

Periphere T-Zell Lymphome

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung/Einführung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformationen	2
2.2 Epidemiologie	2
2.3 Pathogenese und Änderung der WHO Klassifikation 2017 gegenüber 2008	3
2.4 Risikofaktoren	3
3 Vorbeugung und Früherkennung	3
4 Klinisches Bild	4
4.1 Symptome	4
5 Diagnose	4
5.2 Diagnostik.....	4
5.2.1 Erstdiagnose	4
5.3 Klassifikation.....	6
6 Therapie	7
6.1 Therapiestruktur	7
6.1.1 Primärtherapie.....	8
6.1.1.1 PTCL (AITL, PTCL, NOS, ALCL, ALK-)	8
6.1.1.2 Extranodale NK/T-Zell Lymphome vom nasalen Typ.....	10
6.1.1.3 Anaplastisches großzelliges Lymphom ALK-positiv (ALCL, ALK+)	10
6.1.2 Rezidivtherapie	11
6.3 Besondere Situationen.....	12
6.3.1 Enteropathie-assoziiertes T-Zell Lymphom (EATL)	12
6.3.2 Brustimplantat-assoziiertes ALCL	12
6.3.3 Lymphom-assoziierte Hämophagozytische Lymphohistiozytose.....	12
7 Rehabilitation	12
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	12
9 Literatur	13
11 Therapieprotokolle	17
13 Zulassungsstatus	17
14 Links	17
15 Anschriften der Experten	17
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	18

Periphere T-Zell Lymphome

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [COVID-19-Leitlinie, im Kapitel 6.2.57](#)

ICD-10: C84.-

Stand: September 2019

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Georg Hopfinger, Marco Herling, Fatime Krasniqi, Peter Reimer, Norbert Schmitz, Gerald Wulf

1 Zusammenfassung/Einführung

Periphere T-Zell Lymphome (PTCL) sind klinisch meist aggressiv verlaufende Lymphome mit dem Phänotyp reifer post-thymischer T- und NK-Zellen und primär nodalen oder extranodalen Manifestationen. PTCL machen in Europa ca. 10% aller neu diagnostizierten Non-Hodgkin Lymphome aus. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Der Anspruch systemischer Primärtherapie ist kurativ, wobei generell in ca. 30% der Fälle ein primär refraktärer Verlauf zu beobachten ist. Das Ansprechen auf eine Folgetherapie ist meist schlecht, weswegen eine Behandlung in Studien zu empfehlen ist.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation 2017, 4. revidierte Auflage, werden die reifzelligen PTCL von unreifen T-Zell Neoplasien (lymphoblastisches T-NHL, T-ALL) sowie den primär kutanen Formen (Mycosis fungoides u.a.) abgegrenzt [1]. Für die primär leukämisch verlaufende T-PLL liegt eine eigene Onkopedia-Leitlinie vor, siehe [Onkopedia T-Zell Prolymphozytenleukämie](#) [2]. Innerhalb der PTCL können histologische Entitäten mit nach Lebensalter und Geographie wechselnder Inzidenz unterschieden werden, wobei in Europa das PTCL ohne weitere Spezifizierung (PTCL, NOS), das angioimmunoblastische T-Zell Lymphom (AITL), sowie die großzelligen anaplastischen Lymphome (ALCL, ALK+ und ALK-) die häufigsten Erscheinungsformen darstellen [3]. Die PTCL entsprechend der WHO Klassifikation 2017, sind in [Tabelle 1](#) dargestellt. Änderungen gegenüber der Version 2008 wurden mit * gekennzeichnet.

2.2 Epidemiologie

PTCL machen weltweit <10% aller neu diagnostizierten NHL aus und stellen in Europa und Nordamerika mit Inzidenzen von insgesamt <1 in 100.000 Menschen pro Jahr sehr seltene Lymphome dar. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (1,7:1), die Erkrankungswahrscheinlichkeit nimmt, mit Ausnahme des ALCL, ALK+, mit steigendem Lebensalter zu. Die Inzidenz der extranodalen NK/T-Zell Lymphome vom nasalen Typ ist im asiatischen Raum am höchsten [1].

2.3 Pathogenese und Änderung der WHO Klassifikation 2017 gegenüber 2008

Das ALCL, ALK+ ist durch die reziproke Translokation des Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gens auf Chromosom 2p23 mit dem Fusionspartner Nucleophosmin (NPM) auf Chromosom 5q35 durch das Fusionsgen NPM-ALK charakterisiert (entsprechend der Translokation t(2;5) (p23;q35). Außerdem kann im ALCL, ALK+ eine Überexpression von BCL6, PTPN12, SERPINA1 und CEBPB gefunden werden [1, 4]. Neu in der WHO Klassifikation 2017 ist, dass das ALCL, ALK nunmehr als distinkte Entität anerkannt wird. Eine Subgruppe mit DUSP22/ IRF4-Rearrangement auf Chromosom 6p25 scheint mit einer besseren Prognose assoziiert zu sein, wohingegen ein Rearrangement von TP63 mit einer schlechteren Prognose assoziiert scheint [5]. Für das PTCL, NOS können mittels Genexpressionsprofilstudien zwei molekulare Gruppen unterschieden werden (Überexpression der Transkriptionsfaktoren GATA3 und TBX21, wobei letztere eine Subgruppe enthalten, welche zytotoxische Gene exprimieren) [6]. Relevant ist, dass Patienten mit GATA3 Expression eine schlechtere Prognose haben. Das PTCL, NOS mit einem T-follikulären Helfer Typ (TFH)-Phänotyp wurde als eigene provisorische Entität aufgenommen.

Bei Enteropathie-assoziierten T-Zell Lymphomen (EATL) wird der Begriff EATL in der aktuellen Klassifikation nur noch für die früher als EATL, Typ I beschriebene Form verwendet. Nur diese Form ist mit dem Vorliegen einer Zöliakie assoziiert. Die früher als EATL, Typ II beschriebene Form wird nunmehr als monomorphes epitheliotropes intestinales T-Zell Lymphom (MEITL) klassifiziert [1].

Beim AITL werden neben „loss-of function“ Mutationen wie TP53, ETV6 oder CCND3 auch Mutationen von TET2, RHOA, IDH2, DNMT3A gefunden. Bei PTCL mit T-Helfer Typ werden ebenfalls TET2, RHOA, DNMT3A und IDH2 Gen-Veränderungen gefunden, was auf eine mögliche Verwandtschaft dieser Entitäten hindeutet [7, 8]. Weiters wurde das Brustimplantat-assoziierte anaplastische großzellige Lymphom als neue, provisorische Entität in die aktuelle Klassifikation aufgenommen.

Insgesamt haben molekulare Faktoren zunehmende Bedeutung für eine genauere Diagnosestellung. Einzelne dieser Faktoren scheinen auch eine prognostische Bedeutung zu haben. Allerdings müssen diese Daten noch in prospektiven Studien auf ihre Validität geprüft werden.

2.4 Risikofaktoren

Eine längerfristige Immunsuppression ist mit einer erhöhten Inzidenz von Non-Hodgkin Lymphomen, einschließlich PTCL, assoziiert. Ein Beispiel ist das hepatosplenische T-Zell Lymphom (HSTL), bei dessen Auftreten in ca. 20% der Fälle eine vorbestehende Immunsuppression gefunden wird. Für das Auftreten eines EATL stellt eine vorbestehende Zöliakie einen Risikofaktor dar. Spezifische genetische Polymorphismen als Risikofaktoren für PTCL wurden in genomweiten Assoziationsstudien bisher nicht beschrieben. Patienten mit adulter T-Zell-Leukämie/Lymphom (ATLL) sind typischerweise seropositiv für HTLV-I, weswegen die Prävention der vertikalen Übertragung von HTLV-I die Inzidenz dieser Entität senken könnte [9]. Im Gegensatz dazu ist der pathogenetische Mechanismus einer Assoziation von EBV-Infektion bzw. Reaktivierung und dem Auftreten verschiedener Lymphome, wie z.B. den NK/T-Zell Lymphomen unklar [10].

3 Vorbeugung und Früherkennung

Spezifische Empfehlungen zur Vorbeugung oder Früherkennung können aus den epidemiologischen Daten nicht abgeleitet werden.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Wie bei den aggressiven B-Zell Lymphomen treten als Initialmanifestationen zumeist progrediente schmerzlose Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen auf. Die extranodalen Manifestationen finden sich bei den EATL insbesondere im Gastrointestinaltrakt, bei extranodalen NK/T-Zell Lymphomen vom nasalen Typ im HNO-Bereich, sowie bei den Panniculitis-like T-Zell Lymphomen als subkutane Indurationen der Haut. Eine B-Symptomatik ist typisch. Eine Infektneigung, z.T. mit opportunistischen Erregern, findet sich gehäuft [11]. Bei Patienten mit AITL können eine polyklonale Hypergammaglobulinämie oder eine Coombs-positive hämolytische Anämie vorliegen, die als dysregulierte humorale Immunreaktion interpretiert werden [12].

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose

Aufgrund ihres seltenen Auftretens und der ausgeprägten histologischen Heterogenität ist eine eingehende immunhistopathologische Diagnostik mit referenzpathologischer Beurteilung für die Diagnosestellung und Therapiesteuerung unumgänglich, da in bis zu 30% die ursprüngliche Histologie nicht bestätigt werden kann [13]. Ein Klonalitätsnachweis der pathologischen T-Zellen im Sinne eines Rearrangements der T-Zell Rezeptorgene (TCR) kann hilfreich sein. Daneben wurden immunologische und molekulare Marker zur Sicherung der Diagnose und Festlegung der Entität etabliert [14].

Bei V.a. Vorliegen eines ALCL ist der Nachweis der Expression von CD30 sowie das Vorliegen der Translokation t(2;5) mit Detektion des NPM-ALK Fusionsgens essentiell. Weiters können in einigen ALCL, ALK- Fällen auch andere Fusionspartner, wie z.B. TMP3, TFG, CLTCL oder TRAF gefunden werden.

Bei pädiatrischen Patienten konnte gezeigt werden, dass neben der Suche nach NPM-ALK Transkripten im Blut oder Knochenmark (mittels RT-PCR) die Bestimmung von ALK-Antikörpertitern im Plasma prognostischen Wert besitzt [15].

Die Ausbreitungsdiagnostik und Stadieneinteilung der T-Zell Lymphome erfolgt analog zu den aggressiven B-Zell Lymphomen. Eine Knochenmarkdiagnostik (Aspiration und Biopsie) inkl. nachfolgender Durchflusszytometrie und Histochemie zur Immunphänotypisierung ist obligat. An bildgebender Diagnostik sind eine CT von Hals, Thorax und Abdomen erforderlich. Eine CT oder MRT-Untersuchung des Schädels oder eine Lumbalpunktion werden nur bei klinischem Verdacht empfohlen. Das PET/CT besitzt bei extranodalen nicht-kutanen Manifestationen, insbesondere im GI-Trakt, eine der CT überlegene Sensitivität. So können beim Staging von PTCL mittels FDG-PET häufig zusätzliche Manifestationen gefunden werden, eine Änderung der Therapie wird jedoch selten daraus abgeleitet. [16]. Eine PET-Untersuchung ist im Leistungskatalog der GKV in Deutschland nicht abgebildet, weswegen ein routinemäßiger Einsatz nicht empfohlen wird

Für eine Risikostratifizierung und Abschätzung der Prognose sind gegenwärtig mehrere Risiko-Scores in Verwendung. Der „International Prognostic Index“ (IPI), beschreibt Alter über 60 Jahre, erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH), Performance-Status (PS) 3-4, Stadium >III und mehr als ein extranodaler Befall als ungünstige Faktoren. Der „Prognostic Index for T-Cell

Lymphoma“ (PIT) erfasst Alter, PS, LDH und Knochenmarkbefall (KM). Der Score des „International peripheral T-cell Lymphoma Project“ (IPTCLP) beschreibt Alter, PS und erniedrigte Thrombozytenzahl als relevant und der modifizierte Prognoseindex für T-Zell Lymphome (mPIT) beinhaltet Alter, PS, LDH und den Ki-67-basierten Proliferationsindex [17].

5.3 Klassifikation

Tabelle 1: WHO-Klassifikation 2017, 4. revidierte Auflage [1]

T-Zell Prolymphozyten Leukämie
T-Zell Leukämie der groß-granulierten Lymphozyten
<i>Chronische lymphoproliferative Störung von NK-Zellen</i>
Aggressive NK-Zell Leukämie
Systemisches EBV+ T-Zell Lymphom im Kindesalter *
Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative Störung *
Adulte(s) T-Zell Leukämie / Lymphom
Extranodales NK- / T-Zell Lymphom, nasaler Typ
Enteropathie-assoziiertes T-Zell Lymphom
Monomorphes epitheliotropes intestinales T-Zell Lymphom *
<i>Indolente T-Zell lymphoproliferative Störung des GI-Trakts *</i>
Hepatosplenisches T-Zell Lymphom
Subkutanes Panniculitis-like T-Zell Lymphom
Mycosis fungoides
Sézary-Syndrom
Primäre kutane CD30+ T-Zell lymphoproliferative Störungen
<ul style="list-style-type: none"> • Lymphomatoide Papulose • Primäres kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom
Primäres kutanes $\gamma\delta$ -T-Zell Lymphom
<i>Primäres kutanes CD8+ aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell Lymphom</i>
<i>Primäres kutanes akrales CD8+ T-Zell Lymphom *</i>
<i>Primäres kutanes CD4+ kleine / mittelgroßzellige lymphoproliferative Störung der T-Zellen *</i>
Peripheres T-Zell Lymphom, NOS

Angioimmunoblastisches T-Zell Lymphom
<i>Follikuläres T-Zell Lymphom *</i>
<i>Nodales peripheres T-Zell Lymphom mit TFH-Phänotyp *</i>
Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK+
Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK- *
<i>Brustimplantat-assoziiertes anaplastisches großzelliges Lymphom *</i>

Legende:

*Änderung gegenüber WHO 2008, Kursiv: provisorische Entität

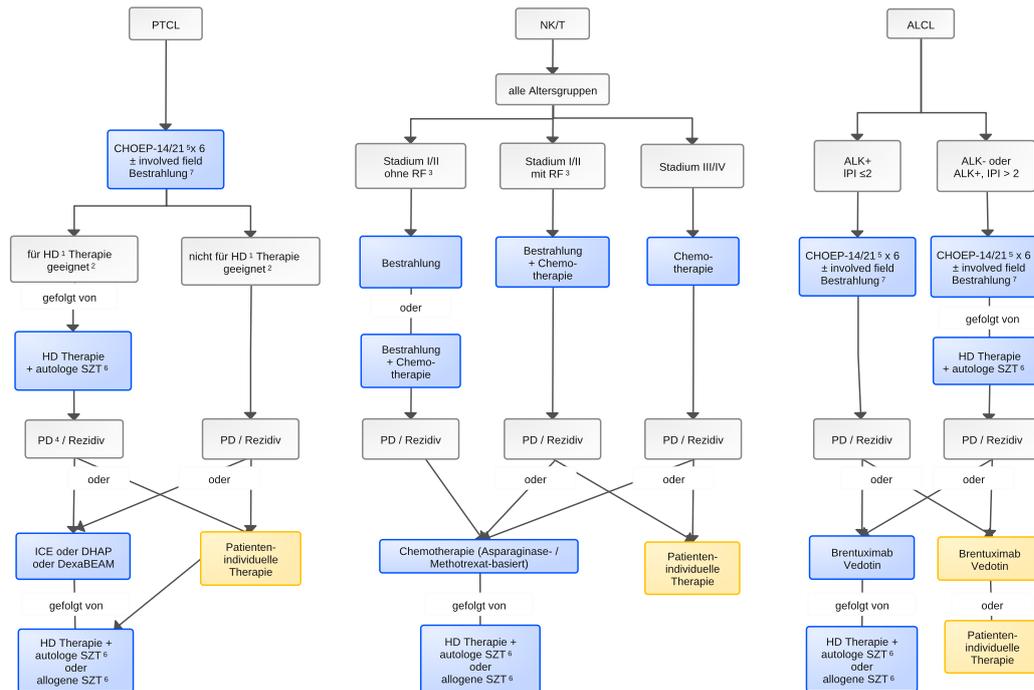
6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Die PTCL sind ohne Behandlung rasch progredient, indolente Verlaufsformen des AITL stellen Ausnahmen dar [18]. Mittels systemischer Chemotherapie sind PTCL bei einem Teil der Patienten heilbar. Für Patienten, bei denen aufgrund eingeschränkter Verträglichkeit eine voll-dosierte Systemtherapie nicht durchgeführt werden kann, können individuell angepasste Therapien in palliativer Intention sinnvoll sein. Ein Therapiealgorithmus für die relevantesten Entitäten, stratifiziert nach Histologie, Therapieverträglichkeit, sowie Erkrankungssituation (Erstlinientherapie, Zweitlinientherapie) ist in [Abbildung 1](#) zusammengefasst.

Die Therapie der extranodalen NK/T-Zell Lymphome (siehe Kapitel [6.1.1.2](#)) oder der ATLL unterscheidet sich grundsätzlich von der Therapie des PTCL, NOS, des ALCL und des AITL (siehe Kapitel [6.1.1.1](#) und Kapitel [6.1.1.3](#)). Andere T-Zell Lymphome wie das HSTL bedürfen auf Grund ihres ungünstigen Verlaufs besonders intensiver Therapie, wobei hier Induktionsregime wie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid), IVAC (Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin) [19] oder ESHAP (Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin und Cisplatin) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer (ASCT) oder allogener Stammzelltransplantation (alloSCT) [20] besonders wirksam erscheinen. Wegen der bislang sehr spärlichen Datenlage und der unbefriedigenden Behandlungsergebnisse ist eine Therapie von Patienten mit PTCL innerhalb von Studien zu empfehlen.

Abbildung 1: Therapiealgorithmus



Legende:

— kurative Therapie; — palliative Therapie;

¹ HD (Hochdosistherapie): bei primärer Chemosensitivität (CR1 oder PR1) autologe Stammzelltransplantation (SZT) als Option;

² Therapie-Eignung entsprechend lokaler Richtlinien;

³ NK/T Risiko Score [32] Low risk: Ann Arbor I, keine Tumorinvasion ≤60 Jahre, keine erhöhte LDH, ECOG PS: 0-1;

⁴ bei PD oder primär refraktärer Erkrankung wird bei Patienten, die für eine Hochdosistherapie geeignet erscheinen, eine intensive Chemotherapie empfohlen. Bei Patienten, die für keine Hochdosistherapie geeignet erscheinen, soll eine individuelle Therapie erwogen werden, da dazu keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung existieren.

⁵ Für Patienten die für eine HD als geeignet eingestuft wurden, wird als primäre Therapie CHOEP (CHOP+Etoposid)14 oder CHOEP21 empfohlen. Für Patienten, die für eine HD als nicht geeignet eingestuft wurden, wird eine primäre Therapie mit CHOP14 oder CHOP21 empfohlen, in individuellen Fällen kann auch CHOEP14 oder CHOEP21 erwogen werden.

⁶ als HD Therapie in erster Remission (CR1 oder PR1) wird eine HD mit autologer SZT empfohlen, für eine allogene SZT gibt es in dieser Situation derzeit keine unterstützenden Daten. Eine HD in CR2 oder PR2 kann mit autologer oder allogener SZT durchgeführt werden.

⁷ involved field Bestrahlung: Einsatz nach individueller Entscheidung. Hinsichtlich der generellen Rolle und bzgl. des Zeitpunktes im Kontext einer autologen Transplantation gibt es keine gesicherten Evidenzen. Im Falle einer autologen Transplantation ist die Bestrahlung vor oder nach der Transplantation möglich (siehe auch Kapitel 6.1.1.1).

6.1.1 Primärtherapie

6.1.1.1 PTCL (AITL, PTCL, NOS, ALCL, ALK-)

Für die häufigsten Entitäten wie PTCL, NOS und AITL liegen zahlreiche Daten zur Behandlung mit CHOP-basierten Schemata vor. Rezent wurde eine randomisierte Studie vorzeitig abgebrochen, da sich kein Vorteil für eine Platin-basierte Chemotherapie (GEM-P: Gemcitabin, Cisplatin, Prednisolon) gegenüber CHOP in der Ersttherapie bei PTCL zeigte [21].

Insgesamt sind Stadien- bzw. IPI-abhängig 5-Jahres Gesamtüberlebensraten (OS) von 30-50% zu erwarten, etwa 30% der Patienten haben einen primär refraktären Verlauf [22]. Basierend auf Phase II Studien und retrospektiven Analysen wird in einigen Zentren CHOP um Etoposid ergänzt (CHOEP) in der Primärtherapie eingesetzt [22, 23]. Für Patienten, die auf die Primärtherapie gut ansprechen (CR bzw. gute PR), wird eine konsolidierende Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) empfohlen, da in mehreren Phase II Studien ein

Gesamtüberleben nach 5 Jahren von ca. 50% gezeigt werden konnte. In einer prospektiven Studie wurden 83 Patienten zunächst mit 6 Zyklen CHOP behandelt, 71% der Patienten sprachen an (CR oder PR), 66% der Patienten konnten der geplanten ASCT zugeführt werden. Nach Mobilisierung entweder mit DEXA-BEAM (Dexamethason, BCNU, Etoposid, Cytarabin und Melphalan) oder ESHAP und Konditionierung mit hochdosiertem Cyclophosphamid und Ganzkörperbestrahlung wurde ein 3-Jahres DFS von 53% und 3-Jahres OS von 48% beobachtet [24]. In einer weiteren prospektiven Studie wurden 166 Patienten mit 6 Zyklen CHOEP-14 behandelt, wobei Patienten über 60 Jahre CHOP ohne Etoposid erhielten. Die ORR für die ganze Kohorte lag bei 82%. Eine Subgruppenanalyse zeigte interessanterweise besonders bei Patienten mit ALK-negativem ALCL ein besseres 5-Jahres OS von 70% bzw. ein PFS von 61% verglichen mit AITL (OS 52%, PFS 49%) und PTCL, NOS (OS 47%, PFS 38%) [25]. Allerdings fehlen Daten aus randomisierten Studien, welche die autologe Transplantation (ASCT) gegen Beobachtung oder andere Therapiemodalitäten untersuchen. Einschränkend ist zu erwähnen, dass auch in allen Transplantationsstudien 20-30% der Patienten wegen eines primär refraktären Verlaufes einer solchen Therapie nicht zugeführt werden konnten.

Um die Wirksamkeit der Erstlinientherapie zu verbessern, wurden außerdem Kombinationen von klassischer Chemotherapie wie CHOP oder DA-EPOCH mit einer weiteren Substanz verwendet. So wurde z.B. der anti-CD52 Antikörper Alemtuzumab in Kombination mit CHOP untersucht. In zwei randomisierten internationalen Phase III Studien (ACT1 und ACT2) konnte allerdings kein Vorteil für diese Kombination gefunden werden. Bei älteren Patienten (ACT-2 Studie) konnte zwar die Remissionsrate verbessert werden, allerdings schlug sich diese aufgrund erhöhter Toxizität nicht in einem verbesserten Gesamtüberleben nieder [26]. Auch bei jüngeren Patienten (ACT1), die nach Alemtuzumab-CHOP eine ASCT erhielten, konnte lediglich bei einer kleinen Subgruppe mit einer distinkten Genexpressionssignatur ein Vorteil im Ansprechen erzielt werden, ein Vorteil für ein besseres Gesamtüberleben blieb aus [27].

In einer weiteren Studie wurde CHOP mit dem Histon-Deacetylase Inhibitor (HDACi) Romidepsin (Ro) eingesetzt, wobei Ro in einer Dosierung von 12 mg/m² für den Phase II Teil gewählt wurde; 89% der Patienten hatten eine Neutropenie Grad ≥ 3 und 78% eine Thrombozytopenie Grad ≥ 3 [28]. Bei einem medianen Follow-up von 30,1 Monaten betrug das geschätzte mittlere progressionsfreie Überleben 21,3 Monate. In einer randomisierten Phase III-Studie wird gegenwärtig die Wirksamkeit von CHOP bzw. Ro-CHOP als Erstlinientherapie geprüft. Die Kombination von CHOP mit dem Anti-Folat Pralatrexat zeigte in einer kleinen Studie bei 33 Patienten eine CR-Rate von 52% und im historischen Vergleich keine Verbesserung zu CHOP alleine [29].

In einer größeren randomisierten Studie (ECHELON-2) wurden 452 Patienten mit CD30-positivem PTCL zwischen Brentuximab (BV) plus CHP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednisolon) und einer CHOP-Therapie randomisiert. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil in der CR Rate für die BV-CHP Therapie (68%) gegenüber CHOP (56%). Ebenso wurde das progressionsfreie Überleben mit 48,8 Monaten im BV-CHP-Arm gegenüber 20,8 Monaten im CHOP-Arm verbessert. Einschränkend bleibt festzuhalten, dass 70% der in die Studie eingeschossenen Patienten eine ALCL-Histologie (ALK+/-) hatte und die Fallzahlen für PTCL, NOS und AITL klein waren. Es bleibt also abzuwarten, ob auch diese Entitäten von BV profitieren [30].

Zur Beurteilung des Effektes der Transplantation wurde die AATT-Studie initiiert, die den Stellenwert einer konsolidierenden ASCT versus einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSCT) in CR1 in einer randomisierten Studie prüfte. Es zeigte sich kein Vorteil für eine alloSCT in CR1, sodass die allogene Transplantation primär refraktären und rezidivierenden Patienten vorbehalten bleiben sollte [31].

Trotz Effektivität der Strahlentherapie im palliativen Setting liegen bezüglich einer konsolidierenden Strahlentherapie im Rahmen der Primärbehandlung von PTCL bisher nur Daten aus retrospektiven Analysen bzw. Phase II Studien vor [23]. Zur Vermeidung von Lokalrezidiven

kann die konsolidierende Strahlentherapie in der Therapie der PTCL in frühen Stadien (z.B. bei initialem Bulk oder Vorliegen eines Extranodalbefalls) erwogen werden.

Es ist jedoch hervorzuheben, dass die Rolle der Strahlentherapie aufgrund fehlender Evidenzen aus kontrollierten Studien nicht definiert ist. Der Einsatz der Strahlentherapie bleibt deshalb eine auf den individuellen Fall angepasste Entscheidung. Insbesondere gibt es auch im Kontext einer autologen Transplantation keine Evidenzen hinsichtlich Stellenwert und Zeitpunkt einer zusätzlichen Strahlentherapie. Da die autologe Transplantation zu einer weiteren Reduktion von Restlymphom beitragen kann, könnte die Wahl des Bestrahlungszeitpunktes nach der autologen Transplantation - ggf. PET-gesteuert nur der positiven Patienten - eine Strategie darstellen, die den Anteil der bestrahlten Patienten reduziert. Daten, die einen Vergleich von Resultaten der beiden Zeitpunkte - vor oder nach der autologen Transplantation - zulassen würden, sind jedoch bei den PTCL nicht verfügbar.

6.1.1.2 Extranodale NK/T-Zell Lymphome vom nasalen Typ

Erfahrungen in der Therapie von extranodalen NK/T-Zell Lymphomen vom nasalen Typ liegen besonders aus asiatischen Registeranalysen und Studien vor. In den lokal begrenzten Stadien I und II ist die Bestrahlung das zentrale Modul der Therapie mit kurativem Anspruch. Im Stadium I ohne Risikofaktoren scheint die alleinige Strahlentherapie ausreichend zu sein [32] während im Stadium I mit Risikofaktoren (Alter >60 Jahre, regionale LK, lokale Tumorinfiltration, erhöhte LDH, hohe Proliferationsrate, EBV-DNA $\geq 6,1 \times 10^7$ Kopien/ml) und im Stadium II durch eine Kombination der Bestrahlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie Gesamtüberlebensraten von 78% - 86% erreicht werden können [33]. Für eine Kombination der Bestrahlung mit einer Chemotherapie stehen entsprechende Therapieprotokolle (um ein Drittel reduziertes DeVIC: Dexamethason, Etoposid, Ifosfamid und Carboplatin) zur Verfügung [34]. In den fortgeschrittenen Stadien der extranodalen NK/T-Zell Lymphome vom nasalen Typ sind die Ergebnisse der Systemtherapie durch CHOP mit 5-Jahres Überlebensraten um 20% unbefriedigend, so dass Anthrazyklin-haltige Schemata wegen „multidrug Resistenz“ nicht zur Anwendung kommen. Als effektiv haben sich Asparaginase-basierte Protokolle wie SMILE gezeigt. (Asparaginase, Methotrexat, Ifosfamid, Dexamethason, Etoposid). Weiterhin können die Ergebnisse durch den Einsatz einer konsolidierenden ASCT oder alloSCT deutlich verbessert werden [35].

6.1.1.3 Anaplastisches großzelliges Lymphom ALK-positiv (ALCL, ALK+)

Das Vorliegen des ALK-Fusionsproteins (ALK-positiv, ALK+) besitzt beim ALCL eine hohe prognostische Bedeutung, da die 5-jährige Überlebensrate des ALCL, ALK+ deutlich über denen der ALK-negativen (ALK-) Subtypen liegt (70% vs. 49%). Für Patienten mit ALCL, ALK+ wurden mit 6 Kursen CHOEP in Studien der DSHNHL bzw. mit ACVBP-basierten Protokollen (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison) in Studien der GELA für jüngere Patienten Gesamtüberlebensraten nach 5 Jahren von 90% erreicht [22]. Allerdings zeigten Daten einer retrospektiven Analyse [36], dass ein hoher International-Prognostic-Score (IPI) auch bei ALCL, ALK+ mit einem ungünstigen Verlauf assoziiert ist. In einer weiteren Analyse waren ein erhöhtes Beta2-Mikroglobulin und ein Alter >45 Jahre mit einer schlechten Prognose assoziiert, wohingegen der ALK-Status keinen Einfluss hatte [37]. Aus diesem Grunde sollte bei Patienten mit ALCL, ALK+ mit IPI >2 auch eine konsolidierende ASCT in der Erstlinie erwogen werden. Da ALCL mit einem Anteil von 15% aller pädiatrischen Lymphome auch bei Kindern und jungen Erwachsenen auftreten, wurden in der pädiatrischen Onkologie umfangreiche Erfahrungen zur Risiko-adaptierten Therapie des ALCL gesammelt, sodass bei entsprechend jungen Patienten das Vorgehen im Rahmen von AYA-(adolescent and young adult) Konzepten interdisziplinär festgelegt werden sollte.

Die Stellung der Strahlentherapie ist im Behandlungskonzept der ALCL, ALK+ unzureichend definiert. Die Indikation ist wie bei anderen PTCL dem Einzelfall anzupassen (siehe auch Kapitel 6.1.1.1 und [Abbildung 1](#)).

6.1.2 Rezidivtherapie

Im Rezidiv stehen für Patienten, die einer intensivierten Chemotherapie zugeführt werden können, Platin-haltige zytostatische Kombinationen wie ICE und DHAP oder Gemcitabin-haltige Kombinationen analog zu dem Vorgehen bei den DLBCL zur Verfügung [[38](#)].

Für drei Substanzen besteht eine FDA-Zulassung für rezidierte/refraktäre (r/r) PTCL: der Thymidilatsynthese Inhibitor Pralatrexat, der pan-HDACi Romidepsin und der Klasse I/II HDACi Belinostat. Eine EMA Zulassung besteht für diese Substanzen nicht. Die CR Raten lagen bei etwa 25-30% [[39- 42](#)]. Mit diesen Substanzen vergleichbare Ansprechraten von 25-30% wiesen auch Gemcitabin, Lenalidomid oder Bendamustin in kleinen Phase II Studien und Fallserien auf [[43- 46](#)]. Weitere Studien z.B. mit einem Aurorakinaseinhibitor Alisertib verliefen negativ [[47](#)].

Unabhängig von der gewählten Zweitlinientherapie hat diese für den Großteil der Patienten lediglich palliativen Charakter, sofern kein konsolidierendes Hochdosiskonzept mit autologer oder allogener Blutstammzelltransplantation durchgeführt werden kann. Rezent wurden die DNA-Methylierung beeinflussende Faktoren wie TET2, IDH2 oder RHOA Mutationen für eine gezielte Therapie herangezogen. So konnte in einer kleinen Studie mit der demethylierenden Substanz 5-Azacitidin bei r/r PTCL in 53% ein Ansprechen bei 10 von 19 Patienten erzielt werden. Bei AILT lag das Ansprechen sogar bei 75% (9 von 12 Patienten), bei AITL mit TET2 Mutation bei 100% (8 von 8 Patienten). Für AITL mit TET2 Mutation wurde eine randomisierte Studie initiiert, welche orales Azacitidin mit Chemotherapie vergleicht [[48](#)].

Für Patienten mit CD30-positivem ALCL besteht bei Refraktärität bzw. bei Rezidiv das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab-Vedotin, als sowohl von der FDA als auch von der EMA zugelassene Substanz, zur Verfügung. In der Zulassungsstudie lag die Ansprechrate der 58 Patienten bei 86%, mit 57% kompletter Remission und einer mittleren Remissionsdauer von 12,6 Monaten. Die Hauptnebenwirkungen waren Myelosuppression und Polyneuropathie [[49](#)]. Die Durchführung einer ASCT in >CR1 zeigt meist keinen nachhaltigen Erfolg. Insbesondere bei Chemotherapie-refraktären Patienten findet sich in lediglich bei 15% der Patienten ein Langzeitüberleben. Eine ASCT kann aber bei chemosensiblen Tumoren erwogen werden.

In einer Registerstudie wurden 241 Patienten mit PTCL nach ASCT (n=115) oder alloSCT (n=126) ausgewertet. Bei den rezidierten Patienten, die vor der ASCT erneut eine CR erreichten, war das 3-Jahres-PFS (42%) und OS (53%) ermutigend [[50](#)]. Bei jenen Patienten, die eine alloSCT in >CR1 erhielten, waren nach 3 Jahren 31% trotz intensiverer Vortherapie progressionsfrei. Insgesamt erscheint bei rezidierten Patienten ein dauerhaftes Überleben in aller Regel nur durch eine alloSCT erzielt zu werden. In einer größeren Studie mit insgesamt 77 Patienten mit PTCL nach Rezidiv wurden 74% mit einem myeloablativen Konditionierungsschema (MAC) und 66% mit einem reduzierten Konditionierungsschema (RIC-Schema) vor alloSCT behandelt, wobei 25% bereits eine ASCT als Vortherapie erhalten hatten [[51](#)]. Die behandlungsbedingte Mortalität (TRM) war mit 33% hoch, das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 57%.

In einer weiteren Studie mit 52 Patienten konnte die Bedeutung der Remissions-Qualität vor Transplantation belegt werden. So war das Risiko für ein Rezidiv nach 5 Jahren bei erreichter CR gegenüber PR deutlich geringer (24% vs. 54%) [[52](#)]. In einer weiteren retrospektiven Analyse, in die 284 Patienten eingeschlossen wurden, waren 62% in CR, 27% in PR und 11% in Progredienz. Das Konditionierungsschema war bei 52% ein RIC, bei 38% ein MAC und bei 10% eine NMA Konditionierung. Das OS nach 2 Jahren lag bei 64%, das 2-Jahres EFS bei 59% [[53](#)]. In einer ähnlich großen US-amerikanischen Analyse zeigte sich bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 49 Monaten ein OS von 60% und ein PFS von 47,8% nach 2 Jahren [[54](#)]. Zusammenfas-

send liegen für die alloSCT positive sowohl retrospektive als auch prospektive Studien vor, in denen für Patienten mit r/r Erkrankung eine 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 40-60% beschrieben ist, sodass diese Option für geeignete Patienten mit r/r PTCL unbedingt in Betracht gezogen werden sollte [51][55- 57].

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Enteropathie-assoziiertes T-Zell Lymphom (EATL)

Das EATL zeigt unter CHOP-basierter Therapie einen sehr ungünstigen Verlauf. Eine im historischen Vergleich deutliche Verbesserung mit einem 5-Jahres OS von 60% (n=26) wurde durch ein intensiviertes Protokoll mit Einsatz von einem Kurs CHOP, gefolgt von 3 Kursen IVE/MTX (Ifosfamid, Vincristin, Etoposid und Methotrexat) und anschließender ASCT erreicht [58].

6.3.2 Brustimplantat-assoziiertes ALCL

Etwa ab dem Jahr 1997 wurde über das Auftreten von ALCL im Weichgewebe der Brust nach Einsetzen von Implantaten berichtet und unter dem Begriff Brustimplantat-assoziiertes ALCL (BIA-ALCL) beschrieben [59]. Diese Form des ALCL wurde überwiegend in der Kapsel des Implantats oder in perikapsulären Seromen ohne ausgedehnte Weichteilinfiltrationen der Brust gefunden. Die Inzidenz ist mit ca. 1 in 1 Million pro Jahr nach Einsetzen des Brustimplantats niedrig; die überwiegende Zahl der BIA-ALCL war ALK-negativ. Das diagnostische und therapeutische Vorgehen basierend auf retrospektiven Daten wurde in einer Konsensuskonferenz [60] diskutiert und umfasst bisher die gezielte diagnostische Abklärung (Punktion mit Zytologie, ggf. Biopsie, Bildgebung) bei Auftreten von Seromen >12 Monate nach Einsetzen von Implantaten, sowie bei positiver Zytologie die Entfernung des Implantats und der Kapsel mit anschließenden Verlaufskontrollen. Bei Kapsel-überschreitenden Manifestationen ist eine systemische Chemotherapie analog dem Vorgehen bei ALK-negativen ALCL zu erwägen.

6.3.3 Lymphom-assoziierte Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Das Syndrom der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH), klinisch gekennzeichnet durch Fieber, Splenomegalie, Zytopenien und mikroskopisch durch den Nachweis einer Hämophagozytose charakterisiert, wird durch eine schwere immunologische Dysregulation verursacht. Es kann neben einer familiären primären Form bei pädiatrischen Patienten auch bei Erwachsenen sekundär, assoziiert mit Infekten, Autoimmunerkrankungen oder Tumorerkrankungen auftreten. Die häufigste Ursache der sekundären HLH bei Erwachsenen sind Tumorerkrankungen, insbesondere aggressive Lymphome und unter diesen die PTCL wie das $\gamma\delta$ -T-Zell Lymphom. Für Details wird auf die entsprechenden [Onkopedia-Leitlinie Hämophagozytische Lymphohistiozytose \(HLH\)](#) verwiesen [61].

7 Rehabilitation

Die Rehabilitation nach Therapie der PTCL folgt den Standards, die für die aggressiven B-Zell Lymphome etabliert sind.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Üblicherweise erfolgt die Kontrolle des Therapieerfolges ca. 6 bis 8 Wochen nach Therapieende mittels konventioneller CT. In Analogie zu anderen aggressiven Lymphomen ist auch ein PET/CT möglich, allerdings fehlt hierfür die gesetzliche Grundlage, da diese Untersuchung für das Non-Hodgkin Lymphom in Deutschland im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung

gen bislang nicht enthalten ist. Im Falle einer kompletten Remission ist in der weiteren Nachsorge eine bildgebende Diagnostik mittels CT nur bei klinisch symptomatischen Patienten empfohlen. Klinische Kontrollen sollten alle 3 Monate im ersten Jahr, alle 6 Monate im zweiten Jahr und danach mindestens jährlich erfolgen [62]. Bei den extranodalen NK/T-Zell Lymphomen vom nasalen Typ liegt regelhaft eine EBV-Reaktivierung mit mittels PCR im Blut messbarer Viruslast vor [63]. Ansonsten folgen die Evaluation des Therapieansprechens und die Nachsorge den Standards, die für die aggressiven B-Zell Lymphome etabliert sind.

9 Literatur

1. Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition. IARC, 978-92-832-4494-3 ISBN 2017; Volume 2.
2. Herling M, Brüggemann M, Haferlach C, et al. [Onkopedia, T-Zell Prolymphozytenleukämie](#). Download 05.05.2019.
3. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 26:4124-4130, 2008. [DOI:10.1200/JCO.2008.16.455](#)
4. Lamant L, de Reynies A, Duplantier MM, et al. Gene-expression profiling of systemic anaplastic large-cell lymphoma reveals differences based on ALK status and two distinct morphologic ALK+ subtypes. *Blood* 109:2156-2164, 2007. [DOI:10.1182/blood-2006-06-028969](#)
5. Pedersen MB, Hamilton-Dutoit SJ, Bendix K, et al. DUSP22 and TP63 rearrangements predict outcome of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a Danish cohort study. *Blood* 130:554-557, 2017. [DOI:10.1182/blood-2016-12-755496](#)
6. Iqbal J, Wright G, Wang C, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood*;123:2915-2923, 2014. [DOI:10.1182/blood-2013-11-536359](#)
7. Heavican TB, Bouska A, Yu J, et al. Genetic drivers of oncogenic pathways in molecular subgroups of peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 133:1664-1676, 2019. [DOI:10.1182/blood-2018-09-872549](#)
8. Odejide O, Weigert O, Lane AA et al. A targeted mutational landscape of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood* 123:1293-1296, 2014. [DOI:10.1182/blood-2013-10-531509](#)
9. Manns A, Cleghorn FR, Falk RT, et al. Role of HTLV-I in development of non-Hodgkin lymphoma in Jamaica and Trinidad and Tobago. The HTLV Lymphoma Study Group. *Lancet* 1993;342:1447-1450, 1993. [PMID:7902480](#)
10. Cheung MM, Chan JK, Lau WH, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol* 16:70-77, 1998. [PMID:9440725](#)
11. Rizvi MA, Evens AM, Tallman MS, et al. T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 107:1255-1264, 2006. [PMID:16210342](#)
12. Bal M, Gujral S, Gandhi J, et al. Angioimmunoblastic T-Cell lymphoma: a critical analysis of clinical, morphologic and immunophenotypic features. *Indian J Pathol Microbiol* 53:640-645, 2010. [DOI:10.4103/0377-4929.72010](#)
13. Herrera AF, Crosby-Thompson A, Friedberg JW, et al. Comparison of referring and final pathology for patients with T-cell lymphoma in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer* 120:1993-1999, 2014. [DOI:10.1002/cncr.28676](#)

14. De Leval L, Parrens M, Le Bras F, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma is the most common T-cell lymphoma in two distinct French information data sets. *Haematologica* 100:e361-364, 2015. DOI:10.3324/haematol.2015.126300
15. Mussolin L, Damm-Welk C, Pillon M, et al. Use of minimal disseminated disease and immunity to NPM-ALK antigen to stratify ALK-positive ALCL patients with different prognosis. *Leukemia* 27:416-422, 2013. DOI:10.1038/leu.2012.205
16. Cottreau AS, Becker S, Broussais F, et al. Prognostic value of baseline total metabolic tumor volume (TMTV0) measured on FDG-PET/CT in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL). *Ann Oncol* 27:719-724, 2016. DOI:10.1093/annonc/mdw011
17. Gutierrez-Garcia G, Garcia-Herrera A, Cardesa T, et al. Comparison of four prognostic scores in peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 22:397-404, 2011. DOI:10.1093/annonc/mdq359
18. Federico M, Rüdiger T, Bellei M, et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol* 31:240-246, 2013. DOI:10.1200/JCO.2011.37.3647
19. Voss MH, Lunning MA, Maragulia JC, et al. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: a single institution experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 13:8-14, 2013. DOI:10.1016/j.clml.2012.09.002
20. Chalmers AW, Katz DA, Miller IJ, Gregory SA. Successful treatment of hepatosplenic T-cell lymphoma with ESHAP followed by autologous stem cell transplant. *Clin Adv Hematol Oncol* 11:109-113, 2013. PMID:23598914
21. Gleeson M, Peckitt C, To YM, et al. CHOP versus GEM-P in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma (CHEMO-T): a phase 2, multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Haematol* 5:e190-e200, 2018. DOI:10.1016/S2352-3026(18)30039-5
22. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, 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* 116:3418-3425, 2010. DOI:10.1182/blood-2010-02-270785
23. Ellin F, Landstrom J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood* 124:1570-1577, 2014. DOI:10.1182/blood-2014-04-573089
24. Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 27:106-113, 2009. DOI:10.1200/JCO.2008.17.4870
25. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 30:3093-3099, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.40.2719
26. Trumper LH, Wulf G, Ziepert M, et al. Alemtuzumab added to CHOP for treatment of peripheral T-cell lymphoma (pTNHL) of the elderly: Final results of 116 patients treated in the international ACT-2 phase III trial. *J Clin Oncol* 34 (15, Suppl):7500, 2016;.
27. d'Amore F, Leppä S, Silva MGd, et al. Final Analysis of the Front-Line Phase III Randomized ACT-1 Trial in Younger Patients with Systemic Peripheral T-Cell Lymphoma Treated with CHOP Chemotherapy with or without Alemtuzumab and Consolidated By Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Blood* 132(Suppl 1):998, 2018.
28. Dupuis J, Morschhauser F, Ghesquieres H, et al. Combination of romidepsin with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma: a non-randomised, phase 1b/2 study. *Lancet Haematol* 2:e160-165, 2015. DOI:10.1016/S2352-3026(15)00023-X

29. Advani RH, Ansell SM, Lechowicz MJ, et al. A phase II study of cyclophosphamide, etoposide, vincristine and prednisone (CEOP) Alternating with Pralatrexate (P) as front line therapy for patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL): final results from the T-cell consortium trial. *Br J Haematol* 172:535-544, 2016. DOI:[10.1111/bjh.13855](https://doi.org/10.1111/bjh.13855)
30. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 393:229-240, 2019. DOI:[10.1016/S0140-6736\(18\)32984-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32984-2)
31. Schmitz N N, Altmann B, Ziepert M, Bouabdallah K, et al. Allogeneic or autologous transplantation as first-line therapy for younger patients with peripheral T-cell lymphoma: Results of the interim analysis of the AATT trial. *J Clin Oncol, Suppl*; abstr 8507, 2015.
32. Yang Y, Zhu Y, Cao JZ, et al. Risk-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: analysis from a multicenter study. *Blood* 126:1424-1432, 2015; quiz 1517. DOI:[10.1182/blood-2015-04-639336](https://doi.org/10.1182/blood-2015-04-639336)
33. Suzuki R. Pathogenesis and treatment of extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Semin Hematol* 51:42-51, 2014. DOI:[10.1053/j.seminhematol.2013.11.007](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.11.007)
34. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan clinical oncology group study JCOG0211. *J Clin Oncol* 30:4044-4046, 2012. DOI:[10.1200/JCO.2012.45.6541](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.6541)
35. Jaccard A, Gachard N, Marin B, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood* 117:1834-1839, 2011. DOI:[10.1182/blood-2010-09-307454](https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-307454)
36. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2008;111(12):5496-5504, 2008. DOI:[10.1182/blood-2008-01-134270](https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-134270)
37. Sibon D, Fournier M, Briere J, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol* 30:3939-3946, 2012. DOI:[10.1200/JCO.2012.42.2345](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.2345)
38. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, 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* 31:1970-1976, 2013. DOI:[10.1200/JCO.2012.44.7524](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.7524)
39. Coiffier B, Pro B, Prince HM, 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* 30:631-636, 2012. DOI:[10.1200/JCO.2011.37.4223](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.4223)
40. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol* 29:1182-1189, 2011. DOI:[10.1200/JCO.2010.29.9024](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.9024)
41. Piekarczyk RL, Frye R, Prince HM, et al.: Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 117:5827-5834, 2011. DOI:[10.1182/blood-2010-10-312603](https://doi.org/10.1182/blood-2010-10-312603)
42. Zain JM O'Connor OA, Zinzani PL, et al. Multicenter, open-label trial of PXD 101 in patients with relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol Suppl*; Abstr e18565, 2010. <http://meetinglibrary.asco.org/content/52728-74>
43. Arkenau HT, Chong G, Cunningham D, et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone for the treatment of patients with peripheral T-cell lymphoma: the Royal Marsden Hospital experience. *Haematologica* 92:271-272, 2007. PMID:[17296587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296587/)

44. Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J Clin Oncol* 31:104-110, 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.43.7285
45. Hopfinger G, Nosslinger T, Lang A, et al. Lenalidomide in combination with vorinostat and dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory peripheral T cell lymphoma (PTCL): report of a phase I/II trial. *Ann Hematol* 93:459-462, 2014. DOI:10.1007/s00277-014-2009-0
46. Morschhauser F, Fitoussi O, Haioun C, et al. A phase 2, multicentre, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent lenalidomide (Revlimid) in subjects with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: the EXPECT trial. *Eur J Cancer* 49:2869-2876, 2013. DOI:10.1016/j.ejca.2013.04.029
47. O'Connor OA, Ozcan M, Jacobsen ED, et al. Randomized Phase III Study of Alisertib or Investigator's Choice (Selected Single Agent) in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 37:613-623, 2019. DOI:10.1200/JCO.18.00899
48. Lemonnier F, Dupuis J, Sujobert P, et al. Treatment with 5-azacytidine induces a sustained response in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood* 132:2305-2309, 2018. DOI:10.1182/blood-2018-04-840538
49. Pro B, Advani R, Brice P, 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* 30:2190-2196, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.38.0402
50. Smith SM, Burns LJ, van Besien K, et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3100-3109. Smith SM, Burns LJ, van Besien K et al.: Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 31:3100-3109, 2013. DOI:10.1200/JCO.2012.46.0188
51. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 26:2264-2271, 2008. DOI:10.1200/JCO.2007.14.1366
52. Doderer A, Spina F, Narni F, 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* 26:520-526, 2012. DOI:10.1038/leu.2011.240
53. Mamez A, Dupont A, Blaise D, Chevallier P, Forcad E. Allogeneic stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphomas: a study of 284 patients from the Societe Francophone de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. Paper presented at the 44th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation March 18-21, 2018 Lisbon, Portugal. 2018.
54. Mehta-Shah N, Teja S, Tao Y, et al. Successful Treatment of Mature T-Cell Lymphoma with Allogeneic Stem Cell Transplantation: The Largest Multicenter Retrospective Analysis. *Blood* 130 (Suppl 1):4597, 2017.
55. Kyriakou C, Canals C, Finke J, 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* 27:3951-3958, 2009. DOI:10.1200/JCO.2008.20.4628
56. Corradini P, Doderer A, Zallio F et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 22:2172-2176, 2004. PMID:15169805

57. Wulf GG, Hasenkamp J, Jung W, 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* 36:271-273, 2005. [PMID:15937499](#)
58. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood* 115:3664-3670, 2010. [DOI:10.1182/blood-2009-07-231324](#)
59. Keech JA, Jr., Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg* 100:554-555, 1997. [PMID:9252643](#)
60. Kim B, Predmore ZS, Mattke S, et al. Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Updated Results from a Structured Expert Consultation Process. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 3(1), 2015. [DOI:10.1097/GOX.0000000000000268](#)
61. Janka G, Beutel K, Christopeit M, et al. [Onkopedia, Hämophagozytische Lymphohistiozytose \(HLH\)](#). -Download 06Juli 2019. 2014.
62. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26 Suppl 5:v108-115, 2015. [DOI:10.1093/annonc/mdv201](#)
63. Kwong YL, Pang AW, Leung AY, et al. Quantification of circulating Epstein-Barr virus DNA in NK/T-cell lymphoma treated with the SMILE protocol: diagnostic and prognostic significance. *Leukemia* 28:865-870, 2014. [DOI:10.1038/leu.2013.212](#)

11 Therapieprotokolle

- [Periphere T-Zell Lymphome - Therapieprotokolle](#)

13 Zulassungsstatus

- [Periphere T-Zell Lymphome - Zulassungsstatus von Arzneimitteln](#)

14 Links

Kompetenznetz maligne Lymphome (KML):

<http://www.lymphome.de/>

15 Anschriften der Experten

PD Dr. med. Georg Hopfinger

Kaiser-Franz-Josef-Spital
 Sozialmedizinisches Zentrum Süd
 Zentrum für Onkologie und Hämatologie
 Kundratstr. 3
 A-1100 Wien
georg.hopfinger@wienkav.at

PD Dr. med. Marco Herling

Universitätsklinikum Köln
 Klinik I für Innere Medizin
 Kerpener Str. 62
 50937 Köln
marco.herling@uk-koeln.de

Dr. med. Fatime Krasniqi

Universitätsspital Basel
 Onkologie
 Petersgraben 4
 CH-4031 Basel
Fatime.Krasniqi@usb.ch

Prof. Dr. med. Peter Reimer

Ev. Krankenhaus Essen-Werden
 Klinik für Hämatologie, Internistische
 Onkologie und Stammzelltransplantation
 Pattbergstr. 1-3
 45239 Essen
p.reimer@kem-med.com

Prof. Dr. med. Norbert Schmitz

Universitätsklinikum Münster
 Medizinische Klinik A
 Domagkstr. 3
 48149 Münster
Norbert.Schmitz@ukmuenster.de

Prof. Dr. Gerald Wulf

Universitätsklinikum Göttingen
 Abteilung Hämatologie/Onkologie
 Robert-Koch-Str. 40
 37075 Göttingen
gwulf@med.uni-goettingen.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).

Name	Anstellung / Führungs- position	Bera- tung / Gutach- ten	Aktien/ Fonds	Patent / Urheber- recht/ Lizenz	Honorare	Finanzierung wissenschaftli- cher Untersu- chungen	Andere finan- zielle Bezie- hungen
Hopfin- ger	Medizinische Universität Wien	-	-	-	Abbvie, Takeda, Roche, Celgene, GlaxoSmithKline, Gilead, Janssen, Novartis	Gilead	Reisekostener- stattung Gilead, Daiichi Sankyo
Herling	Universitäts- klinikum Köln	-	-	-	-	Mundipharma	-
Kras- niqi	Universitäts- spital Basel	Roche, Takeda	-	-	-	-	Reisekostener- stattung Roche Takeda, Phar- mazia
Reimer	Evangelische Kliniken Essen-Wer- den	Takeda, BMS	-	-	Pfizer, Roche, Takeda, Celgene	-	Reisekostener- stattung Takeda, Celgene Abbvie
Schmitz	keine	Riemser	Celgene	-	Riemser, Novartis, Janssen, Kite, Gilead	Janssen	Riemser, Novar- tis, Janssen, Kite, Gilead, Takeda
Wulf	Universitäts- klinikum Göt- tingen	Gilead, Novartis	-	-	Takeda, Novartis	-	-