

Erasmus MC

University Medical Center Rotterdam



Daniel den Hoed
Cancer Center

Centraal Zenuwstelsel Lymfoom

Diagnostiek

Therapie

Jacoline Bromberg, neuro-oncoloog

Jeanette Doorduijn, hematoloog

Conflict of Interest Disclosure Form

NAME : Jacoline Bromberg

AFFILIATION: Erasmus MC Rotterdam

In accordance with the rules of the Health Care Inspectorate (IGZ), speakers are required to fill out a disclosure statement.

DISCLOSURE

I have the following potential conflict(s) of interest to report

Type of affiliation / financial interest	Name of commercial company
Receipt of grants/research supports:	geen
Receipt of honoraria or consultation fees:	geen
Participation in a company sponsored speaker's bureau:	geen
Stock shareholder:	geen
Other support (please specify):	geen
Scientific advisory board	geen

Centraal Zenuwstelsel Lymfoom

1. Primair CZS lymfoom:

(B-cel) Non-Hodgkin lymfoom **UITSLUITEND** gelokaliseerd in het centrale zenuwstelsel

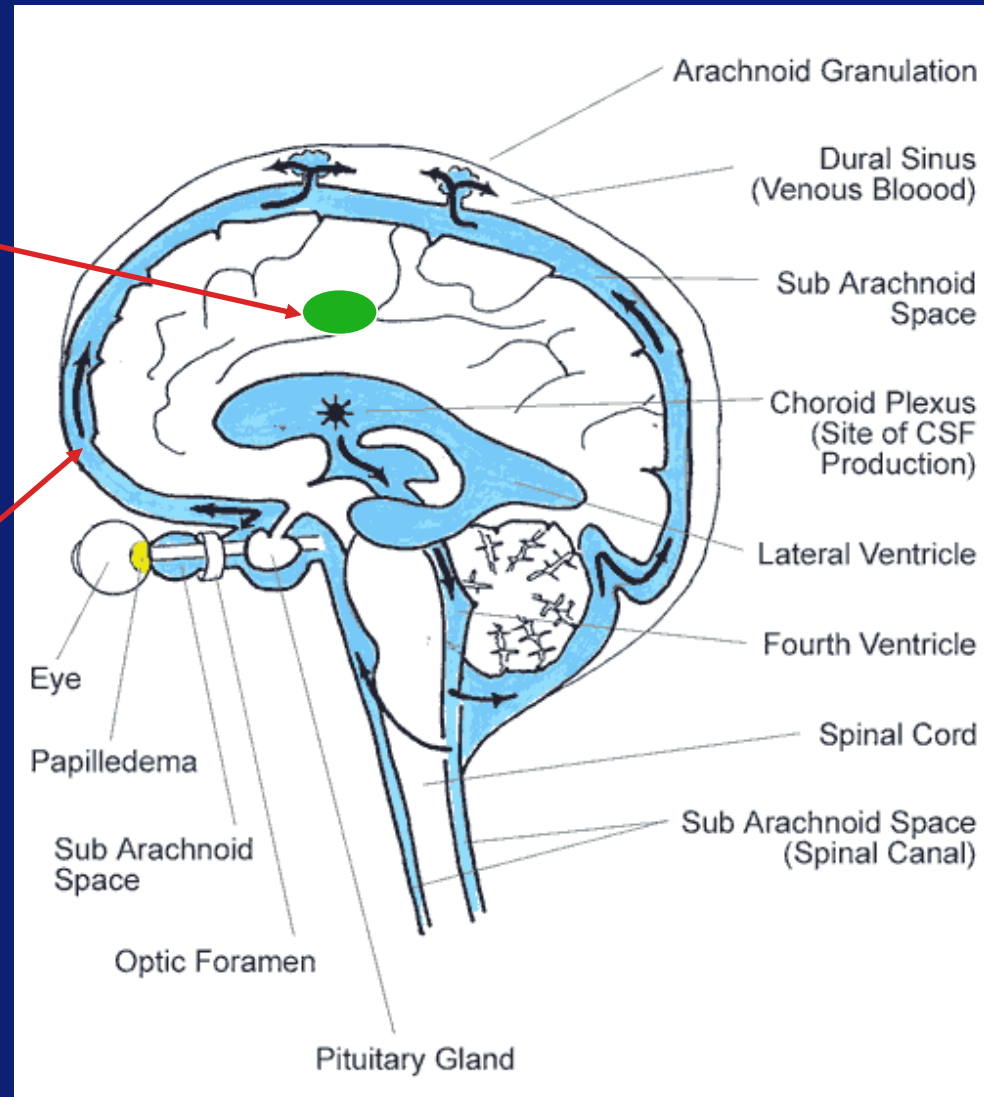
2. Secundair CZS lymfoom:

Systemisch NHL met tevens lokalisatie in het centrale zenuwstelsel

Centraal zenuwstelsel

Intracerebraal
=
in het hersenweefsel

Leptomeningeaal
=
in de liquor



Primair CZS lymfoom

- CZS enige lokalisatie
 - 35 - 50 % multifocaal
 - 25 - 40 % ook leptomeningeaal
 - 5-10 % ook in oog (glasvocht, evt retina)
- Zeldzaam
 - 1-4 % van de intracraniële tumoren
 - 2 % van de lymfomen
 - ca. 50 per jaar in Nederland

Secundair CZS lymfoom

- Mn bij lymfoblastair lymfoom (tot 20%), Burkitt en diffuus grootcellig B cellymfoom (tot 10%)
- Bij hoogste risicogroep daarom profylactisch i.t chemotherapie
- meestal liquor lokalisatie
- 20-30% (tevens) hersen lesie
- Treedt op ttv diagnose in 20-30% → prognose ≈ zonder CZS
- Bij recidief / PD → prognose slecht: ca 10% 1-jaars overleving (zonder transplantatie)

(Primair) CZS lymfoom: klinische verschijnselen

- afhankelijk van plaats van de tumor
- cognitieve- / gedragsstoornissen (> 50%)
- focale uitval (verlamming, taalstoornis etc) (ca. 50%)
- Epileptische aanvallen (15 - 20%)

Patiënte K, 58 jr

Juni 2007:

- 7 wkn cognitieve klachten:
 - vergeet boodschappen mee te nemen uit supermarkt
 - traag, herhaalt handelingen
 - initiatief verlies
- hoofdpijn, misselijk, braken
- Voorgeschiedenis: diabetes mellitus type II, hypertensie

Neurologisch onderzoek:

MMSE 24/30

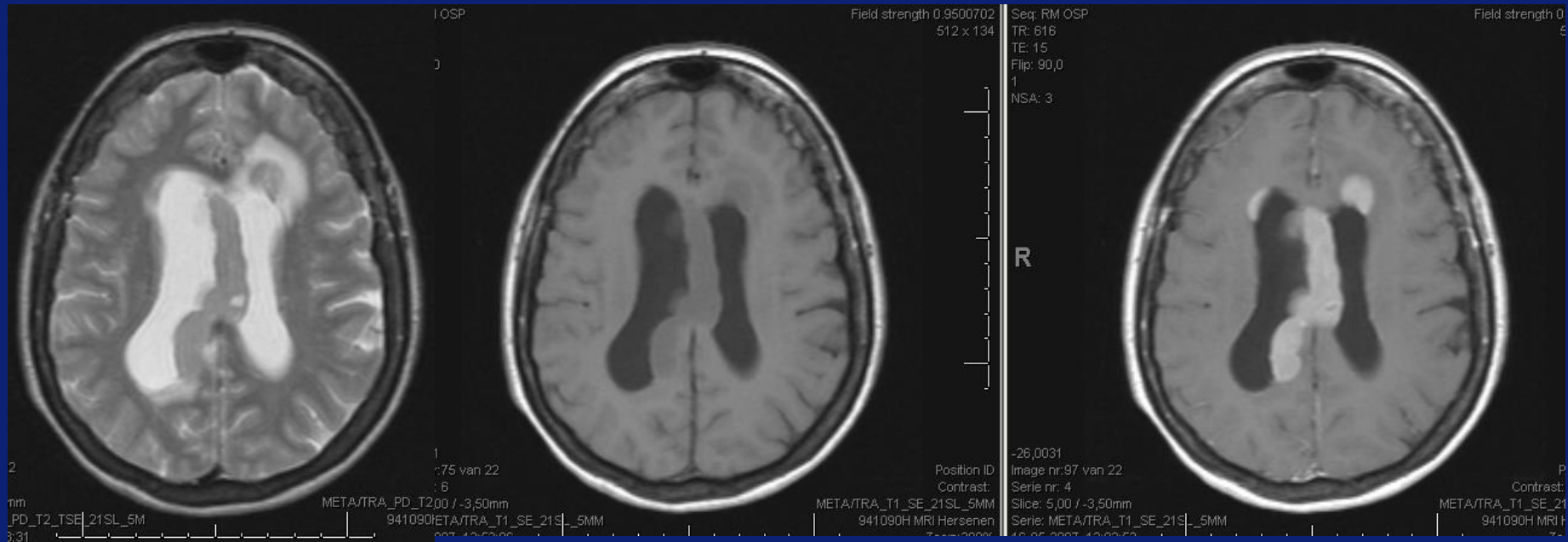
Gedesoriënteerd in tijd en plaats

Verminderd begrip

Mild krachtsverlies links > rechts

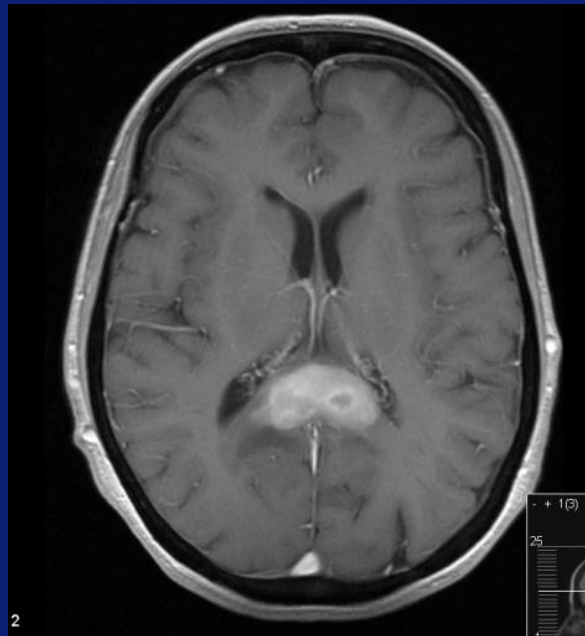
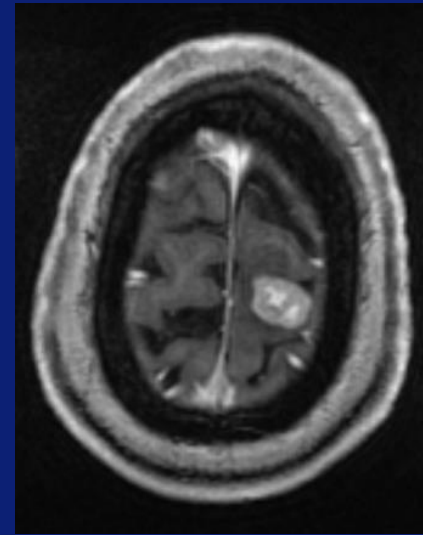
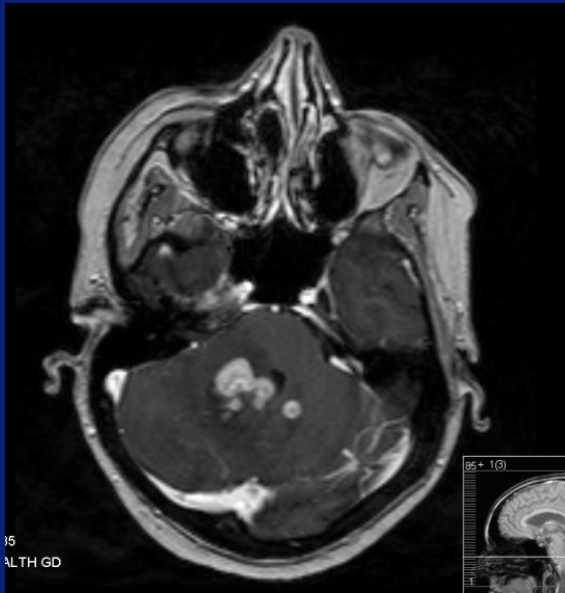
Loopt normaal

Diagnostiek: MRI hersenen



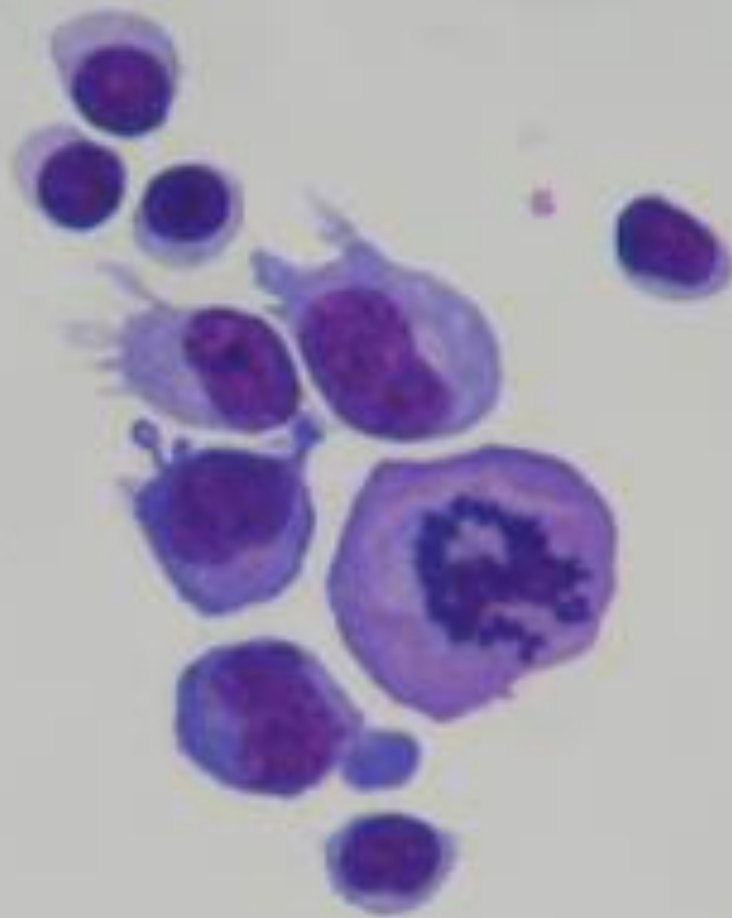
Diagnostiek : beeldvorming

- ≥ 1 ruimte innemend proces diffuus aankleurend
- scherp omschreven
- diep gelokaliseerd
- oedeem
- zelden centrale necrose



Diagnostiek: liquor

- bij 2/3 vd patiënten afwijkend
vaak asymptomatisch
- ↑ leucocyten, ↑ eiwit
- cytomorfologie + immunofenotypering:
bij 15-30 % lymfoom cellen



Diagnostiek: oogheelkundig onderzoek

- spleetlamp : ontsteking glasvocht
neerslag cornea
- funduscopie : geel-oranje subretinale infiltraten
pathognomonisch
- diagnose op glasvocht (vitrectomie): dan geen biopt nodig

Primair CZS lymfoom

- Diagnostiek
 - MRI met contrast
 - Lumbaalpunctie
 - Consult oogarts: evt glasvocht biopt
 - PA door neurochirurg (90% DLBCL)

- Stagering: 5 -10% toch systeemlokalisatie !

Diagnostiek pte K

- MRI: verdacht voor lymfoom
- Liquor: geen afwijkingen
- Oogarts: geen afwijkingen

- Neurochirurgisch biopt: B cel NHL

- CT thorax/abdomen: geen pathologische lymfomen
- Beenmerg; geen lymfoom

- Conclusie: primair CZS lymfoom

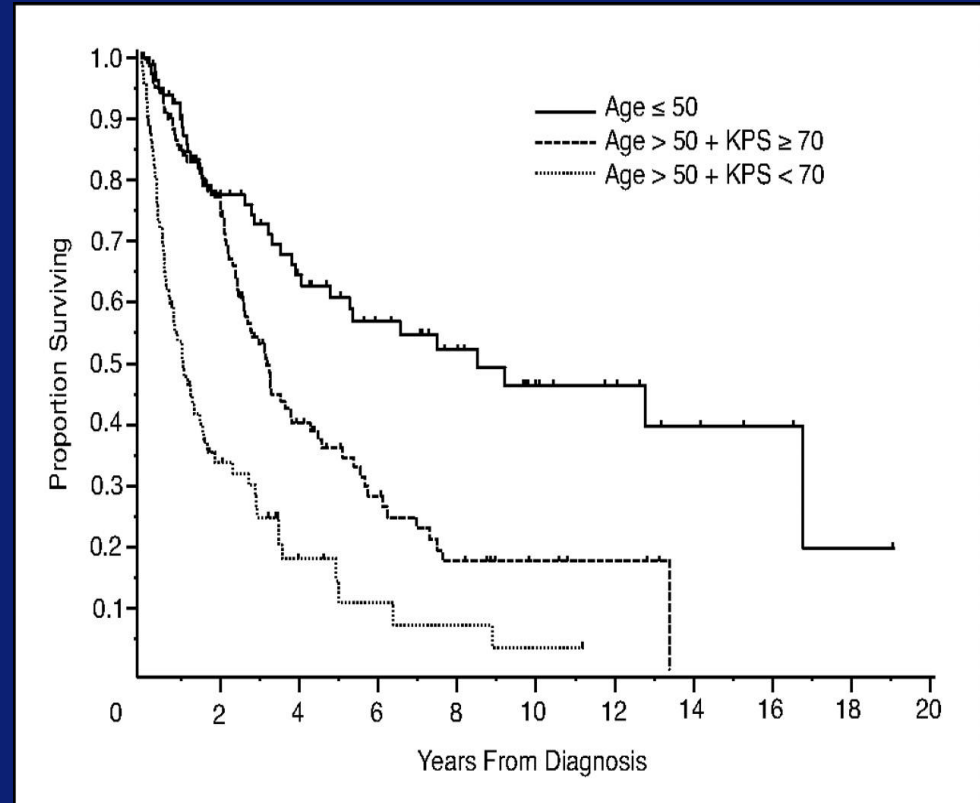
Prognose

- Zonder behandeling mediaan 4 mnd
 - Met alleen RTx mediaan 12 mnd
 - Met CTx + RTx mediaan 40 mnd
 - Slechter bij ouderen (>60)
- Zowel tumor als verschijnselen kunnen verdwijnen met behandeling

prognose

Sterk afhankelijk van:

1. leeftijd
2. performance status



overall survival of 282 MSKCC primary CNS lymphoma patients¹

1. Abrey et al. Primary central nervous system lymphoma: the MSKCC prognostic model. J Clin Oncol 2006;24:5711-5715

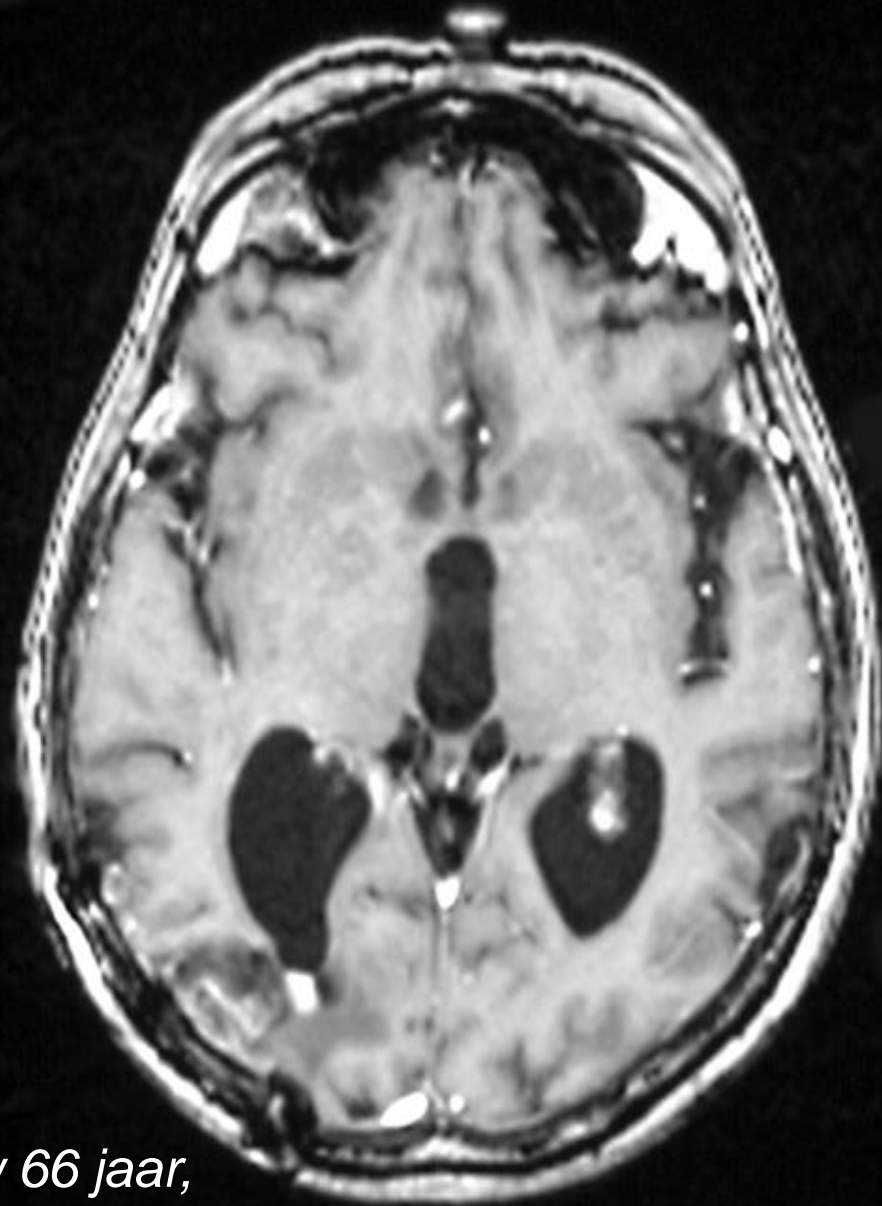
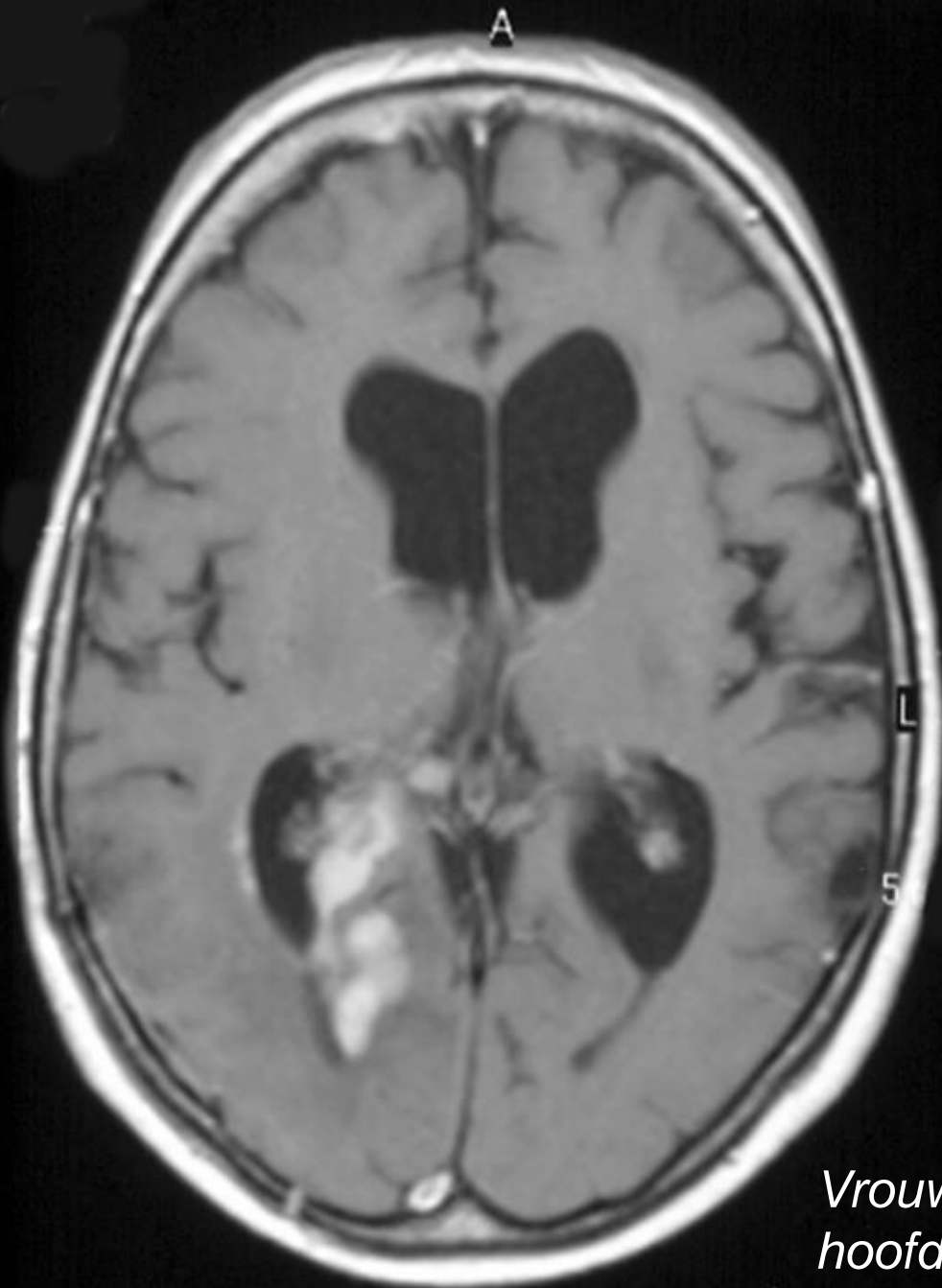
Behandeling

1. Corticosteroiden
2. Operatie
3. Chemotherapie
4. Intrathecale chemotherapie
5. Radiotherapie

Behandeling: corticosteroiden

- Dexamethason: tijdelijke respons: ca 40%
- Klinische verschijnselen kunnen verdwijnen
- Afwijking op scan kan verdwijnen
- Responsduur doorgaans kort
- **NOOIT** geven voordat diagnose gesteld is





*Vrouw 66 jaar,
hoofdpijn,
hemianopsie*

Behandeling: operatie

- voor diagnostiek
- resectie draagt niet bij aan overleving
 - ▶ biopt voldoende

Conflict of Interest Disclosure Form

NAME : Jeanette Doorduijn

AFFILIATION: Erasmus MC Rotterdam

In accordance with the rules of the Health Care Inspectorate (IGZ), speakers are required to fill out a disclosure statement.

DISCLOSURE

I have the following potential conflict(s) of interest to report

Type of affiliation / financial interest	Name of commercial company
Receipt of grants/research supports:	geen
Receipt of honoraria or consultation fees:	Roche, Celgene, Janssen
Participation in a company sponsored speaker's bureau:	geen
Stock shareholder:	geen
Other support (please specify):	geen
Scientific advisory board	geen

Behandeling

1. Corticosteroiden
2. Operatie
3. Chemotherapie
4. Intrathecale chemotherapie
5. Radiotherapie

Behandeling: chemotherapie

Bloedhersenbarriere

Beschermt CZS tegen schadelijke invloeden van buitenaf

Beschermt ook tegen veel soorten chemotherapie wanneer onbeschadigd

Vaak beschadigd tgv tumor – dan vaak wel penetratie chemotherapie

Belangrijke therapeutica:

Hoge dosis methotrexaat iv

bloed:CSF concentratie = 30:1

Hoge dosis cytarabine iv

Combinatie chemotherapie: MBVP

Schema uit EORTC studie:

1997-2002, fase II studie: 2 kuren MBVP, 40 Gy RT

52 patienten uit 12 centra

Methotrexaat iv (3 g/m²) d 1 en 15

Teniposide d 2 en 3

Carmustine d 4

Methylprednisolon d 1-5

Toxiciteit MBVP

Data uit EORTC studie (51 patienten):

Hematologisch graad 3-4

Leucopenie 78%

Trombopenie 24%

Anaemie 14%

Niet hematologische graad 3-4

Infecties 16%

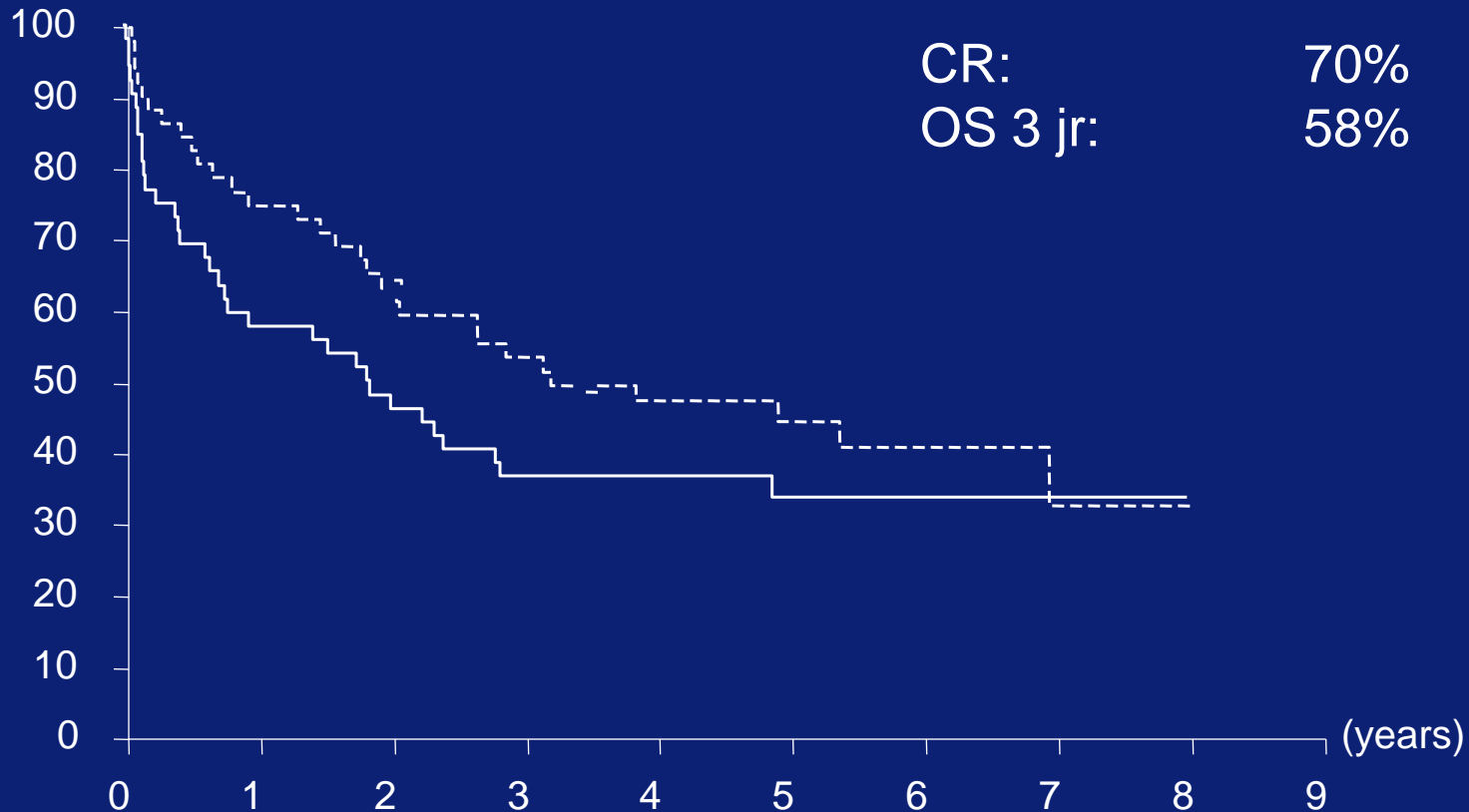
Neurologisch 12%

Stomatitis 8%

Trombotisch 8%

TRM 10% (infectieus)

Resultaten EORTC studie



O	N	Number of patients at risk :										event
30	52	39	33	27	22	15	8	4	1	-----	OS	
34	52	30	25	19	18	11	6	4	1	—————	PFS	

Patient, vervolg

Na de operatie: start dexamethason 4 x 4 mg

Geen braken meer, bewustzijn beter, minder hoofdpijn

Start therapie: MBVP met intrathecaal MTX/cytarabine (4x)

Complicaties: mucositis en oedeem, waardoor uitstel van
d 15 MTX

Na eerste kuur al goede cognitieve verbetering

Complicaties kuur 2: septische shock, lijninfect

Na chemotherapie CR, ontslag naar verpleeghuis, later naar huis

Vervolgbehandeling met consolidatie radiotherapie

Nieuwe ontwikkelingen

Gerandomiseerde IELSG studie, 79 patienten

MTX 3,5 g/m², d 1, 4 kuren (a 3 weken)

vs

MTX 3,5 g/m², d1 + **cytarabine** 2 g/m², 2 dd, d2 en 3,
4 kuren (a 3 weken)

TRM: 4/70 = 6%

Dosisreductie:

MTX groep: 1/40 = 2,5%,

RDI van MTX 91%

MTX + ARA-C groep: 17/39 = 45%

RDI van MTX 77%, van ARA-C 68%

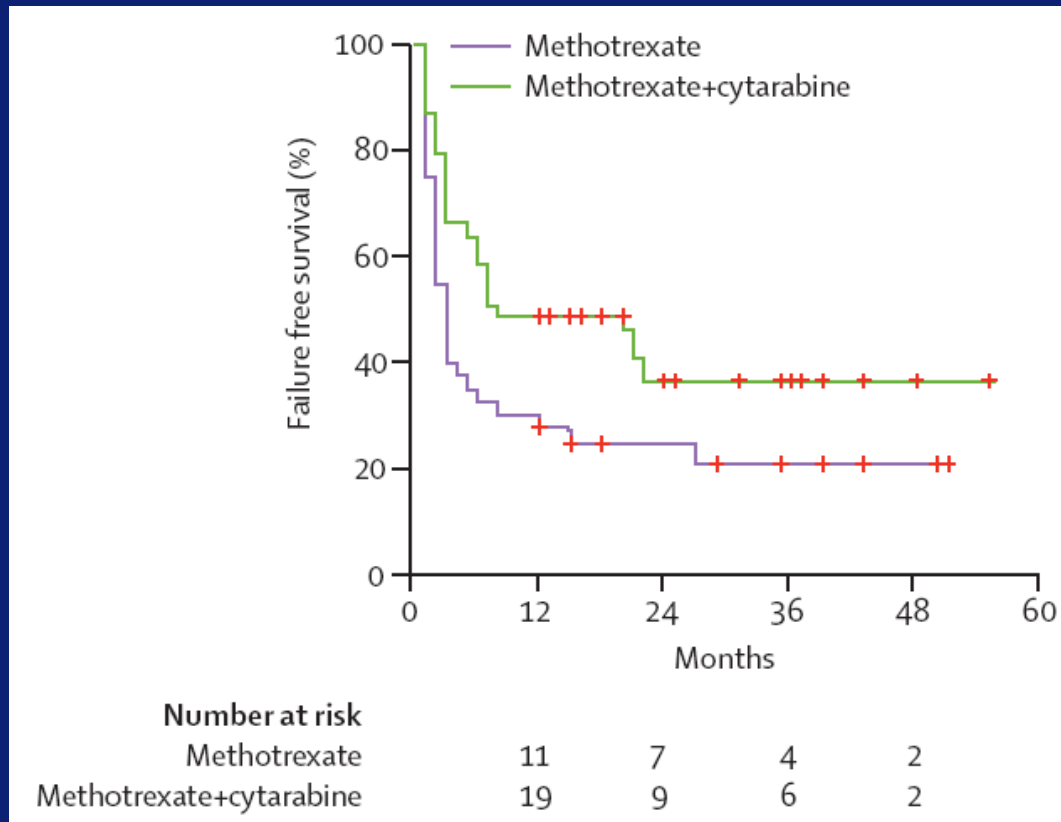
IELSG studie

	HD MTX	HD MTX + ARA-C
CR	18%	46%
CR + PR	40%	69%
Infectie gr 3-4	3%	23%
3 jrs FFS	21%	38%
3 jrs OS	32%	46%

mediane FU 30 mnd

Concl: Toevoeging van cytarabine verbetert de outcome van PCNSL, maar wel met forse toename van toxiciteit

Failure free survival



Toxiciteit MTX + ARA-C

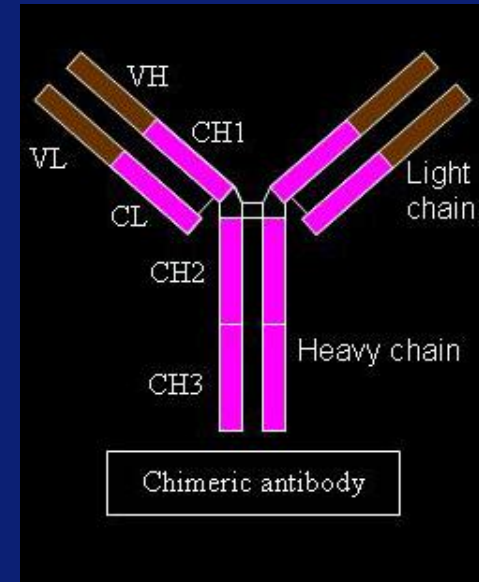
	Methotrexate (n=40)	Methotrexate+cytarabine (n=39)	p value
Toxic deaths	1 (3%)	3 (8%)	0.35
Neutropenia	6 (15%)	35 (90%)	0.00001
Thrombocytopenia	3 (8%)	36 (92%)	0.00001
Anaemia	4 (10%)	18 (46%)	0.00001
Infective complications	1 (3%)	9 (23%)	0.0002
Hepatotoxicity	1 (3%)	4 (10%)	0.05
Nephrotoxicity	2 (5%)	1 (3%)	0.31
GI/mucositis	2 (5%)	1 (3%)	0.31
Cardiotoxicity	1 (3%)	1 (3%)	0.87
Neurotoxicity	0	1 (3%)	0.29
Coagulation/DVT	4 (10%)	1 (3%)	0.002

The worst toxicity per organ, per patient was considered for analyses. GI=gastrointestinal. DVT=deep venous thrombosis.

Table 2: Grade 3-4 toxic effects per treatment group

Rituximab

Chimerisch (humaan/muis) monoclonaal antilichaam tegen CD 20 (B-cel marker)



Bijwerkingen:

Cytokine release syndroom (koorts, rillingen, hypotensie, bronchospasme)

mn tijdens eerste infusie

Pneumonitis

Late onset neutropenia

Fatale progressieve multifocale leuco-encefalopathie

Rituximab systemisch bij CNS lymfoom?

Rituximab verbetert EFS bij systemische lymfomen met 15-20%

Slechte penetratie van Rituximab in CSF (1-4%)

Betere penetratie tpv tumor tgv gestoorde barriere ?

5-7 x R-MVP, RT, 2 x consolidatie ARA-C

Methotrexaat 3,5 mg/m², vincristine, procarbazine

30 patienten, mediane FU 37 mnd

Na 5 cycli: 12 CR (40%)

Na totale therapie: 21 CR (70%)

2 jrs OS: 67%

2 jrs FFS: 57%

Huidige HOVON studie: H105

HOVON 105, samenwerking met ALLG

Fase III, 200 patienten

18-70 jaar

Randomisatie:

MBVP +/- rituximab (4 x tijdens 1e kuur, 2 x tijdens 2e kuur)

Consolidatie met cytarabine, 2 x 2 g, 2 dagen

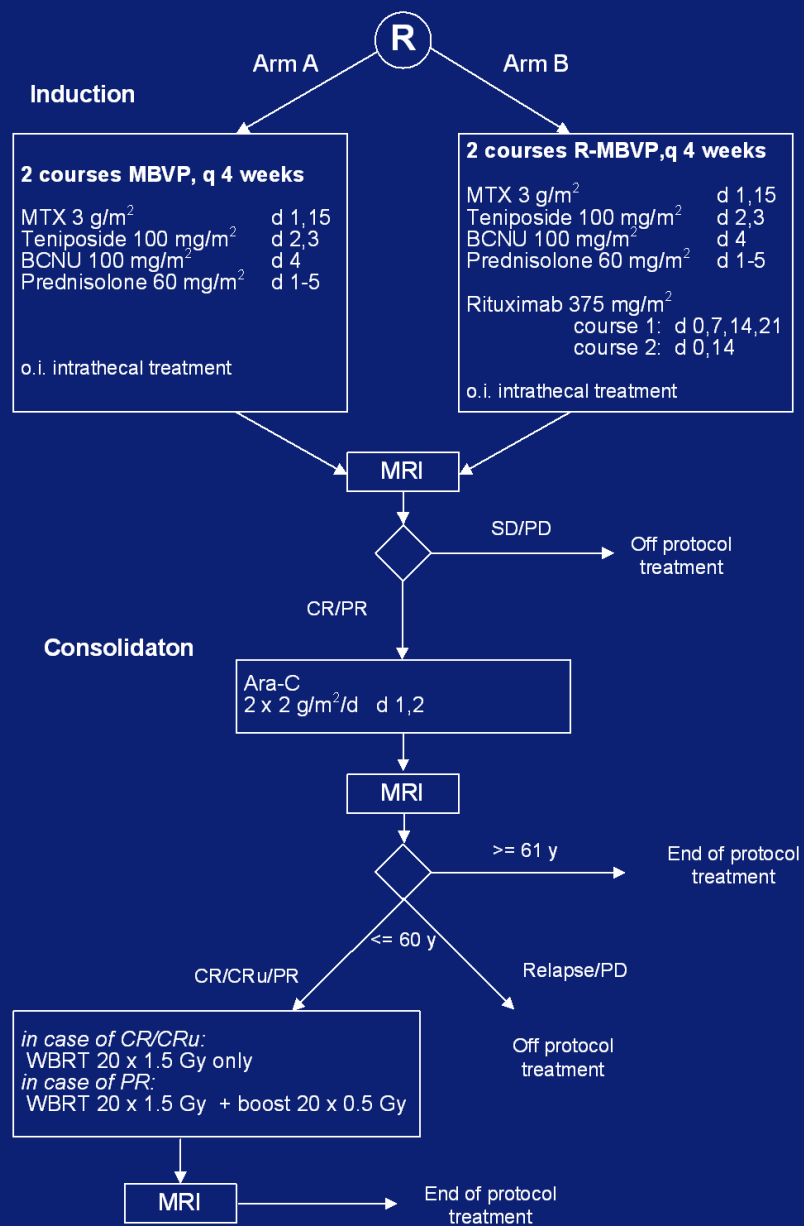
Als < 60 jaar aanvullend RT

reduced dose als CR na chemo (20 x 1,5 Gy)

Geopend voor inclusie: aug 2010

Inmiddels 187 patienten gerandomiseerd

Newly diagnosed PCNSL, age 18-70 years inclusive



Behandeling

1. Corticosteroiden
2. Operatie
3. Chemotherapie
4. Intrathecale chemotherapie
5. Radiotherapie

Intrathecale chemotherapie

- 1e keus MTX, evt in combinatie met cytarabine
- Onduidelijk of nodig naast hoge dosis iv MTX
- Effect niet aangetoond, wel in 1 studie (niet vergelijkend) meer recidieven na weglaten
- Tegenwoordig geadviseerd indien liquor positief is of blijft

Intrathecaal MTX - toediening

- Lumbaalpunctie

Voordeel: geen ingreep, minder infecties

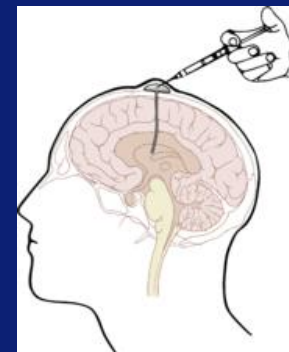
Nadeel: puncties onaangenaam,
post-punctionele hoofdpijn
niet mgl bij thrombopenie
risico subdurale effusies



- Ommaya reservoir

Voordeel: puncties eenvoudig en pijnloos
betere farmacokinetiek

Nadeel: neurochirurgische ingreep nodig
risico op infecties / weefsel toxiciteit



Intrathecale behandeling in H105

- Alleen wanneer na 1^e MBVP kuur nog liquor positief
- Iedereen LP bij aanvang tenzij contra indicatie
- Als initieel positieve liquor opnieuw LP na MBVP 1
- Indien nog positief dan intrathecale therapie:
 - MTX 15 mg + dexamethason 4 mg
 - 2 keer per week, afbouw als liquor schoon

Behandeling

1. Corticosteroiden
2. Operatie
3. Chemotherapie
4. Intrathecale chemotherapie
5. Radiotherapie

Radiotherapie

Zoals bij veel lymfomen: effectief

RT-monotherapie:

- Responskans 90%
- Mediane overleving 11.6 mnd (12-18 mnd)
- 5-jaars overleving 5%

Chemo (HD-MTX)-radiotherapie (40 Gy):

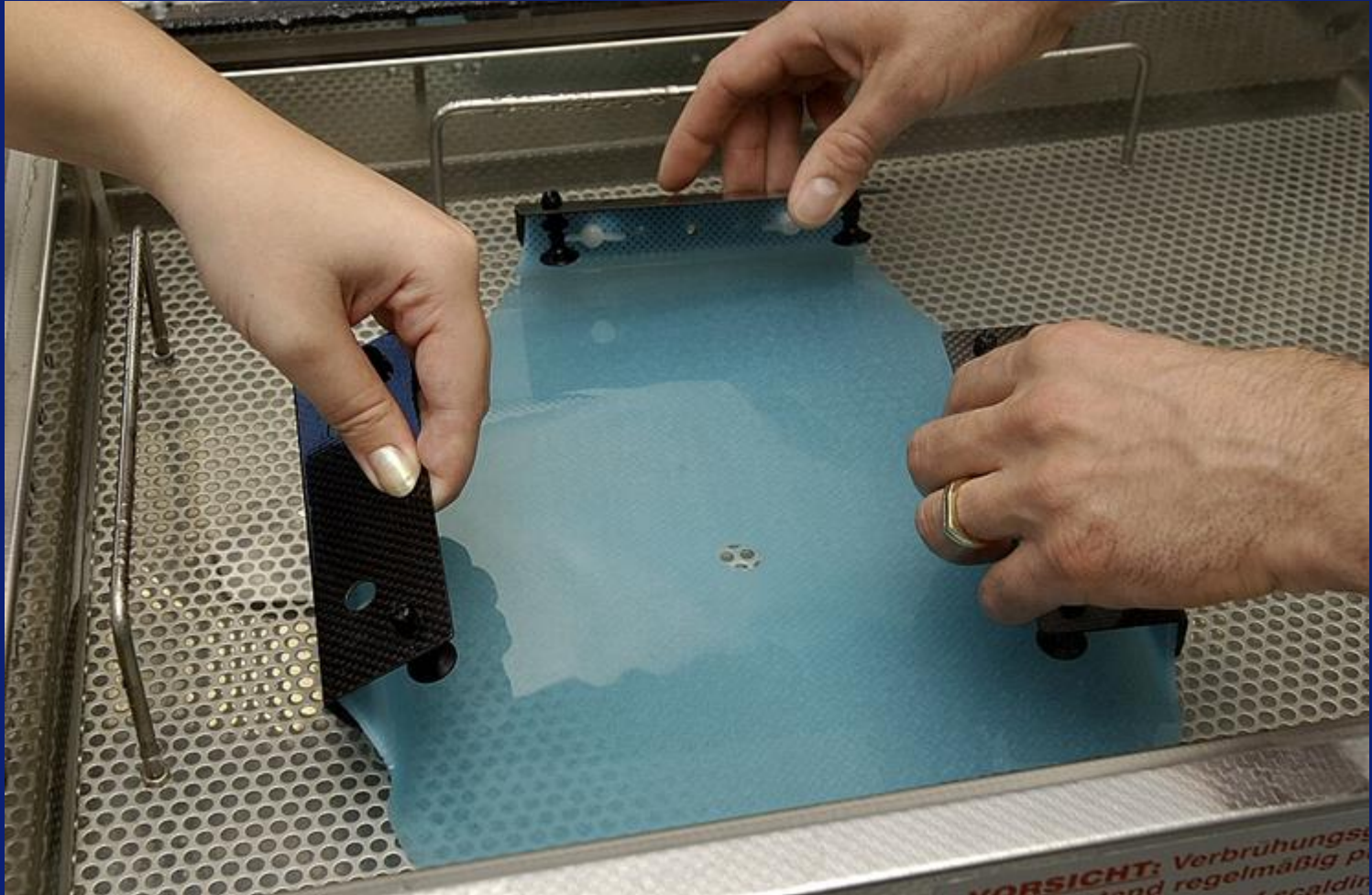
- CR 70%
- Mediane overleving 46 maanden
- 3-jaars overleving 58%

PCNSL & radiotherapie: dilemma



Late toxiciteit: cognitieve verslechtering, verpleeghuisopname

Vorbereitung: mouldroom I



Erasmus MC



Vorbereitung: mouldroom II



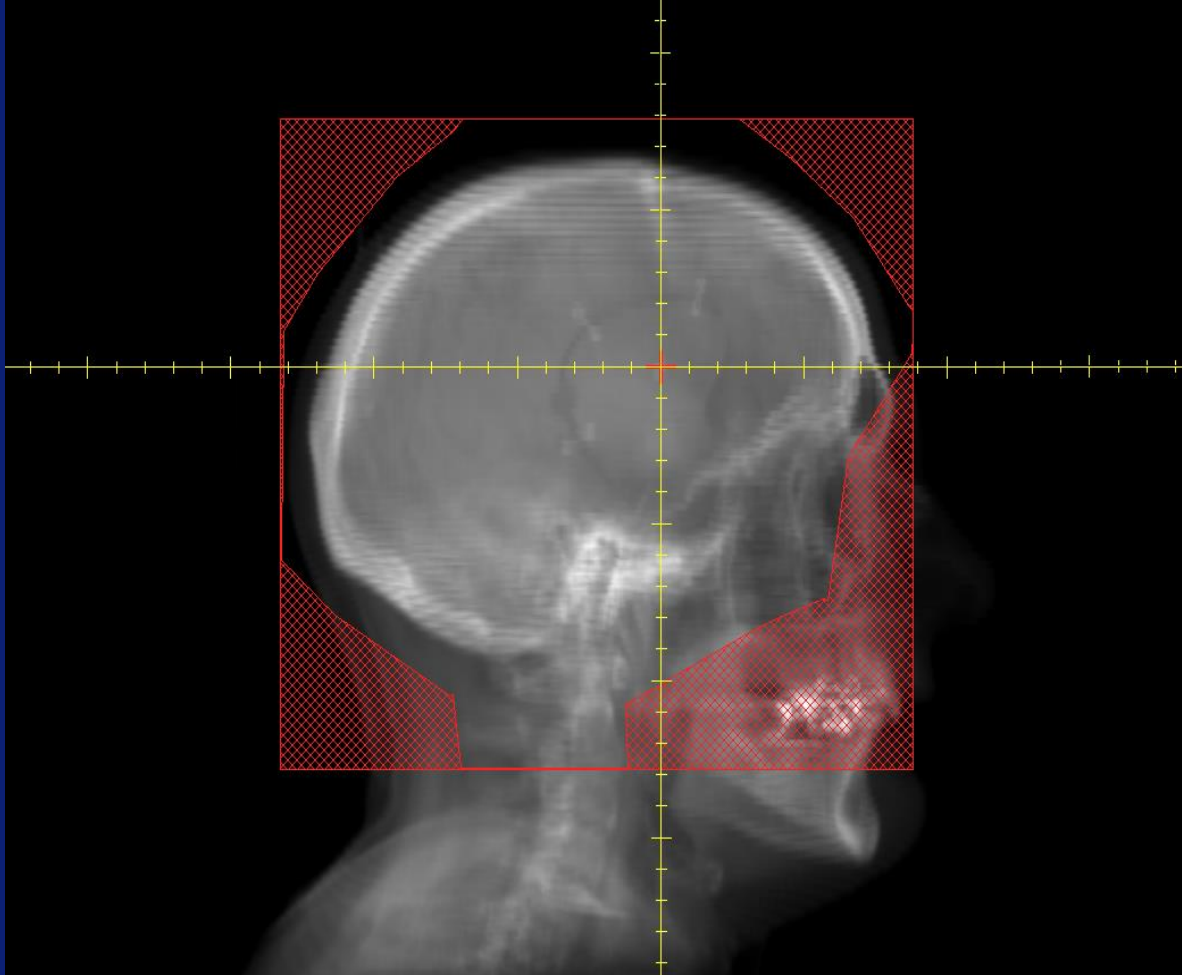
Vorbereitung: mouldroom III



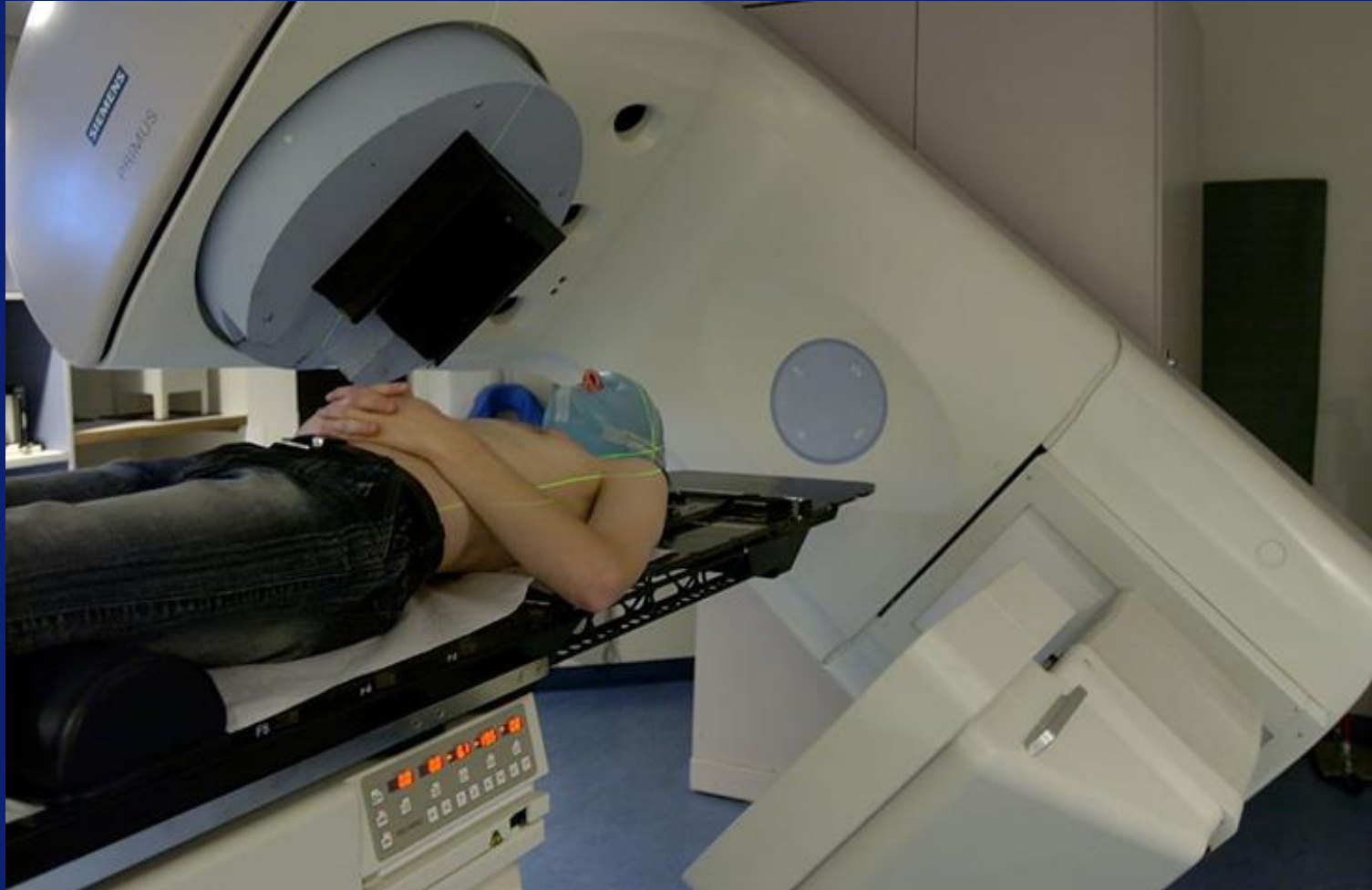
Vorbereitung: plannings-CT



Vorbereitung: bestrahlungsvelden



Bestraling



Acute bijwerkingen

- Acute encephalopathie
 - hoofdpijn, N/V, extreme slaperigheid, focale neurologische uitval en koorts
- Cerebraal oedeem
 - verergering oorspronkelijke neurologische klachten
 - misselijkheid en braken
 - hoofdpijn
- Dermatitis
- Alopecia
- Conjunctivitis
- Otitis externa

Subacute bijwerkingen

- Persistierende “cognitieve” vermoeidheid
 - geheugenstoornissen
 - Concentratiestoornissen
- Somnolentiesyndroom
 - extreme slaapbehoefte en symptomen toename ICP
 - na 1-6 mnd gedurende 2-3 weken
- Asymptomatische reversibele diffuse verandering MRI aankleuringspatroon (=pseudo-progressie)
- Droge, pijnlijke ogen

Late bijwerkingen

- Cataract
- Leuko-encefalopathie
 - Diffuse witte stof afwijkingen op MRI
 - Moeheid
 - Loopstoornissen, incontinentie, cognitieve stoornissen
 - Dementie
 - Overlijden
- Vasculaire schade

Vervolg dr Bromberg

Vervolg ziektegeschiedenis patiente K

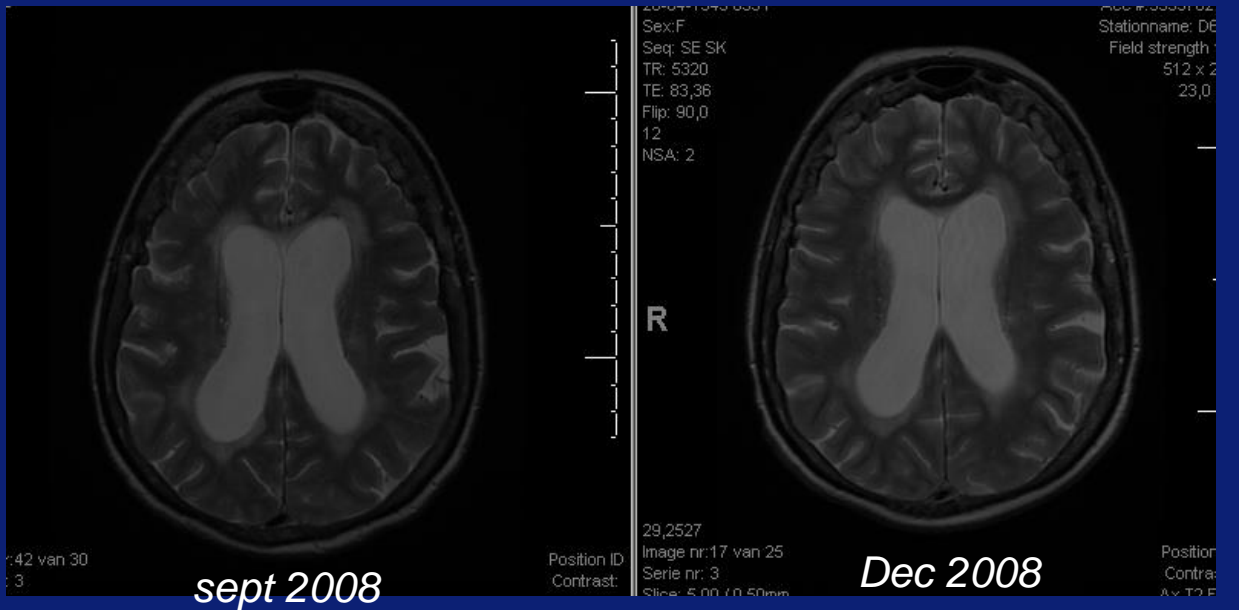
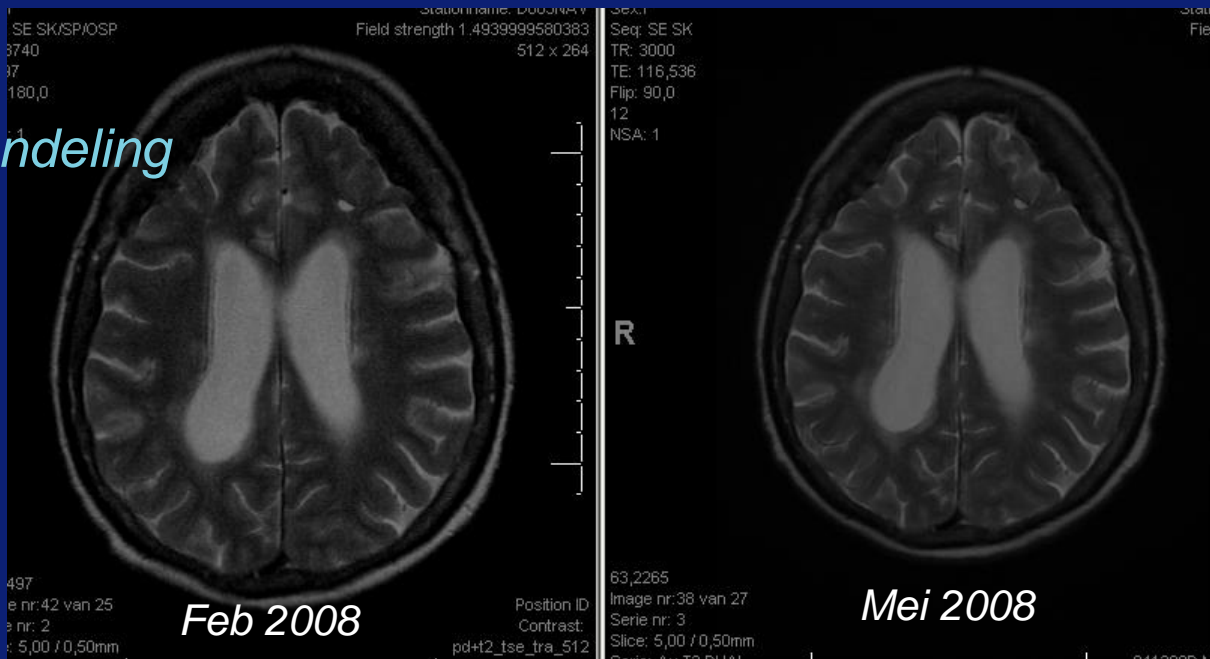
- Juli/aug 2007 MMSE 29/30
 somber, apathisch
- Sept/okt 2007 RT
- Nov 2007 apathisch, moe, vergeetachtig, depressief?
 MMSE 28/30
- Mrt 2008 moe, traag, vergeetachtig
 dagopvang 2 x per week
 MMSE 25/30

Vervolg ziektegeschiedenis patiente K

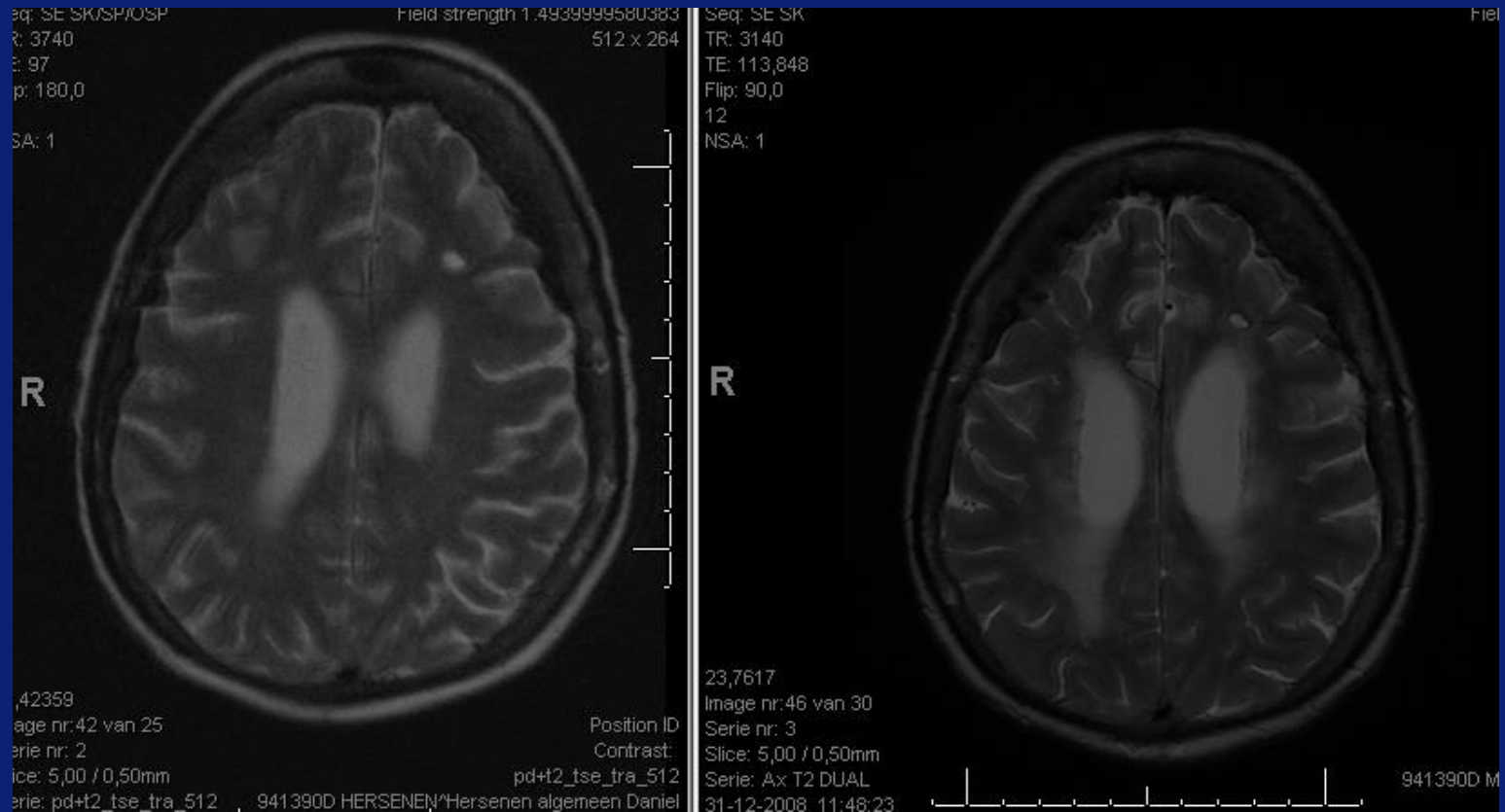
- Jan 2009 urine verlies mn 'snachts
 minder evenwicht, vallen
 minder begrip en onthouden, vergeet alles
 lopen alleen met steun
 woede aanvallen
 MMSE 23/30
 dagopvang
- Mrt 2009 proefdrainage liquor – geen effect
- Nov 2009 overlijdt in verpleeghuis

Pte K

Na behandeling



Witte stofafwijkingen



Aug 2007

Dec 2008

Cognitieve functiestoornissen

- Met name aantasting:
 - aandacht en concentratie
 - geheugen
 - denk - en handelingsnelheid
- In begin meer afwijkingen bij (neuropsychologisch) onderzoek dan anamnese

MMSE

Veel gebruikte eenvoudige vragenlijst

Ontwikkeld voor dementie

Weinig gevoelig

Orientatie tijd en plaats

Concentratie: hoofdrekenen

Inprenten: 3 woorden nazeggen en onthouden

Complexe opdracht uitvoeren
natekenen



Folstein Mini Mental State Examination (MMSE)

- 1.
 - a. Welk jaar is het?
 - b. Welk seizoen is het?
 - c. Welke maand van het jaar is het?
 - d. Wat is de datum vandaag?
 - e. Welke dag van de week is het? (0-5) _____

- 2.
 - a. In welke provincie zijn we nu?
 - b. In welke plaats zijn we nu?
 - c. In welk ziekenhuis (instelling) zijn we nu?
 - d. Wat is de naam van deze afdeling?
 - e. Op welke verdieping zijn we nu? (0-5) _____

- 3. Ik noem nu drie voorwerpen. Wilt u die herhalen nadat ik ze alle drie gezegd heb?
Onthoud ze want ik vraag u over enkele minuten ze opnieuw te noemen.
(Noem "appel, sleutel, tafel", neem 1 seconde per woord) (0-3) _____

- 4. Wilt u van de 100 zeven aftrekken en van wat overblijft weer zeven aftrekken
en zo doorgaan tot ik stop zeg? (0-5) _____

- 5. Noemt u nogmaals de drie voorwerpen van zojuist.
(Eén punt voor elk goed antwoord). (0-3) _____

- 6. Wat is dit? En wat is dat?
(Wijs een pen en een horloge aan. Eén punt voor elk goed antwoord). (0-2) _____

- 7. Wilt u de volgende zin herhalen: " Nu eens dit en dan weer dat ".
(Eén punt als de complete zin goed is) (0-1) _____

- 8. Wilt u deze woorden lezen en dan doen wat er staat?
(papier met daarop in grote letters: "Sluit uw ogen") (0-1) **Erasmus MC** _____


- 9. Wilt u dit papiertje pakken met uw rechterhand, het dubbelvouwen
en het op uw schoot leggen? (Eén punt voor iedere goede handeling). (0-3) _____

Cognitieve beoordeling

1. anamnese: belangrijk voor beoordeling beperkingen
subjectief
2. MMSE: eenvoudig in de spreekkamer, niet standaard
weinig gevoelig
bij andere hersentumoren verband met prognose
(bij lymfoom niet goed onderzocht)
3. neuropsychologisch onderzoek:
“gewoon” langdurig, tijdrovend, duur
alternatief:
verkorte / vereenvoudigde testbatterij
ontwikkeld voor onderzoek

1. Nederlandse Leestest Volwassenen

- Woordenlijst, patient moet voorlezen
- Nederlandse uitspraak
- Scoren per woord
- Klemtoon op verkeerde lettergreep = fout

cadeau

sorry

junior

show

cito

shock

lyceum

fiasco

cacao

fair

circulaire

claim

2. Rey Auditory Verbal Learning Test

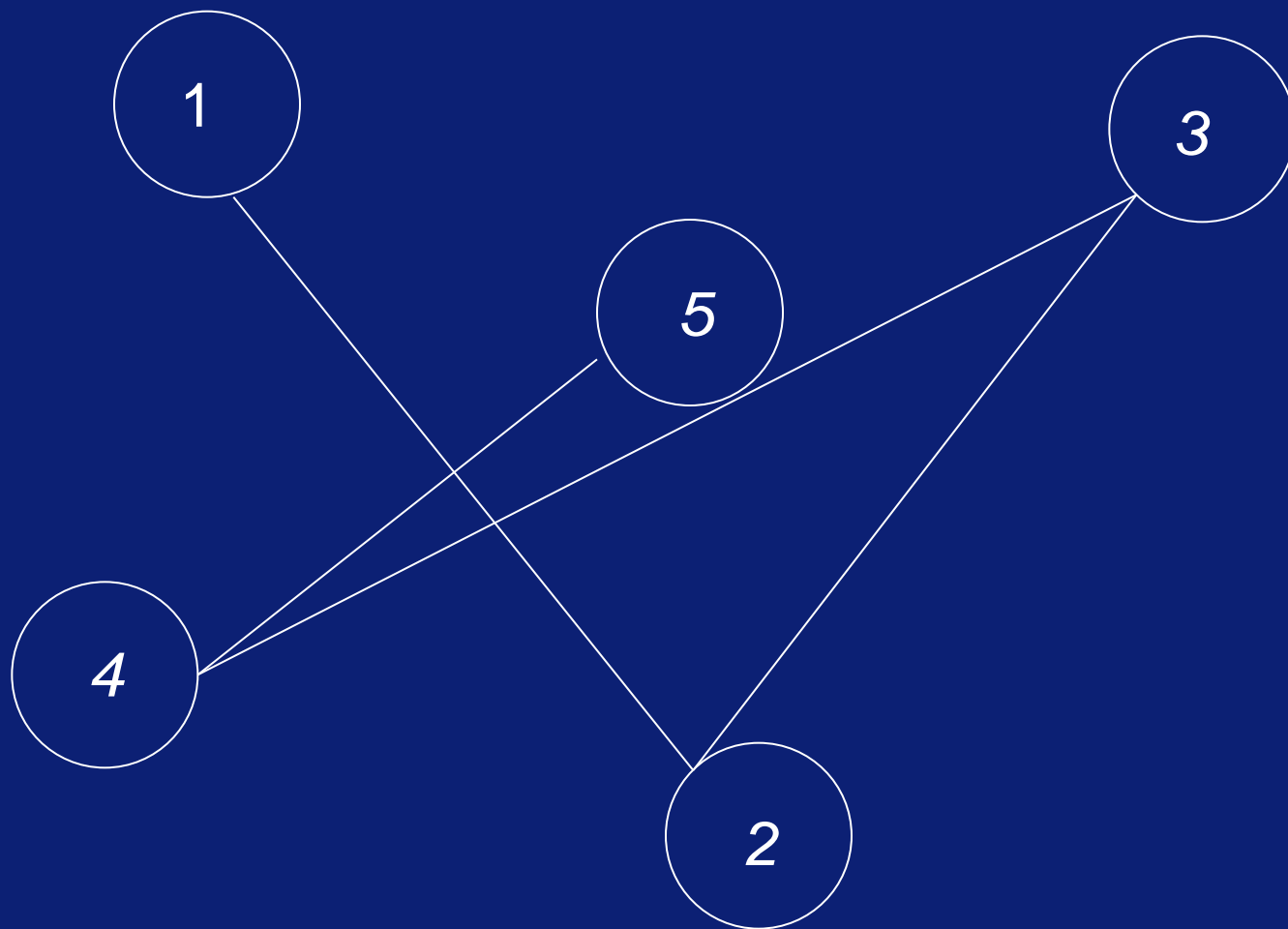
- Lijst met 15 woorden, doel is geheugen testen
- Voorlezen, dan reproduceren
- Geheel 4 x herhalen, steeds opnieuw voorlezen en hele lijst laten opnoemen
- Later, na andere testjes opnieuw maar zonder voorlezen

Bloem
Snor
Kroon
Beer
Lap
Klok
Zwaan
Rek
Tas
Berg
Kruik
Hoer
Goot
Maag
Kar

3. WAIS digitspan

- Cijferreeks reproduceren eerst vooruit dan achteruit
- Toenemend aantal cijfers
- Bv 1-7 of 7-5-8-3-6
- Eerst vooruit reeksen afhandelen tot beide versies van item niet lukken
- Dan achteruit reeksen.

4. Trailmaking test

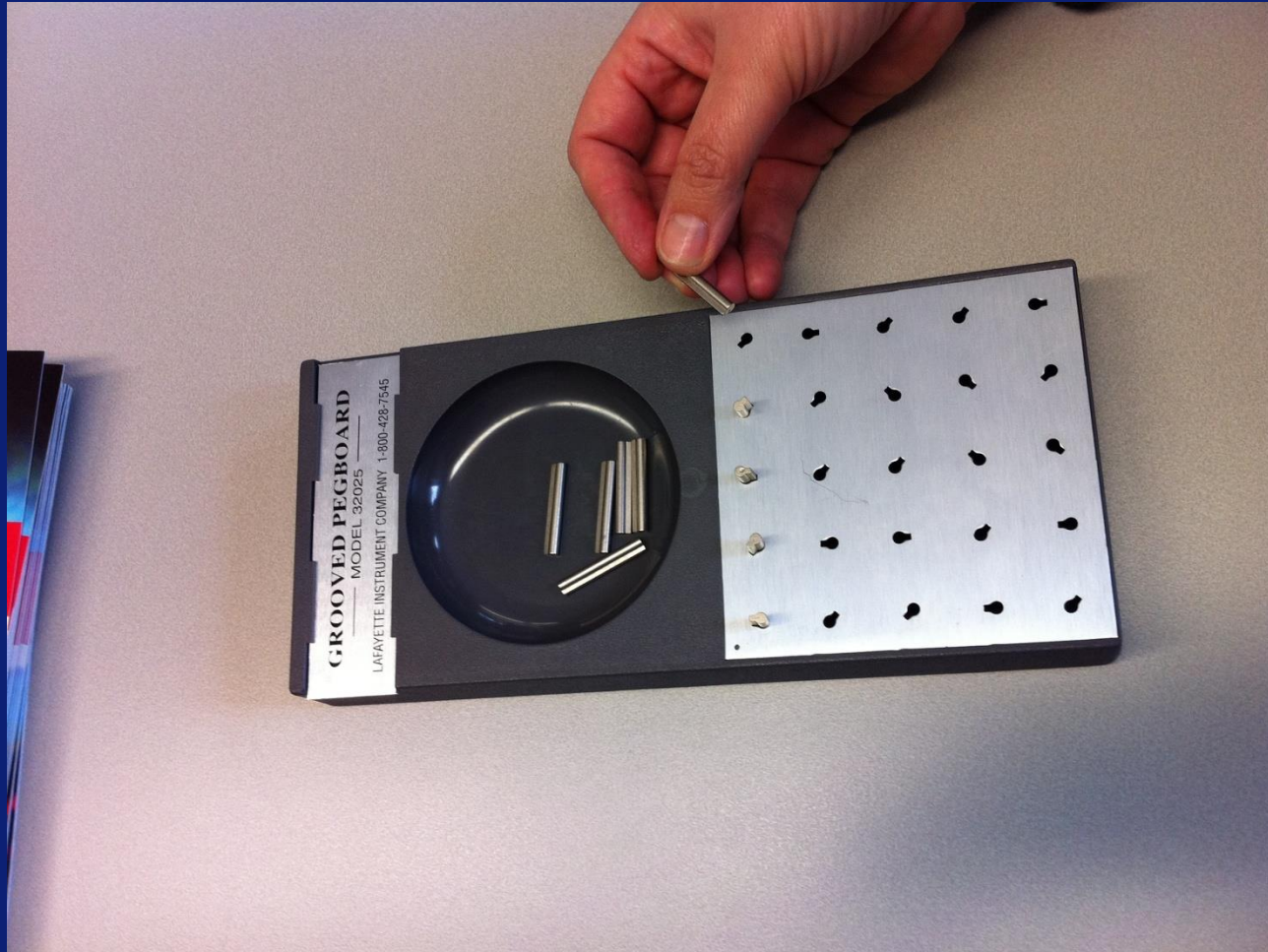


5. Letter Digit Substitution Test

V	G	B	C	J	T	W	P	D
1	2	3	4	5	6	7	8	9

- Voorbeeld zoals hierboven
- Rij met letters en lege hokjes eronder om in te vullen
- zo veel mogelijk juiste antwoorden in 60 seconden

6. Grooved Pegboard test



Bestralingsencephalopathie – risico factoren

Leeftijd : sterkst ↑ risico > 60 jaar

Comorbiditeit: vasculaire risicofactoren

Mogelijk meer na combinatie RT en chemotherapie

Meer als eerst RT daarna chemo (mn MTX)

Kenmerken RT: (fractie)dosis, bestralingsveld

Bestralings encephalopathie - behandeling

Geen

Geprobeerd: ventriculoperitoneale drain: sporadisch tijdelijke verbetering

Met name loopstoornissen en incontinentie verbeteren dan

Preventie toxiciteit / Toekomst

- Geen WBRT bij patienten > 60 jaar
 - Indien ptn > 60 jaar (PR na CT)
multidisciplinair overleg wat betreft
 - indicatie radiotherapie
 - tijdstip radiotherapie
 - dosis en bestralingsvelden individualiseren
- Geen WBRT bij pre-existente cognitieve afwijkingen
- Verkleining RT velden; WBRT 30 Gy, waarna boost
- Verlaging RT dosis of achterwege laten RT
 - CR/CRu: WBRT 20 x 1.5 Gy
PR: WBRT 20 x 1.5 Gy + boost 20 x 0.5 Gy

Andere casus

- Man 61 jaar
- Nov 2007: hemiparese links
obv RIP rechts frontaal
- PA: B-cel NHL – PCNSL
- Dec-jan : chemotherapie
- HET GAAT DUS NIET BIJ IEDEEREEN ZO SLECHT!***
- Nadien: incomplete respons
- Mrt/april 2008: RT
- 2009: werkt weer volledig normaal
- 9/2010: moet vaker dingen
opschrijven, valt partner niet op
nog steeds ziektevrij

