

## ZNS-Lymphome

Textbeitrag von Prof. Dr. Gerald Illerhaus, Klinikum Stuttgart, und PD Dr. Elisabeth Schorb, Universitätsklinikum Freiburg. Aktualisiert in 6/2023.

**[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Textende]**

### Allgemeines

Der Begriff „malignes Lymphom“ bezeichnet die Vermehrung bösartig veränderter Immunzellen (Lymphozyten), die sich im gesamten Körper ansammeln können. Das ZNS-Lymphom ist eine seltene Unterform dieser Erkrankung, bei der sich die Lymphomzellen im zentralen Nervensystem (ZNS) finden. Zum ZNS gehören Gehirn, Rückenmark, Nervenwasser und der innere Teil des Auges. Es wird grundsätzlich zwischen einem primären und sekundären ZNS-Lymphom unterschieden. Beim primären ZNS-Lymphom sind die bösartigen Immunzellen bei der Erstdiagnose der Erkrankung auf das zentrale Nervensystem begrenzt. Ein sekundäres ZNS-Lymphom hingegen ist definiert als ein Lymphombefall im ZNS bei entweder zuvor oder zeitgleich außerhalb des ZNS aufgetretenem Lymphom. Die Behandlung sekundärer ZNS-Lymphome muss in Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Lymphomerkkrankung außerhalb des ZNS betrachtet werden. Bei alleinigem ZNS-Befall werden sekundäre ZNS-Lymphome (Befall im ZNS nach zunächst erfolgreicher Lymphom-Behandlung) nach den gleichen Prinzipien wie primäre ZNS-Lymphome behandelt. Die nachstehenden Informationen beziehen sich auf das primäre ZNS-Lymphom.

Hierbei handelt es sich meist um schnell wachsende Lymphome vom Typ des Diffusen Großzelligen B-Zell-Lymphoms. Die Er-

krankung ist sehr selten, in Deutschland erkranken jährlich ca. 400-800 Menschen. Dies entspricht ca. 3-5% aller Hirntumoren und ca. 1% aller Lymphomerkkrankungen.

Die Entstehung von ZNS-Lymphomen ist aktuell noch unzureichend geklärt. Bei Patienten mit unterschiedlichen Formen einer Immunschwäche wie beispielsweise einer HIV-Erkrankung oder nach Organtransplantation tritt die Erkrankung gehäuft auf. Sonstige Risikofaktoren für die Entstehung der Erkrankung sind hingegen nicht bekannt.

### Klinische Symptome

Die Beschwerden können sich je nach Lage und Größe des Lymphoms sehr unterschiedlich darstellen. Recht häufig fallen bei Betroffenen eher unspezifische Symptome wie Persönlichkeitsveränderungen, Kopfschmerzen, Sprachstörungen, Schwindel, Lähmungen, Übelkeit, Erbrechen oder Krampfanfälle auf. Typische Beschwerden bei Lymphomen außerhalb des ZNS, wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust (sogenannte B-Symptomatik), treten hingegen nur selten auf. Da bei ca. 10-15% der Patienten die Augen befallen sind, können auch Sehstörungen ein erster Hinweis auf die Erkrankung sein. Aufgrund des in der Regel schnellen Wachstums schreitet die Symptomatik meist rasch voran, weshalb die Diagnose häufig bereits wenige Wochen bis Monate nach Auftreten der ersten Symptome gestellt werden kann.

## Diagnosestellung

Bei einem Verdacht auf einen Hirntumor oder ein Hirnlymphom sollte eine Magnetresonanztomografie (MRT) des Kopfes erfolgen. So können die Ausdehnung und die Art des Tumors exakt definiert werden. Darüber hinaus erfolgen eine neurologische Untersuchung, unterschiedliche Labortests sowie die Untersuchung des Hirnwassers mittels Liquorpunktion. Zur endgültigen Sicherung der Diagnose muss eine Gewebeprobe entnommen werden. Dies erfolgt in der Regel gezielt mittels stereotaktischer Biopsie, einem kleinen Eingriff, bei dem unter lokaler Betäubung über ein kleines Bohrloch die zielgenaue Entnahme von Tumorgewebe erfolgen kann. In manchen Situationen kommen auch "offene Biopsien" zum Einsatz. Um das Ergebnis der Gewebeuntersuchung nicht zu verfälschen, sollte nach Möglichkeit mehrere Tage vor der Gewebegewinnung keine Einnahme von Kortison erfolgen.

Nach feingeweblicher Sicherung der Diagnose eines ZNS-Lymphoms schließen sich weitere Untersuchungen an. Diese dienen dem Zweck, den möglichen Befall weiterer Regionen außerhalb des ZNS auszuschließen [siehe sekundäres ZNS-Lymphom]. Hierzu gehören in aller Regel eine Computertomografie von Hals bis Becken, eine Knochenmarkpunktion sowie bei Männern eine Ultraschalluntersuchung des Hodens.

## Krankheitsverlauf

Zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs wurden zwei Modelle entwickelt, anhand derer eine Einteilung in unterschiedliche Risikogruppen erfolgen kann, was allerdings gegenwärtig keinen Einfluss auf die Therapie der Patienten hat. Hierbei werden folgende Faktoren berücksichtigt:

- Alter
- Allgemeinzustand
- Befall tiefer Hirnstrukturen
- LDH-Spiegel im Blut
- Eiweißgehalt im Hirnwasser

## Behandlungsmöglichkeiten

Das Wachstumsverhalten von primären ZNS-Lymphomen ist in der Regel sehr aggressiv. Die Therapie von Patienten mit ZNS-Lymphomen sollte daher rasch eingeleitet werden und an spezialisierten Behandlungszentren für Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Die wichtigste Säule der Behandlung ist - wie auch bei anderen Lymphomen - die Chemotherapie. Operative Verfahren dienen in aller Regel nur der Diagnosesicherung und haben in der eigentlichen Therapie keinen Stellenwert. Ähnliches gilt für den alleinigen Einsatz der Strahlentherapie, die bei der Mehrzahl der Patienten bereits nach kurzer Zeit zu einem Rückfall der Erkrankung führt.

Bei der medikamentösen Behandlung mittels Chemo- und Immuntherapie muss sichergestellt sein, dass die verabreichten Substanzen überhaupt ins ZNS gelangen können. Dies ist bei vielen Substanzen, die bei Lymphomen außerhalb des ZNS eingesetzt werden, aufgrund der sogenannten Blut-Hirn-Schranke nicht gegeben. Diese stellt eine natürliche Schranke zwischen ZNS und Blutkreislauf dar, die den Übertritt von Schadstoffen und Krankheitserregern verhindern soll.

Die Intensität der Behandlung richtet sich in der Regel nach dem Alter und dem Allgemeinzustand des Patienten. Soweit möglich kommen intensive Chemotherapieprotokolle zum Einsatz, bei denen zwischen einer einleitenden Induktionstherapie und einer abschließenden Konsolidierungstherapie unterschieden wird.

Im Rahmen der Induktionstherapie wird meist der seit langem bekannte Folsäure-Antagonist Methotrexat eingesetzt. Dieses Medikament wird hochdosiert und nach Möglichkeit in Kombination mit weiteren Substanzen, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, verabreicht. Hierzu gehören beispielsweise die Substanzen Cytarabin, Thiotepa und Ifosfamid. Darüber hinaus hat sich in den vergangenen Jahren auch der Anti-CD20-Antikörper Rituximab in der Behandlung von ZNS-Lymphomen etabliert. Die Kombination aus Rituximab, Methotrexat, Cytarabin und Thiotepa, das sogenannte MATRix-Protokoll, stellt aktuell vielerorts den Behandlungsstandard von ZNS-Lymphomen in der Induktionstherapie dar.

Da es nach alleiniger Induktionstherapie häufig zu Erkrankungsrückfällen kommt, schließt sich in aller Regel eine Konsolidierungstherapie an. Hier stehen grundsätzlich Ganzhirnbestrahlung, "konventionelle" Chemotherapie und Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Blutstammzelltransplantation (HDT-ASCT) zur Verfügung.

Nach einer Ganzhirnbestrahlung kommt es im Verlauf häufig zu neurologischen Nebenwirkungen, die oft erst nach einigen Jahren auftreten und zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung und Lebensqualität der Patienten führen können. Daher wird empfohlen, diese nur noch einzusetzen, wenn eine chemotherapeutische Behandlung entweder nicht durchführbar oder unwirksam ist.

Zahlreiche Untersuchungen der vergangenen Jahre haben gezeigt, dass die Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Blutstammzelltransplantation bei einem Großteil der für diese Therapie geeigneten Patienten zur Heilung des ZNS-Lymphoms führen kann. Grundprinzip bei dieser intensivsten Form der Konsolidierungstherapie ist, dass durch die spätere Rückgabe eigener zuvor gesammelter und eingefrorener Blutstammzellen die Chemotherapie um ein Vielfaches höher dosiert werden kann. Dadurch werden höhere Wirkspiegel im ZNS erreicht. Körper eigene Blutstammzellen werden zunächst mittels spezieller Verfahren aus dem Blut gesammelt und in flüssigem Stickstoff eingefroren. Nach der Hochdosischemotherapie werden die aufgetauten Stammzellen in den Blutkreislauf des Patienten zurückgegeben. Sie siedeln sich im Verlauf im Knochenmark an und beginnen mit der Blutbildung. Ungefähr zwei Wochen nach der Stammzellrückgabe hat sich das Blutbild in der Regel wieder so weit erholt, dass keine schwere Infektions- und Blutungsgefahr mehr besteht.

Bis August 2019 wurden insgesamt 368 Patienten bis 70 Jahre in die **MATRix/IELSG43**-Studie eingeschlossen, die nach einer Induktionstherapie mit dem MATRix-Protokoll eine intensive Konsolidierung mittels HDT-ASCT mit einer "konventionellen" Chemotherapie verglichen hat. Die Ergebnisse wurden im Dezember 2022 auf dem Amerikanischen Hämatologenkongress vorgestellt. Hier zeigte sich die abschließende Hochdosischemotherapie gegenüber der konventionellen Chemotherapie deutlich überlegen. Durch die Hochdosischemotherapie konnte das Risiko, am ZNS-Lymphom zu versterben, um mehr als 50% gesenkt werden.

### **Besonderheiten bei der Behandlung älterer Patienten**

Ungefähr die Hälfte aller Patienten mit Erstdiagnose eines ZNS-Lymphoms ist bei der

Diagnosestellung 60 Jahre oder älter. Einige dieser Patienten sind fit genug für eine intensive Behandlung. Geeignete ältere Patienten wurden daher bis Mitte 2020 im Rahmen der **MARTA**-Studie mit einer altersangepassten intensiven Therapie mittels HDT-ASCT behandelt. Auch diese Ergebnisse wurden im Rahmen des Amerikanischen Hämatologenkongresses 2022 präsentiert. Es zeigte sich eine gute Wirksamkeit der HDT-ASCT auch im fortgeschrittenen Alter. Die Patienten, die das gesamte Therapieprotokoll inklusive HDT-ASCT durchliefen, profitierten in ähnlichem Ausmaß wie jüngere Patienten.

Für andere Patienten sind intensive Therapieformen aufgrund von reduziertem Allgemeinzustand oder Begleiterkrankungen nicht geeignet. Hier kommen häufig weniger aggressive Therapieprotokolle wie beispielsweise Methotrexat/Rituximab, möglichst in Kombination mit einer Chemotherapie in Tablettenform, wie beispielsweise Procarbazin oder Temozolomid, zum Einsatz.

### **Zielgerichtete Therapie**

Im Falle eines Erkrankungsrückfalls werden zunehmend auch neue Wirkstoffe, wie beispielsweise Ibrutinib oder Lenalidomid, getestet, die über die Regulation spezifischer biochemischer Signalwege das Lymphomwachstum hemmen sollen. Derzeit ist noch keine dieser Substanzen zur Behandlung von ZNS-Lymphomen zugelassen. Es sind diesbezüglich aber weltweit zahlreiche klinische Studien aktiv, die verschiedene Substanzen sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie testen [siehe unten, Abschnitt „Aktuelle Studien“].

### **Fazit**

Zusammenfassend ist zu sagen, dass durch die Wahl einer geeigneten und zumeist intensiven Therapie die ZNS-Lymphom-Erkrankung in allen Altersklassen häufig über viele Jahre kontrolliert oder gar geheilt werden kann. Sollte es dennoch im Verlauf zu einem Erkrankungsrückfall kommen, so hängt die erneute Therapie neben Alter und Allgemeinzustand des Patienten vor allem vom zeitlichen Abstand zur letzten Therapie, von der Art der letzten Therapie und vom initialen Ansprechen ab. Häufig kommt erneut eine kombinierte Chemoimmuntherapie zum Einsatz, in einigen Fällen wird auch eine Ganzhirnbestrahlung durchgeführt.

Zur kontinuierlichen Verbesserung der bestehenden Therapieempfehlungen sollten nach Möglichkeit alle Patienten mit ZNS-Lymphom in eine klinische Studie eingeschlossen werden.

### Aktuelle Studien

Derzeit werden in Deutschland an ca. 40 Behandlungszentren verschiedene Studien zur Chemoimmuntherapie für jüngere und ältere Patienten mit Erstdiagnose eines primären ZNS-Lymphoms durchgeführt. Die Aktivitäten werden über die Kooperative Studiengruppe ZNS-Lymphome (KSG-PCNSL) sowie in Abstimmung mit der German Lymphoma Alliance (GLA) in Freiburg und Stuttgart koordiniert. Details finden sich auf der Homepage der GLA ([www.german-lymphoma-alliance.de](http://www.german-lymphoma-alliance.de)).

In der MATRix-Nachfolgestudie **OptiMATE** soll eine Verkürzung der Induktionstherapie untersucht werden, um eine mögliche Übertherapie von Patienten zu vermeiden. In die Studie wurden bereits - Stand Mai 2023 - über 80 Patienten eingeschlossen.

In der MARTA-Nachfolgestudie **PRIMA-CNS** soll die altersangepasste intensive Therapie mittels HDT-ASCT mit einer weniger intensiven, „konventionellen“ Therapie mit Rituximab, Methotrexat und Procarbazin verglichen werden. Der Beginn der Rekrutierung ist im 3. Quartal 2023 vorgesehen.

#### Ansprechpartner Kooperative Studiengruppe ZNS-Lymphome

Prof. Dr. Gerald Illerhaus  
Klinik für Hämatologie, Onkologie, Stammzelltransplantation und Palliativmedizin, Klinikum Stuttgart, Kriegsbergstr. 60, 70174 Stuttgart, Tel.: 0711-278 30400, Fax.: 0711-278-30409, E-Mail: [g.illerhaus@klinikum-stuttgart.de](mailto:g.illerhaus@klinikum-stuttgart.de)

PD Dr. Elisabeth Schorb  
Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin I, Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg, Tel.: 0761-270-35360, Fax.: 0761-270-73570, E-Mail: [elisabeth.schorb@uniklinik-freiburg.de](mailto:elisabeth.schorb@uniklinik-freiburg.de)

## Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen

### Autologe Stammzelltransplantation:

Rückübertragung eigener blutbildender Stammzellen nach Hochdosistherapie

### Biopsie:

Chirurgischer Eingriff zur Entnahme und Untersuchung einer kleinen Menge von Gewebe zu Untersuchungszwecken. Unter einer „offenen“ Biopsie versteht man eine Gewebeentnahme, die unter Sicht durch einen operativen Eingriff mit Einschnitt der Hautoberfläche erfolgt.

### B-Symptome:

Fieber >38°C, Nachtschweiß, >10% Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten

### Chemoimmuntherapie:

Kombination aus Chemotherapie und monoklonalen Antikörpern

### Chemotherapeutika:

Mittel, die in der Chemotherapie eingesetzt werden.

### HDT-ASCT:

Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation

### Induktionstherapie:

Initial intensive Behandlung eines Tumors, mit dem Ziel, ein möglichst vollständiges Ansprechen zu erreichen.

### Konsolidierung:

Therapie zur Festigung des durch die vorausgegangene Behandlung erreichten Therapieerfolges

### LDH:

Laktatdehydrogenase

### Liquorpunktion:

Entnahme von Hirnwasser

### Lymphozyten:

bestimmte weiße Blutkörperchen; unterschieden werden B- und T-Lymphozyten

### Maligne:

bösartig

### MRT:

Magnetresonanztomografie (= Kernspintomografie)

### PET/CT:

Positronenemissionstomografie in Kombination mit Computertomografie

### Protokoll:

Kombination mehrerer Wirkstoffe zur Behandlung von Krebserkrankungen

### ZNS:

Zentrales Nervensystem