

Primäre und sekundäre ZNS-Lymphome

Selten, hochaggressiv und lebensbedrohlich

Lymphome im zentralen Nervensystem können sich primär und sekundär manifestieren. Sie sind zwar selten, aber nach wie vor eine Herausforderung für die Hämatologie. Denn sie gelten als hochaggressiv und lebensbedrohlich. Die Datenlage ist eingeschränkt, sowohl für die Prophylaxe als auch für die Therapie. Die Toxizität sowohl der medikamentösen als auch der radiologischen Therapie ist hoch; Spätschäden sind nicht selten. Über den aktuellen Kenntnisstand informierte ein Symposium auf der diesjährigen Jahrestagung der DGHO in Stuttgart.

Bei den primären ZNS-Lymphomen handelt es sich überwiegend um großzellige B-Zell-Lymphome. Sie stellen den Onkologen vor besondere Probleme. ZNS-Lymphome gelten als hochaggressiv und manifestieren sich in einer besonders vulnerablen Lokalisation. Chemotherapeutika müssen die Blut-Hirn-Schranke in ausreichenden Mengen überwinden, um ihre Wirkung überhaupt entfalten zu können. Nach allgemeinem Konsens besteht die Therapie-strategie aus einer Induktionstherapie und einer nachfolgenden Konsolidierung.

Induktion und Konsolidierung

In der Induktion können Steroide exzellent wirken, so Prof. Dr. **Gerald Illerhaus**, Stuttgart: „Manche Lymphome schmelzen wie Butter in der Sonne.“ Der therapeutische „Fels in der Brandung“ bei Hirnlymphomen aber ist unumstritten Hochdosis-Methotrexat (MTX). Der Vorteil: Es kann in so hoher Dosis gegeben werden, dass ei-

ne ausreichende Menge an antitumoraler Toxizität im Gehirn ankommt, erläuterte Illerhaus.

Dagegen ist die Ganzhirnbestrahlung (WBRT; whole brain radiotherapy) in der Induktion beziehungsweise der Primärtherapie „out“. Sie wird nur in Ausnahmefällen durchgeführt, wenn der Patient nicht anders zu behandeln ist und der Wunsch nach einer WBRT trotz entsprechender Aufklärung besteht. Die WBRT ist aber die klassische und weltweit wichtigste Methode in der Konsolidierung, wobei sich die Hochdosis-Chemotherapie in den letzten Jahren zunehmend in den Vordergrund gedrängt hat. Dabei muss es „nicht immer eine Hochdosisstherapie mit Stammzellen sein. Es kann auch eine intensive Therapie ohne Stammzelltransplantation sein“.

WBRT – hohes Risiko einer Leukenzephalopathie

Mit der WBRT lässt sich ein ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) und ein

signifikanter Vorteil in der Tumorkontrolle erreichen, allerdings ohne günstigen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Zudem geht die WBRT mit dem Risiko einer Leukenzephalopathie einher, die sich in leichten emotionalen Schwankungen, Konfusion und Vergesslichkeit sowie, schon früh, in Form von Persönlichkeitsstörungen zeigen kann. Im weiteren Verlauf können sich Somnolenz, Apathie und Demenz entwickeln. Der Verlauf ist variabel, „aber dass eine Einschränkung kommt, ist nahezu sicher“, so Illerhaus. Über 90% der über 60-Jährigen können erkranken. „Dann ist der Tumor weg, aber der Patient hat nichts vom Leben.“

MATRix als neuer Standard?

Aufschluss über die Frage „WBRT oder Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation“ liefert aktuell die dreiarmlige MATRix-Studie (IELSG-32), eine randomisierte Phase-III-Studie mit primärer Chemotherapie – hoch dosiertes MTX plus hoch dosiertes Cytarabin (AraC) – mit oder ohne Thiotepa bzw. mit oder ohne Rituximab, gefolgt, nach einer zweiten Randomisierung, von Ganzhirnbestrahlung oder Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) für immunkompetente Patienten mit neu diagnostiziertem primärem ZNS-Lymphom. Die höchsten Remissionsraten wurde mit der Kombination aus AraC/MTX plus Rituximab plus Thiotepa (MATRix) erzielt. 49% der behandelten erreichten eine Komplettremission gegenüber 30% unter AraC/MTX plus Rituximab und 23% unter AraC/MTX mit 23% (► Abb. 1) (1). Die Gesamtansprechrate lag entsprechend bei etwa 90% gegenüber 75% gegenüber 55%. In einer zweiten Randomisierung wurden die Patienten, davon etwa die Hälfte mit Komplettremission, der WBRT oder der ASZT zugeordnet. Hier wurden vergleichbare Komplettremissionen von 95 bzw. 93% erreicht.

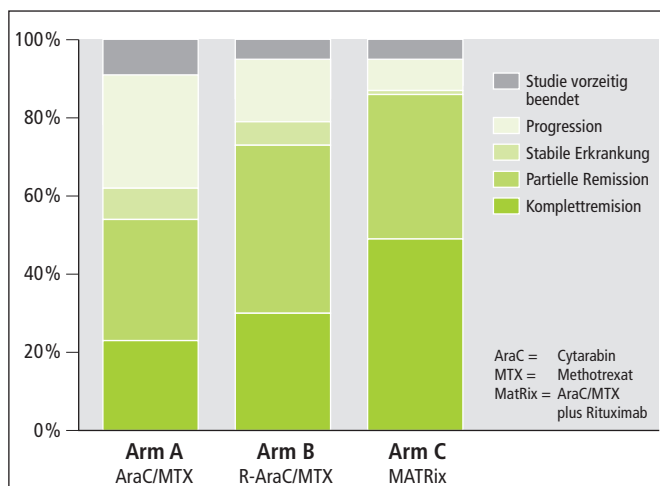


Abb. 1 Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation oder konventioneller Chemotherapie bei primären ZNS-Lymphomen: MATRix-Studie (IELSG43) (mod. nach [1]); Zeichenerklärung: AraC = Cytarabin; MTX = Methotrexat; MatRix = AraC/MTX plus Rituximab

Risiken beim sekundären ZNS-Lymphom

Sekundäre ZNS-Lymphome treten meist im Rezidiv auf, etwa sechs bis zehn Monate nach der Erstdiagnose des Lymphoms. Sie sind häufiger parenchymal als meningeal lokalisiert und bleiben zu etwa zwei Drittel ohne syste-

MATRix-Regime – Fazit

Prof. Dr. **Gerald Illerhaus**, Klinik für Hämatologie und Onkologie am Stuttgart Cancer Center: „Das MATRix-Regime ist signifikant aktiver und effektiver als andere Kombination und sollte der neue Standard in der Induktionstherapie von primären Lymphomen des ZNS (PCNSL; primary central nervous system lymphoma (PCNSL) sein. In der Konsolidierung sind WBRT und ASCT gangbar nach HD-MTX-Chemoimmuntherapie bei unter 70-Jährigen. Erreichen lassen sich damit eine eine Komplettremission bei 95 % und ein 4-Jahres-Gesamtüberleben von 70 %.

misches Rezidiv. Wenig Daten und das Fehlen von Standards sind die wesentlichen Probleme in der Behandlung dieser Patienten, so Priv.-Doz. Dr. **Agnieszka Korfel**, Berlin. Wichtig aber ist laut Korfel immer der Blick auf die Risikofaktoren für eine sekundäre ZNS-Beteiligung. Denn die Risiken sind sehr unterschiedlich groß und längst nicht jeder Patient benötigt eine Prophylaxe. Relevant für das Risiko sind der Lymphom-Typ, die Lymphomlokalisierung und klinische Merkmale.

Wann Prophylaxe beim Hodgkin-Lymphom?

Mit Blick auf den Lymphomtyp ist das Risiko beim Hodgkin-Lymphom mit unter einem Prozent am niedrigsten, beim Burkitt-Lymphom mit 30 bis 50 % am höchsten. Entsprechend ist eine Prophylaxe beim Hodgkin-Lymphom nie, beim Burkitt-Lymphom immer erforderlich. Dazwischen liegt eine Reihe von Histologien mit unterschiedlich erhöhten Risiken, bei denen über eine Prophylaxe nachgedacht werden sollte. Eindeutig pro Prophylaxe spricht ein Lymphom am Hoden. Knapp ein Drittel dieser Patienten entwickelt eine ZNS-Beteiligung. Auch bei epiduraler Lokalisation oder dem Befall der Mamma (bei stadiummodifiziertem IPI > 2, bilateralem Befall und einer Tumorgroße > 5 cm) sollte eine Prophylaxe durchgeführt werden, nicht dagegen bei mediastinalem und kraniofazialem Befall sowie beim primären kutanen DLBCL „leg type“.

Risikofaktoren

Relevante klinische Marker, die in verschiedenen Studien genannt werden, sind eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH), fortgeschrittenes Krankheitsstadium, Alter über 60 Jahre, extranodale Manifestation (EN) und schlechter Allgemeinzustand (PS). Besonders kritisch ist die Summation von Risikofaktoren; ab dem fünften Risikofaktor steigt die Wahrscheinlichkeit einer ZNS-Beteiligung deutlich an.

Das lässt sich auch bei einem neuen Risikoscore erkennen, der zusätzlich zu LDH, Krankheitsstadium, PS, EN und Alter den Befall von Nieren und Nebennieren berücksichtigt. Der Blick auf den Zweijahresverlauf zeigt, dass Patienten mit bis zu drei Risikofaktoren ein kaum erhöhtes Risiko haben, mit vier bis sechs Risikofaktoren innerhalb von zwei Jahren die Wahrscheinlichkeit bei etwa zehn Prozent liegt.

Hohe Früh- und Spättoxizität

Die medikamentöse und radiologische Therapie primärer und sekundärer Lymphome geht mit einer erheblichen Früh- und Spättoxizität

Risikofaktoren – Fazit für die Praxis

Bei geringem Risiko $\leq 1\%$ ohne oder nur einen Risikofaktor und bei intermediärem Risiko von bis zu 5 % (2 und 3 Risikofaktoren) ist keine spezielle Diagnostik erforderlich, es sei denn es handelt sich um ein testikuläres DLBCL. Bei Hochrisikopatienten mit einem Risiko von mehr als 10 % sollte gezielt nach einem ZNS-Befall geschaut und eine Prophylaxe, eventuell mit systemischem MTX, durchgeführt werden. Noch nicht praxisreif ist das PET-CT zur Abschätzung des Risikos eines ZNS-Rezidivs. Auch hier besteht das Problem: Eine optimale Prophylaxe ist nicht etabliert. Nicht geeignet ist die Gabe von intrathekalem MTX. Eine Langzeitkontrolle ist nur durch eine intensive systemische Chemotherapie (HD-ASCT) möglich, so Priv.-Doz. Dr. **Agnieszka Korfel**, Berlin.

einher, wie Dr. **Jörg Dietrich**, Boston, deutlich machte. Insbesondere die Liste der ZNS-Toxizität ist lang. Neben einer Enzephalopathie, als akute oder chronische Verlaufsform, besteht ein hohes Risiko kognitiver Funktionsstörungen. Aber auch Depression, chronische Müdigkeit, epileptische Anfälle und fokale-neurologische Störungen, wie etwa zerebelläre Ausfälle und Sehstörungen, können als Folge der Therapie vermehrt auftreten. Wie von Illerhaus bereits angesprochen, steigt nach einer HD-MTX die Leukenzephalopathie-Gefahr. Dietrich betonte hier, dass nicht alle Patienten klinisch symptomatisch sind, auch bei positivem Befund in der Kernspintomografie.

Sekundärtumor nach Radiatio: lange Latenz

Wie belastend die Therapie für den einzelnen Patienten tatsächlich ist, ist individuell verschieden. Kinder und ältere Menschen haben das höchste Risiko für Langzeitschäden. Genetische Faktoren bestimmen die individuelle Verträglichkeit dieser toxischen Therapien. „Manche Patienten stecken das gut weg“, so Dietrich. Er wies auf die Entwicklung sekundärer Tumoren nach Strahlentherapie hin, die mit der Strahlenbelastung steigt. Die Latenzzeit liegt bei 12 bis 19 Jahren, allerdings mit einem breiten Range. Noch nach 63 Jahren kann sich infolge einer frühen Strahlentherapie ein sekundärer Tumor entwickeln.

Dr. Beate Fessler, München

Literatur

1. Ferreri AI et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3(5): e217–e227.

Quelle: Symposium „ZNS-Lymphome“ im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) am 30. September 2017, Stuttgart.