

Periphere T-/NK-Zell-Lymphome

Peter Reimer

Zusammenfassung

Die peripheren T-/NK-Zell-Lymphome (PTZL) sind eine heterogene Gruppe seltener reifzelliger lymphatischer Neoplasien. Bis auf die für die anaplastische Lymphomkinase positiven anaplastischen großzelligen Lymphome (ALK+ ALCL) zeigen sie einen aggressiven Verlauf mit einer im Vergleich zu aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) der B-Zell-Reihe deutlich schlechteren Prognose. Es gibt keine etablierte Standardtherapie. In der Erstlinientherapie kommt in Ermangelung randomisierter Studien in Analogie zu aggressiven B-NHL meist eine Anthrazyklin-basierte (CHOP/CHOP-like) Therapie zum Einsatz. Patienten, die gut auf eine Induktionstherapie ansprechen, scheinen von einer konsolidierenden Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) zu profitieren. Im Rezidiv oder bei refraktärer Erkrankung kann, insbesondere nach initial erfolgter autoSZT, mit

der allogenen SZT eine kurative Therapieoption bestehen. Für die extranodalen NK-/T-Zell-Lymphome (ENKTL) besteht in frühen Stadien die Indikation zu einer Involved-Field Bestrahlung in der Regel in Kombination mit einer (Platin-basierten) Polychemotherapie. Bei fortgeschrittenen ENKTL zeigen Asparaginase-haltige Protokolle die besten Therapieergebnisse.

Zur Behandlung refraktärer und rezidivierender ALCL ist mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin die bislang einzige Substanz für PTZL in Deutschland zugelassen. Zahlreiche Substanzen werden gegenwärtig untersucht, die Behandlung der PTZL sollte daher – wann immer möglich – in klinischen Studien erfolgen.

Schlüsselwörter: Periphere T-/NK-Zell-Lymphome, Chemotherapie, Blutstammzelltransplantation, Brentuximab Vedotin, Romidepsin, Belinostat, Pralatrexat

der die Virus-assoziierten PTZL mit deutlich höherer Inzidenz in Ostasien und der Karibik [2, 3]. Anders als die B-Zell-Lymphome, die in indolente (low grade, früher: niedrig-maligne) und aggressive (high-grade, früher: hoch-maligne) Lymphome eingeteilt werden, orientiert sich die Klassifikation der PTZL an der Primärmanifestation der Erkrankung. Demzufolge werden in der WHO-Klassifikation nodale, extranodale, kutane und leukämisch verlaufende PTZL unterschieden (Tab. 1, [4]). Die häufigsten Entitäten sind das periphere T-Zell-Lymphom, un spezifiziert (not otherwise specified; PTZL NOS), das angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom (AITL), das extranodale NK-/T-Zell-Lymphom, nasal Typ (ENKTL) und das anaplastische großzellige T-/NK-Zell-Lymphom (ALCL) mit oder ohne Expression der anaplastischen Lymphomkinase (ALK). Diese Entitäten sind weltweit für etwa 70–80% aller PTZL verantwortlich (Abb. 1, [5]). Im Allgemeinen zeigen die nodalen und extranodalen PTZL einen aggressiven Verlauf. Demgegenüber verhalten sich die seltenen leukämischen sowie die kutanen PTZL in der Regel lange indolent und werden, einer engeren klinischen Definition folgend, von den übrigen PTZL abgegrenzt und in dieser Übersicht nicht näher behandelt.

Ätiologie und Pathogenese

Über die Ätiologie der meisten PTZL ist wenig bekannt. Virusinfektionen scheinen für die Pathogenese einiger

Epidemiologie und Einteilung

Die sehr heterogene Gruppe maligner (Non-Hodgkin-)Lymphome (NHL), die sich von T-Lymphozyten bzw. ihren Vorläufern sowie von natürlichen Killer-Zellen (NK-Zellen) ableiten, werden als T-/NK-Zell-Lymphome bezeichnet. In der aktuellen WHO-Klassifikation werden 18 verschiedene T-/NK-Zell-Lymphome unterschieden. Eine Sonderform stellt das/die unreife

(Vorläufer-)T-Zell-Lymphom/Leukämie dar, eine Entität, die biologisch, klinisch und therapeutisch in die Gruppe der akuten lymphatischen Leukämien zu zählen ist und im Folgenden nicht weiter besprochen wird. Die übrigen reifen sog. peripheren T-/NK-Zell-Lymphome (PTZL) machen weltweit nur etwa 10% aller NHL aus [1]. Dabei bestehen jedoch erhebliche regionale Unterschiede. So finden sich insbeson-

Nodal
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
Peripheres T-Zell-Lymphom, unspezifiziert
Anaplastisches großzelliges T-/NK-Zell-Lymphom ALK-positiv
Anaplastisches großzelliges T-/NK-Zell-Lymphom ALK-negativ
Extranodal
Extranodales NK-/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ
Subkutanes T-Zell-Lymphom vom Pannikulitis-Typ
Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom
Hepato-splenisches γ/δ -T-Zell-Lymphom
Leukämisch
T-Zell-Prolymphozyten-Leukämie
T-Zell-Leukämie großer granulierter Lymphozyten
Chronische lymphoproliferative Erkrankung der NK-Zellen
Aggressive NK-Zell-Leukämie
Adulte(s) T-Zell-Leukämie/Lymphom
Kutan
Mycosis fungoides
Sézary-Syndrom
Primär kutane CD30-positive T-Zell-lymphoproliferative Erkrankungen
Seltene primär kutane periphere T-Zell-Lymphome

Tab. 1: WHO-Klassifikation der reifen T-NK-Zell-Neoplasien [4].

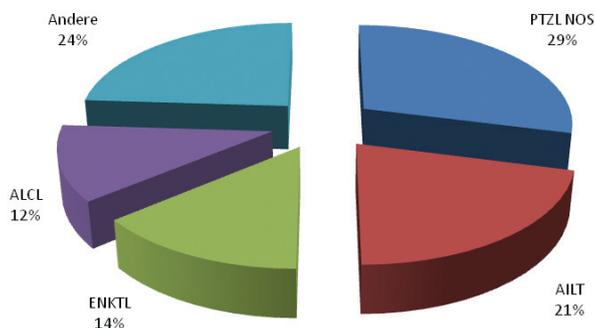


Abb. 1: Häufigkeit der PTZL-Entitäten (modifiziert nach dem „International T-Cell-Lymphoma Project“ 2008, [5]). Abkürzungen: AITL: Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom; ALCL: Anaplastisches großzelliges T-/NK-Zell-Lymphom; ENKTL: Extranodales NK-/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ; PTZL: Peripheres T-/NK-Zell-Lymphom.

Entitäten eine wesentliche Rolle zu spielen. So kann in der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle beim ENKTL eine chronische Infektion der malignen Zellen durch das Epstein-Barr-Virus (EBV) und bei der adulten T-Zell-Leukämie das humane T-Zell-Leukämie-Virus Typ 1 (HTLV1) nachgewiesen werden. Die genaue Pathophysiologie, die zur malignen Entartung führt, ist insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache,

dass angesichts des hohen Durchseuchungsgrades mit EBV die Inzidenz des ENKTL vergleichsweise niedrig ist, bislang weitgehend ungeklärt. Als weitere ätiologische Faktoren werden (Auto-)Immunprozesse diskutiert. So tritt das Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphom nahezu ausschließlich bei Patienten mit einer Zöliakie auf, wobei letztere bei subklinischem Verlauf gelegentlich erst durch die Lymphom-Diagnose erkannt wird. Für das hepato-splenische T-Zell-Lymphom wird eine Häufung nach Organtransplantation beschrieben. Zudem können erworbene genetische Aberrationen bei einigen PTZL nachgewiesen werden. Häufigstes Beispiel ist das ALK-positive ALCL, das meist eine Translokation $t(2;5)$ aufweist. Das entstehende Fusionsprodukt führt zu einer Störung der Apoptose und zu gesteigertem Zellwachstum und ist somit als (mit-)ursächlich für die Entstehung dieses Lymphoms anzusehen.

Klinik und Diagnostik

Typische Symptome von PTZL gibt es nicht. Neben Allgemeinsymptomen wie Schwäche und Müdigkeit findet sich bei einem Teil der Patienten eine sogenannte B-Symptomatik (Fieber $>38^\circ\text{C}$ ohne sonstige Ursache, Gewichtsverlust von mindestens 10% des Körpergewichts in den letzten sechs Monaten und Nachtschweiß mit Wäschewechsel). Lymphknotenschwellun-

gen treten überwiegend bei den primär nodal verlaufenden PTZL auf, insgesamt manifestieren sich die PTZL jedoch häufiger als die B-Zell-Lymphome extranodal. Gelegentlich lassen sich, insbesondere beim AITL, paraneoplastische Epiphänomene (positiver Rheumafaktor, Nachweis von Kälteagglutininen/Kryoglobulinen, polyklonale Gammopathie, Eosinophilie, Hämolyse-Zeichen) nachweisen, die an immunologische bzw. rheumatologische Erkrankungen denken lassen und erhebliche differenzialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten können.

Zur sicheren Diagnosestellung ist die Beurteilung eines histologischen Präparates durch einen in der Lymphom-Diagnostik erfahrenen Pathologen erforderlich. Eine zytologische Untersuchung zum Beispiel nach einer Feinnadelaspiration reicht nicht aus. Anders als bei den meisten B-Zell-Lymphomen finden sich bei den PTZL häufig keine charakteristischen immunphänotypischen Marker. Daher wird neben der morphologischen Beurteilung und molekulargenetischen Untersuchungen der Nachweis eines monoklonal rearrangierten T-Zell-Rezeptorgens mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) zur Diagnosestellung gefordert.

Die Stadieneinteilung der nodalen und extranodalen PTZL erfolgt nach der Ann Arbor-Klassifikation.

Prognose

Die PTZL weisen insgesamt eine schlechte Prognose auf. Die Erkrankung verläuft meist entweder primär refraktär oder die Patienten erleiden ein Rezidiv. In der überwiegenden Zahl der Untersuchungen stellte der T-Zell-Phänotyp einen negativen prognostischen Faktor dar [6]. So liegt das mediane Gesamtüberleben bei etwa 9–42 Monaten [7–9]. Eine Ausnahme ist das ALK-positive ALCL. Bei dieser Entität können mit einer konventionellen Anthrazyklin-basierten (CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder CHOP-ähnlichen Polychemotherapie Langzeitremissionen von über 70% erreicht werden [10, 11]. Mittlerweile wurden mehrere prognostische Indizes für PTZL publiziert. Die

IPI [6]: Alter, LDH, Allgemeinzustand, Stadium, Extranodalbefall				
Anzahl Faktoren	0	1	2	3–5
5-Jahres-OS	64%	56%	34%	22%
PIT [12]: Alter, LDH, Allgemeinzustand, Knochenmarkbefall				
Anzahl Faktoren	0	1	2	3–4
5-Jahres-OS	62%	53%	33%	18%
KPI [13]: LDH, Stadium, B-Symptome, regionaler Lymphknotenbefall				
Anzahl Faktoren	0	1	2	3–4
4-Jahres-OS	81%	67%	34%	6%

Tab. 2: Prognose-Indizes für PTZL. Abkürzungen: IPI: International Prognostic Index; KPI: Korean Prognostic Index; LDH: Laktatdehydrogenase; PIT: Prognoseindex für T-Zell-Lymphome; OS: Overall survival.

wichtigsten sind der bei aggressiven B-NHL etablierte Internationale Prognoseindex (IPI), der auch Gültigkeit bei PTZL besitzt [6]. Zudem haben der Prognoseindex für T-Zell-Lymphome (PIT, [12]) sowie für ENKTL der Korean Prognostic Index Bedeutung ([13], Tab. 2).

Therapie

Primärtherapie

Eine Standardtherapie für PTZL ist nicht etabliert. Randomisierte Studien sind bislang nicht publiziert worden, in erster Linie wegen der Seltenheit der Erkrankungen. In Analogie zu den aggressiven B-NHL wird in der Erstlinienbehandlung meist eine Anthrazyklinbasierte (CHOP oder CHOP-ähnliche) Polychemotherapie bevorzugt. Abgesehen vom ALK-positiven ALCL werden mit dieser konventionellen Chemotherapie allerdings nur bei der Minderheit der Patienten langfristige Remissionen erreicht. Um die unbefriedigenden Ergebnisse in der Behandlung der PTZL zu verbessern, wird in vielen Zentren im Anschluss an eine Induktionstherapie eine Konsolidierung mittels Hochdosischemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation (autoSZT) durchgeführt. Der Wert der autoSZT ist bislang allerdings nicht durch randomisierte Studien eindeutig belegt. Fünf prospektive einarmige Studien haben diesen Therapieansatz untersucht [14–18]. In den beiden größten Serien mit 160 bzw. 83 Patienten lagen die Überlebensraten bei 51% nach fünf Jahren bzw. 48% nach drei Jahren [17, 18]. Die Stu-

dienergebnisse zeigten übereinstimmend, dass Patienten mit Chemotherapie-sensitiver Erkrankung, die eine gute Remission durch die Induktionstherapie erreichten, von dieser Therapieintensivierung profitierten, sodass dieses Vorgehen für diese Patienten einen sinnvollen Therapieansatz darstellt.

Eine Schwierigkeit in der Therapie der PTZL liegt im Risiko eines frühen Krankheitsprogresses, der dann auch Auswirkungen auf die Durchführbarkeit einer autoSZT hat. So lag in den genannten Studien die Transplantationsrate zwischen 41% und 73%. Um die Remissionsrate zu erhöhen, wurden verschiedene Ansätze untersucht. Für eine Intensivierung der Induktionstherapie sprechen Daten einer retrospektiven Subgruppenanalyse der Deutschen Studiengruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL). Dabei fand sich eine Verbesserung des ereignisfreien Überlebens durch die Hinzunahme des Topoisomerase-II-Hemmers Etoposid, was allerdings nur in der Gruppe der ALK-positiven ALCL Signifikanzniveau erreichte [19].

Einen anderen Ansatz verfolgte die Nordic Lymphoma Study Group, die

randomisiert den Einsatz des anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab in Kombination mit einer CHOP-Therapie als Induktionsbehandlung vorgeplanter Hochdosischemotherapie bei jüngeren Patienten untersucht hat. Ergebnisse dieser Studie sind frühestens 2016 zu erwarten. Tab. 3 fasst die Ergebnisse der prospektiven Studien zur primären autoSZT zusammen. Ob die Ergebnisse der Erstlinienbehandlung durch eine allogene SZT (alloSZT) verbessert werden können, wird durch eine multinationale randomisierte Phase-III-Studie untersucht, die den Einsatz einer autoSZT mit dem einer alloSZT vergleicht. Ergebnisse dieser Studie stehen allerdings noch aus.

Abweichend von den übrigen PTZL stellt die (Involved-Field)-Bestrahlung einen wesentlichen Teil der Behandlung in den lokalisierten Ann Arbor-Stadien I und II des ENKTL dar. Eine multimodale Radiochemotherapie zeigte sich in retrospektiven Untersuchungen der alleinigen Chemotherapie oder Bestrahlung überlegen, wobei wegen der Gefahr eines raschen lokalen Krankheitsprogresses die Bestrahlung früh in das multimodale Behandlungskonzept integriert werden sollte [20]. Da ENKTL meist P-Glykoprotein in hoher Konzentration exprimieren, welches eine Multidrug-Resistenz (MDR) vermittelt, sind Anthrazyklinbasierte Chemotherapien (wie z. B. CHOP) nicht wirksam. In den letzten Jahren konnten überzeugende Daten zu Platin-haltigen Poly-

Autor	n	Alter	Konditionierung	DFS/EFS/PFS	OS	Tx-Rate	TRM	Follow-Up (Monate)
Rodriguez [15]	26	44	BEAM	53% (3 Jahre)	73% (3 Jahre)	73%	5%	35
Corradini [16]	62	43	Mitoxantron/Melphalan oder BEAM	30% (12 Jahre)	34% (12 Jahre)	71%	0	76
Mercadal [17]	41	47	BEAM/BEAC	30% (4 Jahre)	39% (4 Jahre)	41%	n. d.	38
Reimer [19]	83	47	HD-Cyclophosphamid/TBI	36% (3 Jahre)	48% (3 Jahre)	66%	4%	33
D'Amore [19]	160	57	BEAM	49% (3 Jahre)	51% (5 Jahre)	71%	4%	61

Tab. 3: Prospektive Studien zur autologen Stammzelltransplantation bei nicht vorbehandelten PTZL. Abkürzungen: BEAC: BCNU, Etoposid, Cytarabin, Cyclophosphamid; BEAM: BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; BCNU: Carmustin; Cy: Cyclophosphamid; DFS: Disease-free survival, EFS: Event-free survival; Hd: High-dose; OS: Overall survival, PFS: Progression-free survival, TBI: Total body irradiation; TRM: Treatment-related mortality; Tx: Transplantation.

chemotherapien publiziert werden. In den fortgeschrittenen Krankheitsstadien kann eine L-Asparaginase-haltige Polychemotherapie (z. B. nach dem SMILE-Protokoll: Dexamethason, Methotrexat, Ifosfamid, L-Asparaginase, Etoposid) mittlerweile als überlegene Systemtherapie angesehen werden [21], auch wenn randomisierte Untersuchungen fehlen. Allerdings sind vergleichbare Ansprechraten und Überlebensdaten durch andere Substanzkombinationen bislang nicht erreicht worden.

Salvagetherapie

Die meisten Patienten mit PTZL erleiden früher oder später einen Krankheitsprogress oder ein Rezidiv ihrer Erkrankung. Ebenso wie in der Primärtherapie ist ein Standardvorgehen in der Zweitlinientherapie bislang nicht etabliert. Eine kürzlich publizierte retrospektive Studie konnte zeigen, dass eine konventionell dosierte Chemotherapie in der Rezidivsituation keinen relevanten Einfluss mehr auf den Erkrankungsverlauf hat und einer rein supportiven Therapie nicht überlegen ist [22]. Eine Ausnahme dürfte das ENKTL darstellen, bei dem wie oben erwähnt auch im Rezidiv mit einer L-Asparaginase-haltigen Polychemotherapie häufig noch gute Ergebnisse erzielt werden können [21].

Sofern in der Erstlinientherapie keine autoSZT als Konsolidierungstherapie durchgeführt wurde, ist die Hochdosischemotherapie mit autoSZT eine mögliche Therapieoption im Rezidiv. Für Patienten mit PTZL wurde in dieser Situation in älteren vergleichenden Untersuchungen ein Ansprechen berichtet, das dem bei aggressiven B-NHL nicht unterlegen scheint. Allerdings unterliegen diese Arbeiten durch ihren retrospektiven Charakter einem Bias. Ein prinzipiell kurativer Ansatz kann mit einer alloSZT verfolgt werden. Die meisten retrospektiven Studien zeigen ein Plateau der Überlebenskurven [23–28]. Dieses ist möglicherweise (mit-) begründet durch einen für diesen Behandlungsansatz nachgewiesenen Graft-versus-Lymphoma-Effekt. Die größten retrospektiven Untersuchun-

gen zur alloSZT wurde vom CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) 2013 und der Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) publiziert. In der amerikanischen Studie wurden 126 Patienten überwiegend mit dosisreduzierter Konditionierung allogenen transplantiert, wobei das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) nach drei Jahren bei 42% bzw. 31% lagen [28]. Die nicht Rezidiv-bedingte Mortalität lag bei 34%. In der französischen Serie mit 77 Patienten fand sich nach überwiegend myeloablativer Konditionierung ein 5-Jahres-OS und -PFS von 57% bzw. 53% bei einer Therapie-assoziierten Mortalität (TRM) von 33% [23]. In beiden Studien konnte im Langzeitverlauf ein Plateau der Überlebenskurven erreicht werden, was für das kurative Potenzial zumindest in einer Subgruppe von Patienten spricht. In der größeren der beiden prospektiven Serien zur allogenen Transplantation bei rezidivierten oder refraktären PTZL konnte mit einem dosisreduzier-

ten Konditionierungsprotokoll nach einer medianen Nachbeobachtung von 28 Monaten bei 71% der Patienten eine komplette Remission erzielt werden [29, 30]. Corradini et al. fanden bei 17 Patienten, von denen acht bereits eine autoSZT erhalten hatten, ein 3-Jahres-OS/-PFS von 81% bzw. 64%. Die TRM lag bei lediglich 6%.

Tab. 4 zeigt die Daten zur alloSZT in der Salvagetherapie der PTZL.

Neue Substanzen

Eine große Anzahl neuer, z. T. zielgerichteter Substanzen ist in den letzten Jahren in der Behandlung der PTZL untersucht worden. Am überzeugendsten sind die Ergebnisse für das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin. Der chimäre anti-CD30-Antikörper Brentuximab ist mit dem Spindelgift Monomethyl-Auristatin E gekoppelt und entfaltet seine Wirkung über die spezifische Bindung an das vor allem auf ALCL unabhängige vom ALK-Status exprimierte CD30-Antigen. In einer prospektiven einarmigen Phase-II-Studie mit 58 vorbehandelten Patien-

Retrospektive Studien (* an Tag 100, ** nach 3 Jahren, *** nach 1 Jahr)								
Autor	n	Alter	Vorherige autoSZT	Anteil RIC	DFS/EFS/PFS	OS	TRM/NRM	Follow-Up (Monate)
Le Gouill [23]	77	36	25%	26%	53% (5 Jahre)	57% (5 Jahre)	21%*	43
Kyriakou [24]	45	48	33%	45%	53% (3 Jahre)	64% (3 Jahre)	18%*	29
Jacobsen [25]	52	46	21%	40%	30% (3 Jahre)	41% (3 Jahre)	27%**	49
Dodero [26]	52	47	52%	100%	40% (5 Jahre)	50% (5 Jahre)	12%	67
Kanakry [27]	44	51	9%	54%	40% (3 Jahre)	43% (3 Jahre)	9%***	47
Smith [28]	126	38	n. d.	36%	37% (3 Jahre)	46% (3 Jahre)	34%**	49
Prospektive Studien								
Autor	n	Alter	Vorherige autoSZT	Anteil RIC	DFS/EFS/PFS	OS	TRM/NRM	Follow-Up (Monate)
Corradini [29]	17	41	47%	100%	64% (3 Jahre)	81% (3 Jahre)	6%	28
Wulf [30]	10	45	20%	100%	60% (7 Monate)	70% (7 Monate)	30%	7

Tab. 4: Studien zur allogenen Stammzelltransplantation bei refraktären/rezidivierten PTZL (retrospektive Studien ab 30 Patienten). Abkürzungen: AutoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; DFS: Disease-free survival; EFS: Event-free survival; N. d.: No data; NRM: Non-relapse mortality; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival; RIC: Reduced intensity conditioning; TRM: Treatment-related mortality.

	Brentuximab Vedotin [31]	Romidepsin [32]	Belinostat [33]	Pralatrexat [34]
N	58	130	120	109
ORR	86%	25%	26%	29%
CR / PR	57%/29%	15%/10%	11%/15%	11%/18%
Medianes OS (Monate)	Nicht erreicht	11,3	7,9	14,5
Median PFS (Monate)	13,3	4,0	1,6	3,5
Bridging zu SZT	28%	n. d.	8%	7%
Toxizitäten Grad 3/4	Neutropenie, Thrombopenie, Neuropathie	Thrombopenie, Neutropenie, Infektionen	Thrombopenie, Anämia, Leukopenie	Thrombopenie, Mukositis, Leukopenie, Anämie
Kommentar	Nur CD30+ ALCL			

Tab. 5: Neue Substanzen bei PTZL (Phase-II-Studien). Abkürzungen: ALCL: Anaplastisches großzelliges T/NK-Zell-Lymphom; CR: Komplette Remission; ORR: Overall response rate; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival; PR: Partielle Remission; SZT: Stammzelltransplantation.

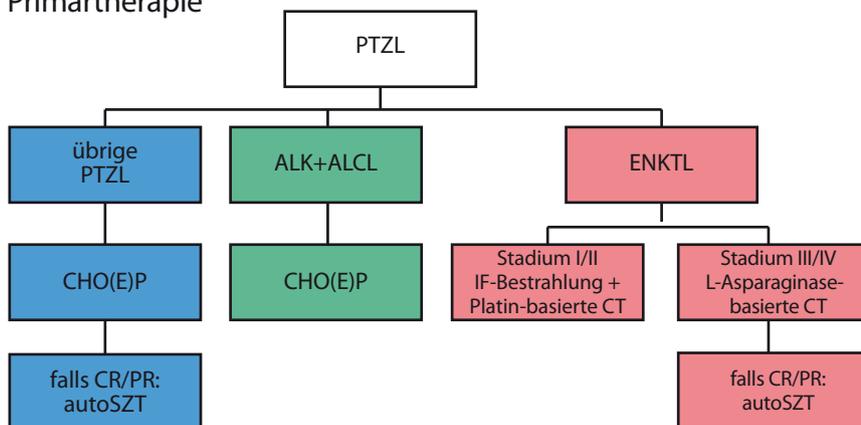
ten mit CD30-positiven ALCL konnte ein Gesamtansprechen von 86% mit einer Komplettremissionsrate von 57% und einem medianen PFS von 13,3 Monaten erzielt werden [31]. Hauptnebenwirkungen sind eine sensorische Polyneuropathie und eine Myelosuppression. Seit 2012 ist Brentuximab Vedotin durch die EMA (European Medicines Agency) zur Behandlung rezidivierender und refraktärer ALCL zugelassen und damit in Deutschland die erste und bislang einzige zugelassene Substanz für PTZL.

Eine weitere Klasse von Medikamenten, die eine Wirksamkeit bei PTZL gezeigt hat, sind die Histondeacetylase-Inhibitoren (HDACi). Mit dem selektiven Klasse-I-HDACi Romidepsin konnte in einer Phase-II-Studie mit 130 Patienten in der Salvage-Therapie eine Gesamtansprechrate von 25% (15% CR) erreicht werden. Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 17 Monaten. Die Nebenwirkungen waren moderat und betrafen in erster Linie Thrombozytopenie, Neutropenie und Infektionen [32]. Mit dem pan-HDACi Belinostat konnten bei 120 Patienten mit refraktären und rezidivierten PTZL ähnliche Ergebnisse erzielt werden (ORR 26%, CR 11%). Auch hier waren die Nebenwirkungen gering und betrafen vor allem die Hämatopoese [33]. Beide Substanzen werden wegen ihres günstigen Nebenwirkungsprofils in aktuell laufenden Studien in Kombination mit einer Chemotherapie untersucht.

Pralatrexat ist ein dem Methotrexat verwandter Folsäure-Antagonist, der wegen seiner stärkeren Aufnahme in die Zelle und der längeren intrazellulären Retention effektiver wirkt. Bei den PTZL konnte in der Salvage-Therapie in einer einarmigen Studie eine Ansprechrate von 29% (CR 11%) bei 109 Patienten erreicht werden. Dabei waren die wesentlichen Nebenwirkungen Mukositis und Myelosuppression [34]. Romidepsin, Belinostat und Pralatrexat sind für die Rezidivtherapie der PTZL bislang nur in den USA zugelassen. Tab. 5 fasst die wichtigsten Studienergebnisse mit den neuen Substanzen zusammen.

Zahlreiche weitere Medikamente (Antikörper, Aurorakinase-Inhibitoren,

Primärtherapie



Salvagetherapie

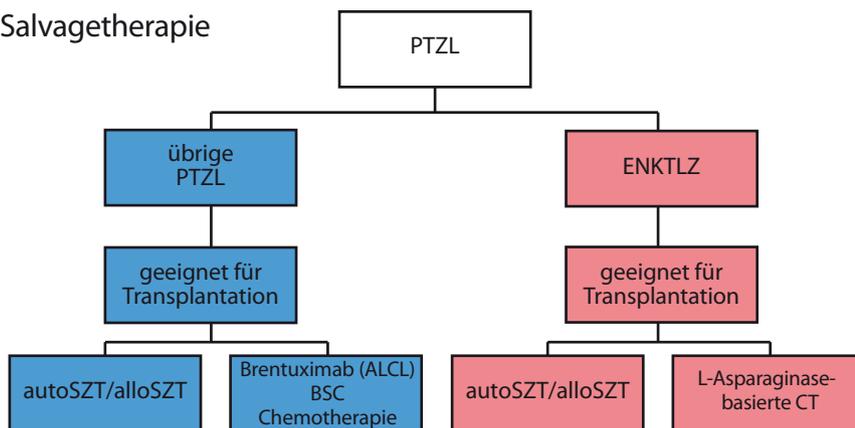


Abb. 2: Möglicher Therapiealgorithmus bei PTZL (ohne extranodales NK/T-Zell-Lymphom) außerhalb klinischer Studien. Abkürzungen: ALCL: Anaplastisches großzelliges T/NK-Zell-Lymphom; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; AlloSZT: Allo gene Stammzelltransplantation; AutoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; BSC: Best Supportive Care; CHO(E)P: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, (Etoposid), Prednison; CR: Komplette Remission; CT: Chemotherapie; ENKTL: Extranodales NK-/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ; IF: Involved Field; PR: Partielle Remission; PTZL: Periphere T-/NK-Zell-Lymphome.

ALK-Inhibitoren etc.) werden gegenwärtig in Studien untersucht.

Einen möglichen Therapiealgorithmus für die Primär- und Salvage-Therapie der PTZL zeigt Abb. 2.

Summary

Peripheral T/NK-cell lymphomas

Peripheral T/NK-cell lymphomas (PTCL) comprise a heterogeneous group of rare mature lymphoid neoplasms. With the exception of anaplastic large cell lymphoma (ALCL) expressing ALK (anaplastic lymphoma kinase) PTCL show an aggressive clinical course and have a worse prognosis compared to aggressive B-cell lymphoma. So far, no standard treatment could be defined due to the lack of randomized controlled studies. Adopted from the treatment of aggressive B-cell lymphoma, CHOP or CHOP-like regimens are most commonly used for first-line therapy in PTCL. Patients responding to induction therapy seem to benefit from consolidation with high-dose therapy and autologous stem cell transplantation (autoSCT). In refractory or relapsing patients allogeneic SCT offers a curative approach, especially when an autoSCT has been performed in first-line. Radiotherapy is essential in patients with early stage extranodal NK/T-cell lymphoma (ENKTL), usually in combination with a platinum-based chemotherapy. In advanced or relapsed ENKTL asparaginase-containing regimens have achieved the best response and survival data. Brentuximab vedotin for relapsing and refractory ALCL is the only drug that is approved for the treatment of PTCL in Germany. However, many other agents are currently under investigation. Given the sparse data, patients with PTCL should be enrolled into clinical trials whenever possible.

Keywords: Peripheral T/NK-cell lymphoma, chemotherapy, stem cell transplantation, brentuximab vedotin, romidepsin, belinostat, pralatrexate

Literatur

1. Anonymous. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood* 1997; 79: 3909-18.
2. Nakamura S et al. Clinicopathologic study of 212 cases of peripheral T-cell lymphoma among the Japanese. *Cancer* 1993; 72: 1762-72.
3. Swerdlow SH et al. Caribbean T-cell lymphoma/leukemia. *Cancer* 1984; 54: 687-96.
4. Catovsky D et al. Chapter 11. In: Swerdlow H, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th Edition. IARC Press, Lyon 2008: 269-319.
5. Vose J, Armitage J, Weisenburger D; International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4124-30.
6. Gisselbrecht C et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 1998; 92: 76-82.
7. Huang HQ et al. Clinical outcomes of 106 patients with peripheral T-cell lymphoma treated by standard CHOP regimen. *Ai Zheng* 2004; 23 (Suppl): 1443-7.
8. Kim K et al. Clinical features of peripheral T-cell lymphomas in 78 patients diagnosed according to the Revised European-American lymphoma (REAL) classification. *Eur J Cancer* 2002; 38: 75-81.
9. López-Guillermo A et al. Peripheral T-cell lymphomas: Initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol* 1998; 9: 849-55.
10. Gascoyne RD D et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999; 93: 3913-21.
11. Falini B et al. ALK+ lymphoma: Clinicopathological findings and outcome. *Blood* 1999; 93: 2697-706.
12. Gallamini A et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): A new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004; 103: 2474-9.
13. Lee J et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: A prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 612-8.
14. Corradini P et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006; 20: 1533-8.
15. Rodríguez J et al. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: A prospective study from The Gel-Tamo Study Group. *Eur J Haematol* 2007; 79: 32-8.
16. Mercadal S et al. Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 958-63.
17. Reimer P et al. Autologous stem cell transplantation (autoSCT) as first-line therapy in peripheral T cell lymphomas (PTCL). Results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 106-13.
18. D'Amore F et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3093-9.
19. Schmitz N et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: An analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010; 116: 3418-25.
20. Kwong YL, Anderson BO, Advani R et al; Asian Oncology Summit. Management of T-cell and natural-killer-cell neoplasms in Asia: Consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1093-101.
21. Yamaguchi M et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: The NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4410-6.
22. Mak V et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: Spectrum of disease and rare long-term survivors. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1970-6.
23. Le Gouill S et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphoma in adults: A study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2264-71.
24. Kyriakou C et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: A retrospective study from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3951-8.
25. Jacobsen ED et al. A large single-center experience with allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Ann Oncol* 2011; 22: 1608-13.
26. Doderio A et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: Long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *Leukemia* 2012; 26: 520-6.
27. Kanakry JA et al. Outcomes of related donor HLA-identical or HLA-haploidentical allogeneic blood or marrow transplantation for peripheral T cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 602-6.
28. Smith SM et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3100-9.
29. Corradini P et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation for hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2172-6.
30. Wulf GG et al. Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation after salvage therapy integrating alemtuzumab for patients with relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 271-3.
31. Pro B et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: Results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2190-6.
32. Coiffier B et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol* 2012; 30: 631-6.
33. O'Connor OA et al. Belinostat, a novel pan-histone deacetylase inhibitor (HDACi), in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (R/R PTCL): Results from the BELIEF trial. *J Clin Oncol* 2013; 31 (15S): 519s (ASCO 2013, Abstract #8507).
34. O'Connor OA et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: Results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1182-9.



Prof. Dr. med. Peter Reimer
Klinik für Hämatologie, Internistische
Onkologie und Stammzelltransplantation
Evangelisches Krankenhaus
Essen-Werden gGmbH
Pattbergstr. 1-3, 45239 Essen
Tel.: 0201/4089-2230
Fax: 0201/4089-2297
p.reimer@kliniken-essen-sued.de