

ZNS-Lymphome

Lymphome des zentralen
Nervensystems

Beschreibung

Diagnose

Therapie



1 Was ist ein ZNS-Lymphom?

Ein ZNS-Lymphom ist eine Erkrankung, bei der sich im zentralen Nervensystem (ZNS) – also im Gehirn und im Nervengewebe, seltener auch im Rückenmark und Auge – bösartig veränderte Immunzellen ansammeln. Diese Tumorzellen entstehen durch Veränderungen an den Lymphozyten (entweder B- oder T-Lymphozyten), einer Unterart der weißen Blutzellen, die für die Abwehr von Krankheiten zuständig ist. Damit gehört das ZNS-Lymphom zur großen Gruppe der malignen (= bösartigen) Lymphome, die überall im Körper auftreten können.

Von einem **primären ZNS-Lymphom** spricht man, wenn diese Zellanhäufungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf das zentrale Nervensystem begrenzt sind. Etwa 95% der primären Lymphome des zentralen Nervensystems sind aggressive, schnell wachsende B-Zell-Lymphome vom Typ des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL). Andere B-Zell-Lymphome und T-Zell-Lymphome treten dagegen im ZNS sehr selten auf.

Bei einem **sekundären ZNS-Lymphom** handelt es sich um Absiedlungen bzw. um einen Befall des zentralen Nervensystems durch ein Lymphom, das zuvor oder zeitgleich außerhalb des ZNS aufgetreten ist, zum Beispiel in den Lymphknoten am Hals oder im Brust- bzw. Bauchraum.

Da sekundäre ZNS-Lymphome immer im Zusammenhang der Ersterkrankung behandelt werden, beziehen sich die Informationen in diesem Faltblatt ausschließlich auf das primäre ZNS-Lymphom.

2 Wie entsteht ein primäres ZNS-Lymphom?

Warum und wie ein Lymphom im Gehirn entsteht, ist nicht vollständig geklärt. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass bei der Entstehung bestimmter Eiweiße des zentralen Nervensystems eine unkontrollierte Abwehrreaktion hervorgerufen werden kann, in deren Folge sich dann Lymphomzellen vermehren können.

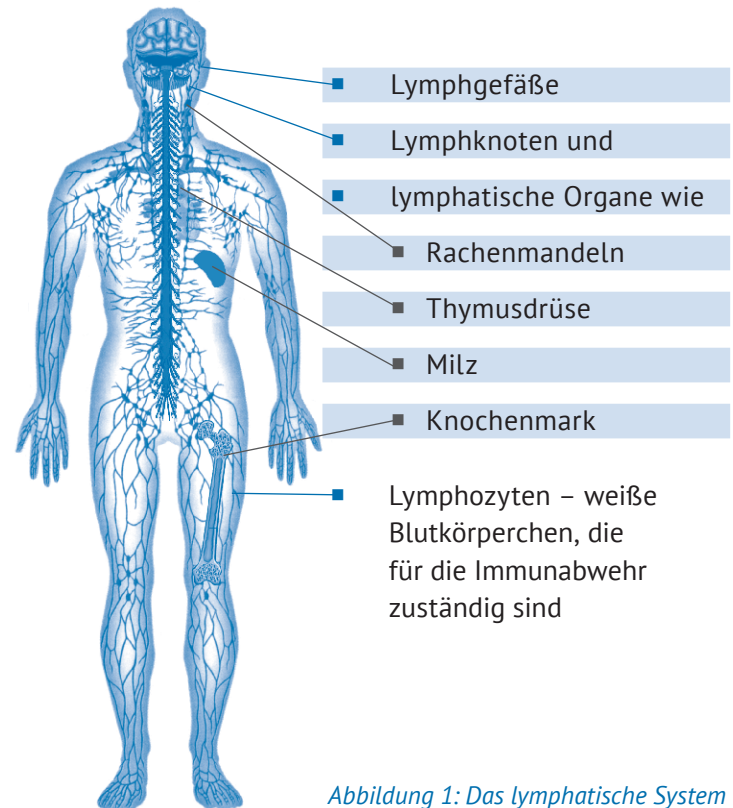
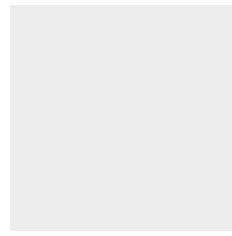
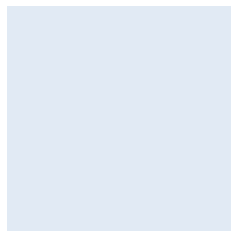


Abbildung 1: Das lymphatische System



3 Wie häufig ist das primäre ZNS-Lymphom?

Auch wenn die Häufigkeit der ZNS-Lymphome in den vergangenen Jahren stetig zugenommen hat, ist das primäre ZNS-Lymphom prinzipiell eine sehr seltene Erkrankung. In westlichen Ländern tritt es jährlich mit einer Häufigkeit von etwa 5 pro 1 Million Einwohner auf. Das heißt, in Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 300 bis 400 Menschen an einem primären ZNS-Lymphom. Nur etwa 3-5 % aller Hirntumoren und 1 % aller Lymphomerkrankungen sind primäre ZNS-Lymphome.

4 Wer erkrankt an einem primären ZNS-Lymphom?

An einem ZNS-Lymphom erkranken überwiegend erwachsene, insbesondere ältere Personen. Bei Menschen mit einer HIV-Erkrankung oder sonstigen Formen einer Immunschwäche (z.B. nach Organtransplantationen) treten primäre ZNS-Lymphome gehäuft auf, dennoch macht die Gruppe der nicht abwehrgeschwächten Patient:innen den überwiegenden Anteil der Erkrankten aus. Eindeutige Risikofaktoren zur Entwicklung eines primären ZNS-Lymphoms sind nicht bekannt. Hinweise auf eine familiäre Häufung gibt es ebenfalls nicht.

5 Welche Beschwerden verursacht ein primäres ZNS-Lymphom?

Wie bei allen Hirntumoren können die Symptome ganz unterschiedlich sein und hängen von der Größe und Lage des Lymphoms ab. Von folgenden Beschwerden sind viele Patient:innen mit ZNS-Lymphomen betroffen:

- Neurologische Störungen wie Lähmungen, Schwindel, Sprachstörungen und Persönlichkeitsveränderungen (mehr als 50%)
- Kopfschmerzen (mehr als 50 %) oder wandernde Schmerzen an verschiedenen Körperstellen
- Symptome eines erhöhten Hirndrucks wie Übelkeit (32%) oder Erbrechen (11%), selten Krampfanfälle
- selten sind systemische Beschwerden wie Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust oder auch generalisierte Krampfanfälle
- bei einem Befall des Auges (ca. 10 %) kann die Sehfähigkeit beeinträchtigt sein

Da die meisten ZNS-Lymphome schnell wachsen, schreitet auch die Entwicklung der klinischen Symptome normalerweise schnell voran. Die Erstdiagnose erfolgt daher häufig früh, im Durchschnitt etwa ein bis drei Monate nach dem Auftreten erster Beschwerden. Allerdings kann sich die Diagnose der Erkrankung bei sehr unspezifischen, weniger stark ausgeprägten Symptomen auch deutlich verzögern, da sich andere Erkrankungen des Zentralnervensystems ähnlich präsentieren können.

6 Wie wird das primäre ZNS-Lymphom diagnostiziert

Bei auffälligen Symptomen, die auf eine vom Gehirn ausgehende Erkrankung schließen lassen, wird fast immer eine Computer-Tomografie (= CT) des Kopfes durchgeführt. Fällt hierbei ein Tumor auf, müssen Art und Ausmaß des Befalls vor der Therapie genau bestimmt werden. Hierzu gehört



eine genaue neurologische Untersuchung, die Erfassung verschiedener Blutparameter, die Entnahme von Hirnwasser und als entscheidende Untersuchung eine Magnet-Resonanz-Tomografie (auch MRT oder Kernspintomografie genannt) des Kopfes (s. Abbildung unten).

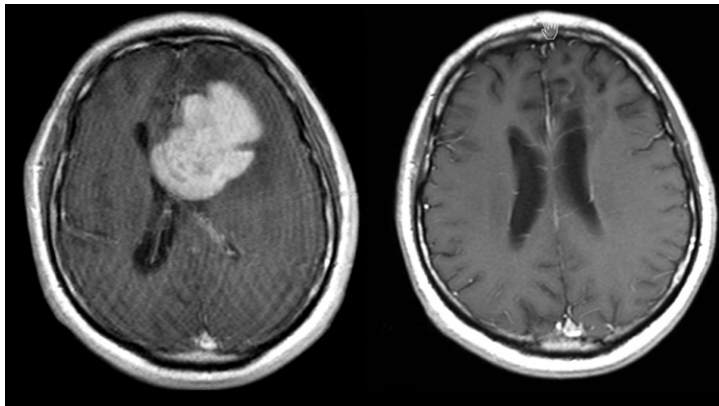


Abb. 2: MRT-Aufnahme eines primären ZNS-Lymphoms bei Erstdiagnose (links) und nach vier Zyklen MATRix (rechts)

Darüber hinaus muss zur eindeutigen Absicherung der Diagnose eine Gewebeprobe entnommen werden, was heutzutage meist mittels einer stereotaktischen Biopsie geschieht. Dabei handelt es sich um einen Eingriff, bei dem über ein kleines Bohrloch in der Schädeldecke mit einer hohlen Nadel eine millimetergenaue Entnahme von Tumormaterial (= Biopsie) erfolgt. Alternativ können auch offene Biopsien durchgeführt werden. Vor der Biopsie sollten nach Möglichkeit keine Kortisonpräparate eingenommen werden, da sie auch schon nach einmaliger Gabe die Diagnosestellung erheblich erschweren können.

Wenn durch diese Untersuchung die Diagnose eines ZNS-Lymphoms feststeht, erfolgen weitere Untersuchungen um herauszufinden, ob es neben dem ZNS weitere Lymphomherde gibt – was dann auf das Vorliegen eines sekundären ZNS-Lymphoms hinweisen würde. Dazu werden eine Computertomografie-unterstützte Positronen-Emissions-Tomografie (PET-CT), oder alternativ eine Computertomografie des Körpers (Hals bis Becken), eine Knochenmarkpunktion (falls keine PET-CT erfolgte) und bei Männern eine Ultraschalluntersuchung der Hoden durchgeführt. Zum Ausschluss einer Augenbeteiligung sollte eine augenärztliche Untersuchung inklusive Spaltlampendiagnostik erfolgen.

Der vermutliche Krankheitsverlauf (= Prognose) kann anhand einfacher zu erhebender Faktoren in Form eines Risikoprofils abgeschätzt werden. Aktuell sind zwei Risikobewertungssysteme gebräuchlich, die folgende Faktoren berücksichtigen:

- Alter
- Allgemeinzustand (Karnofsky Index)
- erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) im Blut
- erhöhter Eiweißgehalt im Hirnwasser
- Befall von tiefen Hirnstrukturen

Diese Risikobewertung hat jedoch gegenwärtig keinen Einfluss auf die Wahl der Therapie.

7 Wie wird das primäre Lymphom des zentralen Nervensystems behandelt?

Da es sich bei ZNS-Lymphomen in der Regel um sehr aggressive Lymphome handelt, die unbehandelt innerhalb einiger Wochen bis weniger Monate zum Tod führen, sollte ohne Verzögerung eine Therapie eingeleitet werden.

Anders als bei anderen Hirntumoren sollte eine komplette operative Entfernung des ZNS-Lymphoms nicht unbedingt angestrebt werden. Die Rolle der Chirurgie beschränkt sich bei den ZNS-Lymphomen überwiegend auf die Diagnose-sicherung (siehe oben).

Eine ausschließliche Bestrahlung, die früher bei Patient:innen mit einem primären ZNS-Lymphom als Standardtherapie galt, führt bei der Mehrzahl der Betroffenen innerhalb kurzer Zeit zu einem erneuten Auftreten der Erkrankung.

Für die chemotherapeutische Behandlung eines ZNS-Lymphoms ist es entscheidend, dass die verabreichten Substanzen die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und damit im Gehirn wirken können. Bei der Blut-Hirnschranke handelt es sich um eine natürliche Barriere zwischen dem Blutkreislauf und dem zentralen Nervensystem. Sie hat die Funktion, das Gehirn vor im Blut befindlichen Krankheitserregern und Schadstoffen zu schützen.

Sowohl die Wirkung als auch die Nebenwirkungen der unterschiedlichen Therapieformen hängen sehr stark vom Alter der betroffenen Personen ab. Deshalb gibt es in der Regel Unterschiede in der Behandlung älterer und jüngerer Patient:innen. Häufig wird die Therapie des primären ZNS-

Lymphoms in eine einleitende Therapie (= Induktionstherapie) und eine nachfolgende Therapie zur Festigung des Erreichten (= Konsolidierungstherapie) unterteilt.

Induktionstherapie

Hauptbestandteil der Induktionstherapie ist die Substanz Methotrexat, und zwar unabhängig vom Alter der Erkrankten. Dieses Chemotherapeutikum hat sich über die letzten Jahrzehnte in der Behandlung von Lymphomen des Gehirns etabliert und wird hoch dosiert verabreicht. Weitere wichtige Substanzen, die sehr gut im zentralen Nervensystem wirken, sind Cytarabin, Ifosfamid und Thiotepa. Wie bei anderen Lymphomen hat außerdem der Antikörper Rituximab Einzug in die Therapie gehalten. Bei dieser Form der Antikörpertherapie heftet sich der Wirkstoff gezielt an bestimmte Oberflächenstrukturen der Tumorzellen und leitet so deren Zerstörung ein. Eine Kombination aus Chemotherapie und Antikörpertherapie wird als Chemoimmuntherapie bezeichnet. Sie stellt bei der Induktionstherapie vielerorts die erste Wahl dar.

Konsolidierungstherapie

Trotz guter Ansprechraten auf die Induktionstherapie kommt es häufig zu Rückfällen. Um dieses Risiko zu senken, wird eine Konsolidierungstherapie durchgeführt. Hier stehen prinzipiell die Strahlentherapie, die konventionelle Chemotherapie und die Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (HDT-ASZT) zur Verfügung.

Da es nach einer Ganzhirnbestrahlung oft zu neurologischen (Spät-)Folgen kommt, die die Gedächtnisleistung



und die Lebensqualität beeinträchtigen, werden meist alternative Ansätze wie die konventionelle Chemotherapie und HDT-ASZT verfolgt. Die Ganzhirnbestrahlung sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn eine Konsolidierungstherapie mit systemischer Chemotherapie nicht möglich ist oder das ZNS-Lymphom auf die verabreichten Chemotherapeutika nicht angesprochen hat.

Die HDT-ASZT ist die intensivste Konsolidierungstherapie, die bei dafür geeigneten Patient:innen zu sehr guten Langzeitergebnissen führen kann. Bevor die Erkrankten eine hoch dosierte, das Knochenmark zerstörende, Chemotherapie erhalten, werden zunächst mittels eines speziellen Verfahrens Stammzellen aus ihrem Blut gesammelt (= Leukapherese). Diese werden in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und nach dem Abschluss der Hochdosis-Chemotherapie aufgetaut und in den Blutkreislauf der Patient:innen zurückgegeben. Die Stammzellen siedeln sich danach im Knochenmark an und beginnen mit der Blutbildung. Etwa 10 bis 14 Tage nach der Rückgabe der Stammzellen ist das Blutbild so weit wieder hergestellt, dass keine schwere Infektions- und Blutungsgefahr mehr bestehen sollte.

Therapie von älteren Patient:innen

Etwa die Hälfte der Menschen mit einem primären ZNS-Lymphom ist bei der Erstdiagnose 60 Jahre oder älter. Auch wenn einige dieser Patient:innen fit genug für intensive Therapieansätze sein können, sind viele auch nicht für die oben beschriebenen intensiven Therapien inklusive HDT-ASZT geeignet. Abhängig von ihren Begleiterkrankungen und ihrem Allgemeinzustand kommen für diese

besonders empfindlichen Patient:innen weniger aggressive Therapieprotokolle zum Einsatz, z.B. Methotrexat allein oder die Kombination von Methotrexat mit Procarbazin. Der Antikörper Rituximab (s.o.) ist in der Regel ebenfalls Teil der Kombination.

Die kontinuierliche Verbesserung der Chemotherapieprotokolle, insbesondere auch durch die Kombination mit anderen Chemotherapeutika sowie Antikörpern, ist Gegenstand aktueller Studien. Nach Möglichkeit sollten alle Patient:innen in klinische Studien eingeschlossen werden.

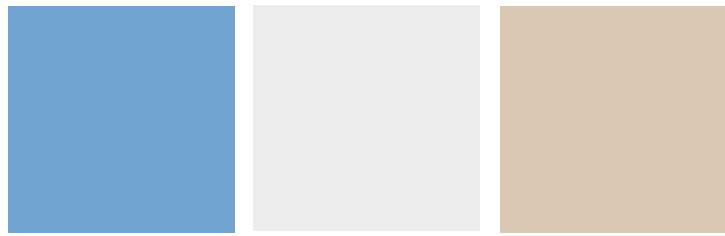
8 Welche Behandlungsergebnisse sind zu erwarten ?

Durch eine geeignete Therapie kann die Erkrankung viele Jahre zurückgedrängt oder sogar geheilt werden.

Sollte es im weiteren Verlauf zu einem Rückfall der Erkrankung kommen, hängt die Wahl der Therapie von verschiedenen Faktoren ab, zum Beispiel vom Allgemeinzustand des Patienten, vom zeitlichen Abstand zur letzten Therapie sowie vom Alter des Patienten. In vielen Fällen wird erneut eine Chemoimmuntherapie oder, wenn diese nicht möglich ist, eine Ganzhirnbestrahlung durchgeführt.

9 Wer ist auf die Behandlung spezialisiert ?

Die Therapie von Patienten mit ZNS-Lymphomen sollte in jedem Fall durch spezialisierte Fachärzte für Hämatologie und Onkologie an entsprechend erfahrenen Zentren durchgeführt werden. Für die stete Weiterentwicklung und Verbesserung der Therapiemöglichkeiten ist die Be-



handlung im Rahmen klinischer Studien von entscheidender Bedeutung. Deutschlandweit werden an vielen Behandlungszentren klinische Studien sowohl für neu diagnostizierte Erkrankungen als auch für die Rückfallsituation angeboten. Diese werden von zwei Studiengruppen koordiniert: der Kooperativen Studiengruppe ZNS-Lymphome (KSG-PCNSL) in Stuttgart/Freiburg und der Arbeitsgruppe ZNS-Lymphome der Charité Universitätsmedizin Berlin (Charité AG ZNSL).

■ **Kooperative ZNS-Studiengruppe (KSG-PCNSL)**

Leitung: Prof. Dr. med. Gerald Illerhaus
Klinikum Stuttgart – Katharinenhospital
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin
Kriegsbergstraße 60
D-70174 Stuttgart
T 0711 278-30401
F 0711 278-30409
g.illerhaus@klinikum-stuttgart.de
www.zns-lymphome.de

Weitere Ansprechpartner:

PD Dr. med. Elisabeth Schorb
Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Klinik I
Hugstetter Straße 55
D-79106 Freiburg
T 0761 270-33741
F 0761 270-73570
elisabeth.schorb@uniklinik-freiburg.de



■ **Arbeitsgruppe ZNS-Lymphome der Charité Universitätsmedizin Berlin (Charité AG ZNSL)**

Prof. Dr. med. Ulrich Keller, Dr. med. Stefan Habringer
Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie,
Onkologie und Tumorimmunologie
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin
stefan.habringer@charite.de

Beide Studiengruppen sind Mitglied im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML). Auf den KML-Internetseiten www.lymphome.de finden Behandelnde und Betroffene alle wichtigen Informationen zu aktuellen Lymphomstudien und können nach Krankenhäusern und Schwerpunktpraxen suchen, die an diesen Studien teilnehmen und dadurch auf die Behandlung des ZNS-Lymphoms spezialisiert sind.

Wo bekomme ich Hilfe und Unterstützung?

Beratung für Behandelnde und Betroffene

Im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) haben sich führende Forschungsgruppen und Behandlungszentren zusammengeschlossen. Die Kooperation möchte die Kommunikation zwischen Wissenschaftler:innen, Ärzt:innen und Betroffenen verbessern und Forschungsergebnisse schneller in die breite Versorgung bringen. Ziel ist die optimale Behandlung, Betreuung und Information von Menschen, die an einem Lymphom erkrankt sind.

■ Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.

Gleueler Str. 176-178 | D-50935 Köln

T 0221 478-96000 | **F** 0221 478-96001

info@lymphome.de | www.lymphome.de

Patienten-Selbsthilfe

Die Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e. V. (DLH) ist der Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen zur Unterstützung von Erwachsenen mit Leukämien und Lymphomen. Die Geschäftsstelle steht Betroffenen mit Informationen zur Verfügung und vermittelt unter anderem Kontakte zu örtlichen Selbsthilfegruppen.

■ Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.

Thomas-Mann-Str. 40 | D-53111 Bonn

T 0228 33889-200, **F** 0228 33889-222

info@leukaemie-hilfe.de | www.leukaemie-hilfe.de

Impressum: © Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML)

Uniklinik Köln, D-50924 Köln, **T** 0221 478-96000, **F** 0221 478-96001,
lymphome@uk-koeln.de | **Autoren:** Prof. Dr. med. G. Illerhaus (Stuttgart), PD
Dr. med. E. Schorb; **Redaktion:** S. Hellmich (KML)

Die Herstellung dieses Faltblattes wurde von den Firmen AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG und Incyte Biosciences Germany GmbH finanziell unterstützt.
2. aktualisierte Auflage 2022, 6.000 Stück