

Primære non-Hodgkin-lymfomer i centralnervesystemet

Stadig flere spørgsmål end svar i behandlingen?

Overlæge Per Boye Hansen & afdelingslæge Morten Krogh Jensen

Herlev Hospital, Medicinsk Hæmatologisk Afdeling L

Resume

Den optimale behandling af primære non-Hodgkin-lymfomer i centralnervesystemet er fortsat under diskussion. Systemisk behandling vanskeliggøres af, at mange cytostatika ikke kan passere blod-hjerne-barrieren. Standardbehandlingen har i mange år været kemoterapiregimer indeholdende methotrexat og efterfølgende bestråling af centralnervesystemet (CNS). Denne kombinationsbehandling medfører imidlertid risiko for senere neurotoksicitet. Intensiv kemoterapi og efterfølgende autolog stamcelletransplantation er et nyt lovende behandlingsprincip uden øget CNS-toksicitet.

Primære lymfomer i centralnervesystemet (PCNSL) er non-Hodgkin-lymfomer (NHL), som opstår i og er lokaliseret til hjernen, spinalkanalen, subaraknoidalrummet og øjeæblet. Der er tale om sjældne tumorer, som udgør 1-2% af de intrakranielle neoplasmer og 1,5% af alle NHL [1]. I en vestdansk populationsbaseret undersøgelse fra perioden 1983-1994 fandtes en medianalder ved sygdomsdebut på 62 år (spændvidde 15-85 år) ved ikke aids-relaterede PCNSL uden kønsvariation [1]. Der er tale om ekstranodale stadie 1E-lymfomer, som ved sygdomsdebut kan være solitære, multifokale eller diffust leptomeningealt infiltrerende, og som oftest er lokaliseret supratentorielt. Undertiden rejses mistanken om et PCNSL allerede præoperativt ved computertomografi (CT) af cerebrum, hvor man til forskel fra gliomer karakteristisk kan iagttage en homogen kontrastopladende proces (**Figur 1A og B**). Diagnostikken kompliceres ofte, hvis der før operationen kortvarigt er givet behandling med kortikosteroider, idet denne behandling forbigående kan få lymfomvævet til at forsvinde, hvorfor benævnelsen *ghost tumour*. Den histologiske diagnose stilles i reglen ved stereotaktisk hjernebiopsi, evt. suppleret med cytologisk og flowcytometrisk undersøgelse af cerebrospinalvæske (CSF). Behandlingen vanskeliggøres af blod-hjerne-barrieren, som hæmmer en lang række hydrofile cytostatika i at trænge over i CNS i effektive koncentrationer. Ydermere er den mest effektive behandling, som består af højdosis kemoterapi kombineret med kranial bestråling, behæftet med betydelig CNS-toksicitet, hvor risikoen er størst

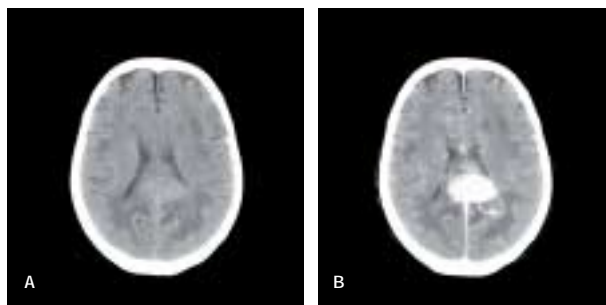
hos ældre patienter (> 60 år) og øges med længere overlevelse [2]. I det følgende gives der på baggrund af en litteraturnemgang en oversigt over nyere behandlingsmuligheder af PCNSL, hvor også antistofbehandling og radioimmunterapi vil blive omtalt.

Metode

Artiklen er baseret på en litteratursøgning i MEDLINE/PubMed ved anvendelse af følgende søgeord: *primary central nervous system lymphomas, non-Hodgkin's lymphomas, treatment, chemotherapy, radiotherapy og rituximab*. Søgningen blev afsluttet i februar 2006. Der er yderligere foretaget håndsøgning i litteraturlisten i de fundne artikler. Ved anvendelse af søgeordene i The Cochrane Library fandtes ingen oversigtsartikler, der omhandlede dette emne.

Histopatologi

De hyppigst forekommende PCNSL er af B-celle-fænotype, kun 2-4% er af T-celle-fænotype [3, 4]. Der er oftest tale om aggressive højmaligne lymfomer, hvor over 80% er af typen diffust storcellede lymfomer [1, 5], men lavmaligne former forekommer også [4, 6]. PCNSL hos aids-patienter er hyppigst af immunoblastær type, og der er påvist en klar association mellem *Epstein-Barr-virus* (EBV) og dette lymfom hos hiv-positive, idet der i næsten 100% af tilfældene kan påvises EBV-RNA i tumurvævet ved in situ-hybridiseringsteknik [7, 8]. I modsætning hertil påvises EBV-genomet sjældent i PCNSL hos immunkompetente, hvorfor dette virus næppe har patogenetisk betydning her [9].



Figur 1A. Computertomografi af cerebrum uden kontrast viser betydeligt ødem i den hvide substans bilateralt parietooccipitalt. **B.** Efter kontrastindgift ses kraftig, homogen opladning i en stor tumor, som strækker sig over midtlinjen i de to baghorn.

Behandling

Modsat andre primære cerebrale tumorer har kirurgisk resektion fraset diagnostisk biopsi ingen plads i behandlingen af PCNSL, men kan alene vanskeliggøre efterfølgende behandling med kemoterapi. Behandlingsmulighederne over for PCNSL har i de seneste ca. 30 år traditionelt bestået af kombinationskemoterapi indeholdende højdosis methotrexat (HD-MTX) og CNS-bestråling [10, 11]. Konventionel antracyclinholdig kemoterapi, som anvendes ved tilsvarende ekstracerebrale lymfomer, er uden effekt pga. dårlig penetrans af disse cytostatika til CNS [12]. Både systemisk behandling med MTX og cytosinarabinosid (ara-C) passerer effektivt blod-hjerne-barrieren, og MTX regnes for at være det mest effektive cytostatikum i behandling af PCNSL. Der suppleres ofte med intratekale instillationer af MTX, ara-C og hydrocortison, om end værdien af denne behandling er uafklaret. Kombinationen HD-MTX (\pm HD-ara-C) og efterfølgende CNS-bestråling har bedret behandlingsresultaterne og øget den mediane overlevelsestid fra 12-18 måneder ved strålebehandling alene til 30-60 måneder [5, 13-16]. Til trods for en forlænget median overlevelsestid ved nyere behandlingsregimener ses der intet plateau på overlevelseskurverne, idet sene lokalrecidiver > 5 år efter afslutning af primærbehandlingen ofte forekommer. Kombinationsbehandlingen tåles imidlertid dårligt af ældre patienter (> 60 år). Ud over den umiddelbare toksicitet er der hos denne gruppe en høj risiko for senere neurotoksicitet i form af leukoencefalopati karakteriseret ved bl.a. demens, inkontinens og gangbesvær [5, 14, 15]. Hos yngre patienter er risikoen for cerebral skade mindre, men øges i takt med den længere overlevelse.

Pga. disse alvorlige komplikationer til den traditionelle behandling forsøger man nu flere steder primærbehandling, som ikke omfatter konsoliderende CNS-bestråling. Intensiv kemoterapi og efterfølgende autolog stamcelletransplantation synes at være et nyt lovende behandlingsprincip, både som primær behandling af PCNSL og ved recidiv eller refraktær sygdom [17, 18]. Hos patienter med nydiagnosticeret PCNSL, hvor medianalderen var 53 år, blev der ikke registreret behandlingsrelateret CNS-toksicitet [17]. Ved en median opfølgingsperiode på 28 måneder var den mediane overlevelsestid endnu ikke nået. Da der imidlertid var flere tilfælde af hurtigt recidiv efter stamcelletransplantationen, konkluderede forfatterne, at mere aggressiv kemoterapi synes at være påkrævet i fremtidige studier.

Rituximab er et monoklonalt CD20-antistof rettet mod CD20-antigenet, som findes på overfladen af modne B-lymfocytter og på over 90% af de maligne celler ved B-celle-lymfomer, men ikke på hæmatopoietiske stamceller eller andre cellelinjer. Mulige virkningsmekanismer af rituximab er antistofafhængig cellulær toksicitet, hæmmet celleproliferation og induktion af apoptose. Ved at kombinere rituximab med kombinationskemoterapi er der for nylig beskrevet signifikant bedre overlevelse end ved kemoterapi alene ved be-

handling af diffust storcellede NHL uden for CNS [19]. Kombinationen var sikker og effektiv uden øget toksicitet. Det synes derfor oplagt at forsøge med rituximabbehandling ved PCNSL. CD20-antistoffet er imidlertid et stort molekyle, som dårligt passerer den intakte blod-hjerne-barriere. Ved systemisk behandling med rituximab er koncentrationen i CSF kun 0,1% af serumværdien [20], men foreløbige erfaringer tyder på, at permeabiliteten er øget i lymfomets tumorkar på diagnosetidspunktet. I en nyligt publiceret undersøgelse blev alkylerende kemoterapi (temozolomid) kombineret med systemisk rituximabbehandling til syv patienter med cerebrale lymfomer (en med nydiagnosticeret PCNSL og dårlig nyrefunktion, tre med recidiv af PCNSL og tre med systemisk NHL hvor der alene var CNS-recidiv) [21]. Behandlingen blev tålt godt, og der var en responsrate på 70%. Tre patienter var i komplet remission hhv. 10, 21 og 25 måneder efter afsluttet behandling [22].

Diskussion

PCNSL er en helt speciel undergruppe af de ekstranodale lymfomer, hvor behandlingen vanskeliggøres af blod-hjerne-barrieren. Ætiologien er ukendt i langt de fleste tilfælde, men hos aids-patienter og andre patienter med primære eller erhvervede immundefekter er det vist, at EBV har sikker patogenetisk betydning [7, 8]. Mens der hos immunkompetente patienter er fundet en let stigende incidens af PCNSL, muligvis som følge af en øget diagnostisk ihærdighed, er der hos aids-patienter registreret et betydeligt fald i antallet af PCNSL over de seneste ti år [23]. Dette hænger utvivlsomt sammen med udviklingen af mere effektive antiretrovirale medikamenter som holder hiv-produktionen på et minimum og hæver CD4-tallet til et niveau, hvor optræden af PCNSL og ekstracerebrale B-celle lymfomer fraset Burkitts lymfom sjældnere ses.

Still more questions than answers var også en del af overskriften i en artikel om PCNSL i tidsskriftet Blood for mere end ti år siden [24], og den synes stadig at være aktuel, idet der fortsat er mange ubesvarede spørgsmål mht. den fremtidige behandling af dette lymfom. Det er således uafklaret, om intensiv CNS-strålebehandling fortsat skal indgå som primærbehandling til alle, eller om denne behandling skal forbeholdes yngre patienter (< 60 år) for at mindske risikoen for udvikling af leukoencefalopati. Skal intensiv kemoterapi og efterfølgende autolog stamcelletransplantation være den initiale behandling af PCNSL fremover? Det er også uafklaret, om CD20-antistof skal forsøges anvendt sammen med kemoterapi i den primære behandling af PCNSL, og om dette antistof skal gives som systemisk behandling eller som intratekal instillation, f.eks. via et Ommayareservoir for at opnå tilstrækkelig høje koncentrationer i CSF. Radioimmunbehandling, hvor en radioaktiv isotop bindes til CD20-antistoffet (^{90}Y ibritumomab-tiuxetan (Zevalin) eller ^{131}I tositumomab (Bexxar)), er en ny behandlingsform, som har vist sig effektiv

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

i behandlingen af recidiverende eller refraktære lavmaligne lymfomer, også hos patienter, som tidligere er behandlet med rituximab [25]. I dette nye behandlingsprincip bindes antistof-fet til de CD20-positive lymfomceller, og isotopen inducerer letal celleskade. Hvis fremtidige undersøgelser viser effekt ved diffuse storcellede lymfomer, synes det oplagt at undersøge værdien af radioimmunterapi ved PCNSL i kombination med kemoterapi. Om radioimmunbehandling kan gives intraspi-nalt eller intraventrikulært, må afgøres i fremtidige studier. Herved undgås systemiske bivirkninger, som knoglemarvs-suppression og problemer med passage af evt. intakt blod-hjerne-barriere. Da der er tale om lavenergiestråling, og da de to radioaktive isotoper har en rækkevidde på henholdsvis 0,8 mm og 5,0 mm synes risikoen for global CNS-toksicitet at være minimal. For at få svar på alle disse spørgsmål og kunne vurdere effekten af immun- og radioimmunterapi ved PCNSL er det nødvendigt med randomiserede, prospektive, kliniske undersøgelser.

Korrespondance: *Per Boye Hansen*, Medicinsk Hæmatologisk Afdeling L, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev.
E-mail: peboha01@herlevhosp.kbhamt.dk

Antaget: 3. juli 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Krogh-Jensen M, d'Amore F, Jensen MK et al. Clinicopathological features, survival and prognostic factors of primary central nervous system lymphomas: trends in incidence of primary central nervous system lymphomas and primary malignant brain tumors in a well-defined geographical area. Population-based data from the Danish Lymphoma Registry, LYFO, and the Danish Cancer Registry. *Leuk Lymphoma* 1995;19:3223-33.
- Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Long term survival in primary central system lymphoma (PCNSL). *J Clin Oncol* 1998;16:859-63.
- Bataille B, Delwail V, Menet E et al. Primary intracerebral malignant lymphoma; Report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000;92:261-6.
- Ferreri AJ, Reni M, Pasini F et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002;58:1513-20.
- Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 2000;18: 3144-50.
- Korfel A, Jahnke K, O'Neill BP et al. International primary central nervous system lymphoma collaborative group (IPCG) study on low-grade primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005;106:Abstract 3343.
- Hamilton-Dutoit SJ, Raphael M, Audouin J et al. In situ demonstration of Epstein-Barr virus small RNAs (EBER 1) in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas: Correlation with tumor morphology and primary site. *Blood* 1993;82:619-24.
- Cinque P, Brytting M, Vago L et al. Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 1993;342:398-401.
- Krogh-Jensen M, Johansen P, D'Amore F. Primary central nervous system lymphomas in immunocompetent individuals: histology, Epstein-Barr virus genome, Ki-67 proliferation index, p53 and bcl-2 gene expression. *Leuk Lymphoma* 1998;30:131-42.
- Henry JM, Heffner RR Jr, Dillard SH et al. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. *Cancer* 1974;34:1293-302.
- Skarin AT, Zuckerman KS, Pitman SW et al. High-dose methotrexate with folinic acid in the treatment of advanced non-Hodgkin's lymphoma including CNS involvement. *Blood* 1977;50:1039-47.
- Mead GM, Bleehen NM, Gregor A et al. A Medical Research Council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin Lymphoma: Cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer* 2000;89:1359-70.
- Ferreri AJM, Reni M, Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma: lessons from prospective trials. *Ann Oncol* 2000; 11:927-37.
- O'Brien P, Roos D, Pratt G et al. Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18:519-26.
- DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002;20:4643-8.
- Poortmans PMB, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H 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.
- Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2003;22:4151-6.
- Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K et al. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:742-9.
- Coiffier B, Lepage E, Brière J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.
- Rubenstein JL, Combs D, Rosenberg J et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment. *Blood* 2003;101: 466-8.
- Wong ET, Tishler R, Barron L et al. Immunochemotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas. *Cancer* 2004;101: 139-45.
- Wong E, Barron L, Bloom J et al. Durable responses from immunochemotherapy with rituximab and temozolomide in patients with central nervous system lymphomas. *Cancer Biother Radiopharm* 2004;19:514.
- Besson C, Goubar A, Gabarre J et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001;98:2339-44.
- Fine HA. Treatment of primary central nervous system lymphoma: still more questions than answers. *Blood* 1995;86:2873-5.
- Dillman RO. Radiolabeled anti-CD20 monoclonal antibodies for the treatment of B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3545-57.