer Protokoll gehört die Konsolidierung mit weiteren HD-MTX/Ifosfamid- und AraC-Zyklen und intraventrikulärer Chemotherapie. Keines der in Deutschland üblichen Protokolle für jüngere CNS-DLBCL-Pat. ist mit einer obligaten Ganzhirnbestrahlung verbunden.

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. mit neu diagnostiziertem CNS-DLBCL soll eines der etablierten, in Studien geprüften hoch dosierten Methotrexat-basierten Induktionsprotokolle verwendet werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Die Wahl des spezifischen Protokolls sollte sich an der Erfahrung des Behandlungszentrums sowie an Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten des/der Pat. orientieren.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei älteren oder komorbiden Pat. sollten intensivierte Protokolle wie MATRix oder Freiburg III nicht angewendet werden. In Einzelfällen können diese Schemata bei älteren oder komorbiden Pat. jedoch unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

Graduierung: Sollte nicht ↓

Konsensstärke: Konsens (83 %)

Empfehlung Neu / 2026

Die Konsolidierungstherapie sollte auf dem jeweiligen Induktionsprotokoll basieren, für das Wirksamkeitsdaten im Gesamtkontext (Induktion + Konsolidierung) vorliegen.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Eine Ganzhirnbestrahlung als obligater Bestandteil der Erstlinientherapie sollte bei jüngeren Pat. mit gutem Ansprechen auf Chemotherapie nicht durchgeführt werden.

Graduierung: Sollte nicht ↓

Konsensstärke: stark (100 %)

8.1.2 Jüngere Pat. mit reduziertem Allgemeinzustand oder Organfunktionsstörung

Pat. mit CNS-DLBCL können zum Zeitpunkt der Diagnose aus verschiedenen Gründen einen niedrigen Leistungsstatus haben, von denen einige, aber nicht alle, Modifikationen im Therapieansatz erfordern. Wichtig ist, dass Pat., deren klinischer Funktionszustand hauptsächlich aufgrund neurologischer Funktionsstörungen durch massive ZNS-Beteiligung niedrig ist, nicht von traditionellen Therapieprotokollen ausgeschlossen werden sollten, da sich der Leistungsstatus bei erfolgreicher Behandlung des Lymphoms erheblich verbessern kann. Eine relevante Nierenfunktionsstörung (eGFR < 50 ml/Minute) stellt eine Kontraindikation für eine Methotrexat-basierte Induktionstherapie dar. Pat. mit niedriger kardialer Ejektionsfraktion sind ebenfalls schlechte Kandidatinnen/Kandidaten für hoch dosiertes Methotrexat aufgrund des Risikos von Lungenödem und Volumenüberlastung. Zusätzlich können Pleuraergüsse und Aszites „dritte Räume“ bilden, in denen sich Methotrexat ansammeln kann, was zu einer verzögerten Elimination führt. Die meisten Protokolle erfordern mindestens 2,5 bis 3,5 Liter/m² intravenöse Flüssigkeitshydratation pro Tag, beginnend 4 bis 12 Stunden vor Methotrexat und fortgesetzt für zwei bis vier Tage danach. Bei Pat. mit anamnestischer Herzinsuffizienz wird neben einem Baseline-Echokardiogramm (TTE) vor Therapiebeginn auch eine regelmäßige echokardiographische Verlaufskontrolle während der Therapie empfohlen. Die Frequenz der Untersuchungen sollte individuell anhand der klinischen Einschätzung erfolgen.

Die Behandlungsoptionen sind begrenzt für Pat., die nicht für eine hoch dosierte Methotrexat-Induktionstherapie geeignet sind. Für Pat. ohne absolute Kontraindikation gegen Methotrexat, aber mit mehreren Begleiterkrankungen oder niedrigem klinischem Funktionsstatus kann hoch dosiertes Methotrexat als Monotherapie mit oder ohne Rituximab eine Option sein, mit dem Plan, die Behandlungsintensität zu erhöhen, wenn sich der Funktionsstatus mit der Behandlung verbessert. Temozolomid mit oder ohne Rituximab kann bei Pat. in Betracht gezogen werden, die nicht für hoch dosiertes Methotrexat oder Cytarabin infrage kommen [132,133]. Strahlentherapie ist eine Option, insbesondere bei Pat. mit schlechtem Funktionsstatus (siehe Kapitel 8.1.5).

Empfehlung Geprüft / 2026

Pat. mit initial niedrigem klinischem Funktionsstatus infolge der ZNS-Beteiligung sollten nicht von einer hoch dosierten Methotrexat-basierten Induktionstherapie ausgeschlossen werden.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: Konsens (93 %)

Empfehlung Neu / 2026

Eine eingeschränkte Nierenfunktion (eGFR < 50 ml/Minute) stellt eine Kontraindikation für hoch dosiertes Methotrexat dar.

Graduierung: Soll nicht ↓↓

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. mit deutlich eingeschränkter kardialer Ejektionsfraktion und mangelnder Möglichkeit der Optimierung der Pumpleistung soll aufgrund des Risikos von Volumenüberlastung und Lungenödem kein hoch dosiertes Methotrexat eingesetzt werden.

Graduierung: Soll nicht ↓↓

Konsensstärke: Konsens (92 %)

Empfehlung Neu / 2026

Vor Beginn einer Methotrexat-basierten Therapie soll bei anamnestischer Herzinsuffizienz ein transthorakales Echokardiogramm durchgeführt werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. mit anamnestischer Herzinsuffizienz sollte während der Therapie eine echokardiographische Verlaufskontrolle erfolgen.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. mit erheblichen Komorbiditäten kann hoch dosiertes Methotrexat in reduzierter Dosis als Monotherapie, ggf. mit Rituximab, erwogen werden, mit Option zur Eskalation bei Funktionsverbesserung.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat., die nicht für Methotrexat oder Cytarabin geeignet sind, kann eine Behandlung mit Temozolomid mit oder ohne Rituximab in Erwägung gezogen werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat., die nicht für Methotrexat oder Cytarabin geeignet sind, kann eine Strahlentherapie erwogen werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

8.1.3 Hochdosis-Chemotherapie plus autologe Stammzelltransplantation (HD-ASCT)

Die HD-ASCT ist eine durchführbare und wirksame Konsolidierungsstrategie bei ausgewählten jungen, fitten Pat. mit CNS-DLBCL nach Ansprechen auf Induktionstherapie. Das optimale Konditionierungsregime ist nicht etabliert, aber die verfügbaren Daten unterstützen den Einsatz von Thiotepa-basierten Regimen wie TBC (Thiotepa, Busulfan und Cyclophosphamid) oder TT-BCNU (Thiotepa und Carmustin) anstelle von Konditionierungsregimen, die häufiger bei Pat. mit systemischem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) verwendet werden, wie BEAM (Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan) oder CBV (Cyclophosphamid, Etoposid und Carmustin) [134-136]. Eine retrospektive Überprüfung von Daten aus dem Register des Center for International Blood and Marrow Transplant Research, die TBC-, TT-BCNU- und BEAM-Konditionierungsregime verglich, ergab, dass Thiotepa-basierte Regime mit verbesserten Überlebensraten verbunden waren [137]. Im Vergleich zu TT-BCNU war TBC mit verbessertem Überleben, aber höherer Toxizität und nicht rezidivbedingter Mortalität assoziiert. Im Vergleich zu GHB zeigte HD-ASCT ähnliche Ergebnisse und war mit einem geringeren Risiko für neurokognitive Verschlechterung verbunden. Obwohl die frühe behandlungsbedingte Mortalität bei HD-ASCT höher ist, scheint die späte behandlungsbedingte Mortalität bei GHB aufgrund neurokognitiver und vaskulärer Komplikationen höher zu sein.

Zwei randomisierte Studien haben ähnliche Ergebnisse gezeigt:

- IELSG32-Studie – In der zweistufigen Phase-2-Studie der International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) wurden 118 Pat. mit ansprechender oder stabiler Erkrankung nach Induktionstherapie (von insgesamt 227 eingeschlossenen Pat., Alter 18 bis 70 Jahre) randomisiert entweder zu einer Konsolidierung mit HD-ASCT oder GHB zugewiesen [127]. Mit einer medianen Nachbeobachtung von 30 Monaten war das 2-Jahres-PFS in beiden Gruppen ähnlich (69 bzw. 88 %; Hazard Ratio (HR) 1,50, 95 % CI 0,83–2,71). Es gab zwei toxische Todesfälle aufgrund von Infektionen, beide im HD-ASCT-Arm. Mit langfristiger Nachbeobachtung (median 88 Monate) blieben die Ergebnisse vergleichbar, einschließlich des 7-Jahres-PFS (50 und 55 % für HD-ASCT bzw. GHB) und des 7-Jahres-OS (57 und 63 %, jeweils) [119]. Die neurokognitive Funktion und Lebensqualität wurden prospektiv in beiden Gruppen zu verschiedenen Zeiten der Nachbeobachtung gemessen und mit Baseline-Tests verglichen. Mit sowohl kurzfristiger als auch langfristiger Nachbeobachtung wurde bei Pat., die GHB erhalten hatten, ein objektiver kognitiver Abbau beobachtet (primär Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktion betreffend), während bei der HD-ASCT-Gruppe eine Verbesserung beobachtet wurde [119,127].
- PRECIS-Studie – In der randomisierten Phase-2-PRECIS-Studie wurden 140 Pat. (≤ 60 Jahre) mit neu diagnostiziertem CNS-DLBCL eingeschlossen und randomisiert entweder HD-ASCT oder GHB (40 Gy) zur Konsolidierung nach hoch dosierter Methotrexat- und Cytarabin-basierter Induktionstherapie zugewiesen [131]. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 30 Monaten war das 2-Jahres-EFS im HD-ASCT-Arm nicht signifikant größer (70 %; 95 % CI 59–82) im Vergleich zum GHB-Arm (58 %; 95 % CI 47–71) und das 2-Jahres-OS war ähnlich (66 bzw. 75 % für HD-ASCT und GHB). Es gab mehr frühe Todesfälle aufgrund von Behandlungstoxizität im HD-ASCT-

Arm (fünf gegenüber einem). Mit längerfristiger Nachbeobachtungszeit in der randomisierten Population (median 8,2 Jahre) blieb das OS zwischen den Armen ähnlich (8-Jahres-OS 54 vs. 58 % für HD-ASCT und GHB) [138]. Eine unverhältnismäßig hohe Anzahl von Pat. im HD-ASCT-Arm (13 vs. 5 im GHB-Arm) hatte während der Induktion eine progressive Erkrankung und konnte deshalb die zugewiesene Konsolidierung nicht erhalten. Unter den verbleibenden 44 Pat., die die HD-ASCT gemäß Protokoll abschlossen, betrug das 8-Jahres-EFS 67 %. Dies war günstiger als bei Pat., die die GHB-Konsolidierung gemäß Protokoll abschlossen (8-Jahres-EFS 39 %). Die neurokognitive Funktion war im HD-ASCT-Arm nach 30 Monaten stabil oder verbessert, hatte sich jedoch im GHB-Arm verschlechtert (primär Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktion betreffend) [131]. Bei längerer Nachbeobachtung wurden höhere Raten von Verschlechterungen im GHB-Arm sowohl bei der Neurokognition (64 vs. 13 %) als auch beim Gleichgewicht (52 vs. 10 %) beobachtet und es gab vier späte Todesfälle im Zusammenhang mit GHB-Toxizität [138].

Weitere Studien sind erforderlich, um das langfristige Risiko eines neurokognitiven Abbaus nach HD-ASCT sowie nach reduzierter GHB zu definieren. Die Induktionsregime und Dosen der GHB waren in den bisherigen Studien unterschiedlich, was den Vergleich erschwert. In mindestens einer longitudinalen Studie, die Pat. mit CNS-DLBCL bis zu fünf Jahre nach Konsolidierung entweder mit HD-ASCT oder reduzierter GHB verfolgte, zeigten umfassende neurokognitive Bewertungen eine Verbesserung in den ersten drei Jahren, gefolgt von einem Abbau im Laufe der Zeit, unabhängig von der verwendeten Konsolidierungsmodalität [139].

Empfehlung Neu / 2026

Bei jungen, fitten Pat. mit Ansprechen auf die Induktionstherapie (im Rahmen eines Therapieprotokolls, welches eine Separation zwischen Induktion und Konsolidierung vorsieht) soll eine hoch dosierte Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HD-ASCT) als Konsolidierung erwogen werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Zur Konsolidierungstherapie sollen bei HD-ASCT bevorzugt Thiotepa-basierte Konditionierungsregime (z. B. TBC oder TT-BCNU) eingesetzt werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Konditionierungsregime wie BEAM oder CBV, die bei nodalem DLBCL verwendet werden, sollen nicht zur Konsolidierung bei CNS-DLBCL eingesetzt werden.

Graduierung: Soll nicht ↓↓

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Eine orientierende Untersuchung kognitiver Funktionen im Rahmen einer neurologischen Untersuchung sollte vor Konsolidierungstherapie sowie im Verlauf durchgeführt werden.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. ≥ 65 –70 Jahre oder mit signifikanter Komorbidität sollte eine HD-ASCT nur mit besonderer Vorsicht und individualisierter Risiko-Nutzen-Abwägung durchgeführt werden.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Kontraindikationen zu einer HD-ASCT sollte eine niedrig dosierte Ganzhirnbestrahlung erwogen werden.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: Konsens (83 %)

8.1.4 Nicht myeloablative Chemotherapie

Nicht myeloablative Chemotherapie (z. B. hoch dosiertes Cytarabin allein oder EA) ist eine etwas weniger intensive Alternative zur HD-ASCT bei Pat. mit ansprechender Erkrankung (CR oder PR), die aufgrund von Alter oder Komorbiditäten nicht für eine Transplantation geeignet sind. Diese Option sollte im Allgemeinen bei Pat. ≤ 75 Jahre, die ansonsten fit sind, berücksichtigt werden. Belege für die Konsolidierung mit EA umfassen Ergebnisse aus zwei Alliance-Kooperationsgruppenstudien in den USA. In der ersten Studie (CALGB 50202) wurden 44 Pat. (medianes Alter 61 Jahre, Spanne 12 bis 76 Jahre) mit neu diagnostiziertem CNS-DLBCL mit MTR-Induktion (hoch dosiertes Methotrexat bei 8 g/m^2 , Rituximab und Temozolomid) behandelt; Pat., die eine CR ($n = 29$) erreichten, erhielten dann eine Konsolidierung mit EA (Etoposid 5 mg/kg alle 12 Stunden für acht Dosen und Cytarabin 2 g/m^2 alle 12 Stunden für acht Dosen) [109]. Das 2-Jahres-PFS betrug 57 % und das mediane OS war nicht erreicht. Es gab einen behandlungsbedingten Todesfall. Dieser Studie folgte eine randomisierte Phase-2-Studie (CALGB 51101) von konsolidierender EA versus HD-ASCT bei 113 Pat. mit neu diagnostiziertem CNS-DLBCL (≤ 75 Jahre); alle Pat. erhielten als Induktion MTR-A (MTR, gefolgt von einem Zyklus Cytarabin) [128]. Das 2-Jahres-PFS im ASCT-Arm war überlegen, obwohl im EA-Arm während der Induktion eine statistisch höhere Anzahl von Pat. mit primär rezidivierender Erkrankung (vor der Konsolidierung) beobachtet wurde. Beim Vergleich des 2-Jahres-PFS ab Beginn der Konsolidierung gab es einen Trend zur Verbesserung mit ASCT (HR 0,58, 95 % CI 0,25–1,36). Die Schätzungen des 3-Jahres-Überlebens waren zwischen den Gruppen ähnlich (83 bzw. 72 % für HD-ASCT und EA). Wichtig ist, dass die hämatologische Toxizität bei EA erheblich ist und Pat., die aufgrund von Alter oder Komorbiditäten nicht für die HD-ASCT-Konsolidierung infrage kommen, ebenfalls einem hohen Toxizitätsrisiko mit EA ausgesetzt sind. Daher sollte bei solchen Pat. Cytarabin allein in einer üblichen Dosis von 2 g/m^2 alle 12 Stunden für vier Dosen oder 3 g/m^2 alle 24 Stunden für zwei Dosen verabreicht werden.

Empfehlung Neu / 2026

Die Wahl der Konsolidierungstherapie soll individuell anhand von Alter, Allgemeinzustand, Komorbiditäten und Ansprechen auf die Induktionstherapie erfolgen.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. mit Ansprechen auf die Induktionstherapie, die aufgrund von Alter oder Komorbiditäten nicht für eine HD-ASCT geeignet sind, kann eine nicht myeloablative Konsolidierungstherapie (z. B. mit Cytarabin oder EA) erwogen werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Nicht myeloablative Chemotherapie zur Konsolidierung sollte bevorzugt bei Pat. ≤ 75 Jahre mit guter Organfunktion, die nicht für die HD-ASCT geeignet sind, eingesetzt werden, sofern keine Kontraindikationen bestehen.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: Konsens (93 %)

Empfehlung Neu / 2026

Die nicht myeloablative Konsolidierungstherapie mit EA ist mit relevanter hämatologischer Toxizität assoziiert und sollte bei fragiler Patientenpopulation nur mit strenger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat., die aufgrund von Alter oder Komorbiditäten nicht für eine HD-ASCT geeignet sind, kann als Alternative zur nicht myeloablativen Konsolidierungstherapie eine niedrig dosierte GHB (23,4 Gy, 1,8 Gy 5 × woe) erwogen werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: Konsens (87 %)

8.1.5 Strahlentherapie

Eine Ganzhirnbestrahlung (GHB) ist eine wirksame Therapie bei PZNSL mit dosisabhängiger Neurotoxizität. Aktuell liegt nur eine randomisierte Phase-3-Studie zum Verzicht auf die GHB bei Vorliegen einer kompletten Remission (CR) nach HD-MTX-basierter Chemotherapie vor (Thiel et al., 2010, Lancet Oncol, PMID 20970380). In die Studie wurden 551 Pat. mit neu diagnostiziertem CNS-DLBCL an 75 Zentren in Deutschland eingeschlossen. Die Pat. wurden randomisiert entweder einer Methotrexat-basierten Induktionstherapie, gefolgt von GHB, oder einer Methotrexat-basierten Induktionstherapie, gefolgt von einer ansprechabhängigen Konsolidierungs-Chemotherapie (d. h., Pat. mit weniger als einer CR nach Induktion erhielten hoch dosiertes Cytarabin und Pat. in CR erhielten keine weitere Therapie), zugewiesen. Mit einer medianen Nachbeobachtung von etwa 50 Monaten in der Intention-to-Treat-(ITT-)Population war das mediane PFS im GHB-Arm länger (HR 0,79, 95 % CI 0,63–0,99), aber das mediane OS war zwischen den Gruppen ähnlich (32 vs. 37 Monate, HR 1,01, 95 % CI 0,79–1,30). Die Ergebnisse waren in der ITT und per-protocol Population (318 Pat.) vergleichbar. Formal wurde der primäre Endpunkt der Studie, nämlich der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit des Verzichts auf GHB hinsichtlich des Gesamtüberlebens, nicht erreicht. Das Risiko einer klinisch definierten Neurotoxizität war unter den 80 auswertbaren Pat. im GHB-Arm etwa doppelt so hoch (49 % vs. 26 %).

In der IELSG32-Studie [127] wurde eine konsolidierende GHB mit einer Dosis von 36 Gy (1,8 Gy/d 5 × woe) plus – bei partieller Remission – 9 Gy in 1,8 Gy/d 5 × woe Tumorbett-Boost verwendet. In der PRECIS-Studie wurde eine konsolidierende GHB mit 40 Gy (2 Gy/d 5 × woe) mit den im Kapitel 8.1.3 beschriebenen Effekten und Toxizitäten im Vergleich zur Konsolidierung mit HD-ASCT eingesetzt [131].

Laufende Studien untersuchen, ob reduzierte GHB-Dosen (überwiegend Einzeldosis (ED) 1,8 bis Gesamtdosis (GD) 23,4 Gy) Vorteile in Bezug auf die Krankheitskontrolle bieten können, während das Risiko einer Neurotoxizität reduziert wird. Die bisher veröffentlichten Daten hierzu unterstützen diesen Ansatz [129,131,140]. Die Feasibility einer reduzierten GHB nach Induktions-Chemotherapie wurde zunächst in einer einarmigen Studie demonstriert, in der Pat. mit CR nach R-MPV-Induktion eine Konsolidierung mit reduzierter GHB (23,4 Gy, 1,8 Gy 5 × woe) und einem Zyklus Cytarabin erhielten; Pat., die weniger als eine CR erreichten, erhielten eine hoch dosierte GHB (45 Gy) und Cytarabin [129]. Bei den 31 Pat., die eine reduzierte GHB erhielten, betrug das 2-Jahres-PFS 77 % und das 3-Jahres-OS 87 % und die kognitiven Bewertungsscores blieben relativ stabil über die Zeit. Eine anschließende randomisierte Phase-2-Studie von R-MPV-A mit oder ohne reduzierte GHB (23,4 Gy) wurde von der NRG-Kooperationsgruppe durchgeführt und erreichte ihren primären Endpunkt mit signifikant verbessertem 2-Jahres-PFS im Arm mit niedrig dosierter GHB sowie frühen Hinweisen auf eine erhaltene Neurokognition nach dieser Therapie [130]. Die Daten zur langfristigen Neurotoxizität, basierend auf umfassenden neuropsychiatrischen Tests, und die OS-Daten sind vielversprechend, aber noch nicht komplett veröffentlicht [130].

Leider liegen keine vergleichenden randomisierten Studien zwischen dosisreduzierter GHB und autologer Stammzelltransplantation bzw. nicht myeloablativer Chemotherapie als Konsolidierung vor. In einer großen rezenten retrospektiven Analyse des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), die für Behandlungsdekade und MSKCC-RPA-Klasse stratifiziert war, wurden 385 Pat., die verschiedene

Konsolidierungstherapien erhalten hatten, hinsichtlich des Outcomes verglichen. Unter Pat. in RPA-Klasse 1 waren medianes PFS und OS nach Konsolidierung mit Stammzelltransplantation oder niedrig dosierter GHB (1,8 Gy bis 23,4 Gy) signifikant länger als nach non myeloablativer Chemotherapie (jeweils PFS und OS not reached vs. 2,5/13 Jahren). Auch bei RPA-Klasse 3 (Alter > 50 und KPS < 70) war ein signifikanter Unterschied zugunsten der Pat. mit niedrig dosierter GHB festzustellen (medianes PFS nach niedrig dosierter GHB 4,6 Jahre, medianes OS 10 Jahre, verglichen mit 1,7 Jahren bzw. 4,4 Jahren nach nicht myeloablativer Chemotherapie). Die Autorinnen/Autoren folgerten, dass die dosisreduzierte GHB insbesondere bei „frail patients“ als Alternative zur nicht myeloablativen Chemotherapie in Betracht gezogen werden sollte [141].

Im Gegensatz zu den bisher günstigen Toxizitätsdaten bei niedrig dosierter GHB ist gut belegt, dass der Einsatz von höher dosierter GHB (z. B. 45 Gy) zu einem fortschreitenden und irreversiblen neurotoxischen Syndrom führen kann [142,143]. Als evtl. Alternative wurde der Einsatz fokaler/stereotaktischer Bestrahlung im Rahmen einer konsolidierenden Therapie oder Rezidivsituation leider bisher nicht in prospektiven randomisierten Studien untersucht. In verschiedenen retrospektiven Untersuchungen in verschiedenen klinischen Szenarien insbesondere zur stereotaktischen Strahlentherapie (z. B. mit 5 × 5 Gy) wurde eine gute lokale Kontrolle bei günstigem Nebenwirkungsprofil erreicht, allerdings waren in älteren Arbeiten distante Rückfälle außerhalb des bestrahlten Areals häufig [144-152].

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat., die aufgrund von Alter oder Komorbiditäten nicht für eine HD-ASCT geeignet sind, kann als Alternative zur nicht myeloablativen Konsolidierungstherapie auch bei kompletter Remission eine niedrig dosierte GHB (23,4 Gy 5 × woe) erwogen werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: Konsens (87 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei inkompletter Remission des CNS-DLBCL ist die niedrig dosierte GHB (GD 23,4 Gy, 1,8 Gy 5 × woe) mit simultanem oder sequenziellem Boost auf residuelle Herde eine Alternative zur konventionellen GHB mit höheren Ganzhirndosierungen. Auch eine rein fokale/stereotaktische Bestrahlung v. a. von residuellen, singulären Herden kann zum Erreichen einer schnellen Remission erwogen werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

8.1.6 Pat., die nicht für die Konsolidierungstherapie infrage kommen

Eine wirksame und sichere Konsolidierungsstrategie für ältere Pat. sowie für solche mit eingeschränktem Allgemeinzustand oder erhöhtem Risiko für Neurotoxizität ist bislang nicht etabliert, sodass therapeutische Entscheidungen individuell getroffen werden müssen. Ob weniger intensive Maßnahmen im Vergleich zur reinen Beobachtung einen Vorteil bieten, ist unklar; zudem bleiben einige Pat. mit kompletter Remission auch ohne weitere Therapie über viele Monate rezidivfrei. Außerhalb einer klinischen Studie kann eine „Watch-and-Wait“-Strategie für viele dieser Pat. angemessen sein, insbesondere für diejenigen, die am Ende der Induktion in kompletter Remission sind. Für Pat., die auf hoch dosiertes Methotrexat ansprechen und es vertragen haben, kann hoch dosiertes Methotrexat monatlich bis zu einem Jahr fortgesetzt werden [153]. Der Stellenwert oraler Therapieoptionen, wie Temozolomid, Procarbazin oder Ibrutinib, ist unklar. Erhaltungstherapie mit Temozolomid, Procarbazin oder Ibrutinib wurde in mehreren einarmigen Studien untersucht und hat sich als machbar und verträglich bei ausgewählten Pat., einschließlich Erwachsenen ≥ 65 Jahre, erwiesen [154-157]. Es wurden jedoch bisher keine ausreichend leistungsstarken randomisierten Studien durchgeführt. In einer Phase-3-Studie der Japan Clinical Oncology Group (JCOG) wurden 122 Pat. randomisiert, um hoch dosierte Methotrexat-Induktions-Chemotherapie, gefolgt entweder von GHB oder GHB mit gleichzeitigem und adjuvantem Temozolomid, zu erhalten [158]. Zum Zeitpunkt einer geplanten Zwischenanalyse war das 2-Jahres-OS im Temozolomid-Erhaltungsarm nicht signifikant besser (71 gegenüber 87 %; HR 2,18, 95 % CI 0,95–4,98) und die Studie wurde frühzeitig beendet. Laufende Studien untersuchen neuartige Wirkstoffe wie immunmodulatorische Medikamente und Checkpoint-Inhibitoren als Erhaltungstherapie. Auch bei älteren/vulnerablen Pat. ist eine dosisreduzierte konsolidierende GHB (GD 23,4 Gy, 1,8 Gy 5 $\times$ woe) möglich.

Empfehlung Neu / 2026

Therapeutische Entscheidungen zur Konsolidierung bei älteren Pat. oder solchen mit eingeschränktem Allgemeinzustand sollen individualisiert erfolgen, da keine standardisierte, evidenzbasierte Strategie verfügbar ist.

Graduierung: Soll $\uparrow\uparrow$

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat., die hoch dosiertes Methotrexat gut vertragen haben, kann eine monatliche Weitergabe über bis zu 12 Monate in Erwägung gezogen werden.

Graduierung: Kann $\Leftrightarrow$

Konsensstärke: Konsens (93 %)

Empfehlung Neu / 2026

Eine Erhaltungstherapie mit Temozolomid, Procarbazin oder Ibrutinib kann bei ausgewählten Pat. außerhalb von Studien erwogen werden, insbesondere bei älteren oder vulnerablen Pat.

Graduierung: Kann $\Leftrightarrow$

Konsensstärke: stark (100 %)

8.1.7 Empfohlenes Vorgehen zur Behandlung jüngerer Pat. mit CNS-DLBCL

Ein pragmatischer Ansatz zur Therapie des primären ZNS-Lymphoms (CNS-DLBCL) bei jüngeren und fitten Pat. unter 70 Jahren sollte sich an den Empfehlungen der Abbildung 1 orientieren. Hierbei werden verschiedene Behandlungspfade je nach Eignung für hoch dosiertes Methotrexat (HD-MTX) und hoch dosierte Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HD-ASCT) unterschieden.

1. Pat., die sowohl für HD-MTX als auch für HD-ASCT geeignet sind

Drei etablierte Protokolle stehen zur Verfügung:

MATRix: Diese Kombination aus Rituximab, hoch dosiertem MTX, Cytarabin und Thiotepa, gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit Hochdosis-Chemotherapie (BCNU/TT) und autologer Stammzelltransplantation, zeigt besonders bei jüngeren, fitten Pat. eine hohe Wirksamkeit. Im Falle von CR ist eine Nachbeobachtung angezeigt. Im Falle von PR oder Stable Disease (SD) ist eine konsolidierende Strahlentherapie empfohlen, idealerweise als fokussierte Strahlentherapie und nicht als Ganzhirnbestrahlung zur Reduktion der Toxizität.

Bonn-Bochum: Dieses Protokoll nutzt eine Kombination aus Rituximab, MTX, Ifosfamid und Cytarabin (plus intraventrikuläre Chemotherapie mit MTX und Cytarabin), insgesamt 6–7 Zyklen. Nur bei nicht ausreichendem Ansprechen (PR/SD) oder bei Rezidiv wird eine Hochdosis-Chemotherapie (BCNU/TT) mit nachfolgender Stammzelltransplantation (z. B. nach Freiburger Protokoll III) durchgeführt. Im Falle einer unconfirmed CR (s. Kapitel 9) sollte eine Verlaufskontrolle erfolgen mit erneuter Evaluation.

Freiburg III: In diesem Schema werden Rituximab, hoch dosiertes MTX, Cytarabin und Thiotepa in einem induktiven Schema verwendet, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation. Im Falle von CR ist eine Nachbeobachtung angezeigt. Im Falle von PR oder SD ist eine konsolidierende Strahlentherapie empfohlen, idealerweise als fokussierte Strahlentherapie und nicht als Ganzhirnbestrahlung zur Reduktion der Toxizität.

2. Pat., die nur für HD-MTX geeignet sind (meist Pat. > 65–70 Jahre), jedoch nicht für HD-ASCT

Zwei Protokolle sind hier etabliert:

R-MP: Dieses Schema kombiniert Rituximab, Methotrexat und Procarbazin in drei Zyklen. Wenn eine CR erreicht wird, erfolgt eine Erhaltungstherapie mit Procarbazin [155]. Im Falle von PR oder SD kann eine konsolidierende Strahlentherapie durchgeführt werden.

Bonn-Bochum: Eine modifizierte Version des Bonn-Bochumer Protokolls, in der auf die Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation im Falle von PR oder SD verzichtet wird, ist eine sinnvolle Option [159]. In ausgewählten Fällen kann bei unzureichendem Ansprechen (PR oder SD) eine konsolidierende Ganzhirnbestrahlung erwogen werden, wenngleich diese in späteren Versionen des Protokolls nicht mehr regelhaft vorgesehen ist. Im Falle einer CR ist eine reine Nachbeobachtung indiziert.

3. Pat., die weder für HD-MTX noch für HD-ASCT geeignet sind

Für diese Patientengruppe wird eine weniger intensive, aber potenziell wirksame Therapie mit Rituximab und oralen Alkylanzien empfohlen. Alternativ kann eine Ganzhirnbestrahlung (GHB) in Betracht gezogen werden. Alternative Therapieoptionen sind Ibrutinib, Lenalidomid oder Pomalidomid. Die Therapie sollte stets individuell auf den/die Pat. zugeschnitten werden, wobei der Allgemeinzustand und die Organfunktionen im Vordergrund stehen.

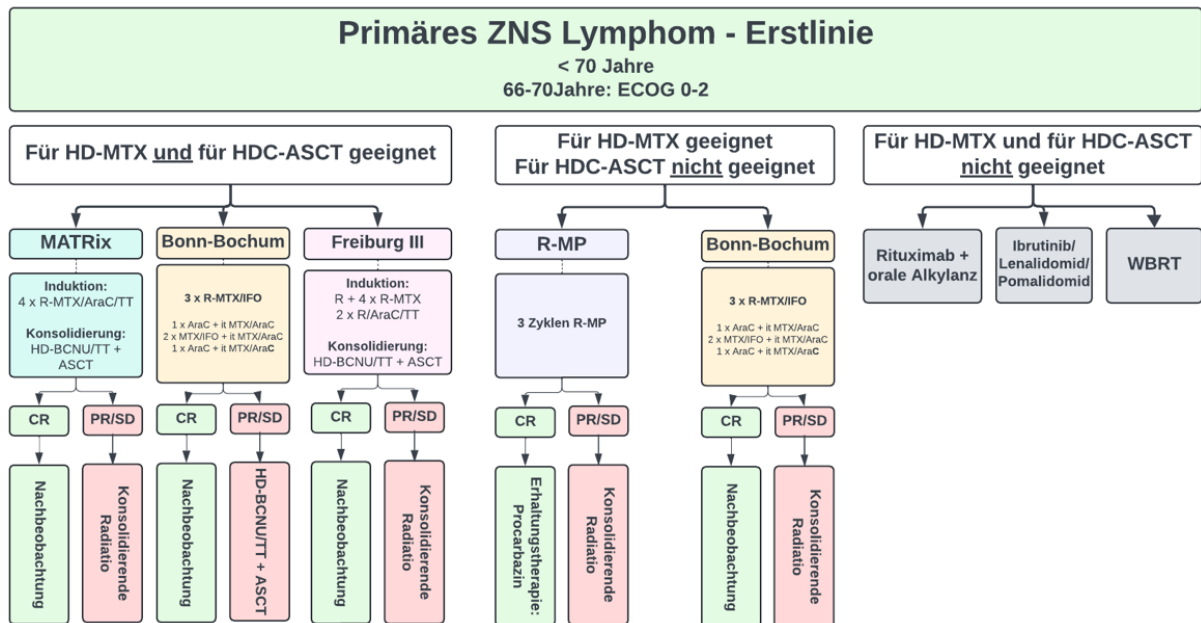


Abbildung 1: Empfohlenes Vorgehen zur Erstlinientherapie des CNS-DLBCL bei jüngeren Pat.

Empfehlung Neu / 2026

Bei jüngeren Pat. in gutem Allgemeinzustand < 70 Jahre, die für HD-MTX und HD-ASCT geeignet sind, soll ein etabliertes Induktions- und Konsolidierungsprotokoll wie MATRix, Freiburg III oder Bonn-Bochum eingesetzt werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Nach kompletter Remission (CR) nach MATRix-/Freiburg-III-Induktion mit nachfolgender HD-ASCT oder Bonn-Bochum-Protokoll ist eine Nachbeobachtung ohne weitere Therapie angemessen.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei partiellem Ansprechen (PR) oder stabiler Erkrankung (SD) nach Induktionstherapie und anschließender medikamentöser Konsolidierung kann eine fokale Strahlentherapie als konsolidierende Radiatio erwogen werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: Konsens (85 %)

Empfehlung Neu / 2026

Eine Ganzhirnbestrahlung soll bei Pat. mit CR nach intensiver Induktion und HD-ASCT vermieden werden, um das Risiko neurokognitiver Spätfolgen zu minimieren.

Graduierung: Soll nicht ↓↓

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat., die für HD-MTX geeignet sind, aber nicht für HD-ASCT, kann ein modifiziertes Bonn-Bochum-Protokoll oder das R-MP-Schema eingesetzt werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei kompletter Remission unter R-MP oder modifiziertem Bonn-Bochum-Protokoll ist eine Nachbeobachtung ohne weitere Therapie gerechtfertigt.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Alternativ kann bei CR nach R-MP bzw. sollte nach PR oder SD nach Induktion ohne ASCT-Eignung eine konsolidierende Strahlentherapie erwogen werden.

Graduierung: Kann ⇔/ Sollte ↑

Konsensstärke: Konsens (93 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat., die weder für HD-MTX noch für HD-ASCT geeignet sind, kann eine Therapie mit Rituximab und oralen Alkylanzien (z. B. Procarbazin, Temozolomid) durchgeführt werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Neue Substanzen wie Ibrutinib, Lenalidomid oder Pomalidomid können in ausgewählten Fällen als individuelle Therapieoptionen erwogen werden, insbesondere bei Nicht-Eignung für etablierte Protokolle.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

8.2 Therapie bei älteren Pat.

Retrospektive und prospektive Studien zeigen, dass auch Pat. ≥ 65 Jahre eine HD-MTX-Therapie in Kombination mit geeigneter Konsolidierungstherapie sicher und wirksam erhalten können – vorausgesetzt, sie sind klinisch fit und weisen eine ausreichende Nierenfunktion sowie einen guten Allgemeinzustand auf [160-162]. Das kalendarische Alter allein stellt keine ausreichende Grundlage für eine Kontraindikation dar. Der wesentliche Unterschied bei älteren Pat. liegt weniger in der initialen Remissionsrate als vielmehr in der Dauer kompletter Remissionen, weshalb der Konsolidierungstherapie eine besondere Bedeutung zukommt [163]. In der MARTA-Studie, einer multizentrischen Phase-2-Studie mit 51 Pat. im Alter von 65 bis 80 Jahren (median 71 Jahre), wurde eine Induktionstherapie mit Rituximab, HD-MTX und HD-AraC, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Busulfan/Thiotepa und autologer Stammzelltransplantation, untersucht. Nach 39 Monaten medianer Nachbeobachtung betrugen das 1-Jahres-PFS 58,8 % und das 1-Jahres-OS 62,7 %. Bei denjenigen, die die Konsolidierung erhielten, lagen die Werte bei 77,8 % (PFS) bzw. 80,6 % (OS) – vergleichbar mit jüngeren Kohorten [164].

Auch sehr alte Pat. (≥ 80 Jahre) können bei gutem Allgemeinzustand sicher mit einer HD-MTX-basierten Therapie behandelt werden [165]. Die meisten klinisch fitten älteren Erwachsenen sind geeignete Kandidatinnen/Kandidaten für ein HD-MTX-basiertes Kombinationsregime, oft mit einem oralen Alkylans (z. B. Bonn-Bochum, MARTA, R-MP, MTR oder R-MPV). In einer französischen randomisierten Phase-2-Studie mit 98 Pat. ≥ 60 Jahre (median 72 Jahre) wurden MPV-A und Methotrexat plus Temozolomid hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit verglichen. Beide Regime waren mit moderater Toxizität assoziiert, ohne signifikante Unterschiede im progressionsfreien oder Gesamtüberleben [166]. Eine individualisierte Metaanalyse mit 783 älteren Pat. (≥ 60 Jahre) mit CNS-DLBCL bestätigte, dass ein HD-MTX- und Alkylans-basiertes Vorgehen hinsichtlich des Gesamtüberlebens mit aggressiveren Kombinationstherapien vergleichbar ist (HR 1,39, 95 % CI 0,9–2,15) [160]. Konsolidierungstherapien mit hoch dosiertem Cytarabin oder vergleichbaren intensiven Schemata sind aufgrund eines erhöhten Risikos für therapieassoziierte Morbidität und Mortalität bei älteren Pat. sorgfältig abzuwägen. Die Auswahl sollte individuell erfolgen.

Empfehlung Neu / 2026

Therapieentscheidungen bei älteren Pat. mit CNS-DLBCL sollen primär anhand des Allgemeinzustands und der Nierenfunktion und nicht allein aufgrund des chronologischen Alters getroffen werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. mit relevanten Komorbiditäten, die nicht auf das ZNS-Lymphom zurückzuführen sind, sollte die Indikation für intensive Konsolidierungsstrategien (z. B. HD-ASCT, hoch dosiertes Cytarabin) kritisch nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung geprüft werden.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Die Konsolidierung spielt bei älteren Pat. mit kompletter Remission nach Induktionstherapie eine zentrale Rolle und sollte individuell geplant werden.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Auch bei älteren/vulnerablen Pat. ist eine dosisreduzierte konsolidierende GHB (GD 23,4 Gy, 1,8 Gy 5 × woe) möglich.

Graduierung: Kann ↔

Konsensstärke: Konsens (93 %)

8.2.1 Empfohlenes Vorgehen zur Behandlung älterer Pat. mit CNS-DLBCL

1. Pat., die für HD-MTX und HD-ASCT geeignet sind

Für Pat., die sowohl für hoch dosiertes Methotrexat (HD-MTX) als auch für eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HD-ASCT) geeignet sind, stehen zwei Protokolle zur Verfügung:

MARTA-Protokoll:

Die Induktionstherapie besteht aus 4 Zyklen Rituximab, Methotrexat und Cytarabin (R-MTX/AraC).

Anschließend erfolgt eine Konsolidierungstherapie mit Hochdosis-Busulfan und Thiotepa, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT).

Bei Pat., die eine komplette Remission (CR) erreichen, folgt eine Nachbeobachtung. Bei Pat. mit partieller Remission oder stabiler Erkrankung (PR/SD) wird eine konsolidierende Radiotherapie durchgeführt.

Bonn-Bochum-Protokoll:

Die Therapie besteht aus drei zweiwöchigen Zyklen mit Rituximab, Methotrexat und Ifosfamid (R-MTX/IFO). Ab dem vierten Zyklus wird eine intraventrikuläre Therapie zusätzlich zur systemischen Chemotherapie durchgeführt, die aus zwei Zyklen systemischem Cytarabin und einem weiteren Zyklus systemischem R-MTX/IFO besteht (insgesamt sechs Chemotherapie-Zyklen).

Falls nach diesen Zyklen keine komplette Remission erreicht wird, wird individuell geprüft, ob eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HDT-ASCT) trotz des höheren Alters möglich ist. Eine konsolidierende HDT-ASCT ist jedoch nicht standardmäßig vorgesehen.

Bei Erreichen einer CR wird eine Nachbeobachtung durchgeführt.

2. Pat., die für HD-MTX geeignet, aber nicht für HD-ASCT geeignet sind

Für Pat., die zwar für HD-MTX, aber nicht für eine HD-ASCT geeignet sind, gibt es folgende Optionen:

R-MP-Protokoll:

Es werden 3 Zyklen Rituximab, Methotrexat und Procarbazin (R-MP) verabreicht.

Bei CR erfolgt eine Nachbeobachtung. Bei PR/SD wird eine konsolidierende Radiotherapie durchgeführt.

Bonn-Bochum-Protokoll:

Wie bereits beschrieben, besteht die Therapie aus drei zweiwöchigen Zyklen mit Rituximab, Methotrexat und Ifosfamid (R-MTX/IFO). Ab dem vierten Zyklus wird eine intraventrikuläre Therapie zusätzlich zur systemischen Chemotherapie durchgeführt, die aus zwei Zyklen systemischem Cytarabin und einem weiteren Zyklus systemischem R-MTX/IFO besteht.

Bei CR erfolgt eine Nachbeobachtung, während bei PR/SD eine konsolidierende Radiotherapie durchgeführt wird.

3. Pat., die weder für HD-MTX noch für HD-ASCT geeignet sind

Für Pat., die weder für HD-MTX noch für HD-ASCT infrage kommen, stehen folgende Therapieoptionen zur Verfügung:

Rituximab in Kombination mit oralen Alkylanzien.

Alternativ können Ibrutinib, Lenalidomid oder Pomalidomid eingesetzt werden.

Falls eine medikamentöse Tumorthherapie kontraindiziert ist, kann eine Ganzhirnbestrahlung (GHB) als weitere Option in Erwägung gezogen werden.

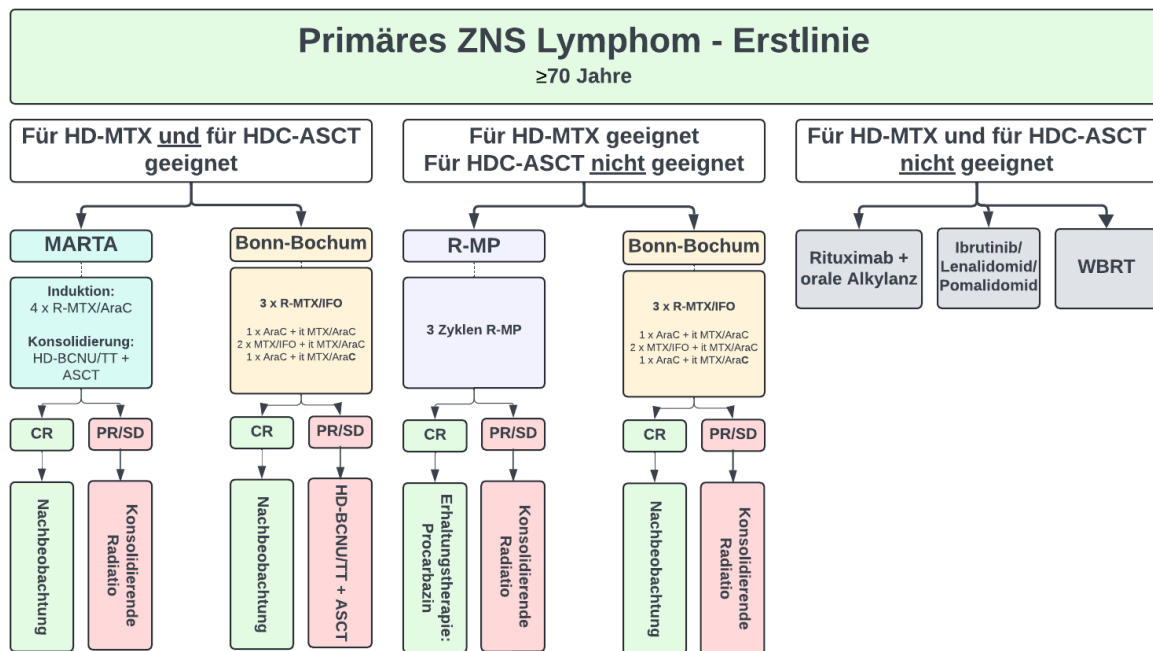


Abbildung 2: Empfohlenes Vorgehen zur Erstlinientherapie des CNS-DLBCL bei älteren Pat.

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat., die für hoch dosiertes Methotrexat (HD-MTX) und eine HD-ASCT geeignet sind, kann das MARTA-Protokoll (R-MTX/AraC-Induktion, gefolgt von Bu/TT-Konditionierung und ASCT) eingesetzt werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Nach kompletter Remission unter MARTA-Protokoll soll eine Nachbeobachtung erfolgen. Bei partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung kann eine konsolidierende Radiotherapie durchgeführt werden.

Graduierung: Soll ↑↑/Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat., die für HD-ASCT nicht geeignet sind, aber HD-MTX erhalten können, kann das R-MP-Protokoll (Rituximab, Methotrexat, Procarbazin) oder das Bonn-Bochumer Protokoll eingesetzt werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: Konsens (93 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei kompletter Remission unter R-MP soll eine Erhaltungstherapie mit Procarbazin erfolgen; bei partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung kann eine konsolidierende Radiotherapie durchgeführt werden.

Graduierung: Soll ↑↑/Kann ⇔

Konsensstärke: Konsens (80 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat., die weder für HD-MTX noch für HD-ASCT geeignet sind, kann eine Behandlung mit Rituximab in Kombination mit oralen Alkylanzien (z. B. Procarbazin, Temozolomid) erfolgen.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Bestätigt / Stand 2015

Bei Pat. mit relevanten Kontraindikationen gegen eine systemische Tumorthherapie kann eine Ganzhirnbestrahlung (GHB) erwogen werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

In ausgewählten Fällen können Ibrutinib, Lenalidomid oder Pomalidomid als individualisierte Therapieversuche eingesetzt werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

8.3 Pat. mit okulärer Beteiligung

PVRL-Therapie bei kombiniertem PVRL/CNS-DLBCL

Bei gleichzeitiger zerebraler und okulärer Lymphom-Manifestation soll eine HD-MTX-basierte systemische Chemotherapie analog dem CNS-DLBCL ohne okuläre Beteiligung durchgeführt werden. Zusätzlich sollte eine intravitreale Therapie durchgeführt werden. Grundlage für eine zusätzliche intravitreale Therapie oder eine okuläre Bestrahlung ist eine retrospektive Analyse von 221 Pat., die über eine Verlängerung des okulären progressionsfreien Intervalls berichtet, nicht jedoch über eine Verlängerung des Gesamtüberlebens [167,168]. Aktuell werden Rituximab sowie MTX als intravitreale Therapie bevorzugt eingesetzt [169-174]. Für intravitreales MTX gibt es längere Nachverfolgungsdaten, allerdings sind als gravierende Nebenwirkungen Makulopathien sowie eine korneale Toxizität zu beobachten [169,174,175]. Im Gegensatz hierzu sind die Nachverfolgungsdaten für intravitreales Rituximab kürzer [171-173]. Es ist hier einzig in einer Kasuistik eine Vaskulitis als

wesentliche bzw. visusreduzierende Nebenwirkung beschrieben worden [176]. Als weitere intravitreale Therapieoption ist von zwei Arbeitsgruppen Melphalan beschrieben worden [177,178].

Beurteilung Therapieerfolg/Monitoring bei kombiniertem PVRL/CNS-DLBCL

Das Monitoring des PVRL wird aktuell klinisch nach Therapie mit den o. g. Untersuchungsmethoden durchgeführt [88-90]. Einen weiteren Anhalt, ob ein Rezidiv vorliegt, könnte die Bestimmung der Ratio Interleukin 10/Interleukin 6 aus dem Vorderkammerwasser des Auges geben [92].

Therapie bei Versagen der Erstlinientherapie bei kombiniertem PVRL/CNS-DLBCL

Die Bestrahlung wird aufgrund der Nebenwirkungen, wie Strahlenretinopathie und -optikopathie, als Second-Line-Therapie eingesetzt [88,89]. Ist durch eine systemische oder intravitreale Chemotherapie keine Komplettremission zu erzielen, sollte eine Bestrahlung der Orbita durchgeführt werden, wobei das Zielvolumen Glaskörper, Retina und Uvea (im Prinzip den gesamten hinteren Augenabschnitt hinter der Linse) umfasst [179-181]. Eine retrospektive Untersuchung beschreibt Behandlungen von 11 Pat. mit einer Gesamtdosis von 36 Gy in konventioneller Fraktionierung mit 1,8 Gy pro Fraktion, bei der alle Pat. eine Katarakt, ein Pat. eine Strahlenretinopathie und ein Pat. eine Strahlenoptikopathie an beiden Augen mit irreversiblen Sehverlust entwickelt hat [179]. Sehr selten kann bei chronisch schmerzhaftem Befund eine Enukleation erforderlich sein.

PVRL-Therapie bei isoliertem PVRL

Bei einem isolierten okulären Befall soll zunächst eine intravitreale Therapie mit bevorzugt Rituximab oder alternativ MTX durchgeführt werden. Die systemische Therapie kann zusätzlich durchgeführt werden, um möglicherweise die Wahrscheinlichkeit für eine CNS-DLBCL-Entstehung im Verlauf zu reduzieren. In einer retrospektiven Studie mit 83 Pat. war dieses Vorgehen mit keiner Verschlechterung der Langzeitergebnisse im Vergleich zur sofortigen systemischen Behandlung verbunden [182]. Eine weitere retrospektive Studie mit 78 Pat. konnte ebenfalls keine verminderte CNS-DLBCL-Entwicklung bei einem systemischen Therapieansatz im Vergleich zur isolierten intravitrealen Behandlung des PVRL sehen [183]. Andere Studien sehen eine verlängerte Überlebensdauer [184,185]. Jedoch ist die Datenlage aktuell als noch schwach einzustufen.

Eine systemische Therapie soll bei fehlendem Ansprechen mit alleiniger intravitrealer Therapie durchgeführt werden. Gegebenenfalls kann zusätzlich die intravitreale Therapie parallel weiter durchgeführt werden. Daten aus einer kleinen prospektiven, unizentrischen Serie sprechen für eine sehr gute Wirksamkeit von Ifosfamid und Trofosfamid bei Pat. mit isoliertem okulärem Befall [186]. Erst bei weiter fehlendem Ansprechen soll hiernach (aufgrund der drohenden Erblindung als Nebenwirkung der Bestrahlungstherapie) eine okuläre Bestrahlung als weitere Therapieoption eingesetzt werden.

PVRL-Staging bei isoliertem PVRL

Eine neuroonkologische oder hämatoonkologische Vorstellung bzw. eine Vorstellung des Behandlungsfalls in einem adäquaten Tumorboard soll bei einem isolierten PVRL erfolgen.

Empfehlung Neu / 2026

Bei kombinierter zerebraler und okulärer Manifestation eines CNS-DLBCL soll eine HD-MTX-basierte systemische Chemotherapie analog zum isolierten CNS-DLBCL durchgeführt werden. Zusätzlich soll eine intravitreale Therapie mit Methotrexat und/oder Rituximab erfolgen.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: Konsens (93 %)

Empfehlung Neu / 2026

Wenn eine konsolidierende GHB erfolgt, kann nach interdisziplinärer Diskussion bzgl. Nutzen und Nebenwirkungen die Orbita mit in das Zielvolumen einbezogen werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei isoliertem PVRL soll primär eine intravitreale Therapie mit bevorzugt Rituximab oder alternativ Methotrexat erfolgen.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Therapieversagen der intravitrealen und systemischen Therapie kann eine Strahlentherapie der Orbita als Second-Line-Maßnahme erwogen werden, wobei dosisabhängige Nebenwirkungen (Augentrockenheit, Sehinderung) sorgfältig abzuwägen sind.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Therapieversagen der intravitrealen Therapie kann eine systemische Therapie erwogen werden. Bei bilateralen Befunden oder einseitigen flächigen Besiedlungen kann eine Systemtherapie in Erwägung gezogen werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

8.4 Rolle der intrathekalen Therapie

Intrathekales Methotrexat wurde aus den meisten Induktionsprotokollen für CNS-DLBCL entfernt, selbst bei Pat. mit Anzeichen einer Liquordissemination. Dies basiert hauptsächlich auf Studien, die zeigen, dass intravenöses Methotrexat, zumindest bei Dosen $> 3 \text{ g/m}^2$, konsistent relevante mikromolare Konzentrationen im Liquor erreicht [187-191]. Zusätzlich bringt das Einsetzen eines

Ommaya-Reservoirs für wiederholte Dosen des intrathekalen Medikaments das Risiko von Infektionen und anderen Komplikationen mit sich [120,125]. Die intrathekale Therapie ist fester Bestandteil des Bonn-Bochum-Protokolls. Über 50 % der Pat. unter 60 Jahren erreichten ein rezidivfreies Langzeitüberleben, mindestens 70 % der Pat., die mit der Therapie nach Bonn-Bochumer Protokoll begonnen haben, leben länger als 6 Jahre [123,192]. Besonders aussagekräftig für ein langfristiges Überleben ist die frühe Komplettremission nach zwei von sechs Zyklen [124]. Die intraventrikuläre Chemotherapie ist ein zentraler Bestandteil des Protokolls, da Pat. ohne diese Komponente eine deutlich kürzere progressionsfreie Zeit hatten [120,125]. Die ursprünglich beschriebenen hohen Raten von Reservoirinfektionen [120] spielen in der heutigen klinischen Praxis kaum noch eine Rolle [193].

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. mit CNS-DLBCL soll in der Regel keine intrathekale (intraventrikuläre) Methotrexat-Therapie im Rahmen der Induktion durchgeführt werden, da intravenös verabreichtes hoch dosiertes Methotrexat ($\geq 3 \text{ g/m}^2$) suffiziente Liquorspiegel erreicht.

Graduierung: Soll nicht $\Downarrow\Downarrow$

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Im Rahmen des Bonn-Bochum-Protokolls sollte die intraventrikuläre Chemotherapie durchgeführt werden, da sie Bestandteil des Gesamtprotokolls mit nachgewiesenem Langzeitüberleben ist.

Graduierung: Sollte $\Uparrow$

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Die Entscheidung zur intrathekalen (intraventrikulären) Therapie sollte sich am gewählten Gesamtprotokoll orientieren und individualisiert erfolgen.

Graduierung: Sollte $\Uparrow$

Konsensstärke: stark (100 %)

8.5 Therapie bei Immundefizienz

Die Pathogenese des CNS-DLBCL bei immundefizienten Pat., insbesondere bei HIV-Infizierten und Transplantationsempfängerinnen/-empfängern, ist stark mit der Reaktivierung des EBV verbunden, die zu chronischer B-Zell-Stimulation und zellulärer Transformation führen kann [194]. Bei HIV-Pat. mit CNS-DLBCL ist die Einleitung oder Optimierung der antiretroviralen Therapie (ART) eine zentrale Maßnahme zur Immunrekonstitution. Beobachtungsstudien zeigen, dass eine frühzeitige ART-Initiation nach CNS-DLBCL-Diagnose mit verbessertem Überleben assoziiert ist [195,196]. In einzelnen Fällen wurden dauerhafte Remissionen allein durch ART erreicht [197]. Die Standardbehandlung umfasst zusätzlich hoch dosiertes Methotrexat (HD-MTX), wobei Überlebensraten zwischen wenigen Monaten und fast 6 Jahren berichtet werden [198-200]. Die Wirksamkeit von Rituximab, antiviralen Mitteln gegen EBV und Immuncheckpoint-Inhibitoren ist bei dieser Patientengruppe nicht eindeutig belegt [201]. Die Ganzhirnbestrahlung zeigt bei HIV-assoziiertem CNS-DLBCL eine begrenzte

Wirksamkeit mit einem medianen Gesamtüberleben von nur etwa 3 Monaten und einem hohen Neurotoxizitätsrisiko, weshalb sie vermieden oder nur palliativ eingesetzt werden sollte [195,196,202]. Die Evidenz für spezifische Behandlungen des CNS-DLBCL bei Transplantationspat. ist aufgrund der Seltenheit begrenzt. Die Therapie orientiert sich an den Prinzipien der systemischen post-transplantären lymphoproliferativen Erkrankungen (PTLD). Die Reduktion der Immunsuppression ist eine wichtige Strategie, oft kombiniert mit HD-MTX-basierter Chemotherapie [203,204]. Rituximab-basierte Protokolle werden häufig eingesetzt, insbesondere bei Pat. mit eingeschränkter Nierenfunktion, die HD-MTX nicht erhalten können. Das Gesamtüberleben variiert zwischen wenigen Monaten und bis zu 4 Jahren. Neuere Daten deuten auf einen möglichen Nutzen von Temozolomid bei Pat. hin, die für HD-MTX ungeeignet sind [205]. Einzelfallberichte beschreiben auch Ansprechen auf neuere Wirkstoffe wie Ibrutinib [206].

Empfehlung Bestätigt / Stand 2015

Bei HIV-assoziiertem CNS-DLBCL soll eine antiretrovirale Therapie (ART) unmittelbar begonnen oder optimiert werden, um eine Immunrekonstitution zu erreichen.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei immundefizienten Pat. mit CNS-DLBCL (z. B. HIV oder nach Transplantation) sollte eine hoch dosierte Methotrexat-basierte Chemotherapie durchgeführt werden, wenn keine Kontraindikationen bestehen.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

9 Verlaufskontrollen und Nachsorge

Regelmäßige klinische Nachsorge und neuroradiologische Diagnostik sind bei allen Pat. mit CNS-DLBCL erforderlich, um einen Rückfall so früh wie möglich zu erkennen. Dies ist besonders wichtig, da Pat. mit rezidivierender Erkrankung fortschreitende neurologische Defizite entwickeln können, die schwer reversibel sind. Analog zu den Empfehlungen der International CNS-DLBCL Collaborative Group (IPCG) sollte nach Abschluss der Therapie für die ersten 2 Jahre mindestens alle drei Monate eine kontrastmittelverstärkte MRT des Schädels erfolgen, anschließend alle sechs Monate für drei Jahre und danach jährlich für fünf Jahre, insgesamt über einen Zeitraum von 10 Jahren [98] oder je nach klinischer Einschätzung auch auf unbestimmte Zeit [207]. Späte Rückfälle über 10 Jahre hinaus sind selten, aber dokumentiert [208]. Die kontrastmittelverstärkte MRT stellt die primäre Bildgebungsmodalität zur Verlaufskontrolle dar. Bei initial nachgewiesenem okulärem Befall und/oder positiver Liquorzytologie ist eine regelmäßige Reevaluation dieser Kompartimente erforderlich. Hingegen sind bei Pat. ohne initiale okuläre Manifestationen oder negativem Liquorbefund keine weiterführenden Untersuchungen indiziert, sofern kein klinischer Hinweis dafür besteht. In einer Studie mit 256 Pat. mit rezidivierendem CNS-DLBCL war der Rückfall bei 25 % der Pat. asymptomatisch

und wurde ausschließlich auf seriellen MRT-Aufnahmen entdeckt [209], was die Bedeutung der strukturierten Bildgebungsnachsorge unterstreicht.

Das Ansprechen auf die Therapie wird gemäß international konsentierten Kriterien wie folgt klassifiziert [210]:

Komplette Remission (CR)

Vollständige Rückbildung der kontrastmittelaufnehmenden Läsionen

Keine Glukokortikoid-Medikation

Ophthalmologisch unauffälliger Befund

Kein Nachweis maligner Zellen im Liquor

Komplette Remission, unbestätigt (CRu)

Keine eindeutige Kontrastmittelaufnahme oder nur minimale Residualveränderungen

Glukokortikoid-Einnahme erlaubt

Ophthalmologisch unauffällig oder minimale retinale Veränderungen

Kein zytologischer Nachweis maligner Zellen im Liquor

Partielle Remission (PR)

≥ 50 % Reduktion der kontrastmittelaufnehmenden Läsionen

Ophthalmologisch unauffällig oder minimale Residualveränderungen

Kein Liquornachweis maligner Zellen

Alternativ:

Komplette Rückbildung der Läsionen bei persistierendem okulärem oder Liquorbefund

Progressive Erkrankung (PD)

Zunahme der Läsionen um ≥ 25 % oder neue Läsionen

Neu auftretender oder rezidivierender okulärer Befall

Neuer oder persistierender Lymphom-Nachweis im Liquor

Die unbestätigte komplette Remission (CRu) beschreibt einen Zustand diagnostischer Unsicherheit trotz weitgehender Erfüllung der CR-Kriterien. Ursächlich sind meist minimale Residualanreicherungen in der MRT, die posttherapeutischen Veränderungen entsprechen können. Eine serielle Bildgebung ist entscheidend: Bei Stabilität oder Rückbildung der Veränderungen ohne Steroidtherapie ist eine Reklassifikation zur CR möglich. Persistiert hingegen eine Steroidmedikation, verbleibt der/die Pat. in der CRu-Kategorie, da Steroide sowohl okkulte Tumoraktivität supprimieren als auch Bildgebungsbefunde verschleiern können. Funktionelle Bildgebungsverfahren wie PET, MR-Perfusion oder MR-Spektroskopie können zur Differenzierung beitragen, die longitudinale MR-basierte Verlaufskontrolle bleibt jedoch der diagnostische Goldstandard [98].

Langzeitüberlebende von CNS-DLBCL können Jahre nach Therapieende eine neurokognitive Verschlechterung erfahren. Die IPCG empfiehlt daher, bei jedem Nachsorgetermin eine Erhebung der kognitiven Funktion und Lebensqualität durch strukturierte Anamnese und gezielte klinische Tests

durchzuführen [142]. Eine standardisierte neuropsychologische Diagnostik ist bei klinischem Verdacht sinnvoll, um eine gezielte Therapie einzuleiten und den Verlauf objektiv zu erfassen.

Empfehlung Bestätigt / Stand 2015

Zur Therapieevaluation soll primär die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Das Ansprechen auf die Therapie soll gemäß international konsentierten Kriterien (Barajas et al.) in CR, CRu, PR und PD klassifiziert werden, unter Einbezug von MRT, Liquorstatus und okulärem Befund.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Bestätigt / Stand 2015

Eine Reevaluation des okulären Befunds und des Liquors sollte nur bei initial positiver Manifestation oder bei klinischem Verdacht auf eine okuläre oder leptomeningeale Progression erfolgen.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Bestätigt / Stand 2015

Alle Pat. mit primärem CNS-DLBCL sollen einer strukturierten klinischen und neuroradiologischen Nachsorge unterzogen werden, um Rezidive frühzeitig zu erkennen.

Graduierung: Soll ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Nach Therapieende soll eine kontrastmittelverstärkte MRT des Schädels in folgenden Intervallen durchgeführt werden:

- Alle 3 Monate in den ersten 2 Jahren
- Alle 6 Monate in den folgenden 3 Jahren
- Anschließend jährlich bis Jahr 10

Darüber hinaus können die MRT-Abstände individuell festgelegt werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Die neurokognitive Funktion und Lebensqualität sollen bei jedem Nachsorgetermin systematisch evaluiert werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Hinweisen auf eine kognitive Verschlechterung kann eine standardisierte neuropsychologische Diagnostik erfolgen, um gezielte Rehabilitationsmaßnahmen einzuleiten und den Verlauf objektiv zu erfassen.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Beim PVRL (isoliert oder im Rahmen eines PZNSL) ist eine augenärztliche Nachsorge individuell mit der ophthalmologischen Fachabteilung abzustimmen oder durch diese einzuleiten.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

10 Rezidivtherapie

Etwa 25 % der Pat. mit CNS-DLBCL sprechen nicht auf die initiale hoch dosierte Methotrexat-basierte Therapie an und 50 % entwickeln ein Rezidiv. Die Prognose bei rezidiertem CNS-DLBCL ist schlecht und es gibt keine standardisierten Behandlungsrichtlinien oder Konsens aufgrund des Mangels an randomisierten Studien. Die Behandlungswahl ist individualisiert und basiert auf einer Vielzahl von Faktoren, einschließlich des Alters des/der Pat., des allgemeinen klinischen Funktionszustands, des neurologischen Status, der Begleiterkrankungen, der Lokalisation des Rezidivs, der vorherigen Behandlung und der Dauer des vorherigen Ansprechens. Zur Teilnahme an klinischen Studien sollte ermutigt werden.

Bei Verdacht auf ein Rezidiv eines CNS-DLBCL sollte eine erneute Biopsie erwogen werden. Der Hauptgrund ist die oft schwierige radiologische Unterscheidung zwischen einem echten Tumorzidiv und anderen Ursachen, insbesondere therapiebedingten Veränderungen wie einer Nekrose oder selteneren Infektionen. Eine histologische Sicherung bestätigt die Diagnose und ist entscheidend für die Wahl der richtigen Salvage-Therapie, da die Behandlungen (z. B. für Rezidiv vs. Nekrose) fundamental unterschiedlich sind. Zudem können veränderte Tumoreigenschaften (z. B. molekulare Marker) im Rezidiv für neue Therapieansätze oder die Teilnahme an klinischen Studien relevant sein. Die Entscheidung für oder gegen die Biopsie erfolgt jedoch individuell nach sorgfältiger Abwägung von diagnostischem Nutzen und operativem Risiko für den/die Pat.

Empfehlung Neu / 2026

Bei Verdacht auf ein Rezidiv, insbesondere bei bildmorphologischen Zweifeln an der Differenzialdiagnose, sollte niederschwellig eine Rebiopsie angeboten werden, um alternative Ätiologien auszuschließen.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

10.1 Pat. mit initialem Ansprechen auf Methotrexat und prolongierter Remissionsphase

Für Pat., die zuvor auf Methotrexat angesprochen haben und eine verlängerte Remissionsperiode hatten (z. B. 12 bis 24 Monate oder länger), sollte eine erneute Behandlung mit hoch dosiertem Methotrexat erfolgen, vorausgesetzt, sie sind weiterhin für eine solche Therapie geeignet. Bzgl. des MTX-Regimes besteht keine konkrete Vorgabe. Basierend auf retrospektiven Studien bei Pat. mit CNS-DLBCL beim ersten Rezidiv, ist die erneute Behandlung mit hoch dosiertem Methotrexat mit einer Ansprechrate von bis zu 80 bis 90 % und einem medianen Gesamtüberleben (OS) von 40 bis 60 Monaten verbunden [211-213]. Fitte Pat. mit ansprechender Erkrankung (CR oder PR), die bisher keine hoch dosierte Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HD-ASCT) durchlaufen haben, können für diesen konsolidierenden Ansatz in Betracht gezogen werden, basierend auf der Erfahrung bei Pat. mit neu diagnostiziertem CNS-DLBCL [135,136] und bei Pat. mit Methotrexat-refraktärer Erkrankung [214,215].

10.2 Pat. mit Methotrexat-refraktärer Erkrankung

10.2.1 Kandidatinnen/Kandidaten für hoch dosierte Chemotherapie

Ausgewählte fitte Pat. mit Methotrexat-refraktärer Erkrankung, die bisher keine Thiotepa-basierte HD-ASCT durchlaufen haben, können für diesen Ansatz beim ersten Rezidiv infrage kommen [214,215]. In einer prospektiven Phase-2-Studie einer französischen Kooperationsgruppe wurden 43 Pat. mit rezidivierendem/refraktärem CNS-DLBCL (medianes Alter 52 Jahre, Spanne 23 bis 65 Jahre) mit Induktionstherapie mit Etoposid und Cytarabin (EA), gefolgt von Konditionierung mit TBC und ASCT, behandelt [214]. In der gesamten Kohorte mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von drei Jahren betrugen das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) und OS 11,6 bzw. 18,3 Monate und es gab drei behandlungsbedingte Todesfälle während der Induktionstherapie. Unter den 27 Pat., die die ASCT abschlossen, betrugen das mediane PFS und OS 41 bzw. 59 Monate. Eine separate Studie einer deutschen Kooperationsgruppe schloss 39 Pat. ≤65 Jahre (median 57 Jahre) mit rezidivierendem/refraktärem CNS-DLBCL ein, bei denen eine hoch dosierte Methotrexat-basierte Therapie versagt hatte [215]. Die Induktion bestand aus zwei Gängen Rituximab, hoch dosiertem Cytarabin und Thiotepa mit Sammlung von Stammzellen dazwischen. 32 Pat. schlossen die ASCT ab und es gab vier behandlungsbedingte Todesfälle. Mit einer medianen Nachbeobachtung von 45 Monaten in der gesamten Kohorte betrug das mediane PFS 12,4 Monate und das mediane OS war noch nicht erreicht (2-Jahres-OS 56,4 %).

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. mit einem Rezidiv nach prolongierter Remission (> 12 Monate) und initialem Therapieansprechen auf Methotrexat soll erneut eine hoch dosierte Methotrexat-basierte Therapie durchgeführt werden, sofern keine Kontraindikationen bestehen.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Pat. in gutem Allgemeinzustand mit objektiv nachgewiesener Remission (CR oder PR) nach Methotrexat-Rechallenge, die bisher keine HD-ASCT erhalten haben, sollten einer konsolidierenden HD-ASCT zugeführt werden.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Methotrexat-refraktärer Erkrankung können Pat. in gutem Allgemeinzustand ohne vorherige HD-ASCT eine Induktionstherapie (z. B. EA oder AraC/Thiotepa) mit anschließender Thiotepa-basierter HD-ASCT erhalten, sofern keine Kontraindikationen bestehen.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

10.2.2 Pat., die keine Kandidatinnen/Kandidaten für hoch dosierte Chemotherapie sind

Für alle anderen Pat. mit rezidivierendem/refraktärem CNS-DLBCL sind die Behandlungsoptionen begrenzt und dauerhafte Ansprechraten sind schwer zu erreichen. Verfügbare Optionen umfassen Mono- oder Kombinationstherapien mit einer Vielzahl von systemischen Therapien, Strahlentherapie und klinische Studien mit neuartigen Wirkstoffen.

10.2.3 Weitere systemische Therapien

- Chemotherapie – Prospektive Studien von Chemotherapeutika wie Pemetrexed, Topotecan, Rituximab und Temozolomid haben relativ gute Ansprechraten, aber schlechte PFS ergeben, die von zwei bis sechs Monaten reichen [132,216-220].
- Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitoren – Ibrutinib und Tirabrutinib sind zwei BTK-Inhibitoren, die in Phase-1- und Phase-2-Studien als Monotherapie bei rezidiviertem/refraktärem CNS-DLBCL mit dramatischen Ansprechraten, aber schlechter Dauerhaftigkeit untersucht wurden. In einer Phase-1-Dosis-Eskalationsstudie (Dosen von 560 und 840 mg) bei Pat. mit rezidivierendem/refraktärem CNS-DLBCL oder sekundärem ZNS-Lymphom betrug die objektive Ansprechrate (OR) 75 %, aber das mediane PFS betrug nur 4,6 Monate [47]. In einer multizentrischen französischen Phase-2-Studie wurden 52 Pat. mit CNS-DLBCL (einschließlich primären vitreoretinalen Lymphoms (PVRL))

mit Ibrutinib in einer Dosis von 560 mg täglich behandelt [221]. Die OR-Rate nach zwei Monaten betrug 52 % und das mediane PFS in der gesamten Kohorte 4,8 Monate; bei Ausschluss von Pat. mit PVRL betrug das mediane PFS nur zwei Monate. Tirabrutinib ist ein selektiver, irreversibler BTK-Inhibitor der 2. Generation, der in einer Phase-1/2-Studie in Japan mit einer OR-Rate von 63,4 % und einem medianen PFS von 2,9 Monaten untersucht wurde [222]. Tirabrutinib erhielt im März 2020 die Zulassung für die Behandlung von rezidiviertem/refraktärem CNS-DLBCL in Japan [223]. Eine Phase-2-Studie läuft derzeit in den USA, die Ergebnisse stehen noch aus. Ibrutinib wurde in Kombination mit Chemotherapie in Phase-1-Studien untersucht. In einer Phase-1-Studie von Ibrutinib in Kombination mit Temozolomid, Etoposid, liposomalem Doxorubicin, Dexamethason, Rituximab (TEDDI-R) und intrathekalem Cytarabin bei Pat. mit neu diagnostiziertem (n = 5) und rezidivierendem/refraktärem (n = 13) CNS-DLBCL betrug die OR-Rate 93 % (meist vollständiges Ansprechen (CR)) und das mediane PFS 15,5 Monate bei 14 bewertbaren Pat. [224]. In einer anderen Phase-1-Studie von Ibrutinib mit Rituximab und hoch dosiertem Methotrexat bei rezidivierendem/refraktärem CNS-DLBCL oder sekundärem ZNS-Lymphom betrug die OR-Rate 80 % mit einem medianen PFS von 9,2 Monaten [211]. In einer aktuellen monozentrischen Phase-2-Studie bei neu diagnostiziertem PCNSL war die Zugabe von Ibrutinib zu R-MPV (R-MPV/i) mit einer CR/CRu-Rate von 97 % sowie einer 2-Jahres-PFS von 84,2 % (medianes Follow-up 25,1 Monate) bei zugleich fehlenden Aspergillus- oder Pneumocystis-Infektionen assoziiert [225]. Zu beachten ist, dass es ein Risiko für Aspergillose mit Ibrutinib gibt, obwohl die Gesamtinzidenz in den meisten Studien < 5 % war. Es muss darauf geachtet werden, die Glukokortikoiddosen während der Anwendung von Ibrutinib oder anderen BTK-Inhibitoren so gering wie möglich zu halten. Es ist unklar, ob es einen zusätzlichen Nutzen hat, gleichzeitig Antimykotika zu verwenden, da die Inzidenz gering ist und es Bedenken hinsichtlich Arzneimittelwechselwirkungen gibt.

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem CNS-DLBCL, die nicht für eine hoch dosierte Chemotherapie geeignet sind, kann eine systemische Therapie mit konventionellen Zytostatika (z. B. Temozolomid, Pemetrexed, Topotecan) erwogen werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

BTK-Inhibitoren wie Ibrutinib oder Tirabrutinib können als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie bei rezidiviertem/refraktärem CNS-DLBCL in Erwägung gezogen werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Einsatz von BTK-Inhibitoren soll das Risiko für invasive Pilzinfektionen berücksichtigt und die Gabe von Glukokortikoiden auf das notwendige Minimum beschränkt werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

10.2.4 Immunmodulatorische Substanzen

Lenalidomid wurde in Kombination mit Rituximab in Phase-1- und Phase-2-Studien bei rezidiviertem/refraktärem CNS-DLBCL untersucht, wobei eine OR-Rate von 64 bis 67 % und ein medianes PFS von sechs bis acht Monaten erzielt wurden [226,227]. Lenalidomid-Erhaltungstherapie wurde auch in der Rezidiv-Situation als PFS-verlängernd festgestellt [227]. Ein Wirkstoff der 3. Generation, Pomalidomid, wurde in Kombination mit Dexamethason in einer Phase-1-Dosis-Eskalationsstudie bei 29 Pat. untersucht, mit einer OR-Rate von 48 % und einem medianen PFS von 5,3 Monaten [228].

10.2.5 CAR-T-Zelltherapie

Chimeric-Antigen-Receptor-T-(CAR-T)-Zelltherapien, die auf CD19 abzielen, sind beim CNS-DLBCL von Interesse und werden in klinischen Studien untersucht; es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um ihre Rolle zu definieren. Eine Phase-1/2-Studie von Tisagenlecleucel bei 12 Pat. mit rezidivierendem CNS-DLBCL zeigte, dass die Therapie grundsätzlich sicher ist, wobei bei nur einem Pat. ein Grad-3-Neurotoxizitätssyndrom durch Immun-Effektorzellen (ICANS) auftrat und es keine behandlungsbedingten Todesfälle gab [229]. Die OR-Rate betrug 58 %, obwohl alle Pat. eine vorherige „Brückentherapie“ erhalten hatten. Eine aktuelle retrospektive Analyse des französischen LOC-Netzwerks an 27 Pat. mit rezidiviertem CNS-DLBCL zeigte nach CAR-T-Zelltherapie eine komplette Remissionsrate von 64 % mit einem medianen Gesamtüberleben von 21,2 Monaten [230]. Eine weitere laufende Studie untersucht Axicabtagen-Ciloleucel bei Pat. mit rezidivierendem/refraktärem CNS-DLBCL (NCT04608487).

10.2.6 Immuntherapie

Einige Fallberichte zeigen vielversprechende Ergebnisse für Immuncheckpoint-Inhibitoren, insbesondere Nivolumab, mit hohen Remissionsraten, darunter komplette Remissionen bei drei von vier Pat. und eine PR bei einem Pat. [231]. Zudem zeigten mit Checkpoint-Inhibitoren behandelte Pat. langanhaltende Therapieerfolge mit einer Progressionsfreiheit von bis zu 17 Monaten [231]. Derzeit werden Immuncheckpoint-Inhibitoren als Erhaltungstherapie nach einer HD-MTX-basierten Induktionstherapie sowie als Teil von Kombinationstherapien im Rezidiv untersucht. Vielversprechende Ansätze sind die Kombination von Acalabrutinib und Durvalumab sowie die Kombination aus Ibrutinib, Pembrolizumab und Rituximab [231].

Empfehlung Neu / 2026

Im Rezidiv kann eine Therapie mit Lenalidomid, insbesondere in Kombination mit Rituximab, erwogen werden; auch eine Lenalidomid-Erhaltung nach dokumentiertem Ansprechen kann in Betracht gezogen werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei rezidiviertem oder refraktärem CNS-DLBCL kann bei geeigneten Pat. eine CD19-direktionierte CAR-T-Zelltherapie eingesetzt werden.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

10.2.7 Strahlentherapie

Als alleinige Behandlung ist eine Strahlentherapie im Rezidiv des CNS-DLBCL eine palliative Maßnahme. Wenn keine geeigneten systemischen Optionen bestehen, ist die Ganzhirnbestrahlung (GHB) eine mögliche Rezidiv-Option, obwohl sie zu einer weiteren Verschlechterung der neurokognitiven Defizite führen kann. In retrospektiven Studien war eine alleinige GHB mit einem radiologischen Ansprechen bei 74 bis 79 % der Pat. mit rezidivierendem/refraktärem CNS-DLBCL und einem medianen OS von 10 bis 16 Monaten verbunden [232,233]. In einer retrospektiven, multizentrischen, vergleichenden Analyse sind niedrig dosierte GHB-Konzepte (z. B. 30 Gy (2,0 Gy 5 × woe) oder 23,4 Gy (1,8 Gy 5 × woe) mit simultanem oder sequenziellem Boost auf KM-anreichernde Tumore) hoch dosierten GHB mit einer Enddosis von 45 Gy (1,8 Gy 5 × woe) hinsichtlich des Gesamtüberlebens nach Durchführung der Strahlentherapie nicht unterlegen [234]. In einer kürzlich veröffentlichten Fallserie von 12 Pat. wurde nach Einsatz von überwiegend niedrig dosierter GHB (mediane Ganzhirndosis 22 Gy, 2 Gy 5 × woe) als Bridging zur CAR-T-Zelltherapie bei überwiegend sekundären ZNS-Lymphomen eine Remissionsrate von 75 % etwa 2 Wochen nach Ende der Bestrahlung erreicht (8 CR, 1 PR, 1 PD), die ZNS-Rezidivrate betrug 25 % innerhalb eines Jahres bei guter Verträglichkeit der Therapie [235].

Zum Einsatz fokaler/stereotaktischer Bestrahlung gibt es retrospektive Fallserien, die hohe lokale Remissionsraten beschreiben [144-152].

Empfehlung Bestätigt / Stand 2015

Eine alleinige GHB ist bei Rezidiv eines CNS-DLBCL als palliative Maßnahme wirksam.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Unter Toxizitätsaspekten sind auch im Rezidiv niedrig dosierte GHB mit Boost eine mögliche Strategie.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: Konsens (93 %)

Empfehlung Neu / 2026

Eine fokale Strahlentherapie (konventionell oder stereotaktisch, z. B. 5 × 5 Gy) kann bei Pat. mit einzelnen CNS-DLBCL-Läsionen in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn parallel eine Systemtherapie geplant ist oder eine Bridging-Therapie z. B. zur CAR-T-Zelltherapie erforderlich ist.

Graduierung: Kann ⇔

Konsensstärke: stark (100 %)

11 Rehabilitation

Bei Pat. mit CNS-DLBCL ist von einem ausgeprägten Rehabilitationspotenzial auszugehen. Eine frühzeitige, kontinuierlich fortgeführte Mobilisation und neurophysiologische Therapie ist obligat und sollte engmaschig initiiert werden. Neurologische Defizite können sich bereits kurz nach Therapiebeginn signifikant zurückbilden. Vor diesem Hintergrund sind ein individualisiertes physio- und ergotherapeutisches Gesamtkonzept sowie eine anschließende stationäre neurologische Rehabilitation nach Abschluss der Primärtherapie ausdrücklich indiziert.

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. mit CNS-DLBCL soll aufgrund des hohen Rehabilitationspotenzials frühzeitig eine mobilisierende, neurophysiologisch fundierte Therapie initiiert und nach Abschluss der Primärtherapie durch eine stationäre neurologische Rehabilitation fortgeführt werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei Pat. mit isoliertem PVRL soll, insbesondere bei deutlichem Sehverlust oder ausgeprägter okulärer Symptomatik, eine stationäre Rehabilitation in spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

12 Prognose

Das primäre ZNS-Lymphom (CNS-DLBCL) zeigt eine bemerkenswert gute Ansprechrate auf Chemotherapie, sodass ausgewählte Pat. ein langfristiges Überleben von mehr als einem Jahrzehnt erreichen können [236]. Bei jüngeren Pat., die mit hoch dosierten Methotrexat-(MTX-)basierten Therapieprotokollen behandelt werden, liegt die Fünf-Jahres-Überlebensrate bei beeindruckenden über 70 %. Eine Tumorregression wird bei 70 bis 80 % der Pat. beobachtet, die eine hoch dosierte, MTX-basierte Induktionstherapie erhalten. Basierend auf Erkenntnissen aus zwei nationalen Datenbanken – dem Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) und dem Central Brain Tumor Registry der Vereinigten Staaten (CBTRUS) –, verdoppelte sich das mediane Gesamtüberleben von 12 Monaten in den 1970er-Jahren auf 26 Monate in den 2010er-Jahren [237]. Dennoch bleibt das

mediane Gesamtüberleben bei älteren Pat. trotz optimierter Behandlungen auf lediglich sieben Monate beschränkt. Die Prognose bei rezidivierenden oder refraktären Erkrankungen ist noch ungünstiger, mit einem medianen Gesamtüberleben von nur zwei Monaten ohne Behandlung und sieben Monaten mit Behandlung [56,237].

Empfehlung Neu / 2026

Pat. mit primärem CNS-DLBCL sollen über die grundsätzlich gute Ansprechrate auf hoch dosierte Methotrexat-basierte Chemotherapie aufgeklärt werden, insbesondere jüngere Pat. in gutem Allgemeinzustand. Dabei soll auch thematisiert werden, dass unter dieser Therapie Langzeitremissionen bei mehr als 50 % der Pat. erreicht werden können.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Die Prognose-Einschätzung bei älteren Pat. mit CNS-DLBCL soll individualisiert erfolgen, da das mediane Gesamtüberleben trotz Therapie deutlich eingeschränkt bleibt.

Graduierung: Soll ↑↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Empfehlung Neu / 2026

Bei rezidivierter oder refraktärer Erkrankung sollte frühzeitig auf die limitierte Prognose hingewiesen werden, um eine informierte, patientenzentrierte Zielsetzung der Therapie sowie eine proaktive Einbeziehung palliativer Behandlungsoptionen zu ermöglichen.

Graduierung: Sollte ↑

Konsensstärke: stark (100 %)

Literatur

1. Deckert et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS. In: WHO Classification of Tumours: Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. p. 351-355.
2. Coupland et al. Primary large B-cell lymphoma of immune-privileged sites. In: WHO Classification of Tumours: Haematolymphoid tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024. p. 509-516.
3. Hochberg et al. J Neurooncol. 1991. [PMID: 1895164](#)
4. Hochberg et al. J Neurosurg. 1988. [PMID: 3286832](#)
5. Hochberg et al., Nat Clin Pract Neurol. [PMID: 17205072](#)
6. Ferreri AJM et al. Nat Rev Dis Primers 9:29. 2024. [DOI: 10.1038/s41572-023-00439-0](#)
7. Coupland et al. J Pathol. 2024. [PMID: 38180354](#)
8. Dandachi et al. [PMID: 30888569](#)
9. Ostrom et al. 2023. [PMID: 37793125](#)
10. Mahale et al. 2020. [PMID: 31625136](#)
11. Bashir et al. 1990. [PMID: 2170968](#)
12. Bashir et al. 1993. [PMID: 8232956](#)
13. Bashir et al. [PMID: 7807183](#)
14. Hochberg et al. 1983. [PMID: 6310394](#)
15. Issa S, Hoang-Xuan K, Deckert M. Immunodeficiency-associated primary CNS diffuse large B-cell lymphoma. In: Batchelor T, Klein JP, Ferreri AJM, DeAngelis LM, editors. Oxford Textbook of Neurohematology. Oxford: Oxford University Press; 2024. p. 17-25.
16. Ponzoni M et al. [PMID: 17555470](#)
17. Brunn A et al. [PMID: 23949943](#)
18. Montesinos-Rongen M et al. [PMID: 15920162](#)
19. Brunn et al. [PMID: 24061549](#)
20. Montesinos-Rongen et al. [PMID: 34944954](#)
21. Montesinos-Rongen M et al. 2011,, Montesinos-Rongen M et al. 2012, [PMID: 23138649](#). [PMID: 22020631](#)
22. Courts C et al. 2008 [PMID: 18596541](#), Gonzalez-Aguilar A et al. 2012,, Chapuy B et al. 2016, [PMID: 26773040](#). [PMID: 22837180](#)
23. Montesinos-Rongen M et al. 2011, [PMID: 22020631](#). Montesinos-Rongen M et al. 2012. [PMID: 23138649](#)

24. Thompsett AR et al. 1999, PMID: 10477699, Montesinos-Rongen M et al. 1999,, Montesinos-Rongen M et al. 2002, PMID: 12387458,, Montesinos-Rongen M et al. 2003, PMID: 14655758,, Schwindt H et al. 2006, PMID: 19494841. PMID: 10595937
25. Thompsett AR et al. 1999, PMID: 10477699, Montesinos-Rongen M et al. 1999, PMID: 10595937, Montesinos-Rongen M et al. 2002,, , Montesinos-Rongen M et al. 2003, PMID: 14655758,, Schwindt H et al. 2006, PMID: 19494841. PMID: 12387458
26. Montesinos-Rongen et al. PMID: 14565758
27. Schwindt et al. PMID: 16896311
28. Cady FM et al. 2008. PMID: 18645192
29. Thompsett AR et al. 1999,, Montesinos-Rongen M et al. 1999, PMID: 10595937, Montesinos-Rongen M et al. 2002, PMID: 12387458,, Montesinos-Rongen M et al. 2003, PMID: 14655758,, Schwindt H et al. 2006, PMID: 19494841. PMID: 10477699
30. Montesinos-Rongen et al. PMID: 14592832
31. Vater I et al. PMID: 25189415
32. Booman M et al. 2008. PMID: 18729069
33. Thompsett AR et al. 1999, PMID: 10477699, Montesinos-Rongen M et al. 1999, PMID: 10595937, Montesinos-Rongen M et al. 2002, PMID: 12387458, Montesinos-Rongen M et al. 2003, PMID: 14655758. Schwindt H et al. 2006. PMID: 19494841
34. Cobbers JM et al. 1998. PMID: 9546285
35. Nayyar et al. PMID: 30723112
36. Courts et al. PMID: 17356384
37. Kaulen LD et al. 2023. PMID: 33481259
38. Courts C et al. 2008, Gonzalez-Aguilar A et al. 2012, PMID: 22837180, Chapuy B et al. 2016, PMID: 26773040. PMID: 18596541
39. Montesinos-Rongen et al. PMID: 17989719
40. Montesinos-Rongen et al. PMID: 32193251
41. Brunn et al. PMID: 17641901
42. Riemersma et al. PMID: 11071656
43. Jordanova et al., Genes Chromosomes Cancer. PMID: 12203788
44. Jordanova et al. PMID: 12471623
45. Wright et al. PMID: 12900505
46. Camilleri-Bröet et al. PMID: 16150948
47. Grommes et al. Cancer Discov. 2017. PMID: 28619981

48. Choi et al. [PMID: 19706817](#)
49. Bödör C et al. J Neuropathol Exp Neurol 79:176-183. 2020. [PMID: 31886867](#)
50. Preusser M et al. Pathology 42:547-552. 2010. [PMID: 20854073](#)
51. Thompson AR et al. 1999, PMID: 10477699, Montesinos-Rongen M et al. 1999, PMID: 10595937, Montesinos-Rongen M et al. 2002, PMID: 12387458,, Montesinos-Rongen M et al. 2003,, , Schwindt H et al. 2006, PMID: 19494841. [PMID: 14655758](#)
52. Courts C et al. 2008 PMID: 18596541, Gonzalez-Aguilar A et al. 2012, PMID: 22837180. Chapuy B et al. 2016. [PMID: 26773040](#)
53. Bruno A et al. 2015. [PMID: 26195323](#)
54. Chapuy et al. [PMID: 26702065](#)
55. Radke et al. [PMID: 35538064](#)
56. Houillier et al. Neurology. 2020. [PMID: 31907289](#)
57. Alderson et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996. [PMID: 8558135](#)
58. Deckert M et al., Leukemia 25:1797-1807. 2011. [PMID: 21828113](#)
59. Baumgarten et al. [PMID: 29999484](#)
60. Bataille et al. [PMID: 10659013](#)
61. Küker et al., J Neurooncol. 2005. [PMID: 15925998](#)
62. Haldorsen et al. [PMID: 19164442](#)
63. Cheng et al. 2018. [PMID: 30580380](#)
64. Grommes et al. Neuro Oncol. 2018. [PMID: 30418592](#)
65. Ferreri et al. 2023. [PMID: 37322012](#)
66. Akpek et al. 1999. [PMID: 10485554](#)
67. Chan et al. Oncologist. 2011. [PMID: 22045784](#)
68. Hong et al. 2011. [PMID: 20658258](#)
69. Behbehani et al. 2005. [PMID: 15953457](#)
70. Soussain et al. Blood. 2021. [PMID: 34036310](#)
71. Fischer L et al. [PMID: 18824675](#)
72. Taylor et al. Neurology. 2013. [PMID: 24107866](#)
73. Herrlinger et al., Neuroradiology. 2022. [PMID: 11942380](#)
74. Wilson et al. Br J Haematol. 2019. [PMID: 31423572](#)
75. Haldorsen et al. AJNR Am J Neuroradiol. 2011. [PMID: 20616176](#)
76. Brück W et al. [PMID: 23471726](#)

77. Calimeri T 2024. [PMID: 38937027](#)
78. Weller et al. Neuro Oncol. 2012. [PMID: 22984018](#)
79. Rae et al. Neurosurgery. 2018. [PMID: 29660011](#)
80. Ferreri et al., Brit J Haematol. 2021. [PMID: 33620087](#)
81. Rubenstein et al. [PMID: 23570798](#)
82. Mutter et al., JCO. 2022. [PMID: 36542815](#)
83. Baraniskin et al., Blood. 2011. [PMID: 21200023](#)
84. Zheng et al., Front Oncol. 2021. [PMID: 34604087](#)
85. Gupta et al., Blood. 2024. [PMID: 38776489](#)
86. Heger et al., Blood. 2024. [PMID: 37946299](#)
87. Foerster et al., Semin Hematol. 2023. [PMID: 37442670](#)
88. Stubiger et al., Ophthalmologe. 2015. [PMID: 25698590](#)
89. Kakkassery et al., Klin Monbl Augenheilkd. 2016. [DOI: 10.1055/s-0042-109874](#)
90. Carbonell et al., Ocul Immunol Inflamm. 2021. [PMID: 34009095](#)
91. Fend et al., Br J Haematol. 2016. [PMID: 27133587](#)
92. Raja et al., PLoS One. 2013. [PMID: 23750271](#)
93. Bonzheim et al., Blood. 2015. [PMID: 25900979](#)
94. Kakkassery et al., Blood. 2017. [PMID: 28389463](#)
95. Le Guin et al., Klin Monbl Augenheilkd. 2017. [PMID: 29145691](#)
96. Martins et al. 2021. [PMID: 34011646](#)
97. Flanagan et al. 2011. [PMID: 21832220](#)
98. Abrey et al. J Clin Oncol. 2005. [PMID: 15955902](#)
99. Bertaux et al. [PMID: 32405997](#)
100. Malani et al. [PMID: 30628502](#)
101. Suh et al. [PMID: 34611696](#)
102. Margold et al. Neuro Oncol. 2021. [PMID: 33984138](#)
103. Nosratie et al. [PMID: 30306208](#)
104. Capper et al. [PMID: 29539639](#)
105. Wagener et al. [PMID: 30284345](#)
106. Abrey et al. J Clin Oncol. 2006. [PMID: 17116938](#)
107. Ferreri et al. J Clin Oncol. 2003. [PMID: 12525518](#)

108. Skoloda et al. JCO Oncol Practice. 2024. [PMID: 38382007](#)
109. Rubenstein et al. J Clin Oncol. 2013. [PMID: 23569323](#)
110. Batchelor et al. J Clin Oncol. 2003. [PMID: 12637469](#)
111. Shah et al. J Clin Oncol. 2007. [PMID: 17947720](#)
112. Ferreri et al. Lancet Haematol. 2016. [PMID: 27132696](#)
113. Ferreri et al. Lancet. 2009. [PMID: 19767089](#)
114. Reni et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001. [PMID: 11567816](#)
115. Hoang-Xuan et al. Neuro Oncol. 2022. [PMID: 35953526](#)
116. Lippens et al. Pediatr Hematol Oncol. 1988. [PMID: 3152957](#)
117. Bromberg et al. Lancet Oncol. 2019. [PMID: 30630772](#)
118. Bromberg et al. Neuro Oncol. 2023. [PMID: 38037691](#)
119. Ferreri et al. Leukemia. 2022. [PMID: 35562406](#)
120. Pels et al. J Clin Oncol. 2003. [PMID: 14597744](#)
121. Juergens et al. Ann Neurol. 2010. [PMID: 20225195](#)
122. Seidel et al. 2020. [PMID: 32989105](#)
123. Zeyen et al. Neurooncol Adv. 2025. [PMID: 39902392](#)
124. Pels et al. Neuro Oncol. 2010. [PMID: 20159882](#)
125. Pels et al. J Neurooncol. 2009. [PMID: 18931887](#)
126. Illerhaus et al. Lancet Haematol. 2016. [PMID: 27476790](#)
127. Ferreri et al. Lancet Haematol. 2017. [PMID: 29054815](#)
128. Batchelor et al. Blood. 2024. [PMID: 38598710](#)
129. Morris et al. J Clin Oncol. 2013. [PMID: 24101038](#)
130. Omuro et al. J Clin Oncol Abstract. 2020. [DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.2501](#)
131. Houillier et al. J Clin Oncol. 2019. [PMID: 30785830](#)
132. Nayak et al. Leuk Lymphoma. 2013. [PMID: 22656234](#)
133. Kurzwelly et al. J Neurooncol. 2010. [PMID: 19841864](#)
134. Ferreri et al. Blood. 2016. [PMID: 26834241](#)
135. DeFilipp et al. Cancer. 2017. [PMID: 28369839](#)
136. Illerhaus et al. Haematologica. 2008. [PMID: 18166803](#)
137. Scordo et al. JAMA Oncol. 2021. [PMID: 33956047](#)
138. Houillier et al. J Clin Oncol. 2022. [PMID: 35834762](#)

139. Correa et al. J Neurooncol. 2019. [PMID: 31377920](#)
140. Lesueur et al. Blood Adv. 2022. [PMID: 35772168](#)
141. Tringale et al., Blood Adv. 2024. [PMID: 39167801](#)
142. Correa et al. Ann Oncol. 2007. [PMID: 17284616](#)
143. van der Meulen et al. Neuro Oncol. 2021. [PMID: 33560442](#)
144. Sakamoto et al., J Neurooncol. 2006. [PMID: 16283435](#)
145. Kenai et al., J Neurosurg. 2006. [PMID: 18503346](#)
146. Matsumoto et al., Int J Hematol. 2007. [PMID: 17483078](#)
147. Oh et al., J Radiosurg SBRT. 2014. [PMID: 29296383](#)
148. Kumar et al., World Neurosurg. 2015. [PMID: 25868718](#)
149. Hirono et al., J Neurooncol. 2015. [PMID: 25911295](#)
150. Shin et al., J Radiosurg SBRT. 2017. [PMID: 29296450](#)
151. Palmer et al., J Neurooncol. 2020. [PMID: 32108296](#)
152. Alvarez-Pinzon et al., Clin Neurol Neurosurg. 2021. [PMID: 33418336](#)
153. NCCN Guidelines for Patients. Primary Central Nervous System Lymphoma. 2024.
154. Glass et al. J Clin Oncol. 2016. [PMID: 27022122](#)
155. Fritsch et al. Leukemia. 2016. [PMID: 27843136](#)
156. Pulczynski et al. Haematologica. 2015. [PMID: 25480497](#)
157. Bairey et al. Cancer. 2023. [PMID: 37572086](#)
158. Mishima et al. Neuro Oncol. 2022. [PMID: 36334050](#)
159. Seidel et al. 2020, Ther Adv in Neurol Disord. [PMID: 33101460](#)
160. Kasenda et al. Ann Oncol. 2015. [PMID: 25701456](#)
161. Holdhoff et al. JNCCN. 2020. [PMID: 33152700](#)
162. Zhu et al. Neuro Oncol. 2009. [PMID: 18757775](#)
163. Roth et al. Neurology. 2012. [PMID: 22895585](#)
164. Schorb et al. Lancet Haematol. 2024. [PMID: 38301670](#)
165. Welch et al. Neuro Oncol. 2012. [PMID: 22952196](#)
166. Omuro et al. Lancet Haematol. 2015. [PMID: 26688235](#)
167. Grimm et al., Neurology. 2008. [PMID: 18936428](#)
168. Hashida et al., Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014. [PMID: 24549401](#)
169. Frenkel et al., Br J Ophthalmol. 2008. [PMID: 18303160](#)

170. Hashida et al., Transl Vis Sci Technol. 2012. [PMID: 24049708](#)
171. Kitzmann et al., Eye. 2007. [PMID: 17464308](#)
172. Larkin et al., Br J Ophthalmol. 2014. [PMID: 24158837](#)
173. Kakkassery et al., Neurosignals. 2021. [PMID: 33945240](#)
174. Habet-Wilner et al., Br J Haematol. 2021. [PMID: 33900619](#)
175. Sou et al., Jpn J Ophthalmol. 2008. [PMID: 18661266](#)
176. Conrady et al., Ocul Immunol Inflamm. 2020. [PMID: 31314626](#)
177. Shields et al., JAMA Ophthalmol. 2017. [PMID: 28617918](#)
178. Damato et al., Eye. 2020. [PMID: 31358925](#)
179. Teckie et al., Leukemia & Lymphoma. 2014. [PMID: 23822539](#)
180. Berenbom et al., Eye. 2007. [PMID: 16732210](#)
181. Kaushik et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012. [PMID: 22592046](#)
182. Grimm et al., Ann Oncol. 2007. [PMID: 17804469](#)
183. Riemens et al., JAMA Ophthalmol. 2015. [PMID: 25412269](#)
184. Castellino et al., Am J Hematol. 2019. [PMID: 30516868](#)
185. Klimova et al., Br J Ophthalmol. 2018. [PMID: 29378728](#)
186. Jahnke et al., Ann Oncol. 2005. [PMID: 16219622](#)
187. Ferreri et al. Br J Cancer. 2004. [PMID: 14735176](#)
188. Glantz et al. J Clin Oncol. 1998. [PMID: 9552066](#)
189. Guha-Thakurta et al. J Neurooncol. 1999. [PMID: 10563432](#)
190. Glass et al. J Neurosurg. 1994. [PMID: 8027800](#)
191. Cher et al. Neurology. 1996. [PMID: 8649588](#)
192. Seidel et al. 2019. [PMID: 33324883](#)
193. Anton et al. 2021, Hematol. Oncol. [PMID: 33316084](#)
194. Schaadt et al, J Gen Virol. 2005. [PMID: 15722514](#)
195. Hoffmann et al, AIDS. 2001. [PMID: 11684931](#)
196. Skiest et al, AIDS. 2003. [PMID: 12891064](#)
197. Travi et al, J Clin Oncol. 2012. [PMID: 22355047](#)
198. Moulignier et al, Neurology. 2017. [PMID: 28747447](#)
199. Gupta et al, Neuro Oncol. 2017. [PMID: 27576871](#)
200. Lurain et al, Blood. 2020. [PMID: 32609814](#)

201. Bossolasco et al, Clin Infect Dis. 2006. [PMID: 16421782](#)
202. Newell et al, Cancer. 2004. [PMID: 15197806](#)
203. Cavaliere et al, Cancer. 2010. [PMID: 20052713](#)
204. Evens et al, Am J Transplant. 2013. [PMID: 23721553](#)
205. Krishnamurthy et al, Neuro-Oncology. 2014. [DOI: 10.1093/neuonc/nou259.2](#)
206. Kallam et al, Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020. [PMID: 32782203](#)
207. NCCN Guidelines. Primary Central Nervous System Lymphoma.
208. Nayak et al. Neuro Oncol. 2011. [PMID: 21372070](#)
209. Langner-Lemercier et al. Neuro Oncol. 2016. [PMID: 26951382](#)
210. Barajas et al. Neuro Oncol. 2021. [PMID: 33560416](#)
211. Grommes et al. Blood. 2019. [PMID: 30567753](#)
212. Plotkin et al. Clin Cancer Res. 2004. [PMID: 15355887](#)
213. Pentsova et al. J Neurooncol. 2014. [PMID: 24481997](#)
214. Soussain et al. J Clin Oncol. 2008. [PMID: 18413641](#)
215. Kasenda et al. Leukemia. 2017. [PMID: 28559537](#)
216. Reni et al. Eur J Cancer. 2004. [PMID: 15251157](#)
217. Fischer et al. Neurology. 2011. [PMID: 21383331](#)
218. Fischer et al. Ann Oncol. 2006. [PMID: 16603598](#)
219. Raizer et al. Cancer. 2012. [PMID: 22179954](#)
220. Dietrich et al. Oncologist. 2020. [PMID: 32520407](#)
221. Soussain et al. Eur J Cancer. 2019. [PMID: 31279304](#)
222. Narita et al. Neuro Oncol. 2020. [PMID: 32583848](#)
223. Dhillon et al. Drugs. 2020. [PMID: 32382949](#)
224. Lionakis et al. Cancer Cell. 2017. [PMID: 28552327](#)
225. Schaff et al., Neuro Oncol. 2026. [PMID: 41557853](#)
226. Ghesquières et al. Ann Oncol. 2019. [PMID: 30698644](#)
227. Rubenstein et al. Blood Adv. 2018. [PMID: 29986852](#)
228. Tun et al. Blood. 2018. [PMID: 30262659](#)
229. Frigault et al. Blood. 2022. [PMID: 35167655](#)
230. Choquet et al. Am J Hematol. 2024. [PMID: 38586986](#)
231. Nayak et al. Blood. 2017. [PMID: 28356247](#)

- 232. Hottinger et al. Neurology. 2007. [PMID: 17846417](#)
- 233. Nguyen et al. J Clin Oncol. 2005. [PMID: 15735126](#)
- 234. Heider et al. Radiother Oncol. 2025. [PMID: 40490053](#)
- 235. Cederquist et al., Blood Adv. 2024. [PMID: 38861344](#)
- 236. Therkelsen et al. Neurology. 2023. [PMID: 37344228](#)
- 237. Mendez et al. Neuro Oncol. 2018. [PMID: 29036697](#)
- 238. NLLLN, <https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/institut-fuer-neuropathologie/nllln-netzwerk-lymphome-und-lymphomatoide-laesionen-des-nervensystems>

Impressum

© 2026 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Budapester Str. 7/9, 10787 Berlin

Verantwortlich im Sinne des § 55 Abs. 2 RStV

vertreten durch die Präsidentin:

Prof. Dr. Daniela Berg

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH)

Direktorin der Klinik für Neurologie

Campus Kiel

Für die Leitlinien sind die in den jeweiligen Themenseiten
genannten Expertengruppen verantwortlich.

Registergericht: Amtsgericht Berlin-Charlottenburg VR 27998B

Steuer-Nr.: 27/640/59400

USt-ID-Nr.: DE261345750

Geschäftsführer: David Friedrich-Schmidt

Versionsnummer:	6.0
Erstveröffentlichung:	05-2002
Letzte inhaltliche Überarbeitung:	19.05.2026
Nächste Überprüfung geplant:	18.05.2031

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online