

# Richtlijn Primair Centraal Zenuwstelsel Lymfoom

Drs. S. Mohamed (AIOS neurologie, Hagaziekenhuis), Dr. J.K. Doorduijn (internist-hematoloog), Drs. C. Janus (radiotherapeut-oncoloog), Dr. J.E.C. Bromberg (neuro-oncoloog).

November 2021

Geplande revisie: november 2025

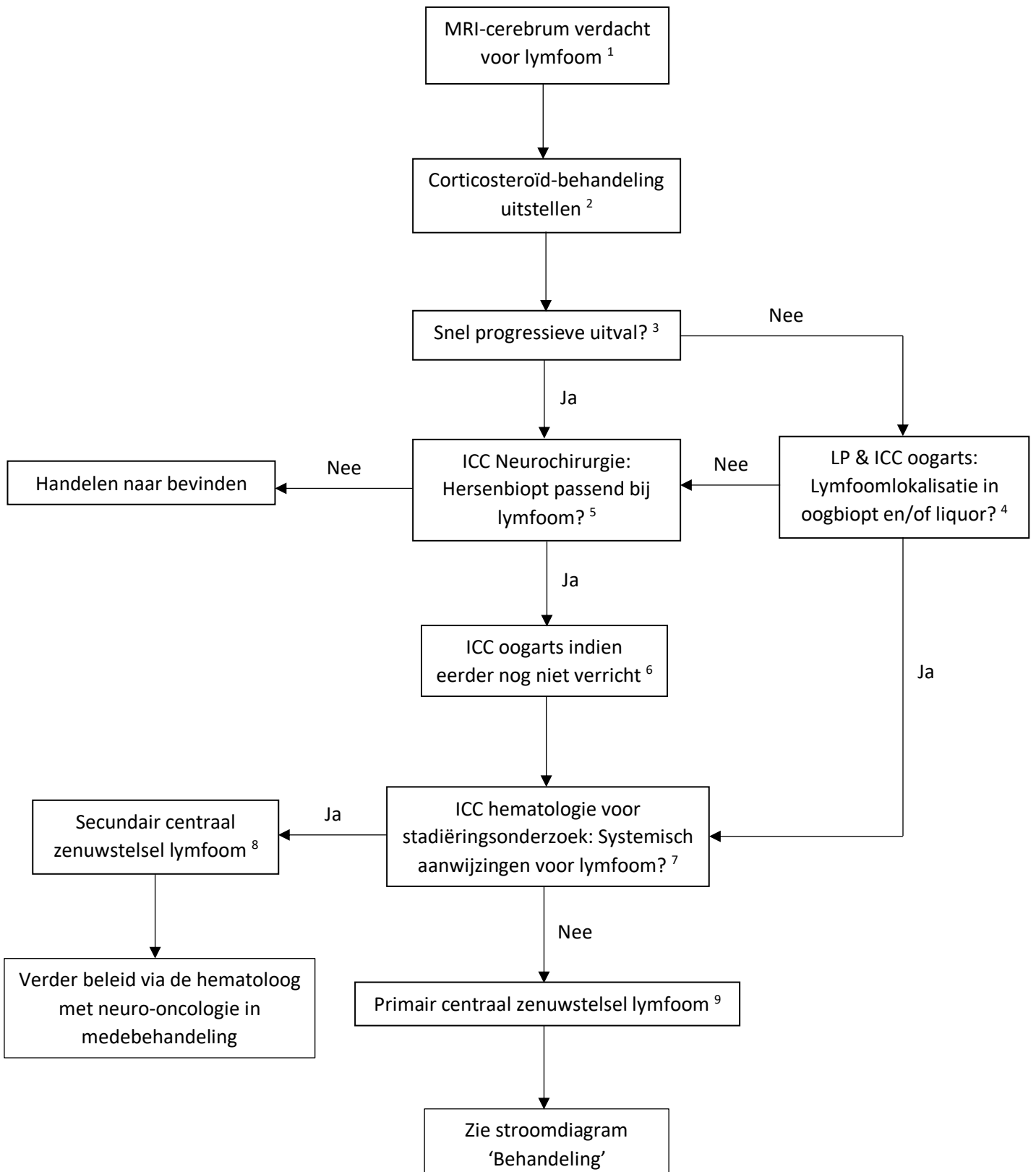
Eerste versie: september 2017

## Disclaimer

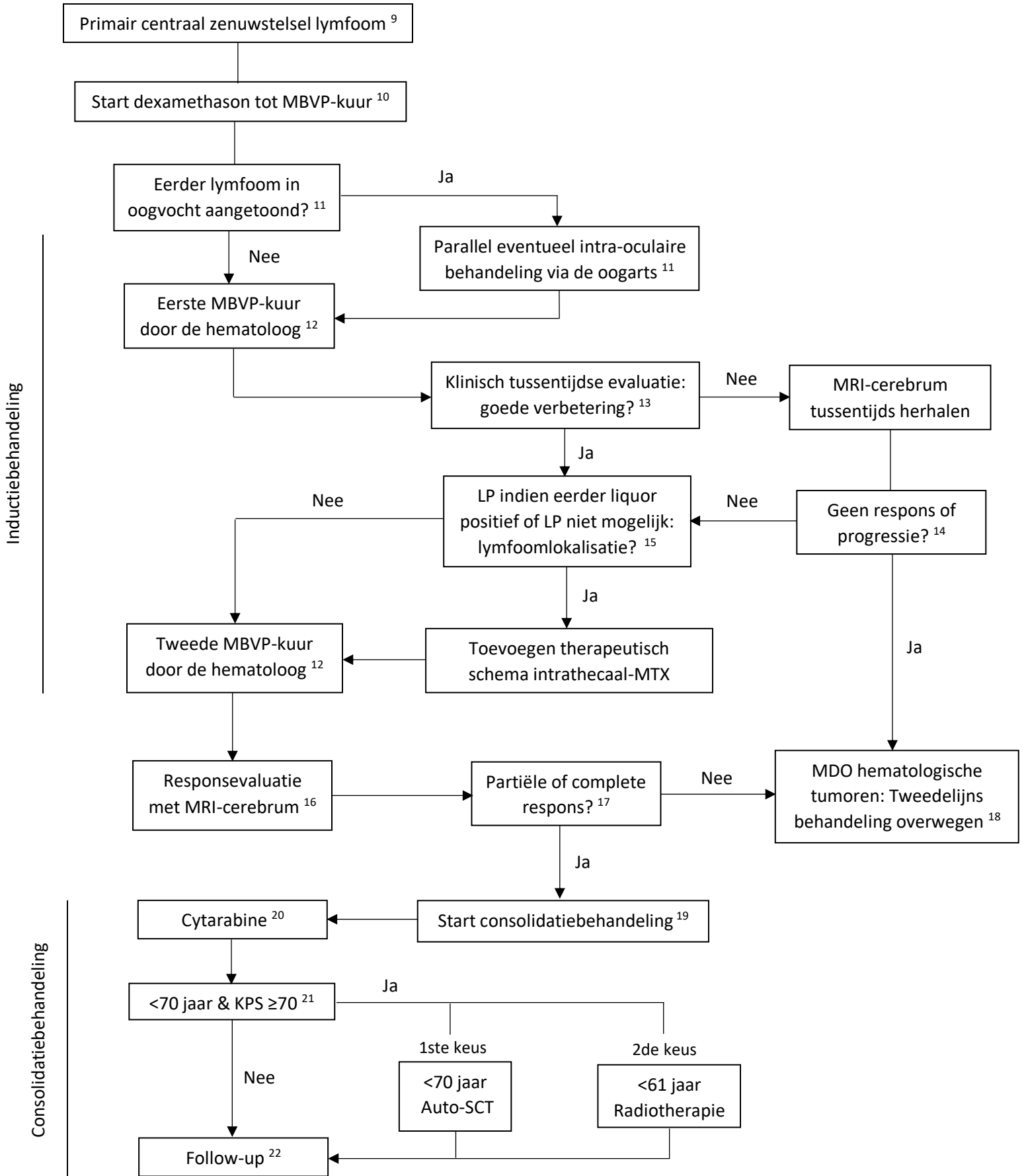
1 januari 2015

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 diagnostiek



# Stroomdiagram behandeling



## Toelichting stroomdiagram

1. Typisch is hierbij sprake van solitaire of multifocale periventriculaire laesies. De laesies zijn scherp begrensd met slechts minimaal perifocaal oedeem. Op T2 gewogen MRI-beelden zijn de laesies iso- tot hypointens met een homogene aankleuring na toediening van contrast. Op CT-cerebrum zijn de laesies iso- tot hyperintens. Bij immuungecompromitteerde patiënten kan sprake zijn van atypische kenmerken (i.e. cysteus, ringvormige aankleuring).
2. Het toedienen van dexamethason voor het stellen van de diagnose van een PCZSL wordt sterk afgeraden gezien dexamethason lymfocytotoxisch is. Een histopathologische evaluatie kan hierdoor verstoord worden en de tumor kan zelfs tijdelijk volledig verdwijnen wat het diagnostisch proces en de behandeling kan belemmeren.
3. Hiermee wordt bedoeld: snel progressieve of invaliderende uitval met een KPS van <70. Door het bespoedigen van de diagnostiek kan zo snel mogelijk gestart worden met symptomatische behandeling met dexamethason.
4. Verricht bij patiënten met een verdenking op een PCZSL, indien er geen contra-indicaties zijn, een lumbaalpunctie (chemie, hematocytologie, immunofenotypering en diagnostiek naar gemuteerd MYD88, IL-6 en IL10) en vraag de oogarts altijd in consult ter beoordeling van een vitreoretinaal lymfoom. Indien er op indicatie liquoronderzoek moet plaatsvinden in de dienst, dient de dienstdoende medische immunoloog gebeld te worden voor het prepareren van het materiaal voor de bepaling. Indien in liquor of in een oogbiopt lymfoom wordt aangetoond, is een aanvullend hersenbiopt niet nodig voor het stellen van de diagnose. Bij een positieve hematocytologie danwel immunofenotypering in liquor of een oogbiopt kan de diagnose PCZSL gesteld worden mits er sprake is van een typisch klinisch en radiologisch beeld. Bij een negatieve hematocytologie en immunofenotypering kan bij detectie van een MYD88 mutatie, in het bijzonder in combinatie met verhoogd IL-10 of IL-10/IL-6 ratio alsnog de diagnose PCZSL met hoge waarschijnlijkheid gesteld worden wanneer klinische en radiologische bevindingen daarvoor typisch zijn.
5. Bij patiënten bij wie bij liquor- en oogheelkundig onderzoek geen lymfoom wordt aangetoond of wanneer dit niet mogelijk is, is een (stereotactisch) biopt noodzakelijk om een PCZSL aan te tonen. Indien er op indicatie een biopt moet plaatsvinden in de dienst, dient de dienstdoende medische immunoloog gebeld te worden voor het prepareren van het materiaal voor de bepaling.
6. Ook bij patiënten waarbij middels een hersenbiopt een lymfoom is aangetoond, dient altijd oogheelkundig onderzoek verricht te worden. Het aantonen van vitreoretinale lymfoomlokalisatie kan namelijk consequenties hebben voor de behandeling (zie 'Stroomschema behandeling').
7. Vraag bij een hoge verdenking op een PCZSL direct de hematoloog in consult voor het stadiëringsonderzoek. Deze zal onder andere uitgebreid bloedonderzoek verrichten met een CT-hals/thorax/abdomen. Op indicatie zal aanvullend een beenmergaspiraats- en -biopt verricht worden. In de praktijk verloopt de neurologische en hematologische diagnostiek vaak parallel aan elkaar om treatment delay te voorkomen.
8. Indien er systemisch aanwijzingen zijn voor een lymfoom is er sprake van een secundair CZS lymfoom. Bij 8% van de patiënten die initieel verdacht werden van een PCZSL blijkt uiteindelijk sprake van een secundair CZS lymfoom. De verdere diagnostiek en behandeling hiervan verloopt via de hematoloog met nauwe betrokkenheid van de neuro-oncologie.
9. Pas wanneer een systemisch lymfoom is uitgesloten, kan de diagnose PCZSL gesteld worden.

10. Pas wanneer de diagnose PCZSL is gesteld, wordt gestart met symptomatische behandeling met dexamethason. Gezien een hoge dosis prednison onderdeel is van de MBVP-kuur wordt dexamethason gepauzeerd bij het starten van de kuur. Indien patiënten niet reageren op dexamethason of indien patiënten voldoende gereageerd hebben op dexamethason, kan besloten worden de dexamethason reeds tijdens de eerste MBVP-kuur af te bouwen of te staken op geleide van de kliniek (zie punt 12 voor advies over het afbouwen van dexamethason).
11. Indien er sprake was van een vitreoretinaal lymfoom bij oogheelkundig onderzoek, kan parallel aan de systemische behandeling, tevens lokale intra-oculaire behandeling volgen via de oogheelkunde. Deze behandeling bestaat bij de meeste patiënten uit intra-oculair toegediend methotrexaat en rituximab.
12. De inductiebehandeling bestaat uit twee MBVP-kuren. Een MBVP-kuur bestaat uit een hoge dosis methotrexaat op dag 1 en 15, voorts carmustine, etoposide en prednison in de eerste week. De kuur duurt 28 dagen. Zie [Vademecum](#) voor meer informatie over het schema. De behandeling vindt plaats door de hematoloog op de afdeling hematologie met de neuro-oncologie in mede-behandeling.
13. Patiënten worden na het afronden van de eerste MBVP-kuur altijd klinisch neurologisch beoordeeld. Indien er geen of slechts minimaal neurologisch herstel heeft plaatsgevonden, wordt voor het starten van de tweede MBVP-kuur een MRI- of CT-cerebrum met contrast verricht ter evaluatie van de respons. Bij goed neurologisch herstel kan (indien dit nog gebruikt wordt) de dexamethason snel worden afgebouwd voor het starten van de tweede MBVP-kuur. Wanneer patiënten <3 weken dexamethason gebruiken, kan dit snel afgebouwd worden door de dosering elke 3 dagen te halveren tot stop, waarbij de laagste dosis 0.5mg is. Indien patiënten echter >3 weken dexamethason hebben gebruikt, wordt vanwege het risico op bijnierschorsinsufficiëntie een langer afbouwschema geadviseerd waarbij de dexamethason wekelijks wordt gehalveerd. Via de website van het [hersentumorcentrum](#) kan een Excel sheet gedownload worden om een afbouwschema voor dexamethason te maken.
14. Bij een partiële respons (PR) is er ten minste 50% afname van de aankleurende laesies op beeldvorming. Bij progressieve ziekte (PD) is er sprake van >25% toename van de aankleurende laesies of zijn er nieuwe laesies ontstaan. Zie [tabel 1](#) voor aanvullende informatie over de verschillende criteria voor de mate van respons.
15. Verricht bij patiënten bij klinisch goed herstel een lumbaalpunctie indien vóór de eerste MBVP-kuur sprake was van lymfoomlokalisatie in liquor. Indien er vanwege contra-indicaties vóór het starten van de eerste MBVP-kuur geen lumbaalpunctie verricht kon worden, wordt deze, eventueel na herhalen van beeldvorming, alsnog verricht. Indien er in dit geval geen sprake is van liquorlokalisatie, zullen patiënten overgaan op de tweede MBVP-kuur. Indien er echter wel sprake is van liquorlokalisatie, wordt aanvullend gestart met intrathecale behandeling met methotrexaat in een therapeutisch schema.
16. Na het afronden van de inductiebehandeling, volgt binnen 1-2 weken een responseevaluatie. Dit bestaat uit een klinische beoordeling en een MRI-cerebrum met contrast, eventueel aangevuld met een lumbaalpunctie indien deze door omstandigheden eerder niet verricht kon worden.
17. Hieronder valt ook de onbevestigde complete respons (CRu). Zie [tabel 1](#) voor aanvullende informatie over de verschillende criteria voor de mate van respons na behandeling. De categorieën complete respons (CR), CRu en PR differentiëren niet goed voor de mate van overleving; voor het continueren van de behandeling is het dus belangrijk dat er ten minste een PR is.

18. Indien er sprake is van stabiele of progressieve ziekte na of tijdens de inductiebehandeling, vindt overleg plaats in het MDO hematologische tumoren ter beoordeling van de opties voor tweedelijns behandeling doorgaans met radiotherapie.
19. Alleen bij bijzonderheden wordt het plan voor de consolidatiebehandeling eventueel aanvullend besproken in het MDO.
20. Alle patiënten ontvangen in de consolidatiebehandeling (indien er geen contra-indicaties zijn) behandeling met hoge dosis cytarabine.
21. Bij patiënten <70 jaar met een KPS  $\geq$ 70 wordt de consolidatiebehandeling aangevuld met autologe-stamceltransplantatie met tevoren myeloablatieve chemotherapie. Indien er een contra-indicatie bestaat voor aanvullende chemotherapie voor een autologe-stamceltransplantatie, kan bij patiënten <61 jaar radiotherapie overwogen worden als aanvullende consolidatie. Hierbij wordt de volledige schedelinhoud bestraald inclusief de meningen eventueel aangevuld met de ogen indien er sprake is van een vitreoretinaal lymfoom.
22. Na het afronden van de behandeling vindt frequente follow-up plaats ter beoordeling van een eventueel recidief. Follow-up vindt plaats door de neuro-oncologie. De eerste twee jaar worden patiënten elke 3 maanden vervolgd, vervolgens gedurende 3 jaar elke 6 maanden en nadien jaarlijks gedurende 5 jaar. Bij elke beoordeling de eerste 5 jaar vindt klinische beoordeling plaats aangevuld met een MRI-cerebrum met contrast en laboratoriumonderzoek (volledig bloedbeeld, nierfunctie en LDH). Nadien volgt alleen klinische follow-up. Beoordeling van de liquor vindt alleen plaats bij klachten. Follow-up bij een bijkomend vitreoretinaal lymfoom vindt plaats via de oogheekunde. Bij een geïsoleerd vitreoretinaal lymfoom vindt follow-up alleen bij de oogheekunde plaats indien de behandeling alleen lokaal oculair heeft plaatsgevonden; indien er behandeld is als een PCZSL volgt ook follow-up bij de neuro-oncologie.

## Naslag

### Inleiding

Een primair centraal zenuwstelsel lymfoom (PCZSL) is een vorm van non-Hodgkin lymfoom waarbij er sprake is van lymfoomlokalisatie in de hersenen, leptomeningeaal, ogen of het ruggenmerg zonder aanwijzingen voor een systemisch lymfoom. Het PCZSL omvat ongeveer 4% van alle nieuw gediagnosticeerde primaire hersentumoren. De incidentie in Nederland is ongeveer 70 patiënten per jaar<sup>1,2,3</sup>. De diagnose van niet-Hiv-gerelateerde PCSZL wordt over het algemeen gesteld op een mediane leeftijd van 65 jaar, waarbij bij een derde van de patiënten de diagnose >70 jaar gesteld wordt<sup>1,4</sup>. In zeldzame gevallen kan het PCZSL ook voorkomen bij kinderen met een mediane leeftijd van 14 jaar<sup>5</sup>. De incidentie is tussen mannen en vrouwen ongeveer gelijk. De incidentie van het PCZSL bij immunocompetente patiënten stijgt met name bij patiënten >60 jaar. Een deel wordt verklaard door de toegenomen diagnostiek. Echter gezien de incidentie van gliomen of systemische lymfomen in deze leeftijdsgroep niet dezelfde stijging toont, wordt hiermee niet alles verklaard<sup>1</sup>. De belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van een PCZSL is immunodeficiëntie. Hieronder vallen een Hiv-infectie, iatrogene immuunsuppressie en congenitale immuundeficiënties. Sinds de introductie van highly active antiretroviral therapy is de incidentie bij patiënten bij HIV sterk gedaald<sup>6</sup>. Bij immunocompetente personen wordt het PCZSL geassocieerd met andere onderliggende ziekten. Denk hierbij aan onderliggende auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis of SLE. Zowel de ziekte zelf als de behandeling hiervan kunnen een risicofactor zijn voor het ontwikkelen van een PCZSL<sup>7</sup>. Ook hebben patiënten met een orgaantransplantatie een verhoogd risico op het ontwikkelen van een PCZSL afhankelijk van de mate van immuunsuppressie<sup>8</sup>. Het overgrote deel van de PCZSL tumoren (80-85%) is agressief van aard en betreffen de grootcellige typen en dan met name de B-cel non-Hodgkin lymfomen. Een T-cel PCZSL komt in de minderheid van de gevallen voor. Een laaggradig PCZSL is uiterst zeldzaam<sup>9</sup>.

### Pathogenese

De cellulaire en moleculaire stappen die uiteindelijk leiden tot lymfoomfiltratie in het centraal zenuwstelsel zijn niet goed bekend<sup>10</sup>. Het is niet duidelijk of maligne transformatie van lymfoomcellen lokaal in het centraal zenuwstelsel plaatsvindt of dat het systemisch plaatsvindt waarna de lymfoomcel zich in het centraal zenuwstelsel gaat nestelen<sup>11,12</sup>. In de ontwikkeling van het PCZSL bij immunogecompromitteerde patiënten is een causaal verband gevonden met het Epstein-Barr virus (EBV). Genetisch materiaal van het EBV is eerder aangetoond in PCZSL cellen bij immunogecompromitteerde patiënten en in mindere mate bij immunocompetente patiënten<sup>13,14</sup>.

### Klinische presentatie

De symptomen bij presentatie hangen sterk af van de lokalisatie van het lymfoom. De klinische presentatie van een T-cel PCZSL is vergelijkbaar met die van een B-cel PCZSL, met echter minder betrokkenheid van de ogen.

#### *Primair cerebraal lymfoom*

De meeste symptomen bij cerebrale lokalisatie ontstaan door de peri-ventriculaire lokalisatie van het lymfoom. Bij immunocompetente patiënten kunnen de volgende symptomen voorkomen bij presentatie:

- Focale neurologische uitval (70 procent).
- Neuro-psichiatrische symptomen (43 procent).
- Tekenen van verhoogde intracranieële druk (33 procent).

- Insulten (14 procent).
- Oculaire symptomen (4 procent) <sup>15</sup>.

Symptomen bij presentatie kunnen bijvoorbeeld zijn hoofdpijn, wazig zien, een verstoorde motoriek en persoonlijkheidsstoornissen. Het laatste kan zich presenteren als een depressie, apathie, psychose, verwardheid, geheugenstoornissen, bradyfrenie of visuele hallucinaties. Persoonlijkheidsstoornissen zijn geassocieerd met laesies in de frontaalkwabben, periventriculaire witte stof of het corpus callosum.

#### *Primair leptomeningeaal lymfoom*

Bij 25-40% van de patiënten met een cerebraal PCZSL is sprake van bijkomende leptomeningeale lokalisatie bij presentatie. Geïsoleerde leptomeningeale lokalisatie van het PCZSL is zeldzaam en komt bij minder dan 10% van de patiënten voor. Bij symptomatische leptomeningeale lokalisatie is vaker sprake van een onderliggend systemisch lymfoom <sup>16,17</sup>. Symptomen die bij leptomeningeale lokalisatie kunnen voorkomen zijn:

- Progressieve hoofdpijn
- Hersenzenuw betrokkenheid
- Meningeale prikkeling
- Radiculopathie
- Hydrocephalus <sup>18</sup>

#### *Primair vitreoretinaal lymfoom*

Het primaire intra-oculaire lymfoom, ofwel primair vitreoretinaal lymfoom (PVRL), is een vorm van PCZSL met betrokkenheid van het oog met of zonder CZS lokalisatie. Bij een PVRL is er juist betrokkenheid van de posterieure delen van het oog: het corpus vitreum, de choroïdea en/of de retina. Geschat wordt dat er bij 15% tot 25% van de patiënten met een PCZSL betrokkenheid van het oog is. De diagnose wordt gesteld middels een biopsie van het corpus vitreum, de choroïdea of de retina. PVRL moet onderscheiden worden van een retro-bulbaire of orbitale lymfoom, wat juist onderdeel is van een systemisch lymfoom <sup>19</sup>. Een PVRL kan de initiële presentatie zijn van een PCZSL. Bij de helft van de patiënten met een PVRL presenteren de oculaire symptomen zich vóór de overige symptomen van het CZS <sup>20,21</sup>. Ongeveer 85% van de patiënten met PVRL zal uiteindelijk een PCZSL ontwikkelen. De symptomen die kunnen voorkomen zijn niet specifiek voor het PVRL en komen ook voor bij andere oogheelkundige ziekten. Zo kan er sprake zijn van een uveïtis, een retinaloslatie of retinale/vitreale bloedingen. Soms kan sprake zijn van een occlusie van een retinale arterie ten gevolge van lymfoomfiltratie <sup>20,22</sup>. Klachten die kunnen voorkomen zijn een verminderde visus, mouches volantes en visuele hallucinaties <sup>20,23,24</sup>. De symptomen beginnen vaak unilateraal met uiteindelijk progressie naar bilateraal <sup>25</sup>. Bij 38% van de patiënten met een PVRL komen geen oculaire symptomen voor <sup>19</sup>.

#### *Primair duraal lymfoom*

Een primair duraal lymfoom komt voor bij 2 tot 6 procent van de patiënten met een PCZSL <sup>26,27</sup>. Ondanks dat de dura buiten de bloed-hersenbarrière gelegen is en derhalve geen onderdeel is van het centraal zenuwstelsel, wordt een primair duraal lymfoom in de literatuur vaak wel onder een PCZSL geschaard. Vaak betreft dit dan een indolent lymfoom en kan het verward worden met een meningeoom. De dura van de convexiteit, schedelbasis of op spinaal niveau kunnen betrokken zijn. De symptomen die hierbij kunnen voorkomen zijn hoofdpijn, hersenzenuwuitval, sensomotore symptomen van de extremiteiten, ataxie, een veranderd bewustzijn of taalstoornissen <sup>26</sup>. Op MRI-cerebrum is er sprake van een verhoogd signaal op de DWI met een verlaagde ADC passend bij een verhoogde cellulariteit. Vaak is er



betrokkenheid van het nabijgelegen bot met soms ook uitbreiding naar extracranieel<sup>26,28</sup>. De diagnose wordt gesteld door een biopsie, echter gezien de laesie vaak verward wordt met een meningeoom vindt uiteindelijk vaak een partiële of complete resectie plaats. Bij een primair duraal lymfoom is in de helft van de gevallen sprake van een DLBCL, verder komen voor: een marginale zone lymfoom (30%) en een folliculair lymfoom (10%)<sup>26,29</sup>. Bij een niet-agressief lymfoom heeft focale behandeling met radiochirurgie de voorkeur, mits er geen liquorlokalisatie is. Bij een agressief lymfoom is chemotherapie noodzakelijk. De behandeling komt in dit geval overeen met de behandeling van een systemisch lymfoom gezien de dura zich buiten het bloed-hersenbarrière bevindt.

#### *Primair spinaal lymfoom*

Een primair spinaal lymfoom komt bij minder dan 1% van de patiënten met een PCZSL voor. Bij de meeste patiënten is tevens sprake van een cerebrale laesie waarvan een biopsie uiteindelijk tot de diagnose leidt. De laesies zijn doorgaans intramedullair, anders dan bij systemische spinale metastasen van een lymfoom, waarbij juist vaker sprake is van extra-durale nodules en diffuse leptomeningeale betrokkenheid. Klinisch is sprake van een myelopathie met name ter hoogte van het cervicale en hoog-thoracale myelum<sup>30</sup>.

#### *Neurolymfomatosis*

Bij neurolymfomatosis is sprake van lymfoominvasie in de perifere zenuwen, plexus, radices of hersenzenuwen. Neurolymfomatosis kan een uiting zijn van een recidief van een PCZSL. Typisch is sprake van moeilijk te lokaliseren ernstige pijn zonder afwijkende laesies van de hersenen of hersenstam en bij 40% is sprake van liquorlokalisatie<sup>31</sup>. Daarbij kan sprake zijn van een verminderde sensibiliteit van het aangezicht met asymmetrische zwakte van de extremiteiten<sup>32,33</sup>. Een retrospectieve studie met patiënten met neurolymfomatosis toonde in de meeste gevallen een onderliggende DLBCL. Bij 26% was de neurolymfomatosis het presenterende symptoom van een hematologische maligniteit en bij de overige patiënten was het een uiting van een recidief van een PCZSL of een secundair systemisch lymfoom<sup>31</sup>.

#### **Diagnostiek**

Bij patiënten met een verdenking op een PCZSL worden bij de primaire diagnostiek de volgende onderzoeken geadviseerd:

- Een MRI-cerebrum met contrast. Bij contra-indicaties voor een MRI een CT-cerebrum met contrast.
- Liquoronderzoek; tenzij er contra-indicaties zijn vanwege een verhoogde intracranieële druk.
- Spleetlamponderzoek door de oogarts.
- Stadiëringsonderzoek door de hematoloog: uitgebreid bloedonderzoek, een CT-hals/thorax/abdomen en op indicatie een beenmergaspiraats- en -biopsie.

Het toedienen van dexamethason vóór het stellen van de diagnose van een PCZSL wordt sterk afgeraden gezien dexamethason lymphocytotoxisch is. Een histopathologische evaluatie kan hierdoor verstoord worden en de tumor kan zelfs tijdelijk volledig verdwijnen<sup>34</sup>. Het verdwijnen van een aankleurende laesie is echter niet diagnostisch voor een lymfoom<sup>35</sup>. Onderzoek van liquor of materiaal van het oog kunnen bij sommige patiënten al leiden tot de diagnose, waarbij een biopsie achterwege kan blijven. Indien dit onderzoek echter geen diagnose oplevert, is aanvullend een biopsie vereist. Bij verdenking op geïsoleerde neurolymfomatosis is een zenuwbiopsie vereist voor het stellen van de diagnose. Na het vaststellen van een CZS lymfoom is aanvullende stadiering door de hematoloog nodig ter beoordeling

van lymfoomlokalisatie in systemische organen en het beenmerg. Indien hier verder geen aanwijzingen worden gevonden voor een systemisch lymfoom, kan de diagnose PCZSL worden gesteld<sup>36</sup>. Bij 8% van de patiënten met verdenking op een PCZSL blijkt uiteindelijk sprake van een secundair CZS lymfoom<sup>37</sup>.

#### *Radiologische kenmerken*

Bij patiënten met de verdenking op een PCZSL is aanvullende diagnostiek middels een MRI-cerebrum nodig. Indien dit gecontra-indiceerd is, wordt een CT-cerebrum met contrast verricht. Bij een CT-cerebrum wordt een PCZSL bij 10% van de gevallen gemist. Zowel met MRI als CT worden leptomenigeale en oculaire lokalisaties vaak gemist. Bij 50% tot 70% van de immunocompetente patiënten is sprake van een solitaire laesie en bij de overige patiënten is sprake van multifocale ziekte<sup>16</sup>. Periventriculaire laesies worden het meest gezien (60%), gevolgd door frontale, pariëtale, temporale en occipitale lokalisaties in de diepe witte stof (respectievelijk 20%, 18%, 15% en 4%). Het overgrote deel van de laesies is scherp begrensd met mild omgevend oedeem<sup>15</sup>. Op CT-cerebrum zijn de laesies isodens tot hyperintens. Op T2 MRI gewogen beelden zijn de laesies isointens tot hypointens met een homogene aankleuring na contrast-toediening op de T1. Vanwege de hoge cellulariteit van de laesies wordt op de DWI vaak een verminderde diffusie gezien met een verlaagde ratio op de ADC. Daarnaast wordt bij perfusiescans een verlaagde perfusie gezien vergeleken met andere hersentumoren<sup>38,39</sup>. Calcificaties, bloedingen, necrose, cysten en ringvormige aankleuringen zijn ongebruikelijk bij immunocompetente patiënten met een PCZSL. Deze kenmerken kunnen echter wel voorkomen bij een PCZSL bij immuungecompromitteerde patiënten. Daarnaast kan bij immuungecompromitteerde patiënten een PCZSL ook samengaan met andere laesies, namelijk een hersenabces, tuberculomen of andere infectieuze complicaties<sup>40</sup>. Voor het diagnosticeren van neurolymfomatosis is een PET-scan sensitiever dan een MRI-scan<sup>31,33</sup>.

#### *Liquoronderzoek*

Bij 25-40% van de patiënten met een PCZSL zijn in de liquor lymfoomcellen aantoonbaar. De liquor kan een verhoogd eiwit tonen met een mononucleaire pleiocytose. De glucoseconcentratie is over het algemeen normaal, maar kan bij leptomenigeale ziekte iets verlaagd zijn<sup>41</sup>. Naast hematocytologische analyse vindt immunofenotypering plaats met lymfocyt-antigen specifieke antilichamen. Het aantonen van lymfoomcellen in liquor is voldoende om (bij afwezigheid van systemische ziekte) bij een daarbij passende MRI-scan de diagnose PCZSL te stellen, waarmee dus kan worden afgezien van een hersenbiopt. Een negatieve uitslag sluit een PCZSL niet uit. Sinds kort wordt aan deze diagnostiek ook onderzoek naar circulerend gemuteerd MYD88 (myeloid differentiation primary response 88) in combinatie met IL-6 en IL-10 in de liquor toegevoegd. De MYD88 mutatie, die bij circa 85% van de PCZS lymfomen wordt gevonden, lijkt een hoge sensitiviteit en specificiteit voor het PCZSL te hebben. In combinatie met een IL-10 bepaling stijgt deze sensitiviteit en specificiteit. Bij een negatieve hematocytologie en immunofenotypering kan bij detectie van een MYD88 mutatie, in het bijzonder in combinatie met verhoogd IL-10 of IL-10/IL-6 ratio alsnog de diagnose PCZSL met hoge waarschijnlijkheid gesteld worden wanneer klinische en radiologische bevindingen daarvoor typisch zijn. Bij een verlaagde IL10/IL6 ratio staat een infectieuze/inflammatoire oorzaak hoger in de differentiaal diagnose<sup>42,43</sup>.

#### *Spleetlamponderzoek en vitreoretinaal biopt*

Bij 15-25% van de patiënten met een PCZSL is sprake van oculaire betrokkenheid; bij alle patiënten met een PCZSL dient derhalve de oogarts in consult gevraagd te worden. Met spleetlamponderzoek kan bekeken worden of er aanwijzingen zijn voor oculaire betrokkenheid bij een bewezen of verdachte

PCZSL. Tekenen die hierbij kunnen passen zijn geel-witte infiltraten in het subretinale pigment epitheel en/of troebeling van het corpus vitreum. Bij een verdenking op een vitreoretinaal lymfoom wordt aanvullend een biopt verricht van het corpus vitreum, de choroidea of de retina. In de meeste gevallen wordt de diagnose van een vitreoretinaal lymfoom gesteld middels een vitrectomie. In enkele gevallen is een chorioretinaal biopt nodig<sup>44,45</sup>. Ook hier geldt dat bij een bevestigd vitreoretinaal lymfoom (bij afwezigheid van systemische ziekte) de diagnose van een PCZSL gesteld kan worden.

### *Hersenbiopt*

Indien in het liquor en vitreoretinaal geen lymfoom wordt aangetoond, is een biopt vereist om de diagnose PCZSL te kunnen stellen. Er vindt geen resectie plaats gezien hiermee de prognose vermoedelijk niet verbetert en er vanwege de vaak periventriculaire lokalisatie een verhoogd risico bestaat op complicaties. Enkele studies suggereren dat resectie van een resectabele laesie de prognose zou kunnen verbeteren<sup>46,47</sup>, maar gezien hier geen consensus over bestaat, wordt hier in Nederland van afgezien. Bij een stereotactisch naaldbiopsie is er een lage mortaliteit en morbiditeit (<2%).

### **Differentiaal diagnose**

Bij atypische radiologische kenmerken moet natuurlijk altijd gedacht worden aan een primaire andere hersentumor, metastasen of infecties. Daarnaast moet bij een radiologische verdenking op een lymfoom altijd gedacht worden aan een secundair CZS lymfoom. Varianten van een systemisch non-Hodgkin lymfoom waarbij betrokkenheid van het CZS kan voorkomen zijn<sup>23</sup>:

- Een intravasculair lymfoom: lymfocyten nestelen zich in het lumen van het cerebrovasculair systeem zonder extravasatie, wat kan leiden tot acute neurologische uitval of een snel progressieve encefalopathie.
- Een testiculair lymfoom: hierbij is er een verhoogd risico op CZS betrokkenheid. Bij testiculaire lymfomen is een secundair centraal zenuwstelsellymfoom vaak bij presentatie al aanwezig. Dit wordt bij andere systemische lymfomen vaak pas gezien bij een recidief.
- Een systemisch T-cel lymfoom: kan uitbreiden naar het CZS.

### **Behandeling**

Wanneer de diagnose gesteld is, is het belangrijk om de behandeling zo snel mogelijk op te starten. Uitstel van behandeling (>30 dagen) is sterk geassocieerd met een verminderde overleving<sup>48</sup>. Bij de behandeling van een PCZSL vormt hoge dosis systemisch methotrexaat de hoeksteen van de behandeling. Wereldwijd is verder weinig consensus over de optimale behandeling. Een PCZSL is in ieder geval zeer gevoelig voor zowel bestraling als voor chemotherapie. Na behandeling kunnen de neurologische uitvalsverschijnselen vaak snel verbeteren. Ook bij patiënten met een lage performance score bij presentatie, wordt derhalve vrijwel altijd een behandeling opgestart. De behandeling wordt onderverdeeld in een inductiebehandeling en een consolidatiebehandeling. Het doel van de inductiebehandeling is het verkrijgen van een partiële of complete respons. Bij 70%-90% van de patiënten die behandeld worden met een methotrexaat-regime wordt een partiële respons of beter bereikt<sup>49-51</sup>. Aanvullend wordt een consolidatiebehandeling gegeven om de overleving en ziektecontrole op de lange termijn te verbeteren. De drie belangrijkste consolidatiebehandelingen zijn:

- Hoge dosis systemisch cytarabine gevolgd door myeloablatieve chemotherapie en autologe stamceltransplantatie (auto-SCT).
- Hoge dosis cytarabine gevolgd door radiotherapie van de schedelinhoud inclusief de meningen eventueel aangevuld met de ogen indien er sprake is van een vitreoretinaal lymfoom.

- Alleen hoge dosis cytarabine.

Over de optimale consolidatiebehandeling bij ouderen is geen consensus. Bij patiënten met vitreoretinale of leptomeningeale lokalisatie van het lymfoom wordt aanvullend vaak ook lokaal behandeld. Onderstaande behandeladviezen zijn gebaseerd op de behandelrichtlijn op het [Vademecum](#) van de hematologie.

### *Inductiebehandeling*

In het Erasmus MC bestaat de inductiebehandeling uit twee MBVP-kuren. Een MBVP-kuur bestaat uit een hoge dosis methotrexaat, carmustine, etoposide en prednison. Uit onderzoek is gebleken dat een regime met een hoge dosis systemisch methotrexaat effectiever is dan alleen bestraling of een regime zonder methotrexaat<sup>52,53</sup>. Daarbij lijkt combinatietherapie effectiever dan een inductiebehandeling met monotherapie<sup>54</sup>. Het doel van de inductiebehandeling is het verkrijgen van tenminste een partiële respons alvorens over te gaan op de consolidatiebehandeling. Gezien bij patiënten met een partiële respons (PR), na een hoge dosis chemotherapie met auto-SCT alsnog een CR kan worden bereikt, en gezien kleine resterende aankleuringen niet altijd klinische betekenis hebben<sup>55</sup>, wordt de consolidatiebehandeling in dit geval veelal toch gecontinueerd.

*Rituximab* Gezien rituximab bij systemische non-Hodgkin lymfomen de lange termijn overleving verbetert met 15-20%, is onderzoek gedaan naar de meerwaarde van rituximab bij de behandeling van een PCZSL. Enkele retrospectieve studies toonden een mogelijke meerwaarde van het toevoegen van rituximab aan de behandeling<sup>56-59</sup>. Recent is er een fase 3 gerandomiseerd onderzoek (de HOVON 105) verricht waaruit blijkt dat het toevoegen van rituximab aan MBVP chemotherapie geen meerwaarde heeft op de uitkomst: de ziekte vrije overleving in beide groepen was gelijk<sup>49</sup>. In het Erasmus MC is er dan ook voor gekozen om hiervan af te zien.

### *Consolidatiebehandeling*

Ongeveer de helft van de patiënten die een CR bereiken na inductie met hoge dosis methotrexaat zal alsnog binnen vijf jaar een relapse krijgen indien er geen aanvullende behandeling wordt gegeven. Om de lange termijn overleving te verbeteren, wordt de inductiebehandeling dan ook aangevuld met een consolidatiebehandeling. De behandeling die patiënten ontvangen na de inductiebehandeling hangt af van de leeftijd, de performance score en de respons na de inductiebehandeling. Het plan voor de consolidatiebehandeling wordt bij bijzonderheden besproken in het 'MDO hematologische tumoren'. De eerste stap in de consolidatiebehandeling bestaat bij alle patiënten in ieder geval uit een hoge dosis cytarabine. Bij patiënten <70 jaar met een KPS $\geq$ 70 wordt dit aangevuld met auto-SCT met tevoren myeloablatieve chemotherapie. Indien er een contra-indicatie bestaat voor aanvullende chemotherapie, kan bij patiënten <61 jaar radiotherapie overwogen worden. De optimale consolidatiebehandeling bij ouderen is niet bekend. De consolidatiebehandeling wordt in dit geval vaak individueel bepaald op basis van de performance score en co-morbiditeit. Radiotherapie wordt gezien de verhoogde kans op cognitieve stoornissen bij ouderen vaak achter de hand gehouden als palliatieve behandeling bij bijvoorbeeld progressieve ziekte. Ook kan radiotherapie als tweedelijns behandeling dienen bij patiënten die niet gereageerd hebben op de inductiebehandeling.

*Autologe stamceltransplantatie* Het toevoegen van auto-SCT is een nieuwe ontwikkeling in de behandeling van patiënten met een PCZSL. Voorheen werden patiënten behandeld met hoge dosis cytarabine al dan niet aangevuld met radiotherapie. Alhoewel een PCZSL zeer gevoelig is voor bestraling, heeft onderzoek aangetoond dat radiotherapie op de lange termijn kan leiden tot neurotoxiciteit met

cognitieve achteruitgang en witte stof schade. Soms, met name bij ouderen, kan zelfs sprake zijn van een ernstige dementie, met motorische en autonome symptomen met een gangataxie en incontinentie<sup>60</sup>. Twee onlangs gepubliceerde fase II studies hebben laten zien dat de overleving na de behandeling met auto-SCT vergelijkbaar is met die na radiotherapie, waarbij de acute toxiciteit van auto-SCT hoger is, maar de incidentie van late en irreversibele neurotoxiciteit lager is dan na radiotherapie. In een van de studies (IELSG32 trial) werden 122 patiënten na inductiebehandeling behandeld met auto-SCT danwel radiotherapie. De effectiviteit in beide groepen was vergelijkbaar. Bij patiënten die echter behandeld waren met radiotherapie, was na 2 jaar sprake van een afname in aandacht en executieve functies vergeleken met patiënten die behandeld waren met auto-SCT<sup>50</sup>. De andere fase II studie (PRECIS trial) met 140 patiënten toonde vergelijkbare resultaten<sup>51</sup>. Op basis van deze studies wordt er dan ook de voorkeur aan gegeven de radiotherapie ook bij jonge patiënten te reserveren voor een recidief. De keuze wordt echter gezamenlijk met de patiënt gemaakt.

*Radiotherapie* Het PCZSL is zeer radiosensitief. De laesies bij een PCZSL zijn vaak multifocaal en daarbij is de gedachte dat de tumorcellen vaak nog buiten de contrast-aankleurende laesie aanwezig zijn. Hierom, en omdat recidieven vaak niet op de plaats van de oorspronkelijke tumor optreden, wordt gekozen voor radiotherapie van de volledige schedelinhoud in plaats van lokale of stereotactische bestraling<sup>61</sup>. Bij deze bestraling worden naast de hersenen ook de meningen meebestraald eventueel aangevuld met de ogen indien er sprake is van een vitreoretinaal lymfoom. Radiotherapie als consolidatiebehandeling van het PCZSL is echter minder gebruikelijk geworden vanwege het risico op irreversibele neurotoxiciteit en een ten minste even effectieve alternatieve consolidatie met auto-SCT<sup>62,63</sup>. Vanwege deze toxiciteit wordt er onderzoek gedaan naar radiotherapie met een gereduceerde dosis. Meerdere fase I en II studies tonen een goede respons bij een lagere dosis radiotherapie met minder neurotoxiciteit, maar veelal is hierbij nog beperkte follow-up<sup>64-66</sup>. Radiotherapie vormt naast de behandeling met glucocorticoïden een belangrijke palliatieve behandeling bij patiënten waarbij er een contra-indicatie voor chemotherapie is of waarbij sprake is van een relapse of een refractaire ziekte. Een complete radiologische en klinische respons wordt bij de meeste patiënten hiermee bereikt. Ondanks de snelle respons, komt echter bij >90% de ziekte binnen 1 jaar terug. De mediane overleving is bij patiënten >60 jaar hierbij 6-8 maanden en bij patiënten <60 jaar 23 maanden<sup>67,68</sup>.

#### *Lokale behandeling bij een vitreoretinaal lymfoom*

Bij patiënten met vitreoretinale ziekte wordt zoals eerder benoemd aanvullend vaak ook lokaal behandeld. De behandeling voor een vitreoretinaal lymfoom vindt plaats door de oogarts. Met systemische behandeling alleen, wordt namelijk niet bij alle patiënten intra-oculair een voldoende hoge concentratie bereikt. Deze behandeling vindt zo mogelijk parallel aan de systemische behandeling plaats en bestaat uit intra-vitreale toediening van methotrexaat eventueel in combinatie met rituximab. Bij onvoldoende respons of contra-indicatie voor intravitreale therapie kan bestraling van de ogen plaatsvinden na afloop van de systemische therapie.

Over de behandeling van een geïsoleerd PVRL bestaat geen consensus. Patiënten worden ofwel lokaal met intra-oculaire chemo- en/of radiotherapie behandeld, ofwel conform een PCZSL al dan niet gecombineerd met lokale behandeling. Zonder behandeling ontstaat bij tot 85% van de patiënten op termijn een PCZSL en met behandeling ontstaat dit bij 35-45% van de patiënten. Het is onzeker hoe veel meer dit risico verkleind wordt met intensieve systemische behandeling vergeleken met lokale therapie<sup>69,70</sup>. Bij oudere patiënten of patiënten in een matige conditie weegt de belasting van de systemische

behandeling vaak niet op tegen de winst en kan gekozen worden voor uitsluitend lokale behandeling, waarbij systemische therapie wordt gereserveerd voor een eventueel CZS recidief (dan afhankelijk van de klinische conditie). Jongere patiënten worden veelal behandeld als een PCZSL in combinatie met lokale therapie <sup>71</sup>.

#### Lokale behandeling bij een leptomeningeaal lymfoom

In geval van een leptomeningeale lokalisatie is doorgaans de systemische behandeling afdoende; het effect van de behandeling op de liquor wordt na afloop van de eerste MBVP kuur geëvalueerd. Bij patiënten met persisterende liquorlokalisatie wordt aanvullend methotrexaat in een therapeutisch schema intrathecally toegevoegd. Bij twijfel wordt de indicatie hiervoor wordt dit aanvullend besproken in het 'MDO hematologische tumoren'. Ook bij patiënten bij wie initieel geen LP mogelijk was vanwege contra-indicaties, volgt na het afronden van de eerste MBVP kuur een LP (eventueel met tevoren beeldvorming).

Zie voor aanvullingen op de behandeling de behandelrichtlijn op [Vademecum](#).

#### Responseevaluatie

Het lymfoom is doorgaans een chemo- en radiosensitieve tumor. Tijdens en na de behandeling zijn er meerdere momenten waarop een respons-evaluatie plaatsvindt. De mate van respons is gebaseerd op internationaal vastgestelde respons-criteria (zie tabel 1). Bij patiënten die na een eerste MBVP-kuur niet of nauwelijks klinisch verbeterd zijn, volgt een MRI-cerebrum ter beoordeling van het eerste effect. Indien hierbij sprake is van stabiele of progressieve ziekte, wordt de behandeling heroverwogen in multidisciplinair overleg in het 'MDO hematologische tumoren'. Indien patiënten na de eerste kuur klinisch goed hersteld zijn, volgt de eerste radiologische evaluatie pas na de tweede MBVP-kuur. Het advies is om bij de inductiebehandeling de responseevaluatie 1-2 weken na het afronden van de laatste behandelstap te verrichten en ieder geval binnen 2 maanden na de laatste behandelstap. Bij een complete of partiële respons zal het plan voor de consolidatiebehandeling besproken worden in het MDO hematologische tumoren. Na het afronden van de consolidatiebehandeling volgt de responseevaluatie na 3 maanden indien klinisch sprake is van een goede respons.

<b>Respons</b>	<b>Aankleurende laesies MRI</b>	<b>Dexamethason</b>	<b>Intra-oculair</b>	<b>Liquorlokalisatie</b>
<i>Complete respons (CR)</i>	Geen	> 2 weken niet gebruikt	Normaal	Negatief
<i>Onbevestigde complete respons (uCR)</i>	Geen of door biopt/focale bloeding	Ja of > 2 weken niet gebruikt	Normaal of minimaal afwijkend	Negatief
<i>Partiële respons (PR)</i>	≥50% afname en geen nieuwe laesies	Ja of nee	Afname lymfoomcellen/-infiltratie	Afwijkend of verdacht
<i>Progressieve ziekte (PD)</i>	>25% toename of nieuw laesies	Ja of nee	Toename lymfoomcellen/-infiltratie of nieuwe lokalisatie	Recidief of nieuwe lokalisatie
<i>Stabiel ziekte (SD)</i>	Geen of minimale verandering waarbij niet wordt voldaan aan alle bovenstaande criteria.			

Tabel 1. Criteria voor mate van respons.

#### Lange termijn follow-up

Na het afronden van de behandeling vindt frequente follow-up plaats ter beoordeling van een eventueel recidief. De meeste recidieven zullen binnen de eerste vijf jaar na afronden van de behandeling plaatsvinden. Vaak betreft dit een lokaal recidief of een recidief elders in de neuraxis. Bij 7% tot 10% van

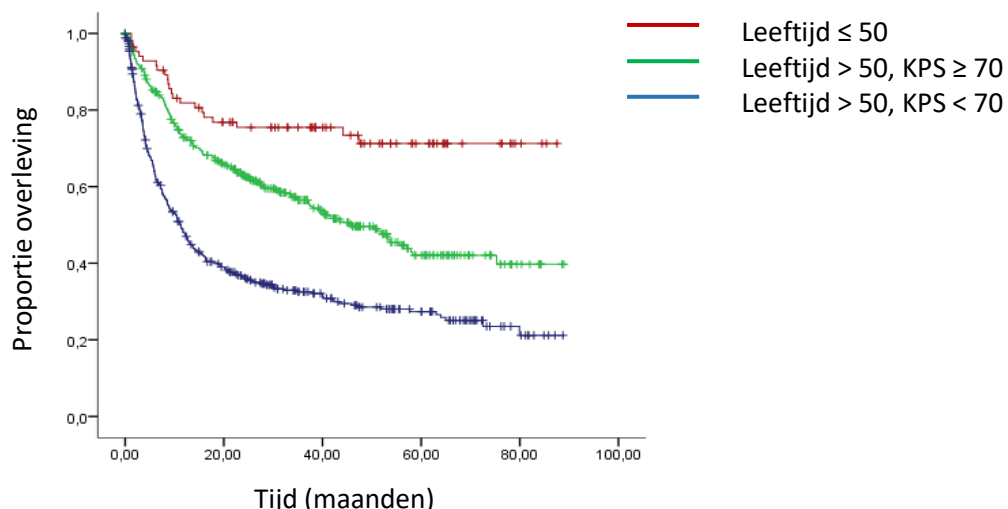
de patiënten zal sprake zijn van een systemisch recidief. Patiënten worden derhalve frequent vervolgd<sup>69</sup>. De eerste twee jaar worden patiënten elke 3 maanden vervolgd, vervolgens gedurende 3 jaar elke 6 maanden. Nadien jaarlijks gedurende 5 jaar nog een uitsluitend klinische beoordeling met beeldvorming alleen op indicatie. Bij de eerste 5 jaar vindt een klinische beoordeling plaats met tevens een MRI-cerebrum met contrast en laboratoriumonderzoek (volledig bloedbeeld, nierfunctie en LDH). Beoordeling van de liquor vindt alleen plaats bij klachten. Follow-up bij een bijkomend vitreoretinaal lymfoom vindt plaats via de oogheekunde. Bij een geïsoleerd vitreoretinaal lymfoom vindt follow-up alleen bij de oogheekunde plaats indien de behandeling alleen lokaal oculair heeft plaatsgevonden; indien er behandeld is als een PCZSL volgt ook follow-up bij de neuro-oncologie.

### Recidief of refractaire ziekte

Bij verdenking op een recidief vindt opnieuw diagnostiek plaats ter beoordeling van de mate van de progressie. Hierbij wordt naast een MRI-scan, lumbaalpunctie en oogheelkundig onderzoek ook systemische beeldvorming geadviseerd gezien ook sprake kan zijn van systemische ziekte bij een recidief<sup>72</sup>. De behandelopties bij patiënten met refractaire ziekte (ziekteprogressie <2 maanden na de standaardbehandeling) of bij een recidief zijn beperkt. De behandelopties worden in dit geval altijd in multidisciplinair overleg besproken. Behandelopties zijn eventueel opnieuw chemotherapie al dan niet gevolgd door stamceltransplantatie, radiotherapie, behandeling in studieverband of uitsluitend palliatieve behandeling. Zie voor aanvullingen over de behandelopties bij recidief of refractaire ziekte de behandelrichtlijn op [Vademecum](#).

### Prognose

Huidige therapeutische opties leiden tot klinische verbetering en levensverlenging, maar bij een meerderheid van de patiënten helaas niet tot genezing. De mediane overleving van immunocompetente patiënten behandeld voor een PCZSL is 24 maanden met een 5-jaars overleving van 30-40%, waarbij de 5-jaars overleving voor jongere (<60 jr) patiënten (50-60%) aanzienlijk beter is dan voor oudere (20-30%) patiënten<sup>1,73,74</sup>. De belangrijkste prognostische factoren die de uitkomst en overleving bepalen, zijn de performance status en de leeftijd. In het 'Memorial Kettering Cancer Center' prognostische model, dat onder andere in een grote recente Franse studie gevalideerd is, worden patiënten ingedeeld in drie groepen: ≤ 50 jaar, > 50 jaar met een KPS ≥ 70 en > 50 jaar met een KPS < 70. De prognose neemt af bij patiënten met een hogere leeftijd en een slechtere KPS (zie figuur 1)<sup>74</sup>.



Figuur 1. Overleving van patiënten met een primair centraal zenuwstelsel lymfoom ingedeeld in groepen volgens het 'Memorial Kettering Cancer Center' prognostisch model<sup>74</sup>.

## Referenties

1. Van der Meulen M, Dinmohamed AG, Visser O & 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; 1822-1825.
2. Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1999. *Neuro Oncol* 2006; 8:27.
3. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, et al. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 2011; 105:1414.
4. Miller DC, Hochberg FH, Harris NL, et al. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1958-1989. *Cancer* 1994; 74:1383.
5. Abla O, Weitzman S, Blay JY, et al. Primary CNS lymphoma in children and adolescents: A descriptive analysis from the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG). *Clin Cancer Res* 2011; 17:346.
6. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:8.
7. Bhagavathi S, Wilson JD. Primary central nervous system lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132:1830.
8. Brecher K, Hochberg FH, Louis DN, et al. Case report of unusual leukoencephalopathy preceding primary CNS lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:917.
9. Jahnke K, Thiel E, Schilling A, et al. Low-grade primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Br J Haematol* 2005; 128:616.
10. Montesinos-Rongen M, Siebert R, Deckert M. Primary lymphoma of the central nervous system: Just DLBCL or not? *Blood* 2009; 113:7.
11. Smith JR, Brazier RM, Paoletti S, et al. Expression of B-cell-attracting chemokine 1 (CXCL13) by malignant lymphocytes and vascular endothelium in primary central nervous system lymphoma. *Blood* 2003; 101:815.
12. Kadoch C, Treseler P, Rubenstein JL. Molecular pathogenesis of primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus* 2006; 21:E1.
13. Mitra RA, Pulido JS, Hanson GA, et al. Primary ocular Epstein-Barr virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in a patient with AIDS: A clinicopathologic report. *Retina* 1999; 19:45.
14. Martelius T, Lappalainen M, Palomäki M, Anttila VJ. Clinical characteristics of patients with Epstein Barr virus in cerebrospinal fluid. *BMC Infect Dis* 2011; 11:281.
15. Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: Report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000; 92:261.
16. Rock JP, Cher L, Hochberg FH, et al. Primary CNS lymphoma. In: *Neurological Surgery*, 4th ed, Yomans JR (Ed), WB Saunders, Philadelphia 1996. p.2688.
17. Korfel A, Weller M, Martus P, et al. Prognostic impact of meningeal dissemination in primary CNS lymphoma (PCNSL): Experience from the G-PCNSL-SG1 trial. *Ann Oncol* 2012; 23:2374.
18. Taylor JW, Flanagan EP, O'Neill BP, et al. Primary leptomeningeal lymphoma: International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Neurology* 2013; 81:1690.
19. Grimm SA, McCannel CA, Omuro AM, et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology* 2008; 71:1355.
20. Hormigo A, Abrey L, Heinemann MH, DeAngelis LM. Ocular presentation of primary central nervous system lymphoma: Diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 2004; 126:202.
21. Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: A report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist* 2011; 16:1589.
22. Park S, Abad S, Tulliez M, et al. Pseudouveitis: A clue to the diagnosis of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:223.
23. Rock JP, Cher L, Hochberg FH, et al. Central nervous system lymphomas in AIDS and non-AIDS patients. In: *Neurological Surgery*, 4th ed, Yomans JR (Ed), WB Saunders, Philadelphia 1995. p.593.
24. Rivero ME, Kuppermann BD, Wiley CA, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related intraocular B-cell lymphoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:616.
25. Choi JY, Kafkala C, Foster CS. Primary intraocular lymphoma: A review. *Semin Ophthalmol* 2006; 21:125.
26. Karschnia P, Batchelor TT, Jordan JT, et al. Primary dural lymphomas: Clinical presentation, management, and outcome. *Cancer* 2020; 126:2811.
27. Iwamoto FM, DeAngelis LM, Abrey LE. Primary dural lymphomas: A clinicopathologic study of treatment and outcome in eight patients. *Neurology* 2006; 66:1763.



28. Gao Y, Zhong C, Jiang J. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the dura mimicking a meningioma with intervening skull bone invasion. *J Neurooncol* 2014; 120:215.
29. Baraniskin A, Kuhnhen J, Schlegel U, et al. Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as marker for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Blood* 2011; 117:3140.
30. Flanagan EP, O'Neill BP, Porter AB, et al. Primary intramedullary spinal cord lymphoma. *Neurology* 2011; 77:784.
31. Grisariu S, Avni B, Batchelor TT, et al. Neurolymphomatosis: An International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood* 2010; 115:5005.
32. Levin N, Soffer D, Grissaru S, et al. Primary T-cell CNS lymphoma presenting with leptomeningeal spread and neurolymphomatosis. *J Neurooncol* 2008; 90:77.
33. Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, et al. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain* 2013; 136:2563.
34. Heckmann JG, Bockhorn J, Stolte M, et al. An instructive false diagnosis: Steroid-induced complete remission of a CNS tumor--probably lymphoma. *Neurosurg Rev* 1998; 21:48.
35. Bromberg JEC, Siemers MD, Taphoorn MJB. Is a "vanishing tumor" always a lymphoma? *Neurology* 2002; 59:5.
36. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:5034.
37. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:5034.
38. Philips EH, Fox CP, Cwynarski K. Primary CNS lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2014; 9:3.
39. Soussain C, Hoang-Xuan K. Primary central nervous system: an update. *Current Opinion in Oncology.* 2009; 21:6.
40. Bühring U, Herrlinger U, Krings T, et al. MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology* 2001; 57:393.
41. Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 1988; 68:835.
42. Ferreri AJM, Calimeri T, Lopedote P, et al. MYD88 L265P mutation and interleukin-10 detection in cerebrospinal fluid are highly specific discriminating markers in patients with primary central nervous system lymphoma: results from a prospective study. *Br J Haematol* 2021; 193:497.
43. Song Y, Zhang W, Zhang L, et al. Cerebrospinal Fluid IL-10 and IL-10/IL-6 as Accurate Diagnostic Biomarkers for Primary Central Nervous System Large B-cell Lymphoma. *Scientific reports* 2016; 38671.
44. Mastropasqua R, Thaug C, Pavesio C, et al. The role of chorioretinal biopsy in the diagnosis of intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol* 2015; 160:1127.
45. Baehring JM, Androudi S, Longtine JJ, et al. Analysis of clonal immunoglobulin heavy chain rearrangements in ocular lymphoma. *Cancer* 2005; 104:591.
46. Weller M, Martus P, Roth P, et al. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol* 2012; 14:12.
47. Rae AI, Mehta A, Cloney M, et al. Craniotomy and survival for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurgery* 2019; 84:4.
48. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol* 2013; 31:3061.
49. Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): A randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2019; 20:216.
50. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2017; 4:e510.
51. Houillier C, Taillandier L, Dureau S, et al. Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma in patients 60 years of age and younger: Results of the intergroup ANOCEF-GOELAMS randomized phase II PRECIS study. *J Clin Oncol* 2019; 37:823.
52. Ferreri AJ, Reni M, Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma: Lessons from prospective trials. *Ann Oncol* 2000; 11:927.
53. Kasenda B, Ferreri AJ, Marturano E, et al. First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL)--A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol* 2015; 26:1305.
54. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: A randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374:1512.

55. Van der Meulen M, Postma AA, Smits M, et al. Extent of radiological response does not reflect survival in primary central nervous system lymphoma. *Neuro-oncology Advances* 2021; 3:1.
56. Gregory G, Arumugaswamy A, Leung T, et al. Rituximab is associated with improved survival for aggressive B cell CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 2013; 15:1068.
57. Holdhoff M, Ambady P, Abdelaziz A, et al. High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neurology* 2014; 83:235.
58. Kansara R, Shenkier TN, Connors JM, et al. Rituximab with high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma. *Am J Hematol* 2015; 90:1149.
59. Mocikova H, Pytlik R, Sykorova A, et al. Role of rituximab in treatment of patients with primary central nervous system lymphoma: A retrospective analysis of the Czech lymphoma study group registry. *Leuk Lymphoma* 2016; 57:2777.
60. Omuro AM, Ben-Porat LS, Panageas KS, et al. Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 2005; 62:1595.
61. Shibamoto. Radiation for primary central nervous system lymphoma. *Oncol Rev* 2013; 7:1.
62. Korfel A, Thiel E, Marts P, et al. Randomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma. *Neurology* 2015; 84:1242.
63. Herrlinger U, Schafer N, Fimmers R, et al. Early whole brain radiotherapy in primary CNS lymphoma: Negative impact on quality of life in the randomized G-PCNSL-SG1 trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143:1815.
64. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: Final results and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2013; 31:3971.
65. Shah GD, Yahalom J, Correa DD, et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:4730.
66. Correa DD, Braun E, Kryza-Lacombe M, et al. Longitudinal cognitive assessment in patients with primary CNS lymphoma treated with induction chemotherapy followed by reduced dose whole-brain radiotherapy or autologous stem cell transplantation. *J Neurooncol* 2019; 144:553.
67. Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, et al. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:1507.
68. Hottinger AF, DeAngelis LM, Yahalom J, Abrey LE. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. *Neurology* 2007; 69:1178.
69. Riemens A, Bromberg J, Touitou V, et al. Treatment strategies in primary vitreoretinal lymphoma: a 17-center European collaborative study. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133:191.
70. Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, et al. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol* 2007; 18:1851.
71. Castellino A, Pulido JS, Johnston PB, et al. Role of systemic high-dose methotrexate and combined approaches in the management of vitreoretinal lymphoma: A single center experience 1990-2018. *Am J Hematol* 2019; 94:291.
72. Miller DC, Hochberg FH, Harris NL, et al. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1958-1989. *Cancer* 1994; 74:1383.
73. Shiels MS, Pfeiffer RM, Besson C, et al. Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S. *Br J Haematol* 2016; 174:417.
74. Houillier C, Soussain C, Ghesquières H, et al. Management and outcome of primary CNS lymphoma in the modern era: An LOC network study. *Neurology* 2020; 94:e1027.