

**DLH-Geschäftsstelle:**

Thomas-Mann-Str. 40, 53111 Bonn

Tel.: 0228-33 88 9 200

E-Mail: [info@leukaemie-hilfe.de](mailto:info@leukaemie-hilfe.de)

Fax: 0228-33 88 9 222

Internet: [www.leukaemie-hilfe.de](http://www.leukaemie-hilfe.de)

Mitglied bei



## ZNS-Lymphome

*PD Dr. med. Agnieszka Korfel, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Telefon: 030-450 513447, Fax: 030-8445-2896, E-Mail: [agnieszka.korfel@charite.de](mailto:agnieszka.korfel@charite.de)*

### Allgemeines

Das primäre ZNS-Lymphom (PZNSL) gehört zu den seltenen Gehirntumoren. Es macht etwa 3% aller malignen Gehirnneubildungen aus. Definiert ist das PZNSL als ein malignes (bösartiges) Lymphom des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Lokalisation meist im Gehirn - selten im Rückenmark, bei dem zum Zeitpunkt der Erstdiagnose kein Befall außerhalb des ZNS vorliegt. Die Erkrankung wird in der älteren Population ohne einen fassbaren Immundefekt zunehmend häufig, bei Patienten mit AIDS unter der hochaktiven „HAART“-Therapie dagegen immer seltener beobachtet. Das PZNSL weist einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 5. und 7. Lebensjahrzehnt auf. Die Erkrankung gilt als sehr aggressiv. Ob sie heilbar ist, bleibt weiterhin unklar. Die Prognose ist ungünstiger bei älteren Patienten (>65 Jahre) und bei schlechtem Allgemeinzustand. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind viele Fragen bezüglich der Entstehung, der Diagnosestellung und der Therapie noch unbeantwortet. Es ist daher sehr wichtig und für den Patienten häufig von Vorteil, dass die Behandlung an einem erfahrenen Zentrum und vorzugsweise im Rahmen einer gut geplanten klinischen Studie durchgeführt wird.

### Klinische Symptomatik und Diagnosestellung

Die Erkrankung macht sich am häufigsten über Merkfähigkeits-, Gedächtnis- und Orientierungsstörungen sowie allgemeine Verlangsamung und Wesensänderung bemerkbar. Etwas seltener werden Lähmungen, Störungen der Sensibilität (z.B. Ausfall des Berührungs-, Druck-, Temperatur-, Schmerz-, Lageempfindens), Schwindel/Koordinationsprobleme sowie Krampfanfälle beobachtet. Die aussagekräftigste bildgebende Untersuchungsmethode ist die Magnetresonanztomografie (MRT) mit Kontrastmittel, welche typischerweise stark kontrastmittelanreichernde Tumoren in der Nähe der Hirnkammern (Ventrikel)

zeigt. Bei jeweils bis zu ca. 15% der Patienten besteht zusätzlich eine Beteiligung des Nervengewebes oder einiger Teile des Auges. Die Augenbeteiligung äußert sich durch verschwommenes Sehen und Entzündungszeichen und kann aufgrund ihres niedrigen Bekanntheitsgrades lange Zeit verkannt bleiben. Sowohl die Beschwerden und Symptome als auch die Tumore in den MRT-Bildern können sich unter Kortisongabe vorübergehend bessern oder sogar vollständig zurückbilden, was zu einer Verzögerung der Diagnose führen kann. Besteht der Verdacht auf ein PZNSL, sollte eine Biopsie des sichtbaren Hirntumors erfolgen (heutzutage minimal invasiv als sog. stereotaktische Biopsie möglich). Vor der Biopsie sollte nach Möglichkeit kein Kortisonpräparat gegeben werden, weil das Lymphomgewebe unter Kortison bis zur Unkenntlichkeit verändert werden kann. Zum Ausschluss eines sog. systemischen Lymphoms, d.h. eines Lymphoms, das sich auch außerhalb des ZNS ausgebreitet hat, sollte bei allen Patienten eine Suche nach Tumorbefall außerhalb des Gehirns erfolgen, üblicherweise bestehend aus einer Knochenmarkpunktion, einer Computertomografie (CT) von Brustkorb und Bauchraum und ggf. noch weiterer Untersuchungen.

### Behandlungsmöglichkeiten

Die Rolle der Neurochirurgie beschränkt sich in der Regel auf die Probeentnahme zur Diagnose-sicherung. Die Tumorentfernung allein ist keine ausreichende Therapie des PZNSL. Dass eine Tumorentfernung vor weiteren therapeutischen Maßnahmen die Prognose verbessert, konnte bisher nicht eindeutig belegt werden.

Die Strahlentherapie war bis Anfang der 90er Jahre die Hauptsäule der Primärtherapie des PZNSL. Da die Erkrankung bereits bei der Erst-diagnose als eine generalisierte Erkrankung des Gehirns angesehen werden muss, erfolgt die

Bestrahlung nahezu immer in Form einer Ganzhirnbestrahlung. Trotz einer hohen Ansprechrate von ca. 80% ist die Langzeitkontrolle des PZNSL mit Strahlentherapie allein zumeist nicht möglich, da nahezu alle Patienten einen Rückfall innerhalb von 1-1,5 Jahren erleiden.

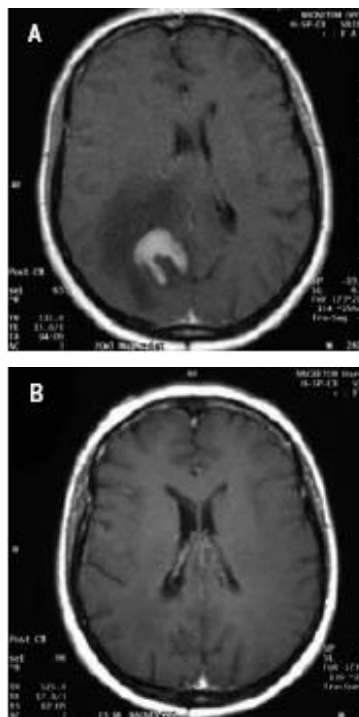
Chemotherapieprotokolle, die bei Lymphomen außerhalb des ZNS wirksam sind (wie das CHOP-Protokoll), sind beim PZNSL in der Langzeitkontrolle der Erkrankung nicht wirksamer als die Strahlentherapie allein. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das PZNSL durch die Blut-Hirn-Schranke vor den Krebsmedikamenten im Blut geschützt wird. Zwar ist die Blut-Hirn-Schranke vor der Therapie und in den ersten Wochen danach im Bereich der größeren Tumorerde durchbrochen und daher für viele Medikamente durchlässig. Mit der Schrumpfung des Tumors unter der Behandlung kommt es jedoch zu einer Wiederherstellung der Blut-Hirn-Schranke, ohne dass der Tumor vollständig abgetötet ist. Problematisch sind auch kleinere Tumorerde, die sich in der Umgebung der größeren Tumormassen mit durchbrochener Blut-Hirn-Schranke befinden und eine funktionstüchtige Blut-Hirn-Schranke haben. Entscheidend bei der Therapie des PZNSL ist daher die Fähigkeit der Krebsmedikamente, die intakte Blut-Hirn-Schranke zu passieren, denn nur sie können die Tumorzellherde, die eine (wieder) intakte Blut-Hirn-Schranke besitzen, erreichen. Diese Fähigkeit haben leider nur wenige Krebsmedikamente. Zu diesen gehört Methotrexat in hohen Dosen ( $>1,5\text{g/m}^2$ ). Durch die Verwendung einer auf Hochdosis-Methotrexat (HDMTX) basierenden Chemotherapie konnte in Studien eine Verbesserung der Langzeitkontrolle der Erkrankung gezeigt werden, sodass eine HDMTX-beinhaltende Chemotherapie heute zumeist als der erste Schritt in der Behandlung des PZNSL angesehen wird. Im Allgemeinen gilt heute, dass HDMTX effektiver ist, wenn es mit anderen Krebsmedikamenten kombiniert wird, allerdings ist nicht klar, welche Kombination die optimale ist. In Deutschland wird aktuell HDMTX zur Behandlung des PZNSL am häufigsten mit Ifosfamid oder hochdosiertem Cytarabin (HDArC) kombiniert. HDMTX als Monotherapie sollte nur Patienten angeboten werden, die eine intensivere (und damit nebenwirkungsreichere) Chemotherapie nicht vertragen können.

Leider kommt es bei  $>50\%$  der Patienten, die eine HDMTX-basierte Chemotherapie bekommen, zu einem Rückfall, ganz überwiegend im ZNS. Daher erscheint es gerechtfertigt, jüngeren Patienten in guter Verfassung eine „Konsolidierungstherapie“ anzubieten [consolidare (lat.) = festigen]. Die heutzutage möglichen Konsolidierungsmaßnahmen sind:

- Strahlentherapie
- zusätzliche *intraventrikuläre* Chemotherapie [Verabreichung direkt in die Gehirnkammer über ein spezielles, künstliches Reservoir]
- intensivierete intravenöse Hochdosis-Chemotherapie mit Transplantation eigener (autolog) blutbildender Stammzellen

Die Frage, ob nach der primären HDMTX-basierten Chemotherapie eine Ganzhirnbestrahlung durchgeführt werden sollte, wurde in der bisher größten PZNSL-Studie untersucht, die deutschlandweit von unserer Studiengruppe durchgeführt wurde (G-PCNSL-SG1). Es handelte sich um eine sog. randomisierte Studie, d.h. die Zuteilung zu den Therapiearmen erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Es konnte gezeigt werden, dass die Strahlentherapie zwar die Krankheitskontrolle verbessern konnte (insbesondere bei Patienten, die kein gutes Ansprechen auf die Chemotherapie hatten), das Gesamtüberleben jedoch nicht verlängerte. Hinzu kam, dass die Spätschäden am Gehirn durch die Ganzhirnbestrahlung deutlich ausgeprägter waren - bis hin zur schweren Demenz.

Ein weiteres Argument gegen die Ganzhirnbestrahlung in der Primärtherapie des PZNSL sind die z.T. sehr guten Ergebnisse, die in Studien mit Chemotherapie allein berichtet wurden. So wurden die bisher besten Therapieergebnisse bei PZNSL mit einem Protokoll erreicht, das ausschließlich eine intensive intravenöse und intraventrikuläre Chemotherapie beinhaltete und ganz ohne Strahlentherapie auskam (sog. „Bonner Protokoll“).



Ansprechen des primären ZNS-Lymphoms auf Hochdosis-Methotrexat: Magnetresonanztomografie bei Diagnosestellung (A) und nach 6 Zyklen Chemotherapie (B)

Zusammenfassend sollte die Ganzhirnbestrahlung nicht mehr routinemäßig in der Primärtherapie des PZNSL eingesetzt werden.

Eine Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation als Bestandteil der Primärtherapie, die nur bei jüngeren Patienten mit gutem Allgemeinzustand möglich ist, zeigte in manchen Studien ermutigende Langzeitergebnisse bei tolerablen Nebenwirkungen (u.a. sog. „Freiburger Protokoll“). Diese Maßnahme wird in aktuell laufenden Studien geprüft, in dem sie randomisiert mit einer konventionell dosierten Chemotherapie verglichen wird.

Der Anti-CD20-Antikörper Rituximab, der bei B-Zell-Lymphomen, die außerhalb des ZNS lokalisiert sind, gut etabliert ist, wird auch bei PZNSL zunehmend mit Chemotherapie kombiniert. Der Stellenwert dieses Antikörpers bei PZNSL kann allerdings aufgrund seiner Molekülgröße und dadurch sehr begrenzter Durchdringung im ZNS angezweifelt werden. In laufenden Studien wird der Beitrag von Rituximab in der Therapie der PZNSL in z.T. randomisierten Studien geprüft.

Die lokal in das Nervenwasser verabreichte Chemotherapie allein ist als Therapiemaßnahme beim PZNSL auf jeden Fall nicht ausreichend.

Eine Standardtherapie für die Zweitlinientherapie bei Therapieresistenz oder im Rückfall ist bisher nicht etabliert. Eine Chemo- oder Strahlentherapie kann auch in dieser Situation wirksam sein und sollte daher, wenn der Zustand des Patienten es erlaubt, versucht werden. Im Allgemeinen wird angestrebt, die Strahlentherapie möglichst spät im Verlauf der Krankheit einzusetzen, um die Spätschäden am Gehirn möglichst hinauszuzögern. Die Prüfung neuer Substanzen im Rahmen von Studien ist in dieser therapeutisch schwierigen Situation begrüßenswert. Eine von unserer Studiengruppe durchgeführte weltweit erste Studie mit einem sogenannten „targeted drug“ (= zielgerichtete Therapie, hier: der mTOR-Inhibitor Temsirolimus) wurde kürzlich publiziert: Es zeigte sich eine relativ hohe Ansprechrate von 54%, wobei das Ansprechen bei einigen Patienten auch über mehrere Monate anhielt.

### **ZNS-Befall bei systemischen Lymphomen (= sekundäres ZNS-Lymphom)**

Die Häufigkeit der *sekundären* ZNS-Beteiligung bei aggressiven systemischen Lymphomen wird meist mit ca. 5% angegeben. Als Risikofaktoren für einen sekundären ZNS-Befall gelten:

- Fortgeschrittenes Lymphomstadium
- Erhöhung der Lactatdehydrogenase (LDH) im Blut
- reduzierter Allgemeinzustand

- Befall von Organen, die nicht zum lymphatischen System gehören (insbesondere Hoden, Nieren und Haut)

Die klinische Symptomatik ist ähnlich wie bei den PZNSL. Die Prognose des sekundären ZNS-Lymphoms gilt als sehr ungünstig.

Eine Standardtherapie bei ZNS-Befall eines systemischen Lymphoms wurde bisher aufgrund des Mangels an aussagekräftigen Studien nicht etabliert. Mit lokal in das Nervenwasser verabreicht (intrathekal) Chemotherapie oder Bestrahlung allein ist zwar eine symptomatische Besserung, jedoch keine Langzeitkontrolle möglich. Berichtet wurde eine Langzeitkontrolle bisher nur mit einer intensiven Chemotherapie im Rahmen einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation.

In einer deutschen Studie konnte mit einer Chemotherapie bestehend aus HDMTX und Ifosfamid, gefolgt von HDARA/Thiotepa, beides kombiniert mit intrathekal verabreichtem, liposomalem Cytarabin (Depocyte®), sowie anschließender Hochdosischemotherapie mit BCNU/Thiotepa und autologer Stammzelltransplantation ein Ansprechen bei >70% und eine Langzeitkontrolle bei ca. 50% der Patienten erreicht werden.

**Kontakt:** agnieszka.korfel@charite.de

### **Therapiestudien in Deutschland**

#### 1. In der Primärtherapie des PZNSL:

**IELSG43:** Randomisierte Studie für Patienten bis 65 Jahre, in der alle Patienten initial mit 4 Zyklen nach dem MATRIX-Protokoll (Rituximab, HDMTX, HDARA, Thiotepa) behandelt werden und anschließend in eine der beiden weiteren Chemotherapien randomisiert werden:

- R-DeVIC (Rituximab, Dexamethason, Etoposid, Ifosfamid und Carboplatin) oder
- Hochdosis-Chemotherapie (BCNU und Thiotepa) gefolgt von Stammzelltransplantation.

**Kontakt:** g.illerhaus@klinikum-stuttgart.de

#### 2. Bei Therapieresistenz oder im Rückfall des PZNSL

**PQR309-005:** Das experimentelle, oral zu verabreichende Medikament PQR309 (PIQUR, Basel, Schweiz) blockiert gleichzeitig zwei wichtige Signalwege, die für das Überleben der Tumorzellen notwendig sind: den mTOR- und PI3K-Signalweg. Darüberhinaus zeigt die Substanz eine sehr gute ZNS-Gängigkeit.

**Kontakt:** agnieszka.korfel@charite.de

#### 3. Bei okulärem Lymphom [oculus (lat.) = Auge]

**Registerstudie PIOL-R:** Offen für alle Zentren bundesweit (eine Anmeldung als Studienzentrum ist nicht erforderlich), beinhaltet auch die Möglichkeit einer detaillierten Beratung.

**Kontakt:** kristoph.jahnke@charite.de  
agnieszka.korfel@charite.de

#### 4. Bei sekundärem ZNS-Lymphom

**Registerstudie SZNSL:** Für Patienten mit ZNS-Befall eines systemischen (außerhalb des ZNS gelegenen) aggressiven oder indolenten Lymphoms, bei Erstdiagnose oder im Rezidiv. Offen für alle Zentren europaweit, beinhaltet auch die Möglichkeit einer detaillierten Beratung.

**Kontakt:** [agnieszka.korfel@charite.de](mailto:agnieszka.korfel@charite.de)