

# Primair centraal zenuwstelsel lymfoom

Het primaire cerebrale, ofwel primaire centraal zenuwstelsel lymfoom (PCNSL) is een non-Hodgkin lymfoom, doorgaans van het B-cel type, dat per definitie uitsluitend in het centrale zenuwstelsel gelokaliseerd is. Met centrale zenuwstelsel wordt bedoeld hersenen, leptomeningen, ruggenmerg en oog. Hersenparenchymlaesies, als dan niet in combinatie met liquor en/of oog-lokalisatie, zijn de meest voorkomende verschijningsvorm. Het dient te worden onderscheiden van het secundaire czs lymfoom: een liquor en/of parenchymlokalisatie van een systemisch non-Hodgkin lymfoom, dat een andere presentatie kent en een andere behandeling behoeft. Het PCNSL is meestal een radio- en chemosensitieve tumor. Door behandeling kunnen zowel klinische symptomen als radiologische afwijkingen sterk afnemen of zelfs verdwijnen en langdurige remissies kunnen worden bereikt.

## Epidemiologie en pathologie

### *Incidentie en risicofactoren*

Het PCNSL is een zeldzame tumor, echter in de laatste decaden is de incidentie om onduidelijke redenen vertienvoudigd tot ca. 3 per 1.000.000 per jaar.<sup>1;2</sup> Er zijn geen bekende risicofactoren voor het ontstaan van PCNSL, behoudens congenitale of verworven immunosuppressie (bv infectie met HIV, orgaantransplantatie).<sup>3</sup>

### *Etiologie*

Bij immunodeficiente patiënten ontstaat het PCNSL bijna altijd uit latente met Epstein-Barr virus (EBV) geïnfecteerde lymfocyten die door ontbrekende T suppressor cellen ongecontroleerd gaan prolifereren. Voor zover bekend speelt het EBV geen rol bij immunocompetente personen, bij wie de etiologie van het PCNSL onbekend is.

### *Pathologie*

In 95% van de gevallen is het PCNSL een B-cel lymfoom met immunohistochemische expressie van B-celmarkers zoals CD 20 en CD 79a. Histologisch is meestal sprake van het grootcellige of grootcellig immunoblastische, intermediaire type volgens de Working Formulation klassificatie. Hoewel PCNSL doorgaans imponeert als een focaal of multifocaal proces wordt bij obductie vaak diffuse infiltratie van het lymfoom in de hersenen gevonden, ook in gebieden die radiologisch normaal lijken te zijn.<sup>4</sup>

## Klinische verschijnselen

De meest voorkomende lokalisatie van het PCNSL is de hersenen, waarbij het veelal een periventriculair of in het corpus callosum gelegen ruimte-innemend proces betreft dat in ca 40% van de patiënten multifocaal is. Klinische verschijnselen van het PCNSL zijn doorgaans passend bij een ruimte-innemend proces in de hersenen en kunnen zowel tekenen van verhoogde intracraniale druk zijn als cognitieve of focale symptomen. Cognitieve- en gedragsstoornissen komen relatief veel voor (meer dan 50% van de patienten) als gevolg van de lokalisatie van de tumor.<sup>3;5</sup> Door snelle groei van de tumor zijn symptomen doorgaans progressief in weken.

### *Leptomeningeaal lymfoom*

Bij 25-40% van de patiënten is tevens sprake van een liquor lokalisatie. Dit kan leiden tot hersenzenuwuitval of radicaire symptomen maar is meestal asymptomatisch.<sup>6</sup>

### *Intraoculair lymfoom*

Een intraoculair lymfoom wordt gevonden bij 5-20% van de PCNSL patiënten. Dit presenteert zich klinisch met een, meestal bilaterale, chronische uveïtis met wazig zien en mouches volantes, maar is asymptomatisch in de helft van de gevallen.<sup>7</sup> Geïsoleerd intraoculair lymfoom kan maanden tot zelfs jaren voorafgaan aan symptomen van een intracerebraal lymfoom; het wordt gezien als een uiting van een PCZS lymfoom en niet van een lokalisatie van een systemisch lymfoom.

#### *Overige lokalisaties*

Bij slechts 1-2% is sprake van een spinale lokalisatie, met daarbij passende klinische verschijnselen.<sup>8</sup> Lymfoom lokalisaties buiten het zenuwstelsel komen slechts bij ca 3% van de patiënten voor.<sup>3</sup>

### **Diagnostiek**

#### *Beeldvorming*

MRI van de hersenen toont in het klassieke geval 1 of meer ruimte innemende processen. In meer dan 90% van de gevallen kleuren deze diffuus aan met contrast, zij zijn vaak scherp omschreven en meestal diep periventriculair of in het corpus callosum gelokaliseerd. Het merendeel wordt omgeven door oedeem (85%) en er is slechts zelden sprake van centrale necrose, in tegenstelling tot het beeld bij een maligne glioom.<sup>3;5</sup> Bij een kleine minderheid van de patiënten is tevens of uitsluitend sprake van niet-aankleurende afwijkingen met hoog signaal op T2-gewogen MRI opnames. In geval van leptomeningeaal lymfoom kan diffuse leptomeningeale aankleuring gezien worden.

Hoewel systemische lymfoom lokalisaties slechts bij ca. 3% voorkomen, wordt onderzoek hiernaar doorgaans wel verricht middels een CT van hals, thorax en abdomen alsmede beenmergonderzoek.<sup>8</sup>

#### *Bloedonderzoek.*

Dit is veelal normaal. Bij een minderheid van de patiënten wordt een verhoogd LDH aangetroffen.<sup>9</sup>

#### *Liquor diagnostiek*

De liquor is afwijkend bij tenminste 2/3 van de patiënten. De helft van de patiënten heeft een pleiocytose en een verhoogd eiwit wordt gezien bij 67%. Bij ca 25% van de patiënten kunnen lymfoomcellen worden aangetoond in de liquor met behulp van cytomorfologie en immunofenotypering.<sup>6</sup> Bij alle patiënten met een laesie verdacht voor een PCNSL dient indien mogelijk liquor onderzoek plaats te vinden ter stadiering en eventueel voor het stellen van de diagnose.

#### *Oogheelkundig onderzoek.*

Met behulp van spleetlamp onderzoek kan ontsteking in het glasvocht of neerslag in de cornea worden aangetoond. Voorts kunnen bij funduscopie geel-oranje subretinale infiltraten worden gezien die pathognomonisch zijn voor primair intraoculair lymfoom. Middels pathologisch onderzoek van het glasvocht na vitrectomie kan dan soms de diagnose lymfoom gesteld worden.<sup>7</sup> Patiënten met een laesie verdacht voor een PCNSL dienen oogheelkundig onderzocht te worden ter stadiering en eventueel voor het stellen van de diagnose. Omgekeerd dient bij patiënten met een primair oculair lymfoom analyse te worden gedaan naar lokalisaties elders in het centrale zenuwstelsel middels neurologisch onderzoek, MRI-hersenen en liquor onderzoek.

### *Pathologisch anatomisch onderzoek*

Indien in liquor of glasvocht lymfoomcellen worden aangetoond kan een biopsie achterwege gelaten worden. In alle andere gevallen is een biopsie, indien mogelijk van de aankleurende laesie, noodzakelijk.

### **Prognostische factoren**

Leeftijd is de belangrijkste prognostische factor zowel voor overleving als voor late toxiciteit van behandeling.<sup>11</sup> Verder lijken klinische toestand (performance status volgens Karnofsky of WHO) en mogelijk verhoogd serum LDH, hoog liquor eiwit en diep gelegen processen slechte prognostische factoren te zijn.<sup>9</sup>

### **Behandeling**

Standaardbehandeling bij patiënten tot 60 jaar is MTX-bevattende chemotherapie gevolgd door radiotherapie van de schedelinhoud. Vanwege het risico op toxiciteit wordt in sommige, met name buitenlandse, centra, de radiotherapie achterwege gelaten of uitgesteld. Ook wordt, vanwege het hoge risico op late cognitieve achteruitgang, bij patiënten ouder dan 60 jaar de radiotherapie doorgaans weggelaten.

### *Corticosteroiden*

Corticosteroiden, met name dexamethason, kan een gunstig effect hebben zowel op de symptomen als op de tumor zelf. Bij lymfomen kunnen steroïden een lymfolytisch effect op de tumor hebben en bij ca. 40% van de patiënten treedt binnen enkele dagen (tijdelijk) significante afname of zelfs verdwijnen van de tumor op waardoor het soms niet meer mogelijk is de diagnose te stellen.<sup>3</sup> Deze tumor afname is echter niet pathognomonisch voor een lymfoom: in de helft van de gevallen is sprake van een andere ziekte zoals MS, ADEM, of een inflammatoire of zelfs vasculaire aandoening.<sup>10</sup>

Voordat een zekere diagnose gesteld is zijn corticosteroiden dan ook relatief gecontraïndiceerd.

### *Operatie*

Chirurgie heeft geen plaats in de behandeling van het PCNSL behalve voor het verkrijgen van de diagnose: resectie verbetert de duur van de overleving niet.

### *Radiotherapie*

Radiotherapie verbetert de mediane overleving van 4 maanden met uitsluitend chirurgie naar 12-18 maanden, maar met slechts 3-4% 5-jaars overleving.<sup>12;13</sup> Omdat PCNSL doorgaans een multifocale of diffuse ziekte is wordt de totale schedelinhoud bestraald met 40 – 50 Gray. Hogere bestralingsdoses en extra doses op het tumorgebied verbeteren de prognose niet.<sup>14</sup> Belangrijkste nadeel is late toxiciteit, met name bestralingsencefalopatie. Deze wordt gezien bij 20% van de patiënten na 5-8 jaar en bij 80 % van de patiënten ouder dan 60 die meer dan 1 jaar overleven na behandeling.<sup>11</sup>

### *Chemotherapie*

Behandeling met hooggedoseerde (>1,5 g/m<sup>2</sup>) intraveneus methotrexaat (MTX), al dan niet gecombineerd met intrathecaal MTX en andere cytostatica, lijkt een duidelijk effect op de overleving te hebben.<sup>15</sup> Hoewel er geen gerandomiseerde studies zijn die radiotherapie met en zonder deze chemotherapie met elkaar vergelijken, zijn in diverse multi-center studies mediane overlevingen gevonden van 30-40 maanden met ca 30% 5 jaars overleving en lijkt

genezing in een beperkt percentage van patiënten mogelijk.<sup>16 17</sup> Dit gaat ten koste van een behandelingsgerelateerde toxiciteit van ca 10%. Het is nog niet duidelijk wat de beste combinatie van middelen is.

Gunstige overlevingspercentages zijn ook gemeld na behandeling met uitsluitend chemotherapie en reservering van radiotherapie tot het optreden van een recidief.<sup>18-20</sup> Ook hier zijn geen gerandomiseerde studies naar verricht. Twijfels over effectiviteit van radiotherapie wanneer eenmaal een recidief is opgetreden maken dat uitsluitend chemotherapie nog niet overall geaccepteerd wordt als standaardbehandeling.<sup>21</sup>

#### *Behandeling in het Erasmus mc*

In het Daniel den Hoed oncologisch centrum van het Erasmus mc worden patiënten tot 60 jaar in een acceptabele conditie (WHO/ECOG 0-2) behandeld met 2 kuren MBVP chemotherapie volgens het EORTC schema (hdMTX, teniposide, BCNU, prednison en cytarabine en methotrexaat intrathecaal) gevolgd door radiotherapie van de schedelinhoud (40 Gy in fracties van max 1.8 Gy).<sup>17</sup> Patiënten boven de 60 in een goede conditie worden met dezelfde chemotherapie behandeld: indien hierdoor een goede respons ontstaat wordt radiotherapie achterwege gelaten vanwege het grote risico op toxiciteit bij deze patientengroep. Patiënten in een minder goede conditie worden alleen bestraald.

Dr. J.E.C. Bromberg  
Rotterdam, maart 2006

#### Referenties

1. van der Sanden GA, Schouten LJ, van Dijk JA, van Andel JP, van der Maazen RW, Coebergh JW. Primary central nervous system lymphomas: incidence and survival in the Southern and Eastern Netherlands. *Cancer* 2002;**94**:1548-56.
2. Corn BW, Marcus SM, Topham A, Hauck W, Curran WJ, Jr. Will primary central nervous system lymphoma be the most frequent brain tumor diagnosed in the year 2000? *Cancer* 1997;**79**:2409-13.
3. DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphoma. *Curr.Opin.Neurol.* 1999;**12**:687-91.
4. Lai R, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Primary CNS lymphoma: a whole-brain disease? *Neurology* 2002;**59**:1557-62.
5. Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M *et al.* Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J.Neurosurg.* 2000;**92**:261-6.
6. Balmaceda C, Gaynor JJ, Sun M, Gluck JT, DeAngelis LM. Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: recognition, significance, and implications. *Ann.Neurol.* 1995;**38**:202-9.
7. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Gubkin A, Tirelli U *et al.* Relevance of intraocular involvement in the management of primary central nervous system lymphomas. *Ann.Oncol.* 2002;**13**:531-8.
8. DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphoma. *Curr.Opin.Neurol.* 1999;**12**:687-91.
9. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, Calderoni A, Tirelli U, Pivnik A *et al.* A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002;**58**:1513-20.
10. Bromberg JE, Siemers MD, Taphoorn MJ. Is a "vanishing tumor" always a lymphoma? *Neurology* 2002;**59**:762-4.

11. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J.Clin.Oncol.* 1998;**16**:859-63.
12. Rampen FH, van Andel JG, Sizoo W, van Unnik JA. Radiation therapy in primary non-Hodgkin's lymphomas of the CNS. *Eur.J.Cancer* 1980;**16**:177-84.
13. DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT, Kher U. Combined modality therapy for primary CNS lymphoma. *J.Clin.Oncol.* 1992;**10**:635-43.
14. Nelson DF, Martz KL, Bonner H, Nelson JS, Newall J, Kerman HD *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1992;**23**:9-17.
15. Reni M, Ferreri AJ, Guha-Thakurta N, Blay JY, Dell'Oro S, Biron P *et al.* Clinical relevance of consolidation radiotherapy and other main therapeutic issues in primary central nervous system lymphomas treated with upfront high-dose methotrexate. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2001;**51**:419-25.
16. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J.Clin.Oncol.* 2002;**20**:4643-8.
17. Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H, Van't Veer M, Hansen M, Soubeyran P *et al.* High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J.Clin.Oncol.* 2003;**21**:4483-8.
18. Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, Schulz H, Engert A, Diehl V *et al.* Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J.Clin.Oncol.* 2003;**21**:4489-95.
19. Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossman SA, Alavi J, New P *et al.* Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J.Clin.Oncol.* 2003;**21**:1044-9.
20. Hoang-Xuan K, Taillandier L, Chinot O, Soubeyran P, Bogdhan U, Hildebrand J *et al.* Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: a multicenter phase II study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *J.Clin.Oncol.* 2003;**21**:2726-31.
21. Bessell EM, Lopez-Guillermo A, Villa S, Verger E, Nomdedeu B, Petit J *et al.* Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: an analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. *J.Clin.Oncol.* 2002;**20**:231-6.