

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V01200065

# Primært centralnervesystemlymfom

Rune Sommer-Sørensen<sup>1</sup>, Karen Juul-Jensen<sup>2</sup>, Thomas Stauffer Larsen<sup>2</sup>, Michael Boe Møller<sup>3</sup>, Bo Halle<sup>1</sup>,  
Mette Kathrine Schulz<sup>1</sup>, Christian Bonde Pedersen<sup>1</sup> & Frantz Rom Poulsen<sup>1</sup>

1) Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital,  
3) Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2020;182:V01200065

Primære centralnervesystemlymfomer (PCNSL) er en sjælden form for aggressiv non-Hodgkin-lymfom, som er begrænset til centralnervesystemet, dvs. hjerneparenkym, meninges, medulla spinalis og intraokulære strukturer (corpus vitreum og/eller retina) uden samtidig eller tidligere forekomst af systemisk lymfom. Dog ekskluderes lymfomer, der er knyttet til immundefekter, såsom hiv eller immunsupprimering [1].

### HOVEDBUDSKABER

- Primære centralnervesystemlymfomer (PCNSL) er en sjælden hjernetumor.
- PCNSL var tidligere præget af dårlig prognose, hyppig relaps og udfordret behandlingstilgang pga. blod-hjerne-barrieren.
- Intens polykemoterapi til de patienter, der kan tåle det, har vist sig at være effektivt og har forbedret prognosen for den yngre patientgruppe.

Størstedelen (> 95%) af PCNSL er af typen diffus storcellet B-celle-lymfomer (DLBCL). Andre typer er sjældne og udgøres af T-celle-, Burkitt- eller lavgradslymfomer.

PCNSL anslås at udgøre 2-3% af alle hjernetumorer, 1% af alle lymfomer og 4-6% af ekstranodale lymfomer. Ca 60% af PCNSL findes supratentorielt, og ofte involverer de dybe centrale strukturer periventrikulært, 5% findes leptomeningealt, og hos ca. 20% ses der intraokulære læsioner med eller uden parenkyminvolvering [2]. Incidensraten er 0,4 pr. 100.000 personår [3].

PCNSL's sjældenhed er medvirkende til, at sygdommen kun i begrænset omfang gennemgås i generelle lægevidenskabelige lærebøger. Med denne artikel ønsker vi at udbrede kendskabet til PCNSL.

Symptomerne på PCNSL afhænger af tumorens neuroanatomiske lokalisation. Patienterne kan have fokale neurologiske deficit, kognitiv påvirkning, konfusion og symptomer på forhøjet intrakranielt tryk (hovedpine, kvalme og opkastninger) (Tabel 1). Ved leptomeningeal involvering kan der forekomme kranienerveudfald, radikulære sensoriske symptomer og motoriske udfald. Systemiske B-symptomer ses sjældent [4].

**TABEL 1 /** Oversigt over første kliniske præsentation.

*Præsentation*

Subakut progredierende symptomer, afhængig af tumors neuroanatomiske lokation  
Oftest fokalneurologiske deficit, kognitiv påvirkning samt adfærds- og personlighedsændringer  
Sjældnere konfusion samt hovedpine, kvalme og opkast pga. forhøjet intrakranielt tryk  
B-symptomer er sjældne [4]

*CT af cerebrum uden kontrast*

Typisk ses enkelt, større, iso- til hyperdens læsion  
Der kan også ses multiple mindre læsioner men ikke nær så hyppigt [13]

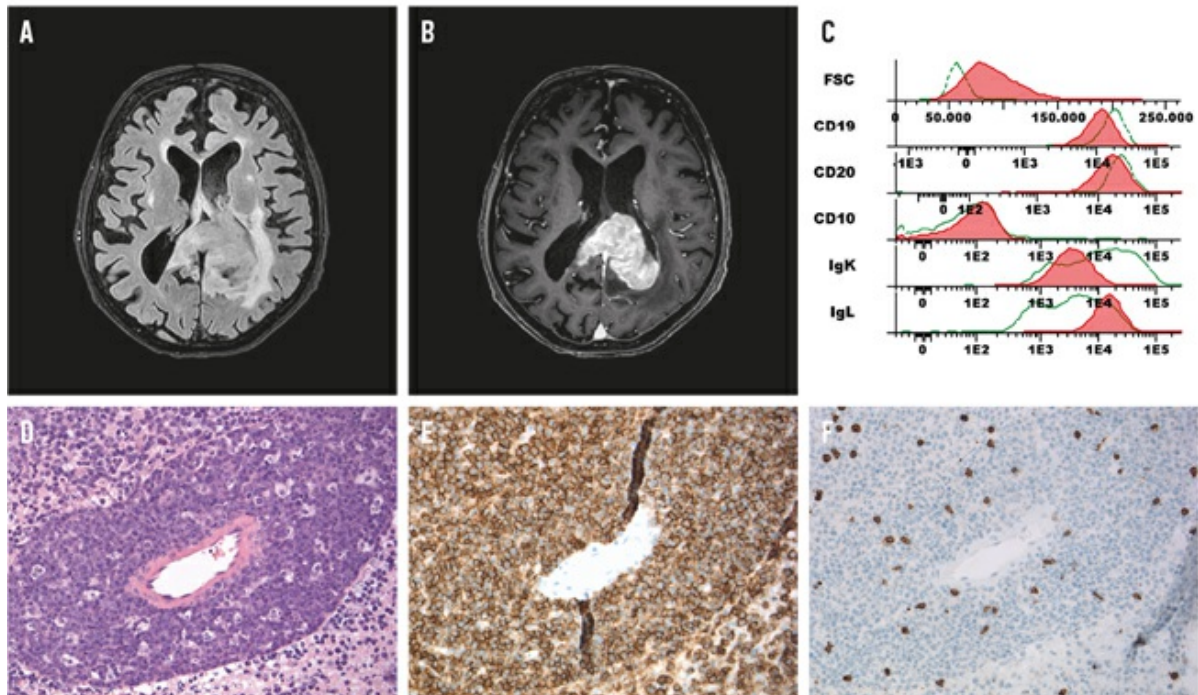
Differentialdiagnoserne til PCNSL er hovedsageligt højmaligne gliomer, metastaser, demyeliniserende inflammatoriske lidelser og infektioner (toksoplasmose og svampeinfektioner).

## UDREDNING OG DIAGNOSTIK

### Billeddiagnostik

Den foretrukne skanningsmodalitet er MR-skanning (T1-vægtet med gadoliniumkontrast). Den viser typisk homogent kontrastopladende, ventrikelnære læsioner uden central nekrose [5]. Derudover er der et karakteristisk udseende på MR-fluid-attenuated inversion recovery-sekvenser (Figur 1) [6]. Positronemissionstomografi (PET)/CT af hjernen kan muligvis vejlede ved skelnen mellem PCNSL og andre maligne hjernetumorer, men er endnu ikke implementeret i rutinediagnostik [7].

**FIGUR 1 /** Transverselle MR-skanningsbilleder fra en patient med en primær centralnervesystemlymfomtumor. Der er tumorforandring i splenium af corpus callosum med overvægt mod venstre fluid-attenuated inversion recovery (A) og T1-vægtet med kontrast (B). Bemærk det peritumorale ødem. Flowcytometrisk undersøgelse af væv udtaget fra en biopsi (opslemmet i flowcytometribuffer) kan sikre diagnosen inden for to timer (C). Hæmatocytin-eosin- (D), CD20- (E) og CD3-farvninger (F) af snit fra parafinindstøbte vævsprøver.



CD = cluster of differentiation; FSC = forward scatter; Ig = immunoglobulin.

### Biopsitagning

Til diagnosticering af PCNSL udtages stereotaktisk neuronavigationsvejledte biopsier. Lumbalpunktur til påvisning af maligne lymfomceller i spinalvæsken anbefales ikke i den initiale udredning, idet sandsynligheden for at stille diagnosen ad den vej er lille [8].

Ved biopsitagning sikres der materiale til frysesnitsdiagnostik, flowcytometrisk og diagnostisk undersøgelse med rutine- og immunfarvninger. Det anbefales at undlade resektion af PCNSL, idet man i et retrospektivt studie ikke påviste nogen forskel i medianprogressionsfri (PFS) eller samlet overlevelse (OS) ved resektion vs. biopsi [9]. Ligeledes påvirker størrelsen eller antallet af læsioner heller ikke median-PFS eller -OS [10].

Da biopsitagning er en invasiv procedure, er der risiko for komplikationer. Det er derfor ønskværdigt med mere skånsomme teknikker til at opnå en sikker diagnose. Et systematisk review fra 2018 omhandlende biomarkører i cerebrospinalvæske (CSV) og blod viste, at neopterin i CSV, en markør for type-1-T-hjælpercellederiveret immunrespons, var mest lovende med en sensitivitet på 96% og en specificitet på 92% ved sammenligning med andre cerebrale tumorer og

inflammatoriske CNS-læsioner [11]. Mange andre biomarkører er undersøgt, men indtil videre er der ikke fundet nogen med tilpas høj sensitivitet og specificitet til klinisk brug.

Noninvasive eller andre minimalt invasive diagnosticeringsteknikker har indtil videre ikke vundet rutinemæssigt indpas i klinikken.

### Staging og øvrige undersøgelser

Staging af sygdom kræver først og fremmest PET/CT af hals, thorax, abdomen og pelvis for at udelukke systemisk sygdom, da det ændrer den behandlingsmæssige tilgang.

Der foretages knoglemarvsbiopsi (til morfologisk undersøgelse) og flowcytometri samt oftalmologisk undersøgelse med henblik på udredning for okulært lymfom, uanset om der er øjensymptomer eller ej [6, 12]. Der bør også udføres lumbalpunktur hos alle patienter som del af staging, forudsat at der ikke foreligger kontraindikation i form af øget intrakranielt tryk med risiko for cerebral herniering. Spinalvæsken sendes til biokemisk undersøgelse (celletælling, glukose- og proteinbestemmelse) samt cytologi, flowcytometri, dyrkning og resistens.

Udredning kræver desuden almindelig klinisk undersøgelse med særlig vægt på neurologiske symptomer samt registrering af performancestatus og mini mental-status. Dette primært til brug for senere evaluering af klinisk respons.

## PROGNOSE

Prognosen for PCNSL har ændret sig i de seneste årtier. Median-OS er øget fra 12,5 mdr. i 1970'erne til nu 26 mdr. (Tabel 2). For patienter under 50 år er der sket en stigning i median-OS fra 35,5 til 134 mdr. For patienter > 70 år er der ikke observeret stigning i median-OS, der i dag er på 7 mdr. Dette er i særdeleshed problematisk, da der i aldersgruppen 70-79 år i dag er en ti gange forøget incidens af PCNSL end i den resterende befolkning [3].

Alder og performancestatus er stadig de mest pålidelige prognostiske faktorer, og komorbiditet har stor indflydelse på, hvor intensivt patienterne kan behandles [6].

**TABEL 2 /** Medianoverlevelse angivet i måneder. Udarbejdet på basis af [3].

Diagnosetidspunkt	Patientaldersgrupper			Alle patienter
	< 50 år	50-69 år	≥ 70 år	
1970'erne	35,5	8	6	12,5
1980'erne	19,5	18	8,5	14
1990'erne	23	18	6	13
2000'erne	134	25	6	18
2010'erne	-	35	7	26

## PRIMÆR BEHANDLING AF PRIMÆRE CENTRALNERVESYSTEMLYMFOMER TIDLIGERE OG NU

I 1980'erne erstattede helhjernerstråleterapi (WBRT) fokal stråleterapi som standardbehandling ved PCNSL, da man observerede en øget forekomst af relaps uden for det fokalt strålebehandlede område. Dette forklares ved sygdommens mikroskopiske infiltrative natur, der ikke kan erkendes billeddiagnostisk. PCNSL betragtes derfor som en helhjernesygdom [13].

I 1980'erne og 1990'erne tilkom anvendelse af kemoterapi. Behandlingsregimerne til brug ved ekstrakraniel DLBCL var dog ineffektive ved PCNSL, da de anvendte kemoterapeutika ikke kunne passere blod-hjerne-barrieren [14]. Et gennembrud i behandlingen kom med introduktionen af højdosis methotrexat (HD-MTX) i kombination med WBRT. Dette øgede median-OS fra 12-18 mdr. til 30-60 mdr. [12]. Ulempen var dog en øget risiko for neurotoksitet, særligt hos ældre patienter, og da et randomiseret studie i 2010 viste, at WBRT kombineret med kemoterapi havde en gavnlig effekt på PFS, men ikke på OS [15], begyndte man at fravælge WBRT i førstelinjebehandlingen. Dette skyldtes også, at WBRT medførte nedsat livskvalitet og betydelige kognitive problemer, særligt hos patienter > 60 år [16].

Cytarabin (AraC) blev påvist at have god effekt som tillæg til MTX. I et randomiseret studie fandt man en komplet remissionsrate (CR) på 46% for MTX + AraC og 18% for MTX alene, dog med betydelige hæmatologiske behandlingskomplikationer til følge [17].

CD20-antistoffet rituximab (Rtx), der har vist sig at være effektivt ved systemisk DLBCL [18], anvendes tiltagende ved PCNSL på trods af, at tidligere forsøg kun har vist en penetrans til CSF på 0,1-4,4% [19]. En retrospektiv opgørelse for patienter, der blev behandlet med HD-MTX med eller uden Rtx, har vist bedre CR (73% vs. 36%) og median-PFS (26,7 mdr. vs. 4,5 mdr.) blandt de patienter, som også fik Rtx [20].

## BEHANDLING AF PRIMÆRE CENTRALNERVESYSTEMLYMFOMER I DAG

Patienter med en nydiagnosticeret hjernetumor sættes ofte i symptomlindrende højdosis binyrebarkhormonbehandling. Da dette er lymfotoksisk, kan selv kortvarig behandling medføre et midlertidigt svind af tumor B-lymfocytter [21]. Dette kan forhindre en konklusiv histopatologisk diagnose ved biopsi, og nødvendiggøre aftrapning af binyrebarkhormon og observation med regelmæssige MR-skanninger, til der igen kan erkendes en tumor på en MR-skanning.

Når diagnosen er fastlagt, består den primære behandling af den initiale induktionsfase, hvis formål er at fjerne størstedelen af tumorcellerne. Derefter kommer konsolideringsfasen, hvor evt. resterende tumorceller skal fjernes. Indholdet af disse faser varierer alt efter patienternes alder og særligt deres komorbiditet.

### Behandling af yngre patienter



For yngre patienter består induktionsfasen af et polykemoterapiregime med HD-MTX som grundpillen. I Danmark anvendes MATRIX-regimet, der består af MTX, AraC, thiotepa og Rtx, til patienter uden væsentlig komorbiditet. Dette regime blev introduceret i IELSG32-studiet og viste en overordnet responsrate (ORR) på 87% og toårs-PFS på 59% [22].

Hovedsageligt tilbydes der konsolidering i form af højdosiskemoterapi med thiotepa og carbamustin efterfulgt af autolog stamcelletransplantation (HDC-ASCT) til de yngre patienter, der ikke har komorbiditet og har respons på induktionsfasen [23].

HDC-ASCT er en intens behandling, der i tidligere forsøg har været årsag til behandlingsrelaterede komplikationer og dødsfald. Til gengæld er det påvist at være lige så effektivt som WBRT, men med færre langtidsbivirkninger [22].

Et alternativ til patienter, der ikke kan tilbydes konsolidering med HDC-ASCT, er nonmyeloablativ kemoterapi. Her anvendes kemoterapeutika med anden virkningsmekanisme end MTX [24]. Selvom der ikke foreligger særlig solid evidens for konsolideringen, er standarden AraC hos patienter, der har opnået CR på induktion og skønnes at kunne tåle behandlingen. Dette på baggrund af et randomiseret studie med ældre patienter, hvor man fandt ORR på 82% ved behandling med MPV + AraC [25].

## Behandling af ældre patienter

Til ældre og øvrige patienter, der ikke vurderes at kunne gennemføre MATRIX, er et alternativ R-MPV (Rtx, MTX, procarbazin og vincristin). Dette har en mindre toksisk profil, og man har tidligere opnået en CR på 79% efter konsolidering med WBRT [19].

Over halvdelen af patienterne med nydiagnosticeret PCNSL er over 60 år og med stigende alder, er prognosen dårligere [3]. Der er dog relativt få studier om de ældre, svækkede patienter, og dette har medvirket til manglende international konsensus om den optimale behandling. En metaanalyse af ældre studiepopulationer har vist, at et flerstofskemoterapiregime med MTX giver den bedste effekt på trods af, at det ofte er nødvendigt at reducere MTX-dosis pga. nedsat nyrefunktion [26].

I et nordisk forsøg med aldersstratificerede grupper, hvor man behandlede de ældre med et deeskaleret polykemoterapiregime og vedligeholdelsesterapi med temozolomid, fik man med denne strategi en bedre toårs-OS [27]. Hvis almentilstanden tillader det, kan der konsolideres med AraC iht. de principper og evidens, som er anført ovenfor.

## Relapsbehandling

Refraktær sygdom og særligt relaps er hyppigt hos patienter med PCNSL, og videre behandling vælges på baggrund af en individuel evaluering.

HD-MTX kan overvejes igen, hvis lymfomet har været følsomt herfor, og der er gået lang tid siden førstelinjebehandlingen. Dette kan med fordel kombineres med andre kemoterapeutika, der

passerer blod-hjerne-barrieren. ASCT har vist effektive resultater ved relaps eller refraktorisk (r/r) sygdom hos patienter, der er under 60 år [6, 12] og ikke tidligere er behandlet med dette regime i førstelinje [28]. Tyrosinkinaseantagonisten ibrutinib har i de seneste år fået opmærksomhed til brug hos patienter, der har PCNSL med r/r-sygdom. I et mindre studie med 13 patienter med r/r-PCNSL fandt man en samlet responsrate på 77% og en median-OS på 15 mdr. [29]. Tilsvarende har det immunmodulerende stof lenalidomid også vist lovende resultater i behandling af r/r-PCNSL [12, 24]. Brugen af immuncheckpointhæmning med anti-PD-1-antistoffer er for nylig rapporteret i mindre, retrospektive serier [12, 24]. Fire patienter med r/r-PCNSL havde alle respons på nivolumab med 13-17 mdr. PFS [30].

Flere af disse stoffer er under afprøvning i flere mindre studier i forskellige kombinationer, og resultaterne afventes.

## KONKLUSION

PCNSL er en sjælden type hjernetumor, der er kendetegnet ved dårlig prognose og diagnostiske vanskeligheder, den rammer især ældre patienter og giver behandlingsudfordringer. Trods forbedrede behandlingsmuligheder er der stadig behov for yderligere studier og evidens på området, da der endnu foreligger forholdsvis få studier med god evidens for den optimale behandling [4].

**KORRESPONDANCE:** *Rune Sommer-Sørensen*. E-mail: [rusom14@student.sdu.dk](mailto:rusom14@student.sdu.dk)

**ANTAGET:** 2. juni 20

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 27. juli 2020

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR:** Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

## SUMMARY

### Primary central nervous system lymphomas

Rune Sommer-Sørensen, Karen Juul-Jensen, Thomas Stauffer Larsen, Michael Boe Møller, Bo Halle, Mette Kathrine Schulz, Christian Bonde Pedersen & Frantz Rom Poulsen

Ugeskr Læger 2019;181:V01200065

In this review, we discuss primary central nervous system lymphomas: a rare type of tumours confined to the central nervous system. The disease is associated with a poor prognosis, which, however, generally has seen steady improvement over the last four decades, particularly in the younger population. Modern surgical techniques are reserved for diagnosis and has no place in

the treatment, which mainly relies on high-dose polychemotherapy treatment regimes with methotrexate as the backbone.

## LITTERATUR

1. Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES et al. WHO classification of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. WHO, 2017.
2. Sabattini E, Bacci F, Sagranso C et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. *Pathologica* 2010;102:83-7.
3. Mendez JS, Ostrom QT, Gittleman H et al. The elderly left behind-changes in survival trends of primary central nervous system lymphoma over the past 4 decades. *Neuro Oncol* 2018;20:687-94.
4. Kerbauy MN, Moraes FY, Lok BH et al. Challenges and opportunities in primary CNS lymphoma: a systematic review. *Radiother Oncol* 2017;122:352-61.
5. Buhning U, Herrlinger U, Krings T et al. MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology* 2001;57:393-6.
6. Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol* 2015;16:e322-e332.
7. Kawai N, Miyake K, Yamamoto Y et al. 18F-FDG PET in the diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Biomed Res Int* 2013;2013:247152.
8. Morell AA, Shah AH, Cavallo C et al. Diagnosis of primary central nervous system lymphoma: a systematic review of the utility of CSF screening and the role of early brain biopsy. *Neurooncol Pract* 2019;6:415-23.
9. Jahr G, da Broi M, Holte H, Jr. et al. The role of surgery in intracranial PCNSL. *Neurosurg Rev* 2018;41:1037-44.
10. Lai R, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Primary CNS lymphoma: a whole-brain disease? *Neurology* 2002;59:1557-62.
11. van Westrhenen A, Smidt LCA, Seute T et al. Diagnostic markers for CNS lymphoma in blood and cerebrospinal fluid: a systematic review. *Br J Haematol* 2018;182:384-403.
12. Mendez JS, Grommes C. Treatment of primary central nervous system lymphoma: from chemotherapy to small molecules. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018;38:604-15.
13. Adachi K, Yamaguchi F, Node Y et al. Neuroimaging of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: comparison of recent and previous findings. *J Nippon Med Sch* 2013;80:174-83.
14. 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.
15. Thiel E, Korfel A, Martus P et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1036-47.
16. Doolittle ND, Korfel A, Lubow MA et al. Long-term cognitive function, neuroimaging, and quality of life in primary CNS lymphoma. *Neurology* 2013;81:84-92.
17. Ferreri AJM, Reni M, Foppoli M et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*



- 2009;374:1512-20.
18. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90:2188-95.
  19. Shah GD, Yahalom J, Correa DD et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4730-5.
  20. Holdhoff M, Ambady P, Abdelaziz A et al. High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neurology* 2014;83:235-9.
  21. Weller M. Glucocorticoid treatment of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 1999;43:237-9.
  22. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e217-e227.
  23. Illerhaus G, Kasenda B, Ihorst G et al. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e388-e397.
  24. Ferreri AJM, Holdhoff M, Nayak L et al. Evolving treatments for primary central nervous system lymphoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019;39:454-66.
  25. Omuro A, Chinot O, Taillandier L et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2015;2:e251-e259.
  26. Kasenda B, Ferreri AJ, Marturano E et al. First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL) – a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26:1305-13.
  27. Pulczynski EJ, Kuitinen O, Erlanson M et al. Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by the Nordic Lymphoma Group. *Haematologica* 2015;100:534-40.
  28. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Societe Francaise de Greffe de Moelle Osseuse-Therapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008;26:2512-8.
  29. Grommes C, Pastore A, Palaskas N et al. Ibrutinib unmasks critical role of bruton tyrosine kinase in primary CNS lymphoma. *Cancer Discov* 2017;7:1018-29.
  30. Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood* 2017;129:3071-3.