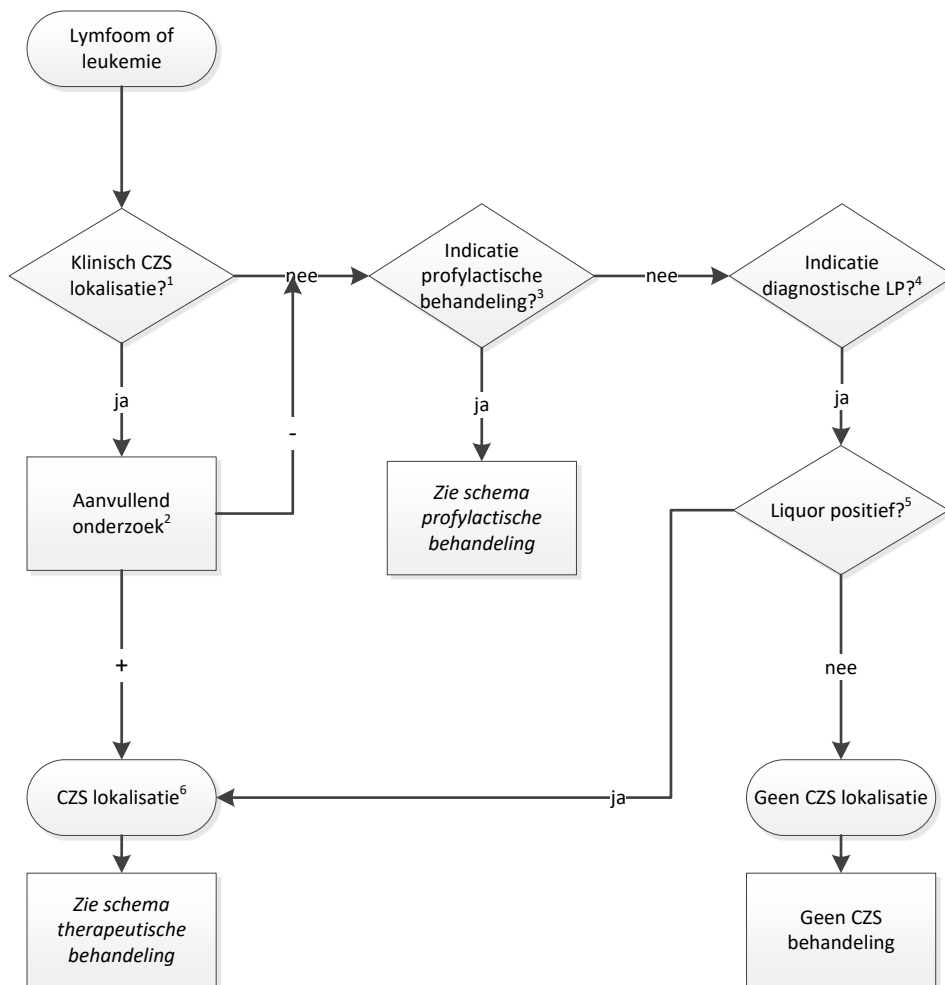
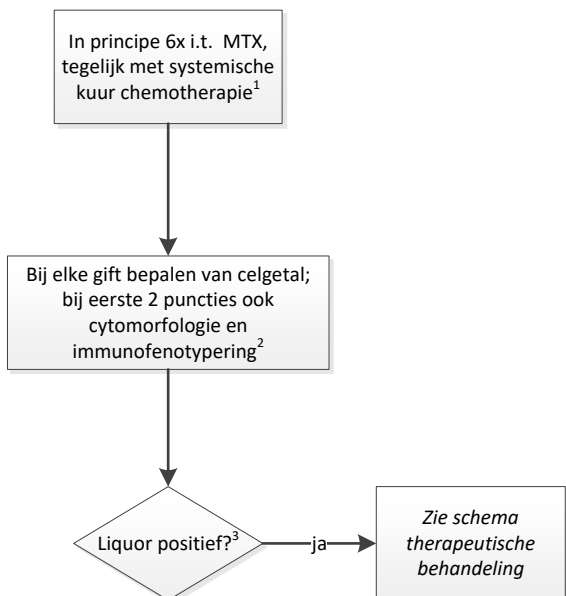
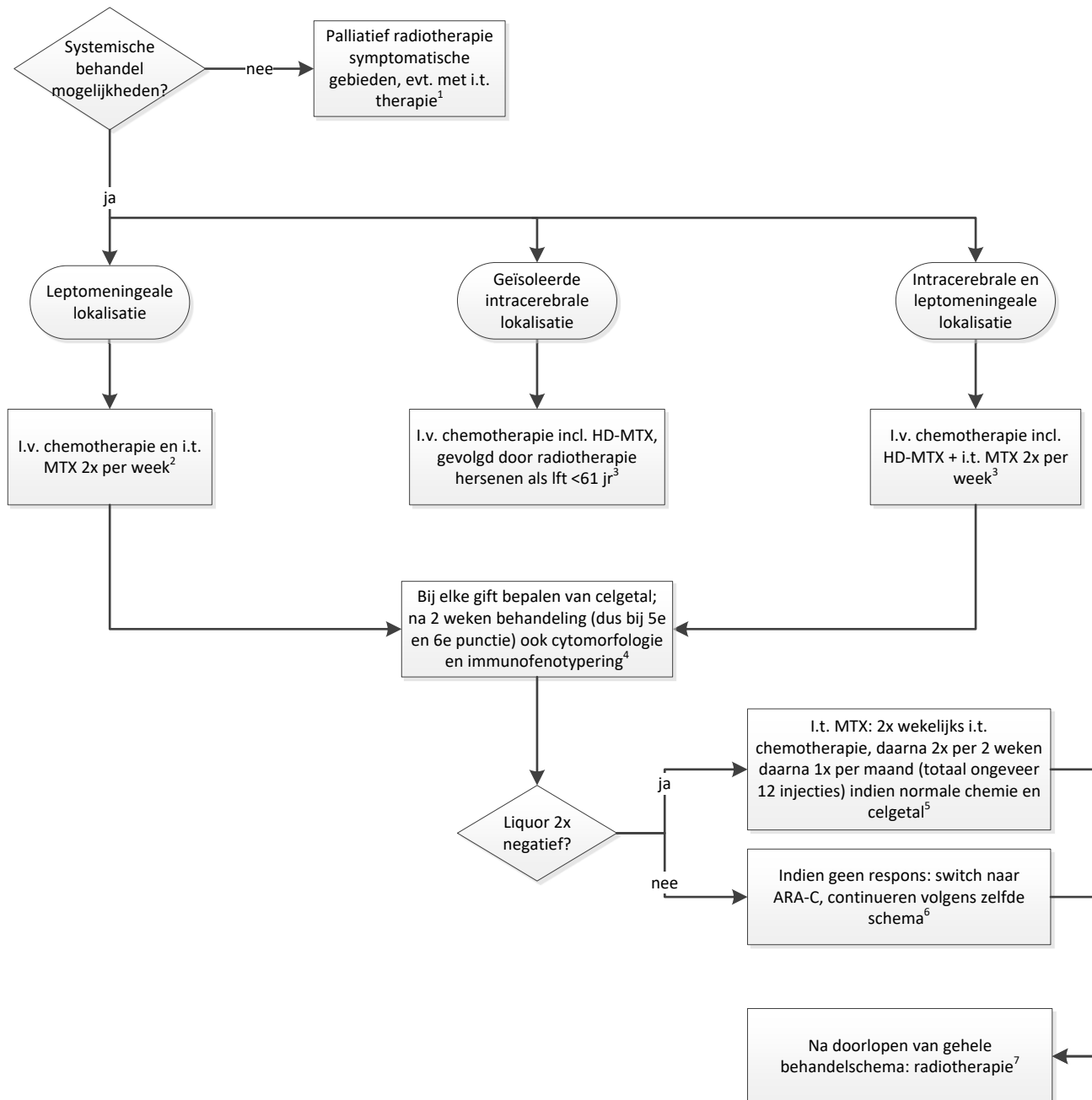


Diagnostiek





Therapeutische behandeling



Stroomdiagram Diagnostiek

1. De kans op een neurologische lokalisatie is afhankelijk van de onderliggende aandoening en van het stadium van de ziekte. De neurologische symptomen zijn afhankelijk van de lokalisatie van de ziekte, welke zich kan manifesteren in de liquor, de hersenen of het ruggenmerg. Er moet dus aan CZS lokalisatie worden gedacht bij een verscheidenheid aan neurologische symptomen (zoals hoofdpijn, verwardheid, misselijkheid en braken, ataxie, insulten, meningeale prikkeling, cognitieve stoornissen, bewustzijnsverandering, tekenen van verhoogde intracranïële druk en/of focale uitvalsverschijnselen). Meer specifiek moet, naast bovengenoemde symptomen, bij meningeale prikkeling, hersenzenuwuitval, radiculair syndroom of caudasyndroom aan een leptomeningeale lokalisatie worden gedacht. Een intramedullair lymfoom is zeer zeldzaam en kan zich presenteren met een progressieve myelopathie en soms pijn.
2. MRI hersenen en/ of myelum, gevolgd door lumbaalpunctie. Indien MRI en eerste liquor negatief zijn, dan in ieder geval een keer liquoronderzoek herhalen (z.n. twee keer bij sterke klinische verdenking, slecht te beoordelen preparaat, etc.).

Liquoronderzoek:

Denk aan contra-indicaties voor lumbaalpunctie: stollingsstoornissen (gebruik van orale anticoagulantia, DOAC's, trombocytopenie < 40), blasten in bloed, klinisch of radiologisch tekenen van massawerking, verdenking spinale subarachnoïdale blokkade, lokale huidinfectie of sepsis. Indien profylactische dosering LMWH dan de lumbaalpunctie verrichten > 12 uur na laatste toediening, indien therapeutische LMWH 2 giften overslaan.

Trombopenie komt frequent voor, a.g.v. de hematologische maligniteit en a.g.v. de systemische therapie. Daarom altijd trombocyten bepalen < 24 uur voor LP en z.n. trombocyten transfusie geven.

In ieder geval bij de eerste LP en daarna op indicatie druk meten.

Minimaal 4 buizen liquor afnemen en insturen naar:

- AKC: cellen, totaal eiwit, glucose
- AKC: biobank (alleen van toepassing in Daniel den Hoed kliniek)
- Hematocytologie*: liquor cytologie (minimaal 1 ml)
- Immunologie*: liquor immunofenotypering (transfix buis, minimaal 2 ml)

*Aanvraagformulier Integrale Diagnostiek Hemato-oncologische laboratoria.

- Op indicatie bacteriologie, serologie en/ of virologie.

3. Indicaties profylaxe (risico ingeschat als 10% of meer):

Burkitt lymfoom.

Acute lymfatische leukemie (ALL) of lymfoblastair lymfoom.

Diffuus grootcellig B cel lymfoom (DLBCL) met lokalisatie in testis/ ovarium., nier en/of bijnier.

DLBCL bij HIV positiviteit indien extranodale lokalisatie(s).

DLBCL met CNS-IPI score van 5-6 (**zie bijlage 2**).

MYC positief of double hit lymfomen.

En indien vereist in studieprotocol.

Indien profylaxe is geïndiceerd, kan de eerste gift chemotherapie direct worden toegediend bij een diagnostische LP.

4. Indicaties diagnostische LP (risico ingeschat als 5-10%):

DLBCL met CNS-IPI score van 2-3 met epidurale lokalisatie, of CNS-IPI van 4 (**zie bijlage 2**).

AML in geval van leucocytose > 100 x 10⁹/l in bloed.

5. Afwijkende celpopulaties aangetoond middels cytologie (morfologie) en/of immunofenotypering.

6. Patiënten met een centraal zenuwstelsellokalisatie van een lymfoom dienen multidisciplinair besproken te worden in de tumorwerkgroep hematologie, woensdag 12.30 uur (centrumlokatie polikliniek hematologie/ Daniel den Hoed kliniek bespreekruimte A1).

Toediening intrathecale cytostatica

De intrathecale behandeling bestaat in principe uit methotrexaat (MTX) 15 mg (12,5 mg indien intraventriculair toegediend) en 4 mg dexamethason, gevolgd door fysiologisch zout, in een systeem. Of cytarabine (Ara-C) 70 mg intrathecaal (50 mg indien intraventriculair toegediend) en 4 mg dexamethason, gevolgd door fysiologisch zout.

Let op de contra-indicaties voor het toedienen van intrathecale cytostatica: deze zijn gelijk aan de contra-indicaties voor lumbaalpunctie, daarnaast kan er ook geen intrathecale MTX worden toegediend bij patiënten met op dat moment actieve systemische toxiciteit van MTX (zoals mucositis). Cytostatica alleen toedienen indien adequaat liquor verkregen is. Neem een hoeveelheid liquor af overeenkomstig met het toe te dienen volume cytostatica. Een uur platte bedrust of lichte Trendelenburg is geïndiceerd na toediening om adequate intraventriculaire concentraties te bereiken (zie voor meer gedetailleerde uitvoering de [werkwijze](#)).

Bij intrathecale behandeling met MTX 24 uur na toediening altijd 15 mg folinezuur (Leucovorine) innemen. Dit is niet nodig bij behandeling met cytarabine.

Houdt minimaal 2 dagen tussen elke toediening intrathecale MTX aan, dus minimaal 24 uur na inname folinezuur (tenzij protocol anders voorschrijft).

Zo mogelijk wordt *geen* intrathecaal MTX toegediend terwijl patiënt folinezuur krijgt. Dit doet zich voor wanneer zowel intraveneus hoge dosis MTX (HD-MTX) als intrathecaal MTX moet worden gegeven. In dat geval wordt de intrathecale MTX uitgesteld tot na staken van folinezuur. Uitzondering: Bij de behandeling van ALL wordt intrathecaal MTX voorgeschreven 24 uur na de HD-MTX en 12 uur voor toediening van folinezuur (die start 36 uur na HD-MTX).

Stroomdiagram Profylactische behandeling

1. Schema volgens voorschrift van hematoloog. In dit behandelschema wordt meestal ook de intrathecale chemotherapie gepland. Anders in principe zes maal, tegelijk met de kuur systemische chemotherapie. De hematoloog autoriseert de chemotherapie.

ALL patiënten zónder liquorlokalisatie krijgen naast intrathecaal MTX ook HD-MTX: Intrathecale MTX wordt doorgaans, indien er geen contra-indicaties zijn, op 24 uur na starten van de HD-MTX door de neurologie toegediend. Indien dit buiten "kantooruren" valt wordt de intrathecale MTX uitgesteld tot na staken van de folinezuur.

2. Altijd liquor insturen op cellen, totaal eiwit en glucose.

Bij eerste twee puncties ook cytologie en immunofenotypering bepalen. Verder in een van de volgende situaties:

- bij afwijkende chemie, nieuwe stijging van celgetal
- bij afsluitende LP indien stagering noodzakelijk is, op verzoek van hematoloog (bijv. voor stamceltransplantatie of beenmergtransplantatie)
- bij nieuwe klinische verdenking op (progressieve) liquor lokalisatie.

3. Indien liquorlokalisatie wordt vastgesteld: verder gaan met intrathecale chemotherapie volgens schema therapeutische behandeling.

Stroomdiagram Therapeutische behandeling

1. Intracerebrale lokalisatie: afhankelijk van de prognose kort schema (5x 4 Gy) of langer schema (15x 2 Gy of 22x 1.8 Gy) op de symptomatische gebieden.

Leptomeningeale lokalisatie: gezien matige prognose in principe kort schema (5x 4 Gy) op het symptomatische gebied (indien dit buiten het gebied van de schedel is, bijv. bij cauda verschijnselen). Indien de patiënt in een heel

goede conditie is en er een lage systemische ziekteactiviteit is, kan eventueel hieraan voorafgaand intrathecaal behandeld worden.

2. Naast de systemische chemotherapie, voorgeschreven door de hematoloog, krijgt de patiënt intrathecale chemotherapie. Zie 'Toediening intrathecale cytostatica'. In de Daniel den Hoed kliniek schrijft de neuro-oncoloog het schema voor, de uitvoerende arts plant en autoriseert. Op de centrumlocatie wordt dit door de hematoloog gedaan.

3. Bij een intracerebrale lokalisatie zal intraveneus hoge dosis methotrexaat (HD-MTX) onderdeel zijn van de systemische behandeling. Indien tevens sprake is van lokalisatie in de liquor zal veelal ook intrathecaal behandeld worden (zie punt 2 en 5). HD-MTX telt in dat geval mee als toediening MTX en wordt dus gegeven in plaats van intrathecaal MTX in het vaste schema van de therapeutische behandeling. Let op: pas weer volgende gift intrathecaal MTX toedienen minimaal 24 uur na laatste inname folinezuur. Patiënten krijgen folinezuur voorgeschreven afhankelijk van de MTX spiegel in het bloed (totdat de MTX concentratie lager is dan 0,05 micromol/l tenzij studieprotocol anders voorschrijft).

Een uitzondering hierop geldt bij ALL patiënten met liquorlokalisatie: Intrathecale MTX wordt doorgaans, indien er geen contra-indicaties zijn, op 24 uur na starten van de HD-MTX door de neurologie toegediend. Indien dit buiten "kantooruren" valt én er is sprake van een klinisch symptomatische liquorlokalisatie wordt dit *ook buiten kantooruren na 24 uur* toegediend.

Tijdens de behandeling moet klinisch neurologische en neuroradiologische (MRI) controle van de intracerebrale lokalisatie plaats vinden. Beeldvorming vindt plaats bij klinische achteruitgang en op evaluatiemomenten van de systemische ziekte (vaak na 2 of 3 kuren).

4. Altijd liquor insturen op cellen, totaal eiwit en glucose.

Vanaf 2 weken behandeling bij elke punctie cytologie en immunofenotypering bepalen tot de liquor 2x schoon is (dus in ieder geval bij 5^e en 6^e punctie).

Daarna alleen nog in een van de volgende situaties:

- bij afwijkende chemie, nieuwe stijging van celgetal
- bij afsluitende LP indien stagering noodzakelijk is, op verzoek van hematoloog (bijv. voor stamceltransplantatie of beenmergtransplantatie)
- bij nieuwe klinische verdenking op (progressieve) liquor lokalisatie.

5. Schema therapeutische behandeling:

- Gedurende minimaal 3 weken: 2x per week toedienen (dus minimaal 6 giften)
- Gedurende minimaal 2 weken: 1x per week (dus minimaal 2 giften)
- Gedurende minimaal 4 weken: 1x per 2 weken (dus minimaal 2 giften)
- Gedurende minimaal 2 maanden: 1x per maand (dus minimaal 2 giften).

6. Indien de liquor bij de 5^e en 6^e punctie afwijkend is, wordt MTX vervangen door cytarabine (tenzij er een voortgaande verbetering is van kliniek en/of celgetal) en kan de behandeling worden gecontinueerd (in eerste instantie 2x per week, tot de liquor schoon is (bijv. controle bij 3^e en 4^e gift), dan het schema vervolgen).

7. Consolidatie radiotherapie van hersenen inclusief basale meningen bij acute leukemie en agressieve lymfomen met leptomeningeale en/of intracerebrale lokalisatie wordt alleen gedaan bij patiënten met een leeftijd ≤ 60 jaar, na een in opzet curatieve intrathecale en/ of systemische behandeling. In sommige gevallen (ALL, recidief lymfoom) wordt gekozen voor stamceltransplantatie ter consolidatie. Indien myelo-ablatieve totale lichaamsbestraling (TBI dosis 2x 5-6 Gy) wordt gegeven ter voorbereiding van de transplantatie kan dit als schedelbestraling gelden. Voor details van de behandeling per aandoening zie vademecum hematologie.

Richtlijn Neurologische complicaties van hematologische maligniteiten

I.A. Ketelslegers AIOS neurologie, J.K. Doorduijn Hematoloog, C.P.M. Janus Radiotherapeut, J.E.C. Bromberg Neuro-oncoloog
13 december 2016, ongewijzigd verlengd in 2018. Revisie 2020/2021

Hematologische maligniteiten

Jaarlijks wordt er in Nederland bij ongeveer 6000 mensen een vorm van een hematologische maligniteit vastgesteld. Dit betreft ongeveer 7% van alle kwaadaardige tumoren. De hematologische maligniteiten omvat een groep van vele verschillende aandoeningen, met een verschillende oorsprong, beloop en prognose.

In de praktijk worden de hematologische maligniteiten grofweg ingedeeld in de volgende vijf groepen

- Leukemieën: ophoping van maligne leukocyten in *beenmerg en bloed*.

Leukemieën worden verder onderverdeeld in acute leukemieën (klonale proliferatie van onrijpe lymfatische of myeloïde voorlopercellen in het beenmerg) of chronische leukemieën (nog enige uitrijping van de voorlopercellen, maar met verminderde functie).

Ook wordt nog onderscheid gemaakt in lymfatische maligniteiten (proliferatie van blasten die behoren tot lymfoïde cellijn, en dus normaal ontwikkelen tot B-, T- of NK-cellen) en myeloïde maligniteiten (proliferatie van blasten die normaal ontwikkelen tot erythrocyten, granulocyten, monocyten of megakaryocyten).

- Lymfomen: proliferatie van maligne (B- of T-) lymfocyten of NK-cellen welke meestal ophopen in de *lymfeklieren* en lymfadenopathie veroorzaken (nodaal lymfoom). NHL is vaak een systeemziekte. Soms kunnen ze zich verspreiden in het bloed (leukemische fase; zie onder) of andere organen dan de lymfeklieren infiltreren (extranodale ziekte) zoals bijv. het centraal zenuwstelsel, testis, lever of tractus digestivus.

Lymfomen worden verder onderverdeeld in Hodgkin lymfomen (aanwezigheid van Reed-Sternberg cellen) of Non-Hodgkin lymfomen (NHL) (afwezigheid van Reed-Sternberg cellen).

De laatste groep lymfomen komt veel vaker voor en vormt de grootste groep binnen het scala van hematologische maligniteiten (40-50%). De meeste NHL ontstaan uit B lymfocyten (90%). De groep NHL bestaat uit ongeveer 50 klinisch-pathologische subtypes welke kunnen worden samengevat in

* Indolente lymfomen: De onbehandelde overleving wordt in het algemeen uitgedrukt in jaren. Deze groep betreft 35-40% van de NHL. Bevat o.a. folliculair lymfoom, enkele vormen van mantelcel lymfoom, marginale zone lymfoom / MALT, lymfocytair lymfomen/ chronische lymfatische leukemie, mycosis fungoides.

* Agressieve lymfomen: De onbehandelde overleving wordt in het algemeen uitgedrukt in maanden. Deze groep betreft ongeveer 50% van de NHL. Bevat o.a. diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL), perifeer T cel lymfoom, enkele vormen van mantelcellymfoom.

* Sterk agressieve lymfomen: De onbehandelde overleving wordt in het algemeen uitgedrukt in weken. Deze groep betreft ongeveer 5% van de NHL. Deze ziektes zijn allemaal zeldzaam. Bevat o.a. Burkitt lymfoom.

De Hodgkin lymfomen stammen af van B-cellen. Ze zijn veel zeldzamer en hebben in het algemeen een goede prognose.

De primair nodale lymfomen worden verdeeld in de volgende stadia (Lugano criteria) (bron: www.vademecumhematologie.nl):

<i>Stadium</i>	<i>Betrokkenheid</i>	<i>Extranodale status</i>
Limited		
I	1 lymfeklier of groep aangrenzende lymfeklieren	1 extranodale lesie zonder lymfeklier betrokkenheid
II	≥2 lymfekliergroepen aan dezelfde kant van het diafragma	Stadium I of II door lymfeklier uitbreiding met beperkte dichtbij gelegen extranodale betrokkenheid
Advanced		
III	Lymfeklieren aan beide kanten van het diafragma of lymfeklieren boven het diafragma met milt betrokkenheid	Niet van toepassing
IV	Bijkomende niet aansluitende extranodale betrokkenheid	Niet van toepassing

- Plasmacel dyscrasieën of monoklonale gammopathieën: abnormale proliferatie van B-cellen of monoklonale plasmacellen, welke aanleiding geeft tot productie van monoklonaal immuunglobuline (M proteïne). Een voorbeeld hiervan is het multipel myeloom (ophoping van monoklonale populatie van plasmacellen in het beenmerg, welke een abnormaal immuunglobuline (paraproteïne) produceert en vaak osteolytische veranderingen teweeg brengt. Andere voorbeelden zijn macroglobulinemie (ziekte van Waldenström) en monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS).

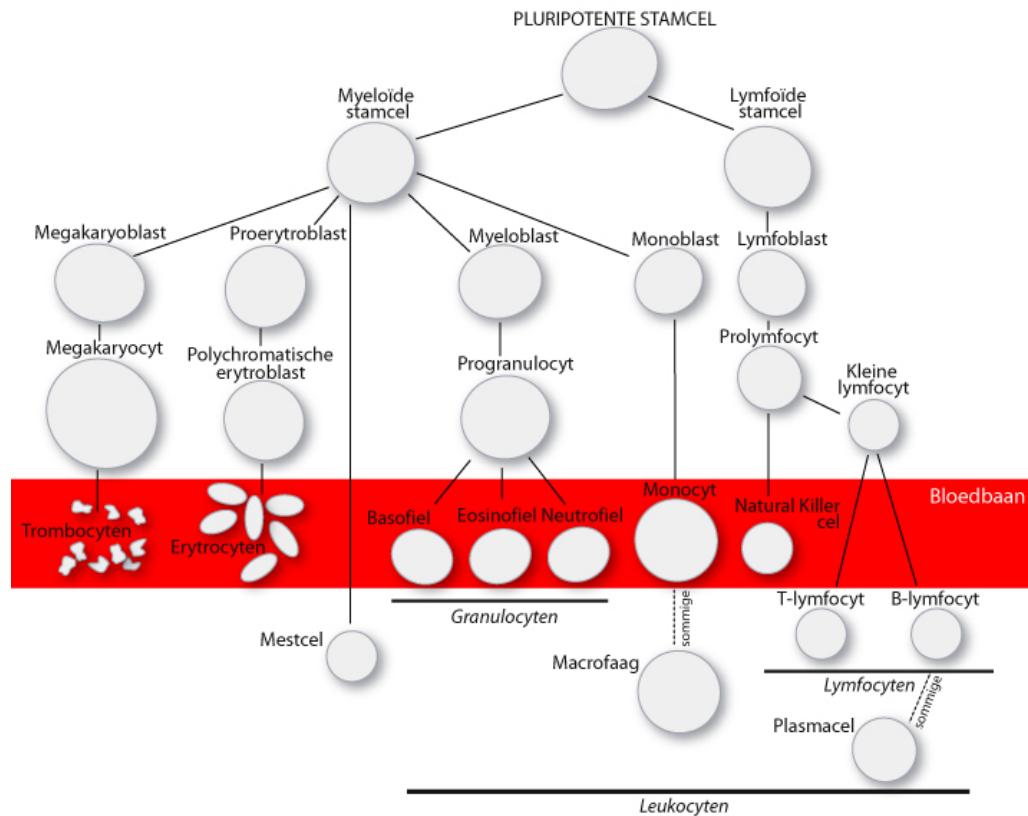
- Myelodysplastische syndromen: klonale stamcelziektes gekenmerkt door dysplasie en ineffektieve productie van bloedcellen (hematopoiëse), waardoor een of meerdere cytopenieën ontstaat. Bij ongeveer een derde van de patiënten treedt progressie op naar acute myeloïde leukemie.

- Myeloproliferatieve aandoeningen: klonale stamcelziektes waarbij proliferatie van een of meer myeloïde cellijnen in het beenmerg optreedt (dus granulocytair, erythroïde, megakaryocytair of mest cellen), waarbij de hematopoiëse niet ineffektief is maar juist een verhoogd aantal normaal gedifferentieerde en functionerende granulocyten, erythrocyten en/of trombocyten ontstaat. Er is een verhoogd risico op transformatie naar acute leukemie. Hiertoe behoort de chronische myeloïde leukemie (CML, polycythemie vera (PV), essentiële trombocytose (ET), primaire myelofibrose (PMF).

Het onderscheid tussen lymfomen en leukemiën is echter niet zo strikt. Inmiddels is bekend dat een 'lymfoom' zich kan presenteren als of ontwikkelen tot een leukemisch beeld, en een 'leukemie' zou zich kunnen presenteren met een massa van maligne cellen.

Een voorbeeld hiervan is de chronische lymfatische leukemie. De chronische leukemieën van het lymfoïde type worden ook wel beschouwd als leukemisch uitgezaaide indolente non-Hodgkin lymfomen. Een kleincellig lymfocytair lymfoom (SLL) in leukemische vorm is dus een chronische lymfatische leukemie (CLL).

Volgens de laatste WHO classificatie (2008) worden hematologische maligniteiten niet meer ingedeeld op de anatomische locatie van de tumorcellen, maar ingedeeld op basis van de oorspronkelijke cellen van de tumor, vastgesteld middels morfologie, immunofenotypering en genetica (zie figuur 1). Vaak wordt dan onderscheid gemaakt in myeloïde neoplasmata en lymfatische neoplasmata. Zie **bijlage 1** voor een overzicht van de hoofdcategorieën.



Figuur 1. Hematopoiëse

bron: <http://www.hematologienederland.nl/node/1338#vorming>

Neurologische symptomen

Een centraal zenuwstelsel (CZS) lokalisatie is gedefinieerd als achter de bloed-hersen of bloed-liquor barrière en kan voorkomen in meningen/ liquor, hersenen en ruggenmerg. En kan zich dus met een grote verscheidenheid aan neurologische symptomen presenteren.

Leptomeningeale lokalisatie

Bij leptomeningeale lokalisatie is er sprake van tumorinfiltratie in de zachte hersenvliezen met verspreiding van tumorcellen in de subarachnoïdale ruimte. De klinische verschijnselen kunnen zeer divers zijn door aantasting van zenuwwortels, hersenen, hersenvliezen en ruggenmerg, en het eventueel ontstaan van liquorflowstoornissen en verhoogde intracranieële druk. Patiënten kunnen zich presenteren met hoofdpijn, meningeale prikkeling, verwardheid, misselijkheid en braken, insulten en/ of focale uitvalsverschijnselen m.n. hersenzenuwuitval en/ of een radiculair syndroom of caudasyndroom. Bij neurologisch onderzoek worden vaak meer afwijkingen gevonden dan de patiënt spontaan meldt. Ongeveer 10% van de patiënten is asymptomatisch.

Intracerebrale of myelum lokalisatie

In geval van een parenchymlaesie kan, naast algemene cerebrale verschijnselen, focale uitval optreden afhankelijk van de lokalisatie van de laesie. Zeer zeldzaam is een laesie in het ruggenmerg. Vaak is er ook sprake van een leptomeningeale lokalisatie en hiernaar dient altijd diagnostiek te worden ingezet.

Neurolymfomatose

Dit is een zeldzame manifestatie van NHL, en nog zeldzamer van leukemie. Hiermee wordt infiltratie van de perifere zenuwen, zenuwwortels, plexus of hersenzenuwen bedoeld. Dit kan voorkomen bij een bekende hematologische maligniteit of als eerste manifestatie van de ziekte. Het vaakst zijn de perifere zenuwen betrokken, met een pijnlijke sensomotore neuropathie als het meest voorkomende klinische syndroom. Hevige pijn, asymmetrische verdeling en snelle ontwikkeling zijn typische kenmerken. De liquor is bij ongeveer de helft van alle patiënten afwijkend (toegenomen celgetal of eiwit, lymfoomcellen). MRI kan verdikte zenuwen laten zien die abnormaal aankleuren, maar kan bij een minderheid van de patiënten normaal zijn. Het meest gevoelig is PET-CT, wat een abnormale opname in de aangedane structuren kan laten zien. Als een patiënt nog niet bekend is met een hematologische maligniteit kan een biopsie nodig zijn. De behandeling bestaat uit systemische chemotherapie, welke de bloed-hersen barrière kan passeren. En bij tevens bewezen leptomeningeale lokalisatie ook uit intrathecale chemotherapie. Indien pijnklachten op een specifieke lokalisatie kan palliatieve lokale radiotherapie worden overwogen.

Epidurale lokalisatie

Lokalisaties van lymfomen in wervels en paraspinaal kunnen zich uitbreiden in de epidurale ruimte en zo myelum compressie geven. Dit betreft dus geen CZS lokalisatie. Vanwege de gevoeligheid van lymfomen voor chemotherapie, kunnen deze lokalisaties met systemische chemotherapie worden behandeld. Een liquor lokalisatie dient te worden uitgesloten, aangezien dit behandelconsequenties heeft. Een lumbaalpunctie dient, mits dit veilig kan worden uitgevoerd, altijd te worden verricht, eventueel na afname van de myelumcompressie door therapie.

Een bijzondere presentatie van acute myeloïde leukemie is een chloroom. Hiermee wordt een extranodale lokale proliferatie van leukemische blasten bedoeld, welke kan voorkomen in de dura mater (craniëel of spinaal), en zelden in het hersenparenchym. Een durale laesie is geen CZS lokalisatie, maar de liquor dient wel (mits dit veilig kan) te worden onderzocht.

Diagnostiek

MRI hersenen met en zonder gadolinium toediening

Hiermee kunnen bloedingen, witte stof afwijkingen, leptomeningeale betrokkenheid (aankleuring van hersenvliezen en/ of zenuwwortels) en parenchym lokalisaties worden aangetoond. Een normale MRI hersenen sluit een CZS lokalisatie niet uit. Ook is leptomeningeale aankleuring niet specifiek, en kan bijvoorbeeld ook voorkomen na een lumbaalpunctie.

Tijdens de behandeling van een intracerebrale lokalisatie van een hematologische maligniteit dient MRI te worden herhaald bij klinische achteruitgang en op evaluatiemomenten van de systemische ziekte.

Liquor onderzoek

Een lumbaalpunctie dient altijd te worden verricht bij klinische symptomen, mits er geen contra-indicaties zijn. En in ieder geval bij:

- Burkitt lymfoom
- ALL of lymfoblastair lymfoom
- DLBCL met lokalisatie in testis/ ovarium, nier en/of bijnier
- DLBCL bij HIV-positiviteit indien een extranodale lokalisatie aanwezig is
- MYC+ of double hit lymfomen
- CNS-IPI score van 2-3 met epidurale lokalisatie of 4-6 (zie **bijlage 2**)

- AML met leucocytose $> 100 \times 10^9/l$.

Er dient altijd naar het celgetal en totaal eiwit te worden gekeken. Een of beide parameters kunnen verhoogd zijn bij ongeveer 80% van de patiënten met een liquorlokalisatie. Ook kan de druk verhoogd zijn. De glucose concentratie kan verlaagd zijn. Echter normale chemie sluit een CZS lokalisatie zeker niet uit.

Er dient zowel cytomorfologie (hematocytologie) als immunofenotypering te worden ingezet. Met immunofenotypering kunnen zeer kleine monoclonale populaties (tot 0,2 % van de leucocyten in de liquor) worden herkend. Door het aantonen van monoklonaliteit kan deze techniek meestal maligne cellen van reactieve cellen onderscheiden. Hierdoor is deze techniek minstens 2-3 keer sensitiever dan cytologie om een hematologische maligniteit in de liquor aan te tonen. Echter vals-negatieve en vals-positieve uitslagen kunnen voorkomen. Daarom moeten beide technieken altijd worden gecombineerd. En uiteraard moet de context van de ziekte worden meegenomen bij het interpreteren van de uitslagen. Bij een klinische verdenking op een leptomeningeale ziekte en normale liquor, dient de LP minimaal een keer en in enkele gevallen twee keer herhaald te worden. Bij de eerste punctie worden bij 50-85% van de patiënten met een leptomeningeale lokalisatie maligne cellen aangetoond. Dit percentage loopt op tot 95% bij meerdere puncties. Bij twee maal geheel normale liquor bij een goed te beoordelen preparaat en geen hoge klinische verdenking, kan van een derde punctie worden afgezien. De opbrengst van liquoronderzoek kan verhoogd worden door grotere hoeveelheden liquor af te nemen (5-10 cc). Bij elke punctie welke wordt verricht voor toediening van intrathecale chemotherapie dient routine liquordiagnostiek (cellen, glucose, totaal eiwit) te worden bepaald. Bij profylactische toediening wordt daarnaast alleen bij de 1^e en 2^e punctie cytologie en immunofenotypering ingezet. Bij therapeutische toediening wordt cytologie en immunofenotypering bij de 1^e toediening ingezet, en na 2 weken behandeling elke keer tot de liquor 2 x schoon is (dus in ieder geval bij 5^e en 6^e toediening). Tijdens de afbouwfase hoeft geen cytologie en immunofenotypering gedaan te worden, wel weer bij de afsluitende LP indien stagering noodzakelijk is (bijv. voor stamceltransplantatie). Ook wordt weer cytologie en immunofenotypering ingezet bij nieuwe klinische verdenking op progressie of bij stijging van het celgetal.

Betrokkenheid van het CZS door hematologische maligniteiten

Neurologische verschijnselen kunnen optreden als directe complicaties van de hematologische maligniteit (met verschijnselen zoals hierboven beschreven), maar ook als indirecte complicaties.

Bij de benadering van een patiënt met neurologische verschijnselen bij een hematologische maligniteit is het belangrijk om te realiseren dat de verschillende hematologische maligniteiten variëren in de mate waarin ze het CZS kunnen betrekken (tabel 1). De kans op complicaties is afhankelijk van in welk stadium van de ziekte een patiënt zich bevindt, dus of de onderliggende maligniteit progressief of in remissie is. Bij patiënten met een maligniteit met een laag risico op een CZS lokalisatie moet men eerder bedacht zijn op indirecte complicaties van de onderliggende aandoening of van de behandeling.

Tabel 1. Hematologische maligniteiten met verhoogd risico op CZS complicaties

<i>Maligniteit</i>	<i>Geschat risico op CZS lokalisatie zonder profylaxe</i>
Acute lymfatische leukemie, lymfoblastaire leukemie, Burkitt lymfoom	30-50%
Diffuus grootcellig B cel lymfoom, lokalisatie	±5%
Nier, bijnier	22-41%
Mamma	5-24%
Testis	6-34%
Orbita	0-43%
Epidurale ruimte (agv directe infiltratie in CZS)	10-16%
Paranasale sinussen, neusholte (agv directe infiltratie in CZS)	4-30%
Indolent NHL	0-4%
HIV-geassocieerde lymfomen	8-19%

Pui CH, Semin Oncol 2009. Fletcher CD, Leukemia & Lymphoma 2014. Ferreri AJM, Lancet Oncol 2014.

Acute leukemieën

Het CZS kan op drie manieren aangedaan zijn: 1. direct binnendringen van de maligne witte bloedcellen in het CZS, 2. (intracerebrale of subdurale) bloeding door trombocytopenie als gevolg van de leukemie of de behandeling daarvan, 3. leucostase als gevolg van ernstige leucocytose ($>100 \times 10^9/l$).

In het algemeen wordt de term *acute lymfatische leukemie (ALL)* gebruikt als er sprake is van aanwezigheid van lymfoïde blasten in perifere bloed of beenmerg. Indien er bij presentatie alleen sprake is van lymfklierlokalisatie of lokalisatie in extranodale organen is de term *lymfoblastair lymfoom* meer op zijn plaats. De behandeling is in beide gevallen volgens hetzelfde protocol, omdat de aard en de prognose van de ziekte identiek is. De behandeling bestaat uit verschillende fasen en is zeer langdurig (1-2 jaar), om langzaam groeiende leukemiecellen onder controle te houden.

Met name patiënten met T-cel-ALL of mature-B-ALL, een hoog LDH, hoge ziektelast met veel leukemie cellen of hyperleucocytose hebben een hoog risico op CZS lokalisatie. De aanwezigheid van leukemische blasten in de liquor is eveneens een slechte prognostische factor. Verschillende onderzoeken suggereren dat een traumatische lumbaalpunctie het risico op een CZS recidief verhoogt. Dit zou mogelijk een gevolg kunnen zijn van ongewilde contaminatie van de liquor door blasten in de bloedcirculatie. In ieder geval moet indien mogelijk de lumbaalpunctie worden uitgesteld tot er geen blasten meer in het bloed aantoonbaar zijn.

CZS lokalisatie van ALL treedt meestal op in de liquor of leptomeningen, en is bij 20% van de patiënten asymptomatisch. Bij ALL komt een CZS lokalisatie bij minder dan 10% van de volwassenen voor bij presentatie van de ziekte. Echter meer dan 30% van de patiënten ontwikkelt een CZS lokalisatie als recidief als geen adequate profylaxe wordt gegeven. Intrathecale profylaxe verbetert de prognose aanzienlijk en de kans op een CZS recidief daalt hierdoor tot bij 6% van de patiënten. De prognose van een CZS recidief is slecht, met een mediane overleving van 6 maanden. Intrathecale profylaxe wordt dus standaard gegeven bij de behandeling van ALL. Totale schedelbestraling (WBRT) wordt meestal ook gegeven bij liquorlokalisatie als het therapeutisch schema is afgerond bij patiënten ≤ 60 jaar.

Bij *acute myeloïde leukemie (AML)* treedt slechts bij 2-5% van de patiënten een CZS lokalisatie op, het merendeel pas ten tijde van recidief. Een diagnostische lumbaalpunctie wordt op indicatie verricht bij patiënten met een verhoogd risico op een CZS lokalisatie, zoals bij neurologische symptomen (meestal a.g.v. liquor lokalisatie, soms chloroom) of bij leucostase. Maar er is geen standaard profylactische intrathecale behandeling geïndiceerd.

Chronische leukemieën

In het geval van chronische lymfatische leukemie (CLL) is betrokkenheid van het CZS is zeldzaam (bij 1-2% van de patiënten) en treedt meestal in de liquor op. De prognose is in het algemeen goed, ook met CZS lokalisatie. Asymptomatische leptomenigeale lokalisatie dient dus niet per se te worden behandeld.

Een CZS lokalisatie van chronische myeloïde leukemie (CML) is zeer zeldzaam, en treedt meestal op na transformatie naar een acute leukemie.

Non-Hodgkin lymfomen (NHL)

Bij alle patiënten met verdenking op leptomenigeale en/ of intracerebrale lokalisatie(s) van een systemisch NHL moet neurologische diagnostiek worden verricht. Er zijn weinig data beschikbaar in de literatuur over het nut van het verrichten van een diagnostische LP en het geven van intrathecale profylaxe om een CZS recidief te voorkomen, aangezien vergelijkende studies ontbreken en er alleen retrospectieve studies beschikbaar zijn die daar niet voor bedoeld waren. De in Nederland geldende adviezen volgens Hovon berusten op expert opinion en interpretatie van de beschikbare literatuur.

De kans op een CZS lokalisatie varieert sterk voor de verschillende NHL types. Bij *Burkitt lymfoom* en *diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL)* komen het vaakst een CZS lokalisatie voor. Met name DLBCL met lokalisatie in testis/ ovarium, nier en/of bijnier hebben een hoger risico, evenals HIV-positieve patiënten met een lymfoom met een extranodale lokalisatie. Ondanks dat profylactische behandeling in de risicogroep lymfomen controversieel is, hebben wij hiervoor wel gekozen vanwege de slechte prognose van een CZS recidief. Men moet echter het risico van eventuele complicaties van intrathecale behandeling afwegen tegen het feit dat een meerderheid van de patiënten geen CZS recidief krijgt ook zonder deze profylactische therapie.

Afhankelijk van het risico op een CZS lokalisatie wordt gekozen voor alleen een diagnostische LP of standaard ten minste profylactische behandeling; zie hiervoor **bijlage 2**.

Biologische markers spelen tegenwoordig een belangrijk rol bij de risico analyse van lymfomen. De zogenaamde MYC positieve DLBCL of 'double-hit' DLBCL (met MYC/BCL2 of BCL6 herschikking) hebben een agressiever beloop en slechtere prognose. Het risico op CZS betrokkenheid is gemiddeld 15%. In studieprotocol zullen deze patiënten ook profylactisch met intrathecale chemotherapie worden behandeld.

Liquor lokalisatie is de meest frequente manifestatie in het CZS ($\pm 65\%$), maar lokalisatie in de hersenen komt steeds meer voor ($\pm 30\%$).

Als de CZS lokalisatie tegelijkertijd met de systemische ziekte optreedt (wat het geval is bij 20-25% van de patiënten), wordt de standaard chemotherapie gecombineerd met intrathecale chemotherapie, en vaak gevolgd door consolidatie radiotherapie bij patiënten ≤ 60 jaar. De prognose is dan waarschijnlijk gelijk aan die van andere patiënten met hoog risico extranodale ziekte.

Als de CZS lokalisatie later in het ziektebeloop optreedt, zowel tijdens als na behandeling, is er sprake van een CZS recidief. Intrathecale chemotherapie en radiotherapie van de aangedane gebieden geeft wel in een meerderheid van de patiënten een symptomatische verbetering. Echter dit CZS recidief wordt vaak tegelijk of kort daarna gevolgd door een systemisch recidief. De prognose wordt dan, in ieder geval gedeeltelijk, door de systemische ziekte bepaald. Recentere studies laten verbetering van overleving zien, met 20-63% 2-jaarsoverleving, na intensieve behandeling met hoge dosis chemotherapie met o.a. hoge dosis MTX en stamceltransplantatie.

Een primaire CZS lymfoom is geen complicatie van een systemische hematologische maligniteit, maar een ziekte die beperkt is tot het CZS. Dit kan gelokaliseerd zijn in de hersenen, leptomeningeaal, liquor, retina of glasvocht (dus niet epiduraal, cornea of conjunctiva). Vrijwel altijd betreft het een B-cel NHL. Er dient uitgebreid stageringsonderzoek te worden verricht naar lokalisaties elders. Patiënten worden zo mogelijk volgens Hovon-105 behandeld met systemische chemotherapie o.a. HD-MTX.

Hodgkin lymfomen

CZS lokalisatie van deze lymfomen is zéér zeldzaam. Spinale of paraspinale Hodgkin lymfomen komen voor en kunnen myelum compressie geven. Dit is een epidurale lokalisatie en geen CZS lokalisatie.

Plasmacel dyscrasieën

De meest voorkomende aandoening uit deze groep is het multipele myeloom. Neurologische complicaties die hierbij optreden, vaak al bij presentatie, zijn: epidurale myelum compressie a.g.v. botlaesies, polyneuropathie (a.g.v. monoclonale gammopathie of a.g.v. de neurotoxische behandeling) of metabole encephalopathie. Direct binnendringen van het CZS komt zelden voor, en betreft dan vaak leptomeningeale myelomatose, doorgaans in een laat stadium van de ziekte. Liquor onderzoek is bij deze aandoeningen alleen nodig op indicatie.

Myelodysplastische syndromen en myeloproliferatieve syndromen

Deze aandoeningen kennen met name indirecte neurologische complicaties, of complicaties van de behandeling. Liquor onderzoek is alleen nodig op indicatie.

Indirecte neurologische complicaties van hematologische maligniteiten

Bij alle hematologische maligniteiten moet men alert zijn op het (recente) gebruik van immunosuppressiva, cytostatica, leukocytose, leukopenie en trombocytopenie. En men moet dus een (opportunistische) infectie, neurotoxische effecten van de chemotherapie, herseninfarct of hersenbloeding in de differentiaal diagnose opnemen. De meest voorkomende neurotoxische effecten van chemotherapie die gebruikt worden bij hematologische maligniteiten staan samengevat in tabel 2.

Tabel 2. Meest voorkomende neurotoxische effecten van enkele van de veel gebruikte chemotherapie

<i>Chemotherapie</i>	<i>Neurologische complicatie</i>
Bortezomib	Pijnlijke polyneuropathie
Cisplatin (Platinol)	Gehoorsverlies, vestibulaire dysfunctie, perifere neuropathie, insulten, encephalopathie, myelopathie
Cyclofosfamide (Endoxan)	Encephalopathie (PRES), duizeligheid
Cytarabine (Ara-C)	Cerebellair syndroom, perifere neuropathie (zeldzaam). Myelopathie, aseptische meningitis, hoofdpijn en/of insulten na intrathecale toediening.
Methotrexaat	(Leuko)encefalopathie, insulten. Myelopathie, aseptische meningitis, hoofdpijn en/of insulten na intrathecale toediening.
Rituximab	Hoofdpijn, PML
Thalidomide	Sensore perifere neuropathie
Thiotepa	Encephalopathie
Vincristine (Oncovin)	Sensomotore polyneuropathie (soms autonoom), gastroparese, incidenteel hersenzenuwuitval (ptosis, facialisparesse, gehoorsverlies, heesheid)

Zie verder: Stone JB, Nat Rev Clin Oncol 2016.

Behandeling

Er zijn weinig prospectieve studies over welke behandeling het beste is bij CZS complicaties van hematologische maligniteiten. Het behandelplan dient dus altijd multidisciplinair te worden besproken. Eerst dienen de systemische mogelijkheden te worden overwogen. Indien er nog systemische behandelopties zijn, is de behandeling van de CZS lokalisatie in opzet curatief. Er kan daarnaast worden gekozen voor hoog gedoseerde intraveneuze chemotherapie, intrathecale (of intraventriculaire) chemotherapie en radiotherapie.

Tijdens therapeutische behandeling dient klinisch neurologische en neuroradiologische controle plaats te vinden van een intracerebrale lokalisatie, in ieder geval bij klinische achteruitgang en op evaluatiemomenten van de systemische ziekte. Bij intrathecale behandeling dient controle van de liquor plaats te vinden.

Wanneer er geen systemische behandelmogelijkheden meer zijn, is de prognose zeer slecht en is een belastende behandeling van de CZS lokalisatie niet zinvol.

Het is belangrijk niet te starten met dexamethason voordat de diagnostiek is verricht, voor zover de klinische situatie dat toelaat. Corticosteroïden zijn cytotoxisch tegen lymfocyten, waardoor een voorbijgaande maar opvallende en snelle verbetering van het klinisch beeld kan optreden, echter de diagnostiek wordt hierdoor bemoeilijkt.

Therapeutische behandeling

Niet alle chemotherapeutica waarop de leukemieën en lymfomen normaal goed reageren, penetreren voldoende in het CZS a.g.v. de bloed-hersenbarrière.

Methotrexaat (MTX) is de meeste gebruikte chemotherapie voor CZS lokalisaties. MTX is een foliumzuurantagonist en remt de celdeling door de synthese van nucleïnezuren te remmen. Hierdoor komen bijwerkingen voor in gezonde weefsels met hoge celdeling. Na elke toediening MTX dient folinezuur (Leucovorine) te worden gegeven, om de systemische en CZS toxiciteit van MTX tegen te gaan. Dit wordt na HD-MTX gestart na 24 uur (tenzij studieprotocol anders voorschrijft) en dient te worden gecontinueerd tot de serumconcentratie niet-toxische waardes heeft bereikt (vaak < 0,05 micromol/l, tenzij studieprotocol anders voorschrijft). Zo mogelijk wordt geen intratheaal MTX toegediend terwijl patiënt folinezuur krijgt. Dit doet zich voor wanneer zowel intraveneus als intratheaal MTX moet worden gegeven. In dat geval wordt de intrathecale MTX uitgesteld tot na staken van folinezuur. Een uitzondering hierop geldt voor patiënten met ALL.

Indien patiënt systemische bijwerkingen heeft van MTX (bijv. mucositis, huidafwijkingen) moet de toediening van intrathecale MTX worden uitgesteld tot dit hersteld is.

MTX wordt intratheaal altijd gecombineerd met 4 mg dexamethason om cytotoxiciteit en chemische meningitis tegen te gaan, en 24 uur na intrathecale toediening van MTX dient 15 mg folinezuur per os te worden gegeven.

Als tweede keuze kan cytarabine (of Ara-C) intratheaal worden toegediend, bij falen van de behandeling of als MTX niet wordt verdragen, ook in combinatie met dexamethason. Hierna hoeft geen folinezuur te worden gegeven.

In totaal worden 10-14 intrathecale toedieningen gegeven volgens een vast schema: 2 maal per week tot de liquor negatief is, daarna wordt de frequentie verlaagd naar 1 maal per week (2x), eens per 2 weken (2 x) en vervolgens maandelijks (2x). De uitvoering van de intrathecale toediening wordt beschreven in de [werkwijze](#).

Tot slot kan worden gekozen voor Depocyt. Dit is de vertraagde afgifte vorm van Ara-C en hierbij zijn minder vaak belastende injecties nodig. Gezien de hoge prijs wordt behandeling met Depocyt vooralsnog gereserveerd voor patiënten waarbij veelvuldige lumbaalpuncties problemen opleveren bijvoorbeeld t.g.v. stollingsstoornissen, moeilijk te prikken etc. De meest effectieve frequentie van toediening van dit preparaat is niet bekend, in het algemeen wordt gekozen voor een keer per 2 weken.

Combinatie van chemotherapeutica (triple therapie met MTX, Ara-C en dexamethason) wordt in verschillende onderzoeken gesuggereerd en is mogelijk effectiever, maar gaat waarschijnlijk ook gepaard met een toegenomen risico op neurotoxiciteit.

De toevoeging van rituximab aan de standaard chemotherapie bij systemisch DLBCL heeft de prognose verbeterd. Ondanks dat het de intacte bloed-hersenbarrière niet kan passeren, is er wel bewijs dat verspreiding in het CZS minder vaak voorkomt (mogelijk doordat de ziekte systemisch beter onder controle is). De CZS recidieven worden nu vaak vroeger in het beloop van de ziekte gezien. Het is dus het aannemelijk dat er ten minste bij een deel van de patiënten al bij het begin van de ziekte een subklinische CZS lokalisatie aanwezig is.

Intracerebrale lokalisatie

Methotrexaat in hoge dosering (HD-MTX; $\geq 1,5 \text{ g/m}^2$) kan de bloed-hersenbarrière passeren en therapeutische concentraties in de liquor geven, welke echter snel dalen tot subtherapeutisch. Behandeling met HD-MTX wordt toegepast bij primair CZS lymfoom en bij parenchymlokalisaties van een systemisch lymfoom. Vanwege het risico op toxiciteit en de noodzaak te prehydreren wordt de behandeling klinisch gegeven. Intrathecale chemotherapie is niet effectief bij een parenchymateuze lokalisatie, aangezien de MTX op deze wijze slechts enkele millimeters in het hersenparenchym penetreert.

Liquor/leptomeningeale lokalisatie

Directe intrathecale of intraventriculaire toediening van MTX in de liquor is effectief bij een liquorlokalisatie. Intrathecale of intraventriculaire toediening dient uiteraard te worden gecombineerd met behandeling van de systemische ziekte, om te voorkomen dat de ziekte weer opnieuw in de liquor verspreid. De lagere dosering bij intrathecale toediening (in tegenstelling tot intraveneus HD-MTX) geeft meestal minder kans op systemische toxiciteit en kan in dagbehandeling worden gegeven.

De chemotherapie kan worden toegediend door middel van intrathecale injecties of via een Ommaya- of Rickhamreservoir direct in het ventrikelsysteem. Het voordeel van deze laatste methode is dat de toediening op deze wijze minder belastend is, dat de chemotherapie zeker goed ter plaatse komt en de normale stroom van de liquor volgt zodat het hele liquorsysteem bereikt wordt. Bij intrathecale toediening van de chemotherapie kunnen na meerdere puncties verklevingen en compartimentvorming ontstaan en kan er een minder goede verdeling over de neuraxis zijn. Verder is het belangrijk dat de patiënt een uur platte bedrust krijgt na de intrathecale toediening voor voldoende intraventriculaire verspreiding van de chemotherapie. Bij voorkeur wordt met een atraumatische naald geprikt om liquorlekkage te voorkomen. Een nadeel van het Ommaya- of Rickhamreservoir is dat dit een chirurgische ingreep vereist met de risico's van dien en er een hoger risico op infecties en andere complicaties bestaat. Hiernaast moet na de plaatsing enkele dagen gewacht worden met een volgende toediening wat een ongewenste delay kan betekenen. Deze voor- en nadelen moeten tegen elkaar worden afgewogen en kunnen per centrum verschillen.

Let op dat (in het geval van ALL) de blasten in perifere bloed afwezig moeten zijn om te starten met intrathecale chemotherapie. In het behandelprotocol voor ALL wordt HD-MTX afgewisseld met intrathecale MTX. Theoretisch zou het therapeutisch effect van MTX door toediening van folinezuur kunnen afnemen. Hier is echter geen wetenschappelijk bewijs voor. Het advies is (aangezien folinezuur in dit protocol 36 uur na de gift HD-MTX wordt gegeven) om de intrathecale MTX 24 uur na de gift HD-MTX toe te dienen. Om zo voldoende hoge en effectieve concentratie MTX in de liquor te bereiken.

Intracerebrale en liquor lokalisatie

Hierbij wordt zowel intraveneus als intrathecaal MTX gegeven, omdat HD-MTX alleen niet voldoende is om een liquorlokalisatie te behandelen. De intraveneuze HD-MTX telt mee als een gift intrathecale MTX, en vervangt dus

de intrathecale MTX in het vaste therapeutische schema. Bij systemisch NHL met intracerebrale en liquorlokalisatie wordt vaak tussen de kuren R-CVP of R-CHOP op dag 10 HD-MTX gegeven. De intrathecale MTX kan meestal worden gegeven op de dag van de CVP/CHOP.

Radiotherapie

Radiotherapie ter consolidatie wordt alleen toegepast bij patiënten ≤ 60 jaar. Dit betekent dat bij in opzet therapeutische behandeling van een acute leukemie of agressief lymfoom, na de behandeling met intrathecale en/of systemische chemotherapie, consolidatie radiotherapie gegeven wordt op de hersenen inclusief basale meningen (tot C2) en het symptomatische gebied (indien niet intracerebraal). De dosering is afhankelijk van de ziekte entiteit. Bij patiënten ouder dan 60 jaar is het risico op cognitieve radiatieschade dermate groot dat geen bestraling van de schedelinhoud wordt gegeven indien een complete respons is ontstaan na de systemische behandeling. Bij (oudere) patiënten met partiële remissie moet per individu worden bekeken of radiotherapie zinvol is. In sommige gevallen (ALL, recidief lymfoom) wordt gekozen voor stamceltransplantatie ter consolidatie. Indien myelo-ablatieve totale lichaamsbestraling (minimaal 2x 5-6 Gy) wordt gegeven ter voorbereiding van de transplantatie kan dit als schedelbestraling gelden, bij lagere dosering dient alsnog totale schedelbestraling te worden gegeven. Voor details van de behandeling per aandoening zie [vademecum hematologie](#).

Palliatieve behandeling, bij ontbreken van systemische behandel mogelijkheden

Het doel is de vaak invaliderende symptomen zolang mogelijk en zoveel mogelijk te beperken. De belasting van de patiënt mag hierbij niet te hoog zijn. De behandeling zal dan meestal bestaan uit bestraling op de symptomatische gebieden in een kort schema (afhankelijk van de prognose bv 5x 4 Gy of 15x 2 Gy) of intrathecale behandeling wanneer het symptomatische gebied te uitgebreid is voor bestraling. Hiermee kan meestal snel, maar doorgaans tijdelijke, verbetering van de neurologische symptomen worden bewerkstelligd. Bij een beperkte ziektelast en indien de patiënt in een goede conditie verkeert, kan voor een geprotraheerder bestralingschema gekozen worden van 22x 1.8 Gy op de symptomatische gebieden. Wanneer de patiënt in een te slechte conditie is voor radiotherapie kan met dexamethason of eventueel pijnbestrijding symptoomverlichting worden nagestreefd.

Profylactische behandeling

Bij een hoog risico op het ontstaan van een CZS lokalisatie wordt profylactische therapie toegediend. Dit geldt in ieder geval bij de volgende hematologische maligniteiten:

- Burkitt lymfoom
- ALL of lymfoblastair lymfoom
- DLBCL met lokalisatie in testis/ ovarium, nier en/of bijnier
- DLBCL bij HIV-positiviteit indien een extranodale lokalisatie aanwezig is
- DLBCL met CNS-IPI van 5-6 (zie **bijlage 2**)
- MYC+ of double hit lymfomen.

Er dient uiteraard een diagnostische lumbaalpunctie ter stadiëring te worden verricht. De eerste gift intrathecale profylaxe kan dan direct na deze diagnostische punctie worden toegediend.

Profylactische intrathecale chemotherapie bestaat eveneens uit MTX 15 mg of cytarabine 70 mg, in combinatie met dexamethason 4 mg. Dit wordt meestal in totaal 6x toegediend, volgens het betreffende behandelingschema voorgeschreven door de hematoloog. Meestal kan de profylactische behandeling tegelijk met de systemische chemotherapie worden gegeven op dag 1 van de kuur. Indien liquor lokalisatie wordt gevonden, wordt een therapeutisch in plaats van profylactisch schema toegepast.

Referenties

www.vademecumhematologie.nl

www.HOVON.nl

Bromberg JEC. Biemond cursus Neuro-oncologie 2009.

Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, de Witte T, Boogaerts MA. Handboek Hematologie. Utrecht: De Tijdstroom; 2010. ISBN 978 90 5898 132 5.

Boogaerts M. Klinische hematologie. Leuven: LannooCampus; 2010. ISBN 978 90 209 8936 6.

Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. *Semin Oncol* 2009; 36(4): S2-S16.

Cheah CY, Seymour JF. Central nervous system prophylaxis in Non-Hodgkin lymphoma: who, what and when? *Curr Oncol Rep* 2015; 17(6): 25.

Bromberg JE, Breems DA, Kraan J et al. CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. *Neurology* 2007; 68(20): 1674-9.

Stone JB, DeAngelis LM. Cancer treatment-induced neurotoxicity: a focus on newer treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13(2): 92-105.

Bos GM, van Putten WL, van der Holt B et al. For which patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma is prophylaxis for central nervous system disease mandatory? Dutch HOVON Group. *Ann Oncol* 1998; 9(2): 191-4.

Glass J. Neurologic complications of Lymphoma and Leukemia. *Semin Oncol* 2006; 33; 342-7.

Fletcher CD, Kahl BS. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of risks and prevention strategies in the post-rituximab era. *Leuk Lymphoma* 2014; 55(10): 2228-40.

Shihadeh F, Reed V, Faderl S, et al. Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. *Cancer* 2012; 118(1): 112-7.

Ferreri AJ. Risk of CNS dissemination in extranodal lymphomas. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): e159-69.

Bromberg JE, Doorduijn JK, Illerhaus G et al. Central nervous system recurrence of systemic lymphoma in the era of stem cell transplantation - an International Primary Central Nervous System Lymphoma Study Group project. *Haematologica*. 2013; 98(5): 808-13.

Korfel A, Elter T, Thiel E, et al. Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas. *Haematologica*. 2013; 98(3): 364-70.

Doorduijn JK, van Imhoff GW, van der Holt B, et al. Treatment of secondary central nervous system lymphoma with intrathecal rituximab, high-dose methotrexate, and R-DHAP followed by autologous stem cell transplantation: results of the HOVON 80 phase 2 study. *Hematol Oncol*. 2016 Aug 17. doi: 10.1002/hon.2342. [Epub ahead of print]

Cohen J. Challenging the clinical relevance of folinic acid over rescue after high dose methotrexate (HDMTX). *Medical Hypotheses* 2013; 943-7.

Schmitz N, Zeynalavo S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 3150-6.

Bijlage 1

2016 WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391-405.

- Myeloproliferative neoplasms (MPN)
- Mastocytosis
- Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1, or with PCM1-JAK2
- Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)
- Myelodysplastic syndromes (MDS)
- Myeloid neoplasms with germ line predisposition
- Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms
- Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
- Acute leukemias of ambiguous lineage
- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
- T-lymphoblastic leukemia/lymphoma

2016 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-90.

- Non-Hodgkin lymphoma/ Mature B cell neoplasms, including: Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, B cell prolymphocytic leukemia, Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), Plasma cell myeloma, Follicular lymphoma, Mantle cell lymphoma, Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) NOS, Primary DLBCL of the central nervous system (CNS), Burkitt lymphoma, High-grade B cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements*
- Non-Hodgkin lymphoma/ Mature T and NK neoplasms, including: T cell prolymphocytic leukemia
- Hodgkin lymphoma
- Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD)
- Histiocytic and dendritic cell neoplasms
- Histiocytic sarcoma

Bijlage 2

Intrathecale profylaxe bij patiënten met Non-Hodgkin lymfoom

Overwegingen:

1. Risico op een CZS lokalisatie is laag (2-4%) zeker na behandeling met Rituximab (1-3)
2. Een CZS recidief is meestal een vroeg verschijnsel, mediaan na 5-8 mnd (1-4), en waarschijnlijk al eerder subklinisch aanwezig. Dit geldt mogelijk nog meer na behandeling met rituximab.(4) Dit ondersteunt vroege diagnostiek bij hoog risico patiënten.
3. Effect van intrathecale profylaxe is onzeker, maar nooit goed onderzocht. Namelijk alleen retrospectief in studies die daar niet voor bedoeld waren, met inconsistent beleid danwel veel protocol violations t.a.v. intrathecale profylaxe. Alleen Vitolo et al. toonde dat 6% van de patiënten met een testis lymfoom na intrathecale profylaxe een CZS recidief kreeg, in tegenstelling tot 20 of 35% in eerdere studies.(5, 6)
4. Een CZS recidief heeft nog steeds slechte prognose, met een mediane algehele overleving van 22-63% na transplantatie.(7, 8)
5. Risicofactoren: de meeste publicaties betreffen de periode voor rituximab en zijn kleinschalig geweest. Enkele meer recente publicaties laten een veranderd risicoprofiel zien waarbij vroegere bekende risicofactoren zoals sinus en orbita niet meer afzonderlijk van belang lijken te zijn.(9-11)
Moleculaire factoren lijken eveneens een belangrijke prognostische factor te zijn, met name MYC+ en double hit lymfomen hebben een verhoogd risico op CZS localisatie.(12)
6. Het prognostische CNS-IPI model van Schmitz et al (patiënten behandeld met R-CHOP) lijkt effectief en bruikbaar te zijn voor patiënten met een DLBCL, alleen zijn patiënten met HIV noch moleculaire factoren hierin meegenomen. Patiënten met testislymfoom kregen vaak al intrathecale profylaxe(10)

CNS International Prognostic Index (Schmitz N, J Clin Oncol 2016):

Factor	Hazard Ratio	95% CI	P
Kidney and/or adrenal glands involved	2.8	1.3 to 5.8	.006
Age > 60 years	2.5	1.3 to 4.5	.001
LDH > normal	2.4	1.3 to 4.5	.005
ECOG PS > 1	2.2	1.3 to 3.9	.006
Stage III/IV disease	2.0	1.0 to 3.8	.039
Extranodal involvement > 1	1.0	0.5 to 1.8	.935

Abbreviations: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDH, lactate dehydrogenase.

1 punt voor elk van de bovenstaande risicofactoren. Een hogere score is voorspellend voor CZS recidief of progressie.

Kans om CZS recidief of progressie te ontwikkelen: CNS-IPI 0-1: 0,6%, CNS-IPI 2-3: 3,4%, CNS-IPI 4-6: 10,2%.

Voorstel:

Profylactische intrathecale chemotherapie bij:

- Burkitt lymfoom (conform systemische behandelprotocollen)
- Lymfoblastair lymfoom (conform systemische behandelprotocollen)
- DLBCL indien risico ingeschat als 10% of meer:
 - testis/ovarium, nier/bijnier lokalisatie
 - HIV positief en extranodale lokalisatie(s)
 - CNS-IPI score 5-6
 - MYC + (FISH) of double hit

Alleen een diagnostische lumbaalpunctie bij patiënten met DLBCL indien het risico ingeschat wordt op 5-10%:

- CNS-IPI 4
- CNS-IPI 2-3 én epidurale lokalisatie.

Referenties

1. Bernstein SH, Unger JM, Leblanc M, et al. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516 -- the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):114-9.
2. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood.* 2009;113(17):3896-902.
3. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma--a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol.* 2007;18(1):149-57.
4. Schmitz N, Zeynalova S, Glass B, et al. CNS disease in younger patients with aggressive B-cell lymphoma: an analysis of patients treated on the Mabthera International Trial and trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1267-73.
5. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(20):2766-72.
6. Guirguis HR, Cheung MC, Mahrous M, et al. Impact of central nervous system (CNS) prophylaxis on the incidence and risk factors for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era: a single centre experience and review of the literature. *Br J Haematol.* 2012;159(1):39-49.
7. Doorduyn JK, van Imhoff GW, van der Holt B, et al. Treatment of secondary central nervous system lymphoma with intrathecal rituximab, high-dose methotrexate, and R-DHAP followed by autologous stem cell transplantation: results of the HOVON 80 phase 2 study. *Hematol Oncol.* 2016.
8. Korfel A, Elter T, Thiel E, et al. Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas. *Haematologica.* 2013;98(3):364-70.
9. Fletcher CD, Kahl BS. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of risks and prevention strategies in the post-rituximab era. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(10):2228-40.
10. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol.* 2016;34(26):3150-6.

11. Murawski N, Held G, Ziepert M, et al. The role of radiotherapy and intrathecal CNS prophylaxis in extralymphatic craniofacial aggressive B-cell lymphomas. *Blood*. 2014;124(5):720-8.
12. Savage KJ, Slack GW, Mottok A, et al. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood*. 2016;127(18):2182-8.