

## **Richtlijn: Primair Centraal Zenuwstelsel Lymfoom (PCSNL)**

September 2017, revisie september 2019.

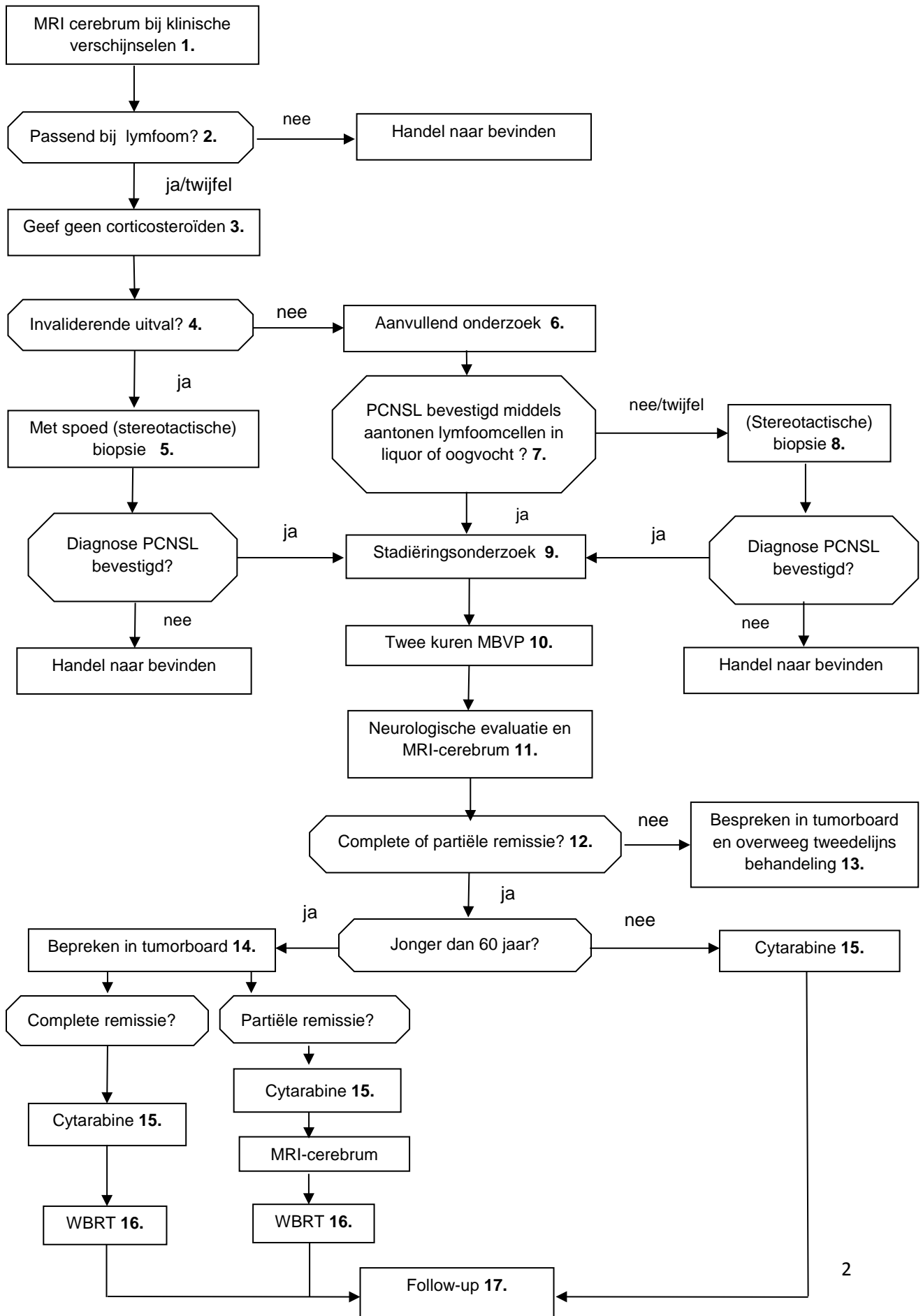
mw. dr. R.F.A.G. de Bruijn (AIOS neurologie), mw. dr. J.E.C. Bromberg (neuro-oncoloog),  
mw. dr. J.K. Doorduijn, (internist-hematoloog) en mw. drs. C.P.M. Janus (radiotherapeut-  
oncoloog)

Disclaimer

1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.

### Stroomdiagram



## **Toelichting stroomdiagram**

1. Focale uitvalsverschijnselen en cognitieve klachten zoals geheugenproblemen en gedragsverandering zijn de meest voorkomende klinische symptomen. Andere klinische verschijnselen zijn tekenen van verhoogde intracraniale druk, insulpen en oogklachten (dit laatste in het kader van een oculaire lokalisatie van het lymfoom, zie achtergrond informatie).
2. Op de MRI cerebrum worden bij PCNSL typisch één of meerdere periventriculaire laesies gevonden met een relatief laag signaal op T2 die een homogeen aankleuringspatroon hebben (zie de achtergrondinformatie voor een afbeelding). Ringvormige aankleuringspatroon wordt gezien bij immuun-gecompromiteerde patiënten. Op DWI wordt een verminderde diffusie gezien met een verlaagde ADC ratio en op perfusiescans is de perfusie verlaagd in vergelijking met andere hersentumoren.
3. Tijdens de diagnostische fase dienen geen corticosteroiden te worden gegeven, mits de kliniek dit toelaat. Na stellen van de diagnose kan gestart worden met dexamethason.
4. Snel progressieve of invaliderende uitval met een een Karnofsky performance score lager dan 70.
5. Afhankelijk van de lokalisatie van de te biopteren laesie zal dit een open of een stereotactische biopsie zijn. Nog steeds geen corticosteroiden geven.
6. Als dit veilig mogelijk is wordt een lumbaalpunctie verricht (totaal eiwit, celgetal, hematocytologie en immunofenotypering), gevolgd door een consult oogarts (vraag: oculair lymfoom) en laboratoriumonderzoek (hemoglobine, leukocytengetal, leukocytendifferentiatie, natrium, kalium, calcium, kreatinine, urinezuur, bilirubine, alkalisch fosfatase, ALAT, ASAT, gamma GT, LDH, totaal eiwit, albumine en glucose).
7. De diagnose is bevestigd bij aantonen lymfoomcellen in liquor of oogvocht middels hematocytologie en immunofenotypering in geval van MRI beeld typisch voor PCNSL.
8. Als bovenstaand aanvullend onderzoek de diagnose niet kan bevestigen dient een (stereotactische) biopsie te worden verricht.
9. Verwijs de patiënt naar de hematoloog voor verdere work-up. Deze zal onder andere aanvullend laboratoriumonderzoek en een beenmergaspiraats en biopsie verrichten om systemische lokalisatie uit te sluiten. Ook dient er om deze reden een CT-scan van hals, thorax, abdomen en bekken te worden verricht.
10. Twee MBVP kuren, iedere 4 weken: hoge dosis methotrexaat iv, etoposide iv, BCNU iv, prednisolon. De chemotherapie wordt alleen intraveneus toegediend, tenzij er na een kuur MBVP nog aanwijzingen zijn voor lymfoom in de liquor. Dan zal intrathecale

methotrexaat worden toegevoegd. De chemotherapie wordt door de hematoloog gegeven. Wanneer er is gestart met corticosteroiden, is de neuroloog verantwoordelijk voor het afbouwschema en de eventuele preventieve medicatie (zoals maagbescherming, co-trimoxazol en osteoporoseprofylaxe, zie hiervoor de werkwijze “veel voorkomende behandelingen”).

11. Anamnese, neurologisch onderzoek en MRI-cerebrum met gadolium in alle gevallen, oogheelkundig onderzoek en liquor onderzoek alleen als deze eerder positief waren voor lymfoom lokalisatie.
12. Complete remissie: geen aankleuring op MRI-cerebrum waarbij de patiënt geen corticosteroiden heeft gebruikt en geen afwijkingen bij oogheelkundig- of liquoronderzoek. Partiële remissie: 50% of meer afname van de aankleurende laesie, minimale afwijkingen bij oogheelkundig onderzoek en negatief liquor onderzoek, of geen aankleurende laesie zichtbaar, afname van oogheelkundige afwijkingen en afwijkend of verdacht liquoronderzoek (zie voor een tabel van de respons criteria de achtergrondinformatie).
13. Bespreken in de tumorwerkgroep (TWG) hematologie met betrekking tot eventuele tweedelijns behandeling
14. Alle patiënten die in deze categorie vallen dienen te worden besproken in de TWG hematologie op woensdagmiddag in de Daniel den Hoed kliniek en poli hematologie op de centrum locatie.
15. Als consolidatietherapie wordt iv cytarabine toegevoegd aan het behandelingschema.
16. Verwijs de patiënt naar de radiotherapeut voor whole-brain radiotherapie (WBRT), waarvan het specifieke doseringsschema door de radiotherapeut zal worden bepaald.
17. Follow-up: gedurende de eerste twee jaar iedere drie maanden, gedurende de daaropvolgende drie jaar iedere zes maanden en daarna jaarlijks tot 10 jaar. Tijdens follow-up worden bij ieder bezoek lichamelijk en neurologisch onderzoek, een MRI-cerebrum en laboratoriumonderzoek (hemoglobine, leukocytengetal, leukocytdifferentiatie en LDH, overig onderzoek alleen op indicatie) verricht. Wanneer oogheelkundig onderzoek eerder positief was, dient er ook een oogheelkundig onderzoek te worden verricht. Een lumbaalpunctie wordt alleen op indicatie herhaald.

## **Achtergrondinformatie**

### **Inleiding en epidemiologie**

Primair centraal zenuwstelsel lymfoom (ofwel primary central nervous system lymphoma, PCNSL) is een zeldzame en agressieve vorm van het non-Hodgkin lymfoom welke, zoals de naam aangeeft, beperkt blijft tot de hersenen, hersenzenuwen, ogen, meningen en ruggenmerg. Het beslaat 2-4% van alle tumoren van het centraal zenuwstelsel en 1% van alle lymfomen.(1-4) In Nederland worden er ongeveer 70 patiënten per jaar met PCNSL gediagnosticeerd.(5) De mediane leeftijd van deze patiënten wisselt tussen de verschillende studies van 55 tot 66 jaar en mannen zijn gemiddeld iets vaker aangedaan dan vrouwen.(1, 6) Risicofactoren voor het ontstaan van PCNSL zijn een hogere leeftijd en een immuun-gecompromitteerde status. Zo hebben patiënten met HIV een verhoogde kans om PCNSL te ontwikkelen, echter de incidentie van PCNSL in deze patiënten is sinds de komst van highly active antiretroviral therapy gedaald.(1) De incidentie van PCNSL in immuun-competente patiënten, het overgrote merendeel, lijkt echter te stijgen.(7-9) Dit geldt met name voor personen ouder dan 60 jaar.(5, 6, 10, 11) De oorzaak van deze stijging is nog niet duidelijk maar zou ten dele verklaard kunnen worden door de toenemende leeftijd van de bevolking.(7)

### **Etiologie**

Het Epstein-Barr virus (EBV) speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van PCNSL in immuun-gecompromitteerde patiënten. Door een verminderde functie van T-cellen kunnen met EBV-geïnfecteerde B-cellen namelijk ongeremd prolifereren en uiteindelijk ontaarden in een lymfoom.(12) EBV lijkt echter niet betrokken te zijn bij het ontstaan van PSCNL in immuun-competente patiënten. De etiologie van deze vorm van PSCNL is vooralsnog onbekend.

### **Pathologie**

Ongeveer 90-95% van de patiënten met PCNSL heeft een diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLCL). In de overige gevallen betreft het een T-cellymfoom, Burkitt lymfoom of een slecht te differentiëren, laaggradig lymfoom (zie voor een uitgebreide beschrijving van de verschillende hematologische maligniteiten de richtlijn "Neurologische complicaties van hematologische maligniteiten" of [www.vademecumhematologie.nl](http://www.vademecumhematologie.nl)).(8)

### **Klinische symptomen**

Vanwege de snelle deling van de tumorcellen zullen de meeste symptomen zich in de loop van weken ontwikkelen. Afhankelijk van de lokalisatie van de laesies kan PCNSL zich op verschillende manieren uiten. Focale uitvalsverschijnselen en cognitieve klachten zoals

geheugenproblemen en gedragsverandering zijn de meest voorkomende klinische symptomen en komen bij respectievelijk 70% en 43% van de patiënten voor. Andere klinische verschijnselen zijn tekenen van verhoogde intracraniële druk (33%), insulten (14%) en oogklachten (4%).(1) Deze oogklachten treden op in het kader van een oculaire lokalisatie van het lymfoom (zie oculaire lokalisatie PCNSL hieronder). Insulten komen minder vaak voor in vergelijking met andere hersentumoren omdat de laesies vaak dieper in de hersenen zijn gelokaliseerd.(9) PCNSL presenteert zich, anders dan het klassieke B-cellymfoom, over het algemeen niet met B-symptomen zoals koorts, gewichtsverlies en nachtzweeten.

### **Oculaire lokalisatie PCNSL**

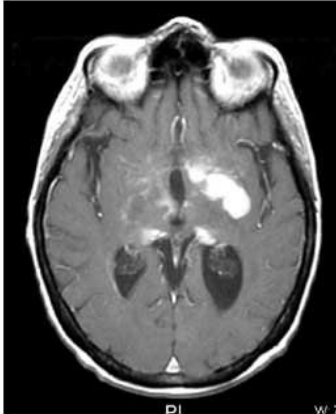
Ondanks dat maar 4% van de patiënten met PCNSL oculaire klachten heeft, heeft bij oogheelkundig onderzoek 15-20% oculaire lokalisatie van het lymfoom. Klinische symptomen lijken op die van een chronische posterieure uveïtis waarbij patiënten klachten hebben van mouches volantes en een wazig zicht.(8, 13) Deze symptomen kunnen unilateraal voorkomen maar in 64-83% van de gevallen zijn beide ogen aangedaan.(14) Bij aanvullend oogheelkundig onderzoek zijn spleetlamponderzoek en fundoscopie essentieel aangezien hierbij kenmerkende afwijkingen kunnen worden gevonden zoals lymfoomcellen in het glasvocht en oranje-rode subretinale infiltraten.

In zeer zeldzame gevallen is het lymfoom uitsluitend oculair gelokaliseerd. Dan is er sprake van een primair vitreoretinaal lymfoom (PVRL). Ongeveer 65-90% van de patiënten met PVRL zal uiteindelijk PCNSL ontwikkelen.(15) Het is derhalve van belang dat bij patiënten met PVRL aanvullend onderzoek wordt verricht naar PCNSL. Over de behandeling van PVRL bestaat nog geen consensus. Patiënten worden ofwel met oculaire chemo- en/of radiotherapie behandeld, ofwel met oculaire en systemische chemotherapie, ofwel conform PCNSL met systemische chemotherapie en whole-brain radiotherapie inclusief de ogen. Een recente, retrospectieve studie liet geen verschil zien in progressieve ziekte tussen de verschillende behandelmethoden.(15) De behandeling van deze patiënten binnen het Erasmus MC hangt af van de leeftijd, conditie en co-morbiditeit van de patiënt en gebeurt na een multidisciplinaire bespreking en in overleg met patiënt.

### **Diagnostiek**

- *MRI-cerebrum met gadolinium*: een MRI-cerebrum is het onderzoek van eerste keuze bij verdenking PCNSL. Meestal worden hierbij één of meerdere laesies gevonden die een relatief laag signaal hebben op T2 gewogen beelden en een homogeen aankleuringspatroon na het toedienen van gadolinium. De laesies zijn vaak periventriculair gelokaliseerd (zie onderstaande afbeelding). Ringvormige aankleuringspatroon wordt gezien bij immuun-gecompromitteerde patiënten. In minder dan 10% van de gevallen kleuren de laesies niet

aan. Door de hoge cellulariteit van de laesies zal op de DWI vaak een verminderde diffusie te zien zijn met een verlaagde ADC ratio. Op perfusiescans is de perfusie verlaagd in vergelijking met andere hersentumoren.(2, 16)



Afbeelding van een MRI-cerebrum na contrast zoals typisch kan worden gezien bij PCNSL; homogeen aankleurende laesie die periventriculair is gelokaliseerd.

- *Liquoronderzoek*: wanneer er geen contra-indicaties bestaan wordt een lumbaalpunctie gedaan. Hierbij dienen een totaal eiwit, celgetal, hematocytologie en immunofenotypering te worden bepaald. In 10-30% van de gevallen kan PCNSL op basis van liquordiagnostiek worden vastgesteld bij voor PCNSL typische bevindingen op de MRI.(9)

- *Consult oogarts*: zoals bovenbeschreven heeft 4% van de patiënten met PCNSL oogklachten. Bij oogheelkundig onderzoek, inclusief fundoscopie en spleetlamponderzoek, heeft 10-20% van de patiënten oculaire betrokkenheid van het lymfoom welke bevestigd kan worden middels vitrectomie.(9, 13)

- *(Stereotactische) biopsie*: als liquoronderzoek of oogheelkundig onderzoek geen uitsluitel bieden dient een (stereotactische) biopsie te worden verricht om de histologische diagnose vast te stellen.

- *Laboratoriumonderzoek*: lactaatdehydrogenase (LDH) kan verhoogd zijn en HIV dient te worden uitgesloten.(3)

- In het kader van stadiëring dienen een CT-scan van hals, thorax, abdomen, bekken en een beenmergaspiraats en biopsie te worden verricht om systemische betrokkenheid uit te sluiten. Dit is zeldzaam en wordt in minder dan 5% van de gevallen gevonden.(3, 7)

### **Corticosteroïden**

Corticosteroïden, zoals dexamethason, worden vaak toegediend bij ruimte innemende laesies in het centraal zenuwstelsel. Het toedienen van steroïden bij PCNSL zorgt bij ongeveer 40% van de patiënten voor afname of zelfs het geheel verdwijnen van de laesies wat het stellen van de diagnose kan belemmeren. Derhalve wordt geadviseerd bij verdenking

van PCNSL te wachten met het toedienen van corticosteroïden totdat de diagnostiek is verricht, mits de klinische toestand van de patiënt dit toelaat.(3, 8, 17) Als de diagnostiek is afgerond kan wanneer nodig wel met corticosteroïden worden gestart.

## **Behandeling**

Chirurgie heeft geen plaats bij de primaire behandeling van PCNSL, tenzij er sprake is van inklemmingsverschijnselen. Dit is gebaseerd op een aantal kleine, retrospectieve studies.(3) Als gevolg van de zeldzaamheid van PCNSL zijn tot op heden slechts 2 gerandomiseerde fase III studies verschenen, beide betreffende bestraling.(18, 19) De overige literatuur betreft fase II en retrospectieve studies. Desondanks wordt het beleid met betrekking tot chemotherapie daarop gebaseerd gezien de overtuigende en vergelijkbare resultaten die in vele onafhankelijke fase II studies verkregen zijn. Behandeling met whole-brain radiotherapie (WBRT) leidt in 90% van de gevallen tot een goede radiologische respons, echter een vroeg recidief beperkt de gemiddelde overleving tot minder dan 1 jaar.(18, 20) Bovendien draagt WBRT een belangrijk risico op neurotoxiciteit waardoor er cognitieve achteruitgang, ataxie en urine-incontinentie kunnen ontstaan. Dit treedt met name op bij patiënten boven de 60 jaar (in ongeveer 80%) en kan dusdanig ernstig zijn dat er sprake is van een dementieel beeld.(7, 20, 21) Bij jongere patiënten treedt neurotoxiciteit op in 30-60% en vaak in een mildere vorm.(21)

Sinds de jaren 90 is een hoge dosering intraveneus methotrexaat (HD-MTX) toegevoegd aan de behandeling. HD-MTX als monotherapie leidt in 52-88% van de gevallen een respons en is momenteel de hoeksteen van de behandeling.(7, 21) Vaak wordt HD-MTX gecombineerd met andere chemotherapie waarbij een respons van 70-94% wordt bereikt.(7) In Nederland bestaat de meeste ervaring met het MBVP-schema wat bestaat uit methotrexaat 3 g/m<sup>2</sup>, etoposide, BCNU en prednisolon.(21)

In 2009 is er een gerandomiseerde fase II studie verschenen waarin de combinatie van HD-MTX en een hoge dosering cytarabine leidde tot een verbetering van de prognose. Dit ging echter wel gepaard met een toename van complicaties, waarbij met name pancytopenie, infecties, trombose en hepatotoxiciteit vaker voorkwamen.(22) Binnen het Erasmus MC is op basis van deze studie cytarabine toegevoegd als consolidatietherapie.(21)

Chemotherapie bij PCNSL wordt over het algemeen intraveneus toegediend. Het is niet bekend of het intrathecaal toedienen van methotrexaat het behandelresultaat verbetert aangezien hier geen prospectieve, gerandomiseerde studies naar zijn verricht en voorgaande studies wisselende resultaten lieten zien.(3) Ook gaat intrathecale toediening van methotrexaat gepaard met een verhoogde toxiciteit. Om deze redenen vindt intrathecale chemotherapie in de meeste centra alleen plaats bij patiënten die ondanks HD-MTX aanwijzingen voor PCNSL houden in de liquor.(1)



Over het toevoegen van WBRT als consolidatietherapie aan chemotherapie bestaat geen consensus gezien het risico op neurotoxiciteit en het uitblijven van bewijs voor een verbeterde uitkomst met deze therapie.(19, 23) Aangezien er echter ook geen bewijs is van voordeel van weglaten van consolidatiebestraling en in de oncologie vaak de enige kans op genezing ligt in de eerstelijns behandeling is er in het Erasmus MC voor gekozen om wel ter consolidatie te bestralen bij patiënten jonger dan 60 jaar. In de richtlijn van de European Association for Neuro-Oncology wordt geadviseerd om patiënten met progressieve ziekte of een recidief na inductiechemotherapie te behandelen met WBRT. Bij patiënten jonger dan 60 jaar die wel volledige respons hebben bereikt wordt geadviseerd de mogelijkheid van WBRT als consolidatietherapie met de patiënt te bespreken. Bij patiënten ouder dan 60 jaar wordt WBRT afgeraden.(3)

### Respons na behandeling

Na behandeling met de eerstelijns chemotherapie zal er een MRI-cerebrum en op indicatie oogheelkundig en liquor onderzoek worden verricht om de respons te beoordelen. De

Respons	MRI-cerebrum	Corticosteroiden	Oogheelkundig onderzoek	Liquor
Complete remissie	Geen aankleuring	Geen	Normaal	Negatief
Onbevestigde CR	Geen aankleuring/ minimale aankleuring	Ja of nee	Normaal/ minimale afwijkingen	Negatief
Partiële remissie	≥ 50% afname van aankleurende laesie	NVT	Normaal/ minimale afwijkingen	Negatief
	Geen aankleuring	NVT	Afname lymfoomcellen in glasvocht of van subretinale infiltraten	Afwijkend of verdacht
Progressieve ziekte	≥ 25% toename van aankleurende laesie of nieuwe lokalisatie	NVT	Recidief of nieuwe oculaire lokalisatie	Recidief of nieuwe lokalisatie
Stabiele ziekte	Geen verandering of minimale verandering waarbij niet wordt voldaan aan bovenstaande criteria			

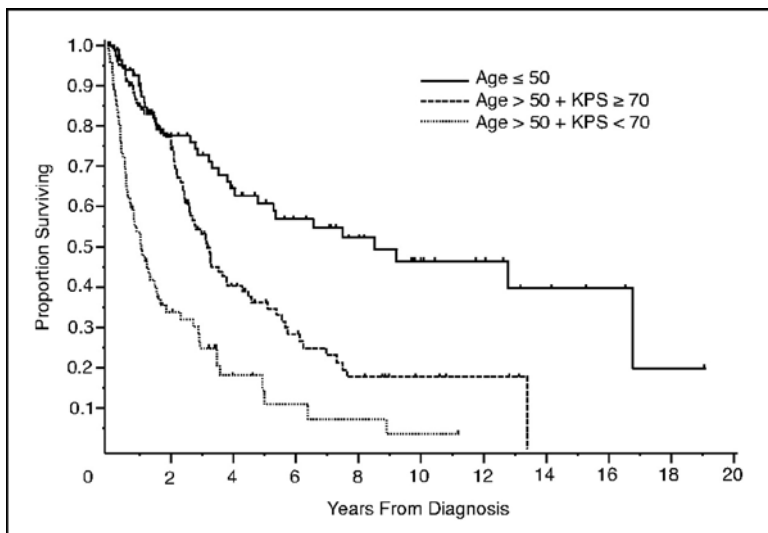
respons criteria zijn weergegeven in onderstaande tabel.(24)

CR = complete remissie, NVT = niet van toepassing

### Prognose

De prognose van PCNSL helaas somber; de gemiddelde 5-jaarsoverleving is 30%.(10) Om de prognose van een patiënt met PCSNL zo goed mogelijk in te schatten bestaan er twee

verschillende methoden. De eerste methode is ontwikkeld door de International Extranodal Lymphoma Study Group en gebruikt de volgende factoren als onafhankelijke voorspellers voor een slechtere prognose: leeftijd ouder dan 60 jaar, Eastern Cooperative Oncology Group performance status groter dan 1, verhoogd serum LDH, verhoogd totaal eiwit in liquor en betrokkenheid van de dieper gelegen hersengebieden. Het hebben van 0-1 factor komt overeen met een 2-jaarsoverleving van 80%, 2-3 factoren met 48% en 4-5 factoren met 15%. De tweede methode is ontwikkeld door het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) waarbij patiënten worden ingedeeld in drie groepen: de eerste groep bevat patiënten jonger dan 50 jaar, de tweede groep patiënten ouder dan 50 jaar met een Karnofsky performance score (KPS) van 70 of hoger en de derde groep bevat patiënten ouder dan 50 jaar met een KPS lager dan 70. Bij deze methode hebben patiënten in de hogere groepen een slechtere prognose (zie onderstaande figuur).(8)



Figuur van overleving van PCNSL ingedeeld in groepen volgens het MSKCC-model.(8)

De laatste jaren wordt er steeds meer aandacht besteed aan moleculaire eigenschappen van tumoren om de inschatting van de prognose te verbeteren en nieuwe behandelmethode te ontwikkelen. Bij PCNSL wordt er bij immunohistochemie vaak hoge expressie gevonden van BCL-2, BCL-6 en MYC. Aanvullend onderzoek zal echter moeten aantonen of deze markers geassocieerd zijn met een gunstige of juist ongunstige prognose.(2, 6)

### Rituximab

Gezien de sombere prognose wordt er veel onderzoek verricht om nieuwe behandelmethode te ontwikkelen. Een van deze ontwikkelingen is het toevoegen van rituximab aan het huidige behandelingschema. Rituximab is een chimerische antistof tegen CD-20 dat tot expressie komt op het overgrote merendeel van de lymfoomcellen. Bij systemisch DLCL heeft dit tot een verbetering geleid van de overleving.(21, 25) Een nadeel van

rituximab is echter dat het middel de bloed-hersenbarrière nauwelijks passeert, wat behandeling van PCNSL lastiger maakt. Omdat de bloed-hersenbarrière in het begin van de behandeling verstoord is ter plaatse van PCNSL zou het middel hypothetisch wel tot verbetering van de overleving kunnen leiden. Om dit te onderzoeken is in september 2010 de HOVON-105 studie van start gegaan. Dit is een gerandomiseerde fase III studie die bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd PCNSL, in de leeftijd van 18 tot 70 jaar, standaardbehandeling vergelijkt met de standaardbehandeling met toevoeging van 6 kuren rituximab. Beide behandelingen zullen in het geval van complete of partiële remissie worden gevolgd door cytarabine en bij patiënten jonger dan 60 jaar door WBRT.(21) De resultaten van deze studie zullen eind 2017 bekend worden en mogelijk leiden tot een aanpassing van onze huidige behandelmethode.

### **Follow-up**

Vanwege het hoge risico bij PCNSL op refractaire ziekte (30%) of relapse (uiteindelijk 50-60%) is het van belang dat patiënten na voltooiën van de behandeling frequent controles ondergaan.(3, 26) Mocht er progressie of relapse van PCNSL zijn, dan kan zo vroeg mogelijk gestart worden met tweedelijns therapie. Het belang van vroege opsporing wordt ondersteund door een retrospectieve studie waarbij patiënten met asymptomatische relapse of refractaire ziekte een betere prognose hadden dan patiënten met symptomatische ziekte.(26) Binnen het Erasmus MC vindt follow-up gedurende de eerste twee jaar iedere drie maanden, gedurende de daaropvolgende drie jaar iedere zes maanden en daarna jaarlijks plaats tot 10 jaar na nadat de diagnose is gesteld.

### **Recidief**

Bij patiënten met een recidief dienen behandelingsmogelijkheden te worden besproken in de tumorwerkgroep hematologie. Afhankelijk van leeftijd, conditie, co-morbiditeit, eerdere behandeling en effect daarvan, en interval sinds eerdere behandeling zijn er verschillende mogelijkheden zoals opnieuw chemotherapie al dan niet gevolgd door stamceltransplantatie, bestraling, behandeling in studieverband of uitsluitend palliatie van symptomen.

## Referenties

1. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006/03/10 ed2006. p. 1281-8.
2. Phillips EH, Fox CP, Cwynarski K. Primary CNS lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2014 Sep;9(3):243-53.
3. Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, Hottinger AF, Preusser M, Ruda R, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol.* 2015 Jul;16(7):e322-32.
4. Patrick LB, Mohile NA. Advances in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Current Oncology Reports.* 2015 2015//;17(12):60.
5. van der Meulen M, Dinmohamed AG, Visser O, Doorduijn JK, Bromberg JEC. Improved survival in primary central nervous system lymphoma up to age 70 only: A population-based study on incidence, primary treatment and survival in the Netherlands, 1989-2015. *Leukemia.* 2017 Apr 28.
6. Ponzoni M, Issa S, Batchelor TT, Rubenstein JL. Beyond high-dose methotrexate and brain radiotherapy: novel targets and agents for primary CNS lymphoma. *Ann Oncol.* 2014 Feb;25(2):316-22.
7. Bessell EM, Hoang-Xuan K, Ferreri AJ, Reni M. Primary central nervous system lymphoma: biological aspects and controversies in management. *Eur J Cancer.* 2007 May;43(7):1141-52.
8. Batchelor TT, Thye LS, Habermann TM. Current Management Concepts: Primary Central Nervous System Lymphoma, Natural Killer T-Cell Lymphoma Nasal Type, and Post-transplant Lymphoproliferative Disorder. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35:e354-66.
9. Sierra del Rio M, Rousseau A, Soussain C, Ricard D, Hoang-Xuan K. Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Oncologist.* 2009 May;14(5):526-39.
10. Shiels MS, Pfeiffer RM, Besson C, Clarke CA, Morton LM, Nogueira L, et al. Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S. *Br J Haematol.* 2016 Aug;174(3):417-24.
11. Enblad G, Martinsson G, Baecklund E, Hesselager G, Sundstrom C, Amini RM, et al. Population-based experience on primary central nervous system lymphoma 2000-2012: the incidence is increasing. *Acta Oncol.* 2017 Apr;56(4):599-607.
12. Mrugala MM, Rubenstein JL, Ponzoni M, Batchelor TT. Insights into the biology of primary central nervous system lymphoma. *Curr Oncol Rep.* 2009 Jan;11(1):73-80.
13. Touitou V, LeHoang P, Bodaghi B. Primary CNS lymphoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015 Nov;26(6):526-33.

14. Sagoo MS, Mehta H, Swampillai AJ, Cohen VM, Amin SZ, Plowman PN, et al. Primary intraocular lymphoma. *Surv Ophthalmol.* 2014 Sep-Oct;59(5):503-16.
15. Riemens A, Bromberg J, Touitou V, Sobolewska B, Missotten T, Baarsma S, et al. Treatment strategies in primary vitreoretinal lymphoma: a 17-center European collaborative study. *JAMA Ophthalmol.* 2015 Feb;133(2):191-7.
16. Soussain C, Hoang-Xuan K. Primary central nervous system lymphoma: an update. *Current Opinion in Oncology.* 2009 Nov;21(6):550-8.
17. Bromberg JE, Siemers MD, Taphoorn MJ. Is a "vanishing tumor" always a lymphoma? *Neurology.* 2002 Sep 10;59(5):762-4.
18. Nelson DF, Martz KL, Bonner H, Nelson JS, Newall J, Kerman HD, et al. Non-Hodgkins-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.* 1992;23(1):9-17.
19. Korfel A, Thiel E, Martus P, Mohle R, Griesinger F, Rauch M, et al. Randomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2015 Mar 24;84(12):1242-8.
20. Kasenda B, Loeffler J, Illerhaus G, Ferreri AJ, Rubenstein J, Batchelor TT. The role of whole brain radiation in primary CNS lymphoma. *Blood.* 2016 Jul 07;128(1):32-6.
21. Doorduijn JK, Bromberg JEC. HOVON 105: rituximab bij de behandeling van het primair centraal zenuwstelsel lymfoom - een gerandomiseerde fase III-intergroepstudie. *Nederlands tijdschrift voor hematologie.* 2011;8(1):29-33.
22. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato 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 Oct 31;374(9700):1512-20.
23. Zacher J, Kasenda B, Engert A, Skoetz N. The role of additional radiotherapy for primary central nervous system lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 16(6):CD009211.
24. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 01;23(22):5034-43.
25. Batchelor TT, Grossman SA, Mikkelsen T, Ye X, Desideri S, Lesser GJ. Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2011 Mar 08;76(10):929-30.
26. Langner-Lemercier S, Houillier C, Soussain C, Ghesquieres H, Chinot O, Taillandier L, et al. Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics, management,

September 2017, revisie september 2019.

mw. dr. R.F.A.G. de Bruijn (AIOS neurologie), mw. dr. J.E.C. Bromberg (neuro-oncoloog), mw. dr. J.K. Doorduijn, (internist-hematoloog) en mw. drs. C.P.M. Janus (radiotherapeut-oncoloog)

and outcome of 256 patients from the French LOC network. *Neuro Oncol.* 2016  
Sep;18(9):1297-303.