



# T-Zell Prolymphozytenleukämie

## 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. Michael Hallek

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

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://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

<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>3</b>
<b>2 Grundlagen</b>	<b>3</b>
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Pathogenese	4
2.4 Risikofaktoren	5
<b>3 Vorbeugung und Früherkennung</b>	<b>5</b>
<b>4 Klinisches Bild</b>	<b>5</b>
<b>5 Diagnose</b>	<b>5</b>
5.1 Diagnosekriterien	5
5.2 Diagnostik	7
5.3 Klassifikation	8
5.4 Prognostische Faktoren	8
5.5 Differenzialdiagnose der T-PLL	9
<b>6 Therapie</b>	<b>11</b>
6.1 Allgemeine Therapiestruktur	11
6.1.1 Asymptomatische Erkrankung	12
6.1.2 Symptomatische Erkrankung	13
6.1.2.1 Erstlinientherapie	13
6.1.2.1.1 Prätherapeutische Überlegungen	13
6.1.2.1.2 Initiale Remissionsinduktion	14
6.1.2.1.3 Beurteilung des Ansprechens	15
6.1.2.1.4 Allogene und autologe Stammzelltransplantation	16
6.1.2.1.5 Besondere Situationen in der Primärtherapie	17
6.1.2.1.6 Verlaufskontrolle	17
6.1.2.2 Zweitlinientherapie der T-PLL	18
6.2 Therapiemodalitäten - Substanzen und Schemata	19
6.2.1 Alemtuzumab	19
6.2.2 Fludarabin / Mitoxantron / Cyclophosphamid (FMC)	20
6.2.3 Pentostatin	21
6.2.4 Bendamustin	21
<b>8 Verlaufskontrolle und Nachsorge</b>	<b>22</b>
8.2 Nachsorge	22
<b>9 Literatur</b>	<b>22</b>
<b>10 Aktive Studien</b>	<b>26</b>
<b>11 Therapieprotokolle</b>	<b>26</b>
<b>14 Links</b>	<b>26</b>

<b>15</b>	<b>Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>27</b>
<b>16</b>	<b>Offenlegung potentieller Interessenkonflikte.....</b>	<b>28</b>

# T-Zell Prolymphozytenleukämie

**ICD-10** C91.60,C91.61

**Stand** März 2018

## **Erstellung der Leitlinie:**

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

**Autoren:** Marco Herling, Monika Brüggemann, Claudia Haferlach, Michael Hallek, Sylvia Höller, Georg Hopfinger, Stephan Stilgenbauer, Peter Dreger

## **1 Zusammenfassung**

Die T-Zell Prolymphozytenleukämie (T-PLL) ist sehr selten, jedoch repräsentiert sie die häufigste reifzellige T-Zell-Leukämie in Mitteleuropa. Die T-PLL ist klinisch aggressiv und wird nur selten in einer indolenten Frühphase diagnostiziert. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 65 Jahren, mit einer großen Spannweite von 30-95 Jahren. Hauptpräsentationen sind eine oft rasch zunehmende Blutlymphozytose und eine Splenomegalie. Die diagnostisch wegweisende molekulare Signatur der T-PLL besteht in genomischen Umlagerungen, die zur Aktivierung von Onkogenen der *T-cell leukemia 1 (TCL1)* Genfamilie auf Chromosom 14 oder Chromosom X führen.

Eine antileukämische Behandlung muss aufgrund der raschen Proliferationsdynamik und der hohen Tumorlast oft unmittelbar nach Diagnosestellung eingeleitet werden. Das effektivste Regime in der Erstlinientherapie und derzeit als Standard anzusehen ist der anti-CD52 Antikörper Alemtuzumab als intravenöse Monotherapie. Demgegenüber sind die Ansprechraten und -dauern mit klassischen Zytostatika gering. Trotz hoher Remissionsraten nach Alemtuzumab von über 80% sind diese mit 1-2 Jahren nur von limitierter Dauer. Daher sollte bei geeigneten Patienten eine konsolidierende allogene Blutstammzelltransplantation (allo-SZT) in erster kompletter Remission folgen. Dies kann bei bis zu 15-30% der Patienten eine anhaltende Remission von >4-5 Jahren erzielen. Die Eignung zur Transplantation bei nur 30-50% der T-PLL-Patienten und die noch hohe Mortalität der allo-SZT tragen dennoch dazu bei, dass die Prognose der T-PLL mit medianen Gesamtüberlebenszeiten unter 2 Jahren und 5-Jahresüberlebensraten <5% weiterhin sehr ungünstig bleibt. Wirksame molekular zielgerichtete Medikamente bzw. Signalweginhibitoren stehen für die Behandlung der T-PLL derzeit noch nicht zur Verfügung.

## **2 Grundlagen**

### **2.1 Definition und Basisinformationen**

Die WHO-Klassifikation beschreibt die T-Zell Prolymphozytenleukämie (T-PLL) als aggressive T-Zell-Leukämie, welche durch die Proliferation klein- bis mittelgroßer Prolymphozyten post-thymischen Phänotyps gekennzeichnet ist [1, 2]. Der Begriff „Prolymphozyt“ ist zu einer besseren Abgrenzung von der dominant kompaktzelligen Morphologie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) gedacht; er soll jedoch nicht einen Vorläuferzellcharakter implizieren. Ebenso soll die frühere Bezeichnung „T-CLL“ wegen etwaig unterstellter Indolenz nicht angewendet werden, auch nicht für kleinzellige Varianten oder initial indolente Verläufe der T-PLL. Die T-PLL ist in ihrer speziellen Histogenese, der einzigartigen molekularen Biologie, den diagnostischen Kriterien, der eher geringen Variabilität, ihrer hoch-dynamischen klinischen Präsentation, den

spezifischen Aspekten der Therapie, sowie der uniform schlechten Prognose nicht als übertragbares T-Zell Pendant der CLL anzusehen.

## 2.2 Epidemiologie

Mit ca. 1-2 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner / Jahr ist die T-PLL sehr selten. Sie macht ca. 2% der reifzelligen lymphozytären Leukämien des Erwachsenen in den westlichen Industrieländern aus. Dennoch ist sie die häufigste primär leukämische Form peripherer T-Zell-Neoplasien in Europa und Nordamerika. Das Verhältnis erkrankter Männer zu Frauen beträgt ca. 1,33. Die T-PLL in ihrer prädominanten sporadischen Form ist eine Erkrankung des höheren Alters. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren, jedoch finden sich Erstdiagnosen in einem weiten Bereich der 4. bis 9. Lebensdekade [3, 4, 5].

Individuen mit dem Progerie- und Krebs-Prädispositionssyndrom der *Ataxia Teleangiectasia* (Louis-Bar Syndrom) erkranken gehäuft an T-PLL, hier jedoch mit einem früheren Altersmedian zwischen 25-30 Jahren [6, 7, 8]. Dabei ist die angegebene Inzidenz mit 6,8 pro 1 Million Personennjahre aber ebenfalls eher niedrig.

## 2.3 Pathogenese

Das biologische Verständnis der T-PLL ist noch unvollständig. Als Ursprungszelle wird ein intermediäres Reifungsstadium einer sich entwickelnden T-Zelle im kortikalen Thymus angesehen. Dies beruht auf der Annahme der dort stattfindenden Initialläsion ohne abrupten Differenzierungsarrest. Zugrunde liegen wahrscheinlich fehlerhafte Umlagerungen nach physiologischen Bruchereignissen der T-Zell-Rezeptor- (TZR) Gene, die dann in Nachbarschaft zu Genen der *T-cell leukemia 1 (TCL1)* Onkogenfamilie positioniert werden. Ob dies bereits im adoleszenten Organismus oder in sogenannten ‚recent thymic emigrants‘ des Erwachsenen oder sogar in einer Subpopulation peripherer T-Zellen auftritt, ist unbekannt. Die Tumorzelle selbst ist von reifzelliger, post-thymischer Differenzierung und trägt meist einen Memory-Phänotyp. Ihre inerten T-Helfer-Zell Charakteristika werden als Ursache für das Fehlen auto-aggressiver oder immunsuppressiver Eigenschaften und damit eher unspezifischer Symptome der T-PLL betrachtet [9].

Als initiiertender Schritt wird demnach die konstitutive Aktivierung der *TCL1* Onkogene angesehen. Durch die chromosomalen Aberrationen  $inv(14)(q11;q32)$  oder  $t(14;14)(q11;q32)$  sowie  $t(X;14)(q28;q11)$  gerät der Genlocus von *TCL1A* (14q32) oder von dessen Homolog *MTCP1* (Xq28) unter permanent aktivierenden Einfluss von *TRA (TZRα)* Enhancern, lokalisiert auf 14q11 [10, 11, 12, 13]. Dies verhindert das physiologische post-thymische Silencing von *TCL1* bzw. *MTCP1*. Diese antiapoptotischen Moleküle bleiben somit in der reifen T-Zelle aberrant exprimiert. *TCL1* Onkogene aktivieren die zentrale Kinase *AKT* und verstärken die TZR-Signale in der Leukämiezelle [4, 14, 15]. *TCL1*-transgene Mäuse gelten als Modelle der humanen T-PLL [16, 17].

Weitere relevante Läsionen sind Deletionen und Mutationen des *ATM* Gens [18, 19, 20], dem apikalen Schlüsselenzym der zellulären Antwort auf DNA-Doppelstrangbrüche. Dies wird der ausgesprochenen genomischen Instabilität, abgeleitet aus den überwiegend komplexen Karyotypen der T-PLL [21, 22, 23], zugrunde gelegt. Die rekurrenten Aberrationen auf Chromosom 8 mit Amplifikationen von Genen wie z. B. *MYC* sowie die gain-of-function Mutationen in *JAK3* oder *STAT5B* werden ebenfalls in die Leukämogenese impliziert [23, 24, 25, 26, 27]. Die Rolle des Mikromilieus in der T-PLL ist über den Einfluss von TZR- oder Zytokinrezeptor-Signalen hinaus nicht aufgeklärt.

Über das bessere molekulare Verständnis einer weitestgehenden Resistenz gegenüber klassischen alkylierenden Substanzen hinaus haben sich aus den genannten Erkenntnissen bisher keine in der Klinik umgesetzten Therapiestrategien ergeben [28, 29, 30].

## 2.4 Risikofaktoren

Aufgrund der extrem niedrigen Inzidenz dieser lymphatischen Neoplasie ist das absolute Erkrankungsrisiko gering. Die bisherigen Datensätze zur T-PLL sind klein und erlauben daher formal-statistisch nur vorsichtige Aussagen. Es bestehen keine etablierten kausalen Assoziationen mit exogenen Noxen und demnach keine anerkannten Zusammenhänge nach der Deutschen Berufskrankheiten-Verordnung. Eine virale Pathogenese erscheint aufgrund serologischer oder genomischer Daten unwahrscheinlich. Eine auffällige familiäre Häufung liegt nicht vor. Jedoch wird die T-PLL gehäuft bei Betroffenen der autosomal-rezessiven Erbkrankheit *Ataxia Teleangiectasia* (Louis-Bar Syndrom) diagnostiziert. Hier liegt eine kombinierte Heterozygotie in Form biallelischer inaktivierender Mutationen des *ATM* Tumorsuppressorgens vor [6, 7, 8]. Ob asymptotische heterozygote Träger von *ATM* Keimbahnmutationen ein erhöhtes Risiko tragen, wie z. B. für das Mamma-Karzinom bekannt, ist nicht geklärt.

## 3 Vorbeugung und Früherkennung

Für die sporadische T-PLL liegt keine Evidenz zu wirksamen Maßnahmen der Vorbeugung vor. Auch gibt es bisher keine Hinweise auf die Existenz von fakultativen Vorläuferläsionen, wie z. B. eine monoklonale Lymphozytose reifer T-Zellen. Die T-PLL ist keine typische Zweitneoplasie im Gefolge von zytostatischen oder immunmodulatorischen Therapieverfahren. Des Weiteren liegen keine Daten zur Inzidenz von *TCL1*-Genrearrangements bei gesunden Normalpersonen vor. Ein systematisches Screening zur Früherkennung kann derzeit nicht empfohlen werden, da unklar ist, ob eine frühere Diagnose der T-PLL zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose führt.

Die seltenen T-PLL Fälle im Kontext des *Ataxia Teleangiectasia* Syndroms sind in der engmaschigen (pädiatrischen) Spezialbetreuung berücksichtigt. Oft liegen hier bereits zytogenetische Aberrationen der Chromosomen 7 und 14 im peripheren Blut vor, ohne dass eine B- oder T-Zell-Neoplasie klinisch evident ist.

## 4 Klinisches Bild

Die Erkrankung ist durch eine Lymphozytose des peripheren Blutes charakterisiert. Bei ca. 75% der Patienten liegt diese über 100.000/ $\mu$ l und nimmt sehr rasch, oft exponentiell, zu [2]. In diesem Erkrankungsstadium liegen oft unspezifische konstitutive Symptome wie Infekt- und Blutungsneigung, Abgeschlagenheit und B-Symptomatik vor. Regelmäßig besteht eine Knochenmarkinfiltration. Es liegt zudem in ca. 80% der Fälle eine Splenomegalie vor [3, 7]. In abgestufter Häufigkeit finden sich des Weiteren: kleinknotige generalisierte Lymphadenopathie (45-50%), Thrombozytopenie (<100.000/ $\mu$ l in 45-50%), Hepatomegalie (35-40%), Anämie (<10g/dL in 25%), variable Hautinfiltrationen (25%) [31, 32, 33, 34, 35] und maligne Ergüsse (10-15%; Pleura, Perikard, Aszites) [3, 5, 36]. Beteiligungen des zentralen Nervensystems (ZNS) sind extrem selten [37]. Bei ca. 10-15% wird die Diagnose aufgrund eines Zufallsbefundes im peripheren Blut bei asymptotischen Patienten gestellt [38]. Extralymphatische und extramedulläre atypische Manifestationen inkl. Haut, Muskulatur und Darm sind besonders häufig im Rezidiv, z. B. nach allo-SZT, zu beobachten.

## 5 Diagnose

### 5.1 Diagnosekriterien

Die akkurate Diagnose der T-PLL erfordert ein systematisches Vorgehen mit der integrativen Verantwortung des Hämatologen, die Spezialbefunde der einzelnen Disziplinen zu bewerten und in den Kontext der klinischen Präsentation zu setzen. Die Seltenheit der Erkrankung stellt

dabei eine Herausforderung dar. Normalerweise wird die Diagnose aus dem peripheren Blut gestellt. Oft sind aber Biopsien aus Lymphknoten, Haut, Knochenmark primär involviert. Auf der Basis der Krankheitsdefinition durch die WHO [1, 2] müssen folgende diagnostische Kriterien erfüllt sein, siehe [Tabelle 1](#):

**Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der T-PLL**

Hauptkriterien	Anmerkung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoklonale Lymphozytose des Blutes mit einem reifen T-Zell Immunphänotyp</li> <li>• <b>und</b></li> <li>• Nachweis einer chromosomalen Aberration, welche die Loci 14q32.1 (<i>TCL1A</i>) oder Xq28 (<i>MTCPI</i>) involviert</li> <li>• <b>oder</b></li> <li>• Nachweis einer T-Zell spezifischen Expression von <i>TCL1A</i> oder <i>MTCPI</i><sup>p13</sup> Protein in der Durchflusszytometrie oder in der Immunhistochemie</li> </ul>	<p>gefordert, aber nicht spezifisch, siehe Differenzialdiagnosen</p> <p>hochspezifisch, aber geringere technische Sensitivität [2, 39]</p> <p>hohe Spezifität und hohe technische Sensitivität [2, 39]</p>
Nebenkriterien (mindestens 2)	Anmerkung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rasch (exponentiell) steigende Lymphozytenzahlen des Blutes mit Verdopplungszeiten unter 6 Monaten.</li> <li>• Zusätzlicher Nachweis von chromosomalen Aberrationen mit Zugewinnen auf 8q oder einer del11q22.</li> <li>• Vorliegen einer (Hepato)Splenomegalie.</li> <li>• Polymorphozytäre Morphologie im Blutaussstrich.</li> </ul>	

Im Folgenden sind die wesentlichen Befunde der Ankermethoden der Diagnostik der T-PLL dargestellt.

**Zytomorphologie:** Typisch ist die Prädominanz einer polymorphozytären Zellpopulation in 3 Varianten, die sich aber ansonsten klinisch und immunphänotypisch nicht wesentlich unterscheiden [2, 3].

- 75% typisch mittelgroß polymorphozytär mit leicht aufgelockertem Kern von glatt begrenzter Kontur mit einem deutlichen Nukleolus; das basophile Zytoplasma trägt gelegentlich Ausstülpungen.
- 20% kleinzellig mit stark kondensiertem Chromatin und kaum sichtbarem Nukleolus.
- 5% zerebriform mit irregulärer, gefurchter Kernzirkumferenz wie bei Sézary Zellen.

**Histologie:** Das Knochenmark zeigt eine diffuse interstitielle Infiltration mit der oben genannten Zellmorphologie. Wegen Prozessierungsartefakten, abhängig von Art und Dauer der Entkalkung, sollte der CD52-Status als Zielprotein von Alemtuzumab nicht am Knochenmark, sondern durchflusszytometrisch im peripheren Blut erfolgen. Lymphknoteninfiltrationen sind diffus oft mit prominenten hoch-endothelialen Venolen. Sie betreffen typischerweise die parakortikale Zone und können die Follikel aussparen. Die Milz zeigt dichte Infiltrate der roten Pulpa, welche in die Kapsel eindringen, sowie eine atrophe weiße Pulpa. Die Hautmanifestationen vor allem an Stamm und Extremitäten sind variabel, von erythematös über makulo-papulomatös bis nodulär oder gelegentlich als ödematöse Purpura [31, 32, 33, 34, 35]. Das Infiltrat der Dermis ist zumeist diffus, oft mit perivaskulärer Betonung, aber fehlendem Epidermotropismus [32]. Der immunhistochemische Nachweis von *TCL1A* grenzt die T-PLL von anderen T-Zell Infiltraten ab, siehe [Wissensdatenbank T-PLL](#).

**Immunphänotypisierung:** Die post-thymischen, TdT- und CD1a-negativen T-Zellen exprimieren in der Regel alle der pan-T Oberflächenantigene CD2, CD3, CD5, CD7 [2, 3]. In einem Teil der Fälle lassen sich CD3 und/oder TZR $\alpha/\beta$  nur zytoplasmatisch nachweisen. Zirka 60% der T-PLL weisen eine CD4+/CD8- Konstellation auf, gefolgt von CD4+/CD8+ Koexpression in 25% und CD4-/CD8+ in 15% der Fälle. Eine CD4+8+ Koexpression ist unter den reifzelligen T-Zell-Neoplasien einzigartig für die T-PLL. Die Expression von CD7 und CD52 ist stärker als in ande-

ren T-Zell Malignomen. Der Nachweis von Aktivierungsmarkern wie CD25, CD38, CD43 ist variabel; am häufigsten sind davon CD26 und CD27 detektierbar. Marker zytotoxischer T-Zellen wie TIA sind in der Regel auch in CD8+ T-PLL sehr selten. Erfolgt bei diesem insgesamt non-deskripten reifen Phänotyp der sichere intrazelluläre Nachweis des TCL1A Proteins mit 2 verschiedenen Fluorochromen, ist die Diagnose T-PLL nahezu gesichert. Normale periphere T-Zellen sind TCL1-negativ und andere T-Zell-Neoplasien, die in Ausnahmefällen TCL1A exprimieren, wie anekdotische T-Zell akute lymphoblastische Leukämien (T-ALL), sind leicht abgrenzbar.

**Molekulargenetik:** Als Standard gilt der Nachweis der Monoklonalität über klonale *TRB* und/oder *TRG* Genrearrangements. Durchflusszytometrische Bestimmungen der T-Zell Monoklonalität mit erhältlichen Kits des *TRB*-Spectratyping sind sehr spezifisch. Jedoch aufgrund des limitierten Panels der Antikörper für bestimmte  $\beta$ -Ketten können damit ca. 20% der Klone nicht detektiert werden. Sequenzierungen, wie z. B. zur Detektion von Mutationen in *ATM*- oder *JAK/STAT* Genen gehören nicht zu den empfohlenen Routineuntersuchungen.

**Zytogenetik:** Die Karyotypen der T-PLL sind in 70-80% komplex mit mehr als 3-5 meist strukturellen Aberrationen [21, 22, 23]. Die häufigste Gruppe rekurrenter Läsionen betrifft das Chromosom 14 in 90% der T-PLL und involviert den *TZR $\alpha/\delta$*  (*TRA/D*) Lokus auf 14q11. Dies beinhaltet die *inv(14)(q11;q32)* in 60%, gefolgt von der *t(14;14)(q11;q32)* (25%), welche beide den *TCL1* (*TCL1A* und *-B*) Genlokus in die Nachbarschaft von *TZR $\alpha/\delta$*  (*TRA/D*) translozieren. In ca. 5-10% der T-PLL liegt eine *t(X;14)(q28;q11)* vor, wodurch das *TCL1* Homolog *MTCP1* aktiviert wird. Zu den FISH Proben der *TZR*-Genloci existieren auch kommerzielle Sonden für *TCL1A*. Wichtig für die Diagnosekriterien ist, dass der zytogenetische Nachweis der *TCL1*-Genrearrangements weniger sensitiv ist als der durchflusszytometrische oder immunhistochemische Nachweis der entsprechenden Proteine [2, 4, 39]. Bei ca. 60% der T-PLL findet sich zudem eine Abnormalität des Chromosoms 8, in der Regel Zugewinne von 8q. Des Weiteren sind häufige Befunde: -11q in ca. 40%, -6q in ca. 35% oder -13q in ca. 30% oder Deletionen auf Chr.22 in 25%.

Charakteristische Befunde der Mikroskopie, der Immunphänotypisierung und der Genetik sind in der [Wissensdatenbank T-PLL](#) dargestellt.

Jede neu diagnostizierte T-PLL sollte zum Zwecke der systematischen Datenerhebung in das Register der DCLLSG ([http://www.dcllsg.de/studie/dcllsg\\_register/index.php](http://www.dcllsg.de/studie/dcllsg_register/index.php)) eingeschlossen werden.

## 5.2 Diagnostik

Das sequentielle diagnostische Vorgehen richtet sich nach der primären Befundkonstellation. In der Regel erfolgt die Diagnostik im Kontext des Leitbefundes der Lymphozytose. Besteht bei einem Patienten der Verdacht auf eine T-PLL, werden folgende Untersuchungen empfohlen ([Tabelle 2](#)).

**Tabelle 2: Diagnostik bei Verdacht auf T-PLL**

Untersuchung	Anmerkungen
<b>Anamnese</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatik inkl. Leistungsschwäche, Infektneigung, B-Symptome, etc.</li> <li>• frühere Blutbilder, Familienanamnese inkl. potentielle Stammzell-spender</li> </ul>
<b>körperliche Untersuchung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphknotenstatus, Organomegalie, Blutungs- und Anämiezeichen, Hinweise auf Hautinfiltration oder Ergüsse</li> </ul>
<b>Differenzialblutbild</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mikroskopisch differenzierte Leukozyten; Thrombozyten, Hämoglobin</li> </ul>
<b>Immunphänotypisierung</b> (peripheres Blut)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prominente CD2+, CD3+, CD5+, CD7+, TZR<math>\alpha/\beta</math>+ Population</li> </ul>

Untersuchung	Anmerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine Expression von TdT und CD1a, fehlendes TIA, CD57, CD16</li> <li>Aberrante CD4/CD8 Ratio in 75% der Fälle</li> <li>intrazelluläre Expression von TCL1A (höchste Spezifität)</li> <li>sehr häufig CD26+ und CD27+</li> <li>starke CD52 Expression</li> </ul>
<b>Zytopenetik</b> (Chromosomenbanden- analyse und FISH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>inv(14)(q11;q32) oder t(14;14)(q11;q32) in 85% der Fälle (hohe Spezifität)</li> <li>t(X;14)(q28;q11) bei 5-10% der Fälle (hohe Spezifität)</li> <li>komplex aberranter Karyotyp in &gt;70% der Fälle</li> <li>Zugewinn von 8q24 bei 60% und Verlust von 11q22.3 in 40%</li> </ul>
<b>Molekulargenetik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>monoklonales <i>TRB</i> und/oder <i>TRG</i> Genrearrangement (obligat)</li> </ul>
<b>Knochenmarkpunktion (KMP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>meist zur Diagnosestellung nicht zwingend erforderlich</li> <li>angezeigt zur Abklärung unklarer Zytopenien, vor Therapieeinleitung, sowie zur Beurteilung der Remissionsqualität</li> </ul>
<b>Sonographie und/oder Computertomographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Milz, Leber, Lymphknotenstationen</li> </ul>
<b>Lymphknoten- oder Hautbiopsie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nur bei diesbezüglich führender klinischer Präsentation und/oder fehlender leukämischer Ausschwemmung; wichtig: Immunhistochemie für TCL1</li> </ul>
<b>Virusserologie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei schwieriger Abgrenzung zum ATLL: fehlender serologischer oder PCR-basierter Nachweis des <i>Human T-Lymphotropic Virus</i> (HTLV) in der T-PLL</li> </ul>
<b>weitere Analysen</b> (bei bestätigter Diagnose)	<p>In Abhängigkeit von Symptomatik und geplanter Therapie, z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Serum-Laktatdehydrogenase (LDH); Abschätzung der Wachstumskinetik</li> <li>GFR, hepatobiliäres System, Elektrolyte, Virologie bei geplanter Therapie</li> <li>Transthorakales Echokardiogramm vor geplanter Therapie</li> <li>bei suspekter neurologischer Symptomatik evtl. MRT und Liquorpunktion (letztere unter Abwägung des Kontaminationsrisikos; alternativ systemisches Methotrexat; keine höhergradige Evidenz zu beiden Optionen)</li> </ul>

### 5.3 Klassifikation

Molekular oder anderweitig definierte Subtypen der T-PLL von klinischer Relevanz sind nicht etabliert. Eine Stadieneinteilung, z. B. analog der CLL nach Binet oder Rai, ist in der T-PLL wegen fehlender prognostischer Aussagekraft und differenzialtherapeutischer Konsequenz nicht sinnvoll.

### 5.4 Prognostische Faktoren

In den überwiegend retrospektiven Analysen wurden TCL1-Expressionslevel und TZR/AKT-Signalkompetenz, Lymphozytenverdopplungszeit (LDT), sowie Parameter für Tumorlast (LDH, Anämie) oder ein komplex aberranter Karyotyp als relevant beschrieben [2, 4, 36, 40]. Als negativ-prognostisch zählte in historischen Analysen auch das Ausbleiben einer Therapie mit Alemtuzumab [5]. Die insgesamt eher uniform schlechte Prognose und die Seltenheit der T-PLL behindert die prospektive Validierung solcher klinischer oder biologischer Prognosefaktoren. In der klinischen Praxis sind sie derzeit nicht Grundlage spezifischer Stratifizierungen und therapeutischer Entscheidungen.

## 5.5 Differenzialdiagnose der T-PLL

Häufige Differenzialdiagnosen der T-PLL sind:

- Reaktive T-Zell Lymphozytosen (in der Regel temporär, mit niedrigeren Lymphozytenzahlen, meist nicht monoklonal) wie z. B. bei viralen Infekten oder im Rahmen von Autoimmunerkrankungen.
- Leukämisch verlaufende Lymphome der B-Zell Reihe, v.a. mit Splenomegalie wie CLL mit Polymorphozytenvermehrung oder B-PLL, die aber durch ihre Expression von CD19 und das Fehlen der T-Zellmarker CD2, CD3, CD7 in der Immunphänotypisierung abgegrenzt werden können.

Oft schwierigere, aber wichtige Differenzialdiagnosen zur T-PLL, auch weil von hoher prognostischer und klinischer Relevanz, sind andere T-Zell-Neoplasien mit leukämischer Präsentation. Die T-Vorläufer Neoplasien T-ALL / T-Zell lymphoblastisches Lymphom (T-LBL) unterscheiden sich von der T-PLL vor allem durch ihren unreifen (Immun)phänotyp zusammen mit dem Fehlen der T-PLL-typischen Chromosom 14 Aberrationen sowie der daraus resultierend fehlenden TCL1 Expression.

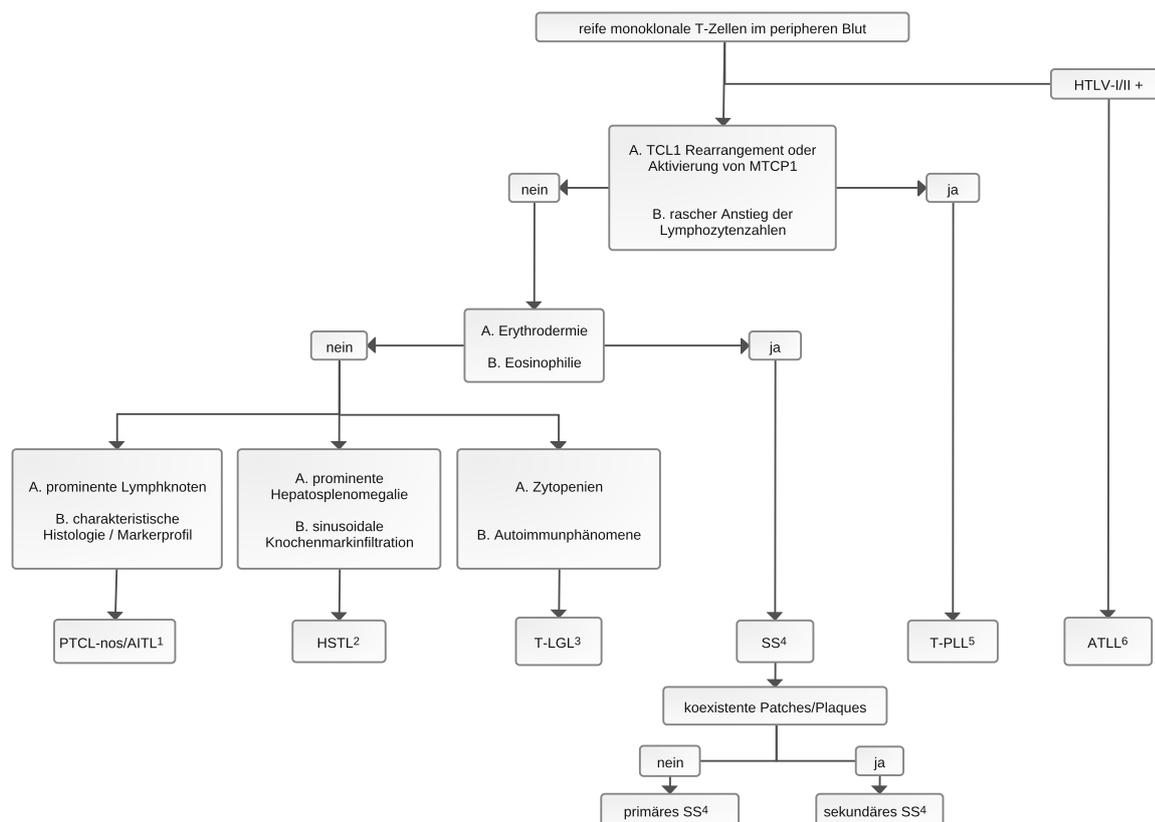
Unter den reifen T-Zell Malignomen mit leukämischer Präsentation sind vor allem die folgenden primär leukämischen Formen von der T-PLL abzugrenzen:

- T-Zell-Leukämie der großen granulierten Lymphozyten (T-LGL),
- Sézary Syndrom (SS, *de novo* oder aus einer Mycosis fungoides (MF)),
- Adulte T-Zell-Leukämie / Lymphom (ATLL),

sowie periphere T-Zell-Lymphome (PTCL) mit leukämischer Beteiligung einschließlich dem hepatosplenischen T-Zell Lymphom (HSTL).

Herling et al. [2]. etablierten einen diagnostischen Algorithmus, der diese Differenzialdiagnosen nach primären klinisch-pathologischen Parametern unterscheidet, siehe [Abbildung 1](#). Eine besondere Rolle kommt dabei der Expression des TCL1-Proteins zu, inklusive dem Nachweis der zugrundeliegenden Aberrationen am Chromosom 14. Für diagnostisch schwierige Fälle mit hohem Grad an Überlappung von Unterscheidungsmerkmalen mehrerer Entitäten wurden darin sekundäre Strata definiert, welche für die T-PLL den oben genannten diagnostischen Nebenkriterien entsprechen, siehe [Tabelle 1](#) [3]. [Tabelle 3](#) fasst die wesentlichen Merkmale der T-PLL gegenüber denen der anderen primär leukämischen reifen T-Zell-Neoplasien zusammen.

**Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei Vorliegen von neoplastischen T-Zellen im peripheren Blut [modifiziert nach Herling et al. [2]].**



**Legende:**

„A.“ Erstrangige Parameter zur primären Differenzierung

„B.“ Zweitrangige Kriterien zur Einordnung von schwer klassifizierbaren Fällen

<sup>1</sup> PTCL-nos / AITL - peripheres T-Zell Lymphom - not otherwise specified / Angioimmunoblastisches T-Zell Lymphom

<sup>2</sup> HSTL - hepato-splenisches T-Zell Lymphom

<sup>3</sup> T-LGL - T-Zell Leukämie der großen granulierten Lymphozyten

<sup>4</sup> SS - Sézary Syndrom

<sup>5</sup> T-PLL - T-Zell Prolymphozytenleukämie

<sup>6</sup> ATLL - Adulte T-Zell Leukämie / Lymphom

**Tabelle 3: Kernmerkmale der reifzelligen primären T-Zell-Leukämien**

	T-PLL	T-LGL	Sézary Syndrom	ATLL
<b>Medianes Alter</b>	60-65 Jahre	55 Jahre	50-55 Jahre	50-60 Jahre
<b>Morphologie</b>	75% prolymphozytoid	80% typische LGL Formen	40-60% klein, zerebriform	Größenvarianz, polylobulierte Kerne
<b>Immunphänotyp</b>	60% CD4+CD8- 25% CD4+CD8+ 15% CD4+CD8- CD7+ +, CD26+ CD52+ +, TCL1A+	CD8+4- CD16+, CD57+ TIA+, CD94+, KIR+	CD4+8- CD7- in 50% CD26-, CD27+	CD4+8- CD25+ + CD7-, CD27-
<b>Genetik</b>	75% Komplexer Karyotyp 95% inv(14) oder t(14;14) oder t(X;14) 40-60% +8q24, del(11q) 60% ATM <sup>mut</sup>	Karyotyp oft normal 40-65% STAT3 <sup>mut</sup> 5% STAT5B <sup>mut</sup> oligo-/biklonale Vorstufen	60% del(17p)/TP53 <sup>mut</sup>	100% HTLV1 DNA - kodiertes Tax Protein 20-30% TP53 <sup>mut</sup>
<b>Lymphozytose</b>	in 75% > 100 x10 <sup>3</sup> /µl exponentieller Anstieg	2 - 10x10 <sup>3</sup> / µl chronisch, seltene Transformation	10 - 50x10 <sup>3</sup> / µl	moderat, rapider Anstieg in leukämischer Form
<b>Splenomegalie</b>	80%	65%	10%	67%
<b>Hautbeteiligung</b>	bis zu 25%	Selten	100%	bis zu 60%

	T-PLL	T-LGL	Sézary Syndrom	ATLL
<b>Spezifische Präsentationen</b>	80% spät-symptomatisch Ergüsse (z.B. Pleura)	80% Neutropenien Assoziation mit Autoimmunerkrankungen wie RA, aber auch MDS	Erythrodermie Pruritus, Alopezie Eosinophilie	65% Hyperkalzämie 10% Osteolysen ausgeprägte Immunsuppression
<b>Natürlicher Verlauf</b>	60-80% aggressiv bei Diagnose ca. 15% mit initial chronischer Phase	indolent aber früh-symptomatisch	chronisch aber hoch-symptomatisch	hoch-aggressiv 4 Verlaufsformen
<b>Medianes Gesamtüberleben</b>	1-2 Jahre	10-15 Jahre	4 Jahre	Leukämie 6,2 Mo. Lymphom 10,2 Mo. Chronisch 24 Mo.
<b>Behandlungsstrategie</b>	Alemtuzumab-basiert allogene SZT in 1. CR	Supportiv MTX, Cyclophosphamid, CSA	multimodal / systemisch (z.B. Photo- chemotherapie) / eskalierend	phasen-spezifisch Chemotherapie/Zidovudin/IFN $\alpha$ /MoAK allogene SZT

Legende:

Abkürzungen: RA - rheumatoide Arthritis; MDS - myelodysplastisches Syndrom; Mo. - Monate; SZT - Stammzelltransplantation; CR - komplette Remission; MTX - Methotrexat; CSA - Ciclosporin-A; IFN $\alpha$  - Interferon-alpha; MoAK - monoklonale Antikörper

## 6 Therapie

### 6.1 Allgemeine Therapiestruktur

Es existiert für die T-PLL kein prospektiv-vergleichend evaluierter kurativer Therapiestandard. Die überschaubare Studienlandschaft zur Therapie dieser Erkrankung beruht bis auf wenige Ausnahmen auf retrospektiven Analysen [40, 41]. Nach derzeitigem Erkenntnisstand ist die T-PLL durch konventionelle Chemotherapie sowie durch Antikörper-basierte Therapie nicht heilbar. Die einzige potentiell kurative Option besteht in der allogenen Stammzelltransplantation (allo-SZT). Die Patienten sollten in das T-PLL Register der DCLLSG ([http://www.dcllsg.de/studie/dcllsg\\_register/index.php](http://www.dcllsg.de/studie/dcllsg_register/index.php)) eingeschlossen werden. Prospektive Therapiestudien sind derzeit im deutschsprachigen Raum nicht verfügbar.

Bei ca. 15% der Patienten sind initial über mehrere Monate chronische Verläufe in der Regel Zufallsdiagnosen bei asymptomatischen Patienten. Sie gehen aber nahezu alle innerhalb von 1-2 Jahren in die exponentielle Wachstumsphase über und bedürfen spätestens dann einer Ersttherapie [38]. In diesen Frühphasen besteht keine Therapienotwendigkeit, und es liegen keine systematischen Daten vor, welche einen prognostischen Vorteil einer Therapieinitiierung in einem solchen frühen Stadium nahelegen.

Jedoch ist in individuellen Fällen ein früherer Therapiebeginn als im symptomatischen Stadium zu erwägen, wenn es sich um einen Patienten im ECOG-PS 0-1 und auch ansonsten (inklusive Spendersituation) geeigneten Kandidaten für eine primär konsolidierende allo-SZT handelt (*fakultative Therapieindikation*). Dies vermindert ggf. auch die Gefahr einer initialen Therapienempfindlichkeit bei dieser für ihre genomische Instabilität bekannten Erkrankung, inklusive der Zunahme der Tumorlast mit möglichen Organbeeinträchtigungen und Invasion von Kompartimenten, die für schlechteres Ansprechen auf eine Alemtuzumab-Therapie bekannt sind, wie z. B. ZNS, Ergüsse.

Ansonsten gilt allgemein, dass primär zwar ca. 60-70%, aber nicht alle Patienten, bei Erstdiagnose eine Therapie benötigen. Eine Übersicht der Therapiestruktur ist in [Abbildung 2](#) zusammengefasst.

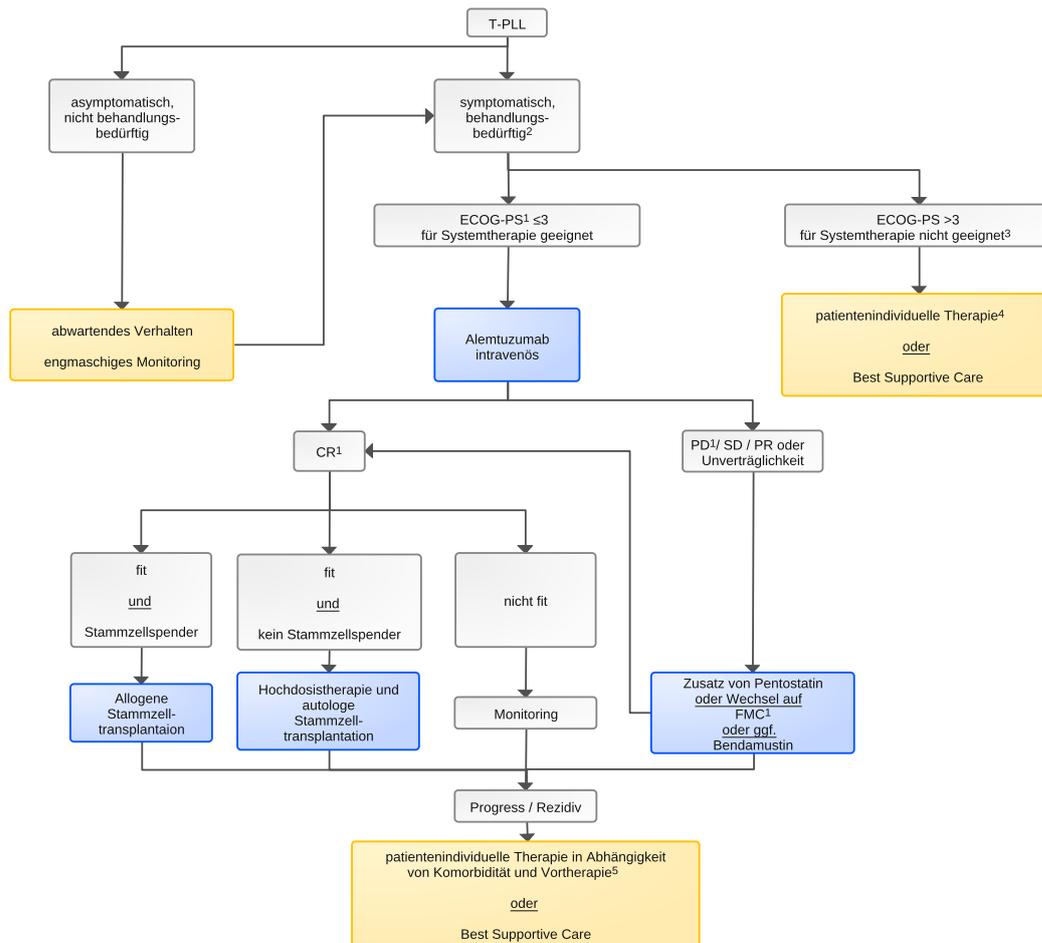
### 6.1.1 Asymptomatische Erkrankung

Bei den bei Erstdiagnose ca. 30% symptomfreien Patienten mit stabiler oder langsam progredienter Erkrankung ist generell ein abwartendes Vorgehen angezeigt (Ausnahme *fakultative Therapieindikation*, siehe Kapitel 6.1). Jedoch sind dabei wegen der sich nahezu immer entwickelnden und oft hochdynamischen Krankheitsprogression sehr engmaschige, z. B. monatliche, Beobachtungsintervalle, vor allem mit körperlicher Untersuchung und Blutbildkontrollen, einzuhalten. Besonderes Augenmerk richtet sich dabei auf die Dynamik der Lymphozytose. LDTs von 8,5 Monaten oder weniger wurden als Ausdruck evidenter Krankheitsprogression und als mit einer schlechteren Prognose assoziiert beschrieben [4]. Es erscheint bei der Therapieentscheidung aber wichtig, von welchem absoluten Ausgangsniveau der Lymphozytose eine Verdopplung geschieht; z. B. von 10.000 auf 20.000/ $\mu\text{l}$  bei einem asymptomatischen Patienten innerhalb von 6 Monaten wiegt weniger als eine ebenso schnelle Verdopplung von beispielsweise 50.000 auf 100.000/ $\mu\text{l}$  Blutlymphozyten.

**Behandlungsindikationen der T-PLL:** Die Initiierung einer anti-leukämischen Therapie ist indiziert bei folgenden Krankheits-assoziierten Problemen (*Therapiepflichtigkeit*):

- Konstitutionelle Symptome, z. B. Fatigue bzw. klassische B-Symptome
- Symptomatische Anämie ( $<10\text{g/dL}$ ) und / oder Thrombozytopenie ( $<100.000/\mu\text{l}$ ) und / oder gehäufte / prolongierte Infekte
- Symptomatische oder stark zunehmende Lymphadenopathie oder klinisch bedeutsame Hepatosplenomegalie
- Nachgewiesene extranodale Manifestationen z.B. Haut, Muskel, Darm; Ergüsse z. B. Pleura, Aszites, Perikard; ZNS-Beteiligung
- Rasch zunehmende Lymphozytose (z. B. Verdopplung um  $>50.000/\mu\text{l}$  innerhalb von 6 Monaten); als alleiniges Indikationskriterium zu rechtfertigen bei kurativ intendiertem Ansatz; bei Patienten ohne anschließend durchführbare allo-SZT ggf. auch erst in Kombination mit einem der ersten 4 Kriterien

**Abbildung 2: Therapiealgorithmus bei T-PLL**



Legende:

— kurative Therapie — palliative Therapie

<sup>1</sup> Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; CR: complete remission; FMC: Fludarabin / Mitoxantron / Cyclophosphamid; PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease;

<sup>2</sup> für Kriterien der fakultativen Therapieindikation und der Therapiepflichtigkeit siehe Kapitel 6. 1. 1

<sup>3</sup> Wenn ein schlechter Allgemeinzustand durch die T-PLL und weniger durch vorbestehende Komorbiditäten bedingt erscheint, und wenn dies durch eine unmittelbar nebenwirkungsarme Therapie wie z. B. Alemtuzumab behandelbar erscheint, so ist bei Grenzfällen zu einer Systemtherapie zu raten (siehe auch Kapitel 6. 2. 1).

<sup>4</sup> ggf. Lokaltherapie, z.B. UVA, Radiatio

<sup>5</sup> Therapieoptionen sind, siehe auch Kapitel 6. 1. 2:

Alemtuzumab (bei Re-Therapie, CD52 Expression im FACS testen)

FMC

Bendamustin

Pentostatin

Fludarabin / Nelarabin

klinische Studie (neue Substanzen)

bei CR/PR nach einer der obigen Optionen Evaluation einer allo-SZT

## 6.1.2 Symptomatische Erkrankung

### 6.1.2.1 Erstlinientherapie

#### 6.1.2.1.1 Prätherapeutische Überlegungen

**Therapieeignung:** Die Wahl der Therapie orientiert sich bei der T-PLL primär an der Eignung für eine systemische Therapie, bestimmt durch Komorbiditäten anhand des ECOG-PS sowie am Patientenwunsch. Liegen schwerwiegende Gegenanzeigen gegen eine systemische Antikörper- oder Chemotherapie vor, so ist zu evaluieren, ob spezifische Symptome einer Lokaltherapie

zugänglich sind. Hier liegen kasuistische Erfahrungen der Autoren z. B. bei Hautmanifestationen mit UVA Therapie) oder bei Splenomegalie mit gezielter Radiatio) vor.

In der Regel ist aber die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit >90% bei Erstdiagnose in ausreichendem Allgemeinzustand, i. e. ECOG-PS  $\leq 3$ , um eine Systemtherapie zu tolerieren. Selbst bei grenzwertigem Status, i. e. ECOG-PS >3 ist, wenn dieser vor allem durch die T-PLL direkt verursacht ist, eine Systemtherapie zu empfehlen. Das kalendarische Alter ist kein primäres Entscheidungskriterium für die Durchführung einer Systemtherapie; es werden durchaus erfolgreich T-PLL Patienten >80 Jahre mit Alemtuzumab behandelt.

**Prätherapeutische Untersuchungen:** Bei vorliegender fakultativer Therapieindikation oder bei Therapiepflichtigkeit sollten vor der Therapie folgende Beurteilungen erfolgen, um Krankheitsausbreitung, Patientenfitness und Komorbiditäten zu dokumentieren, welche wiederum die Auswahl der therapeutischen Optionen beeinflussen, siehe auch [Tabelle 2](#):

- Anamnese und körperliche Untersuchung: Gegenanzeigen, wie z. B. aktive Infekte ?
- Blutbild und klinische Chemie mit Elektrolyten, Nieren-/Leberfunktion, Harnsäure, LDH
- Vor einer geplanten Therapie mit dem stark immunsuppressiven anti-CD52 Antikörper Alemtuzumab sollten serologische Tests für HSV (IgM, IgG), CMV (IgM, IgG), EBV (IgM, IgG), HBV (HB<sub>s</sub>Ag, anti-HBc) und HCV (anti-HCV) erfolgen. Ein Interferon- $\gamma$  release assay (QuantiFERON™) erfolgt bei klinischem oder radiologischem Verdacht auf eine latente Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis*.
- Sonographie und/oder ein CT-Thorax/Abdomen/Becken zur Beurteilung von Lymphadenopathie, Organbeteiligungen oder Ergussmanifestationen.
- Eine einseitige KMP mit Aspirat und Biopsie mit Morphologie/Histologie und Immunphänotypisierung mit Aussagen zu Infiltrationsgrad und der Hämatopoese ist nicht zwingend erforderlich, hilft aber bei der Einschätzung aktueller Zytopenien und deren Verlauf unter der Therapie (siehe auch Kapitel [6.1.2.1.5](#)).
- Patienten im zeugungsfähigen Alter sollten eine Beratung zu Fertilität und Methoden ihrer Präservierung erhalten. Alemtuzumab und Purin-Analoga resultieren aber sehr wahrscheinlich nicht in Infertilität.

#### **6.1.2.1.2 Initiale Remissionsinduktion**

Die Initialtherapie der T-PLL besteht in einer systemischen Antikörper- oder Chemotherapie mit dem Ziel einer kompletten Remission (CR). Die Therapie der Wahl ist dabei Alemtuzumab, vorzugsweise als Einzelsubstanz und immer intravenös 3x / Woche über 12-16 Wochen [\[41, 42, 43\]](#), siehe [Anhang Therapieprotokolle](#). Ein alternatives Schema, wenngleich toxischer und daher nachrangig empfohlen, ist eine initiale Polychemotherapie mit 4 Zyklen Fludarabin/Mitoxantron/Cyclophosphamid (FMC) gefolgt von einer 6-12-wöchigen Alemtuzumab-Konsolidierung [\[40\]](#), siehe [Anhang Therapieprotokolle](#). Die Gesamtansprechraten (ORR) nach beiden oben genannten Regimes betragen ca. 90-95%. Eine CR wird durch intravenöses Alemtuzumab in der Monotherapie bei ca. 80% therapie-naiver Fälle erreicht, während die CR Rate nach FMC-Alemtuzumab ca. 50% betrug; allerdings waren letztere durch eine Knochenmarkbiopsie bestätigte Komplettremissionen [\[40\]](#). Für ältere / komorbide Patienten schließt sich eine Periode der Observation an. Da jedoch nicht weiter therapierte Patienten im Median nach 11-12 Monaten rezidivieren und dauerhafte Remissionen bei nahezu allen so behandelten Patienten nicht erreicht werden [\[41\]](#), sollte sich als Post-Remissionstherapie eine konsolidierende allo-SZT anschließen. Alternativ kann in dieser Situation auch eine autologe (auto-)SZT nach Hochdosischemotherapie angeboten werden, insbesondere wenn kein passender Stammzellspender zur Verfügung steht [\[41\]](#), siehe Kapitel [6.1.2.1.4](#) Beide SZT Verfahren verbessern die Krankheits-

kontrolle; bei der mit einer höheren Mortalität assoziierten allo-SZT ist die Chance auf ein langfristiges Überleben (OS, ca. 10-15% nach 4-5 Jahren) gegeben.

Konventionelle Therapien, wie z. B. Chlorambucil, CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder Monotherapien mit Purinanaloga wie Fludarabin oder Pentostatin zeigen eine unbefriedigende Effektivität in der Primärtherapie der T-PLL. Ihre Ansprechraten liegen bei 30-45% und sind in der Regel von kurzer Dauer; z.B. <3 Monate für CHOP oder ca. 6 Monate für Pentostatin [3, 44]. Daher sollten sie nicht primär eingesetzt werden.

Alemtuzumab ist bis heute die effektivste Einzelsubstanz in der T-PLL. Die Implementierung dieses Antikörpers in die Therapie der T-PLL war der bisher bedeutendste Schritt zur Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS). Betrug dieses in der Alkylanzien / Pentostatin Ära noch ca. 7,5 Monate [3, 44], so konnten im historischen Vergleich 18 Monate OS nach Alemtuzumab erreicht werden [41]. Derartige Zahlen wie OS 17,1 Monate werden auch nach FMC gefolgt von Alemtuzumab erreicht [40]. Verbesserungen im Bereich der allo-SZT, vor allem durch die Senkung der Transplant-assoziierten Mortalität (TRM), erlauben heutzutage die pauschalisierte Aussage, dass sich das mediane Gesamtüberleben von ca. 20 Monaten für lediglich Alemtuzumab-induzierte Patienten für die nachfolgend transplantierten Patienten etwa verdoppelt und davon eine Fraktion von ca. einem Viertel länger als 5 Jahre überlebt [45].

### **6.1.2.1.3 Beurteilung des Ansprechens**

Nach empfohlener Therapiedauer und bestmöglicher Reduktion der Blut-Lymphozytenzahlen erfolgt 1-2 Monate nach der letzten Therapie die gründlichere Remissionsbeurteilung durch Anamnese, klinische Untersuchung, Differentialblutbild und Durchflusszytometrie des peripheren Blutes. Idealerweise liegt dabei bereits eine regenerierte Hämatopoese vor. Frühere Manifestationen (z. B. Milz, Lymphknoten) werden dabei auch sonographisch oder via CT Thorax/Abdomen/Becken beurteilt. Folgende Response-Kriterien sind in Anlehnung an die für die CLL etablierten Parameter für die T-PLL zu empfehlen; eine CR verlangt das Vorliegen aller dieser Kriterien:

- Fehlen T-PLL-assoziiertes konstitutioneller oder klassischer B-Symptome sowie einer Fatigue, welche gewöhnliche Aktivitäten behindert
- Fehlen initialer oder für die T-PLL suspekter Manifestationen, wie Hautläsionen oder Ergüsse
- Keine Lymphknoten >1,5cm im Ultraschall oder ggf. CT
- Keine Spleno- oder Hepatomegalie im Ultraschall oder ggf. CT
- Rekonstitution des peripheren Blutes mit Neutrophilen >1.500/ $\mu$ l, Hämoglobin >11,0g/dl, Thrombozyten >100.000/ $\mu$ l
- Fehlen einer monoklonalen oder immunphänotypisch aberranten T-Zellpopulation im peripheren Blut

Eine partielle Remission (PR) ist erreicht, wenn eine  $\geq 50\%$  Reduktion der Erkrankung verzeichnet wird. Eine progrediente Erkrankung (PD) liegt bei einem Ansteigen von  $\geq 50\%$  der detektierbaren Manifestationen vor.

Für die ca. 40% der Patienten, für die sich eine allo-SZT anschließen soll, ist eine günstige Voraussetzung für deren Erfolg das Erreichen einer CR. Formal setzt letztere u. a. das Fehlen einer monoklonalen oder immunphänotypisch aberranten T-Zellpopulation im Knochenmark bei regenerierter Hämatopoese voraus. Zur Entscheidung, ob die Remissionsinduktion zu verlän-

gern ist, sowie zur generellen Beurteilung des Status vor allo-SZT ist bei diesen Patienten daher eine Knochenmarkbiopsie zu empfehlen.

Unter laufender 12-16-wöchiger Alemtuzumab-Monotherapie kann bei schneller initialer Normalisierung des peripheren Blutes und fehlenden Indizien für weitere Krankheitsmanifestationen bereits nach 8 Wochen Therapie mit 3 x 30mg pro Woche eine Knochenmarkpunktion erfolgen. Sollte diese ebenfalls eine CR zeigen, ist bei geplanter allo-SZT eine Beendigung der Remissionsinduktion bereits zu diesem Zeitpunkt, d. h. nach 8-10 Wochen vertretbar.

Klassische high-grade Transformationen der T-PLL analog dem Richter-Syndrom oder wie im Sézary-Syndrom sind nicht beschrieben. Jedoch können EBV-assoziierte B-Zell Lymphome nach Alemtuzumab Therapie von T-Zell-Lymphomen auftreten, insbesondere in Kombination mit Chemotherapie [46, 47]. Daher müssen im weiteren Verlauf eine EBV-Virämie überwacht und auffällige Lymphknotenvergrößerungen mit Diskrepanz zu den Befunden des peripheren Blutes durch eine Biopsie abgeklärt werden.

Die Beurteilung der minimalen Resterkrankung (MRD) ist in ihrer klinischen Bedeutung, therapeutischen Konsequenz und bezüglich des methodischen Standards Gegenstand laufender Untersuchungen, aber zum aktuellen Zeitpunkt nicht etabliert.

Kardiale Ereignisse wurden gehäuft unter Kombinationen von Fludarabin-/Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie mit Alemtuzumab beschrieben [40, 48]. Eine trans-thorakale Echokardiographie objektiviert die kardiale Pumpfunktion bei diesbezüglich symptomatischen Patienten (z. B. unter FMC-Alemtuzumab).

#### **6.1.2.1.4 Allogene und autologe Stammzelltransplantation**

Trotz der hohen Gesamtansprechraten (90-95%) und CR-Raten (50-80%) nach Alemtuzumab-basierter Initialbehandlung rezidivieren ohne eine weitere Therapie danach nahezu alle Patienten; z.B. Rezidivrate 96% mit 5-Jahres OS 0% [43, 45]. Daten zu einer effektiven Maintenance-Strategie liegen nicht vor. Konzeptionell sollte daher die allo-SZT bereits in die Erstlinientherapie nach Erreichen einer Remission konsolidierend eingebunden werden. Zur Vermeidung eines engraftment failures bzw. einer Paralyse des GVL-Effektes sollte die Transplantation erst nach einer mindestens 6-wöchigen wash-out Phase nach der letzten Administration von Alemtuzumab erfolgen [49]. Leider sind aber nur ca. 30-50% der Patienten mit T-PLL im Szenario der Postremissionstherapie für eine allo-SZT geeignet. Die Indikationsstellung erfolgt nach Abwägung der individuellen Risiken unter Berücksichtigung von Alter, Begleiterkrankungen und der Verfügbarkeit eines optimal passenden Spenders ([Onkopedia Allogene Stammzelltransplantation – Indikationen](#)). Grundsätzlich sollten Transplantationen bei Patienten mit T-PLL nur in JACIE-zertifizierten Einrichtungen, idealerweise mit Erfahrung in der Betreuung von Patienten mit dieser Erkrankung, erfolgen.

Bisher liegen retrospektive Daten zu ca. 100 allogenen transplantierten Patienten mit T-PLL in publizierter Form vor [45, 50, 51, 52, 53]. Hieraus und aus einer prospektiven Beobachtungsstudie zur allo-SZT bei T-PLL [54] lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

- Die Rezidivrate beträgt ca. 30-40% nach 3 Jahren. Danach treten Rezidive nur noch sehr vereinzelt auf, können aber auch nach langjähriger Krankheitsfreiheit noch vorkommen. Diese Kinetik sowie Untersuchungen zum MRD-Verlauf nach Immunmodulation bzw. Donor-Lymphozyteninfusionen (DLIs) [50, 55, 56] sprechen für die Wirksamkeit eines Graft-versus-Leukemia (GvL)-Effektes bei der T-PLL, wenngleich dieser schwächer ausgeprägt zu sein scheint als z. B. bei der CLL.
- Die Non-relapse mortality (NRM) beläuft sich auf 30-40% nach 3 Jahren.

- In den retrospektiven Studien betragen die 3-Jahres-Raten für PFS/OS ca. 20-35%. In der prospektiven, jüngeren Beobachtungsstudie der EBMT wurden PFS und OS mit 30% bzw. 42% nach 4 Jahren berechnet.
- Nach präliminären Analysen bestehen hinsichtlich des PFS prognostisch günstige Faktoren im Vorliegen einer CR zum Transplantationszeitpunkt sowie in der Verwendung einer höher dosierter Ganzkörperbestrahlung (6-12Gy) zur Konditionierung.

Zur autologen SZT liegen kaum strukturierte Daten vor. In einer retrospektiven monozentrischen Fallserie von 15 Patienten wird eine NRM von ca. 7% und ein 5-Jahres OS von 40% angegeben [45].

#### 6.1.2.1.5 Besondere Situationen in der Primärtherapie

**Unklare prolongierte Zytopenien:** Gelegentlich finden sich anhaltende Zytopenien, die unter laufender Alemtuzumab-basierter Therapie in ihrer Genese unklar bleiben, weil zur Toxizität der Therapie auch myelosuppressive Infektprophylaxen (z. B. Cotrimoxazol, Valganciclovir) oder CMV-Reaktivierungen eine Rolle spielen. Es empfiehlt sich hier zur Abklärung eine zeitnahe Knochenmarkbiopsie, um auch eine nicht selten zunächst auf dieses Kompartiment beschränkte Persistenz der Erkrankung frühzeitig zu erkennen.

**ZNS-Beteiligung:** Eine routinemäßige ZNS-Prophylaxe ist nicht angezeigt. Jedoch ist für die seltenen Fälle mit ZNS-Manifestationen die systemische Gabe von Alemtuzumab dahingehend nicht effektiv. Daher kann eine ZNS-gerichtete Therapie erwogen werden. Die Applikationsform ist entweder eine intrathekale Dreifachkombination (Methotrexat, Cytarabin, Glukokortikoid) oder eine systemische Methotrexat-Therapie (1,5-3g/m<sup>2</sup>). Es liegen hierzu aber keine systematischen Datensammlungen vor.

#### 6.1.2.1.6 Verlaufskontrolle

Die Verlaufskontrollen **nach allo-SZT** inklusive der Steuerung des transplantierten Immunsystems entsprechen dem nach diesem Verfahren üblichen Vorgehen zur Früherkennung von Komplikationen und Rezidiven (siehe DGHO-Leitlinie [Monitoring, Chimärismusanalysen und Bestimmung der minimalen Resterkrankung \(MRD\) bzw. eines molekularen Rezidivs nach allogener Stammzelltransplantation](#)). Bei der T-PLL als GVL-sensitiver Erkrankung, die grundsätzlich immunmodulatorischen Interventionen zugänglich ist, kommt dabei der Möglichkeit einer präemptiven Immunintervention große Bedeutung zu. Daher sollte ein longitudinales MRD-Monitoring erfolgen. Publierte Daten zum erfolgreichen Einsatz MRD-getriggelter Immunmodulation liegen mit der quantitativen MRD-Bestimmung durch patientenspezifische qRT-PCR klonaler TZR-Genumlagerungen vor [56].

**Außerhalb der allo-SZT** ergeben sich die Intervalle in der Verlaufskontrolle nach beendeter Primärtherapie aus den möglichen Optionen einer Salvage Therapie und der Patientenpräferenz. Erkrankungsrückfälle manifestieren sich in erster Linie als Wiederauftreten der Blutlymphozytose. Jedoch kann sich der Erkrankungscharakter in der Rezidivsituation auch dramatisch ändern; speziell nach allo-SZT können viszerale Manifestationen ohne signifikante begleitende periphere Lymphoproliferation dominieren. Jegliche suspekten klinischen (z. B. Haut) oder bildmorphologischen Veränderungen sollten bioptisch abgeklärt werden, insbesondere bei unauffälligem Blutbild und vor Einleitung einer Zweitlinientherapie. Die prolongierte Immunsuppression nach Alemtuzumab erfordert ebenso wie nach allo-SZT einen besonderen Fokus auf infektiologische Komplikationen (z. B. PJP, CMV, EBV). Für die MRD gilt die unter Kapitel [6.1.2.1.3](#) geschilderte Situation.

### 6.1.2.2 Zweitlinientherapie der T-PLL

**Primäre Therapieversager** (siehe auch [Abbildung 2](#)): Bei einem geringen Anteil von 5-10% der Patienten wird bereits primär eine ungenügende Therapieantwort auf Alemtuzumab beobachtet. Dies zeichnet sich zumeist in Persistieren der Blutlymphozytose oder der anderen extramedullären Tumormanifestationen wie Hepatomegalie oder Ergüssen über die ersten 3-4 Wochen der Therapie hinaus ab. Hier bestehen dann mehrere Optionen. Zunächst sollte die Alemtuzumab-Therapie durch tägliche Gaben, ggf. auch mit einem Glukokortikoid, intensiviert werden [57]. Die Hinzunahme von Pentostatin ist eine Strategie, die auf den Daten der Monotherapie mit ORR von 45% [43] und der Kombination dieses Purinanalogs mit Alemtuzumab mit resultierender ORR von 69% [58] beruht. Ob andere etablierte Substanzen wie Bendamustin [59] oder Cladribin [60] in dieser Situation geeigneterer Kombinationspartner mit Alemtuzumab sind, ist unklar. Dazu liegen keine vergleichbaren Daten vor. Die Ergebnisse der ‚TPLL2‘ Studie der DCLLSG, welche FMC und Alemtuzumab als subkutane Gabe in der parallelen Anwendung untersucht hat, erlauben ebenfalls keine Empfehlung für ein solches Vorgehen in diesem Szenario. Daher gilt basierend auf den publizierten Daten in der Anwendung als reine Chemotherapie ohne paralleles Alemtuzumab, dass FMC mit ORR 68% [40] oder Bendamustin mit ORR 53% [59] die effektivsten singulären Therapiekomponenten nach Alemtuzumab sind. Sie gelten daher als Empfehlungen in der primär Alemtuzumab-refraktären Erkrankung oder als Optionen für Patienten bei Alemtuzumab-Intoleranz. Neben Aspekten der Toxizität ist die Wahl der genannten Optionen auch von der routinemäßigen Vertrautheit des Behandlers mit diesen Regimes abhängig.

**Rezidive / Progression nach primärem Erreichen einer Remission:** Trotz der hohen Ansprechraten nach Alemtuzumab und einem medianen PFS von ca. 20 Monaten sind Rezidive ohne konsolidierende allo-SZT nahezu unausweichlich. Mit Ausnahme der Patienten, die trotz grundsätzlicher Eignung primär nicht mit Alemtuzumab bzw. allo-SZT behandelt wurden, ist die Prognose mangels wirksamer Therapieoptionen dann in der Regel kurzfristig infaust. Aus diesem Grund sollten experimentelle, molekulare oder zielgerichtete Ansätze, soweit in Studien verfügbar, bereits im ersten Rezidiv/Therapieversagen erwogen werden.

Konventionelle Möglichkeiten für die Zweitlinientherapie sind in [Abbildung 2](#) aufgezeigt. In der Bewertung dieser Optionen ist wichtig zu berücksichtigen, dass sich deren Effektivitätsdaten vorwiegend aus historischen gemischten Kohorten, bestehend aus Therapie-naiven und vorthera-pierten Patienten, generieren. Letztere erhielten zumeist insuffiziente nicht-Alemtuzumab-haltige Primärtherapien, was heutzutage eher selten ist. Daher ist für Patienten, die zuvor nicht mit Alemtuzumab therapiert wurden, zunächst Alemtuzumab die Therapie der Wahl im Rezidiv [43, 61, 62].

Erneutes Alemtuzumab ist ebenfalls eine Option für Patienten, welche eine mindestens 6 Monate währende Remission auf die initiale Alemtuzumab-Induktion hatten. Hier können Ansprechraten von bis zu 50% erwartet werden, wenngleich diese von kürzerer Dauer sind. Vorher sollte aber eine erneute durchflusszytometrische Bestimmung der CD52-Expression erfolgen, da bei einem nicht seltenen CD52-Verlust eine Re-Therapie mit Alemtuzumab wenig aussichtsreich ist.

Obwohl die FMC Chemotherapiekomponente in der FMC-Alemtuzumab Studie der DCLLSG eine ORR von ca. 68% in teilweise vorbehandelten, aber Alemtuzumab-naiven Patienten induzierte [40], liegen keine systematischen Daten zu FMC im Rezidiv nach Alemtuzumab vor. Dennoch erscheint dieses Regime als eine der effektivsten Antikörper-freien Optionen. Eine weitere Alternative ist Bendamustin, welches in 15 Patienten, davon 6 Therapie-naive und 7 Alemtuzumab-refraktäre, eine ORR von 53% mit PFS und OS von jeweils 5,0 und 8,7 Monaten zeigte [59].

Darüber hinaus gibt es präliminäre Evidenz für den Einsatz von Purinanaloga in der Rezidivsituation: Pentostatin als Monotherapie induzierte eine ORR von 45%, davon 5 CRs, in einer anteilig gleich gemischten Kohorte aus 55 therapie-naiven und vortherafierten T-PLL der prä-Alemtuzumab Ära [44]. Die Ansprechdauern waren dabei im Median 6 Monate. Aus Daten einer Fraktion von 11 stark vortherafierten T-PLL kann für die Kombination von Nelarabin mit Fludarabin eine gewisse Aktivität mit extrapoliierter ORR von 30% abgeleitet werden [63]. Es gibt Hinweise für eine Resensibilisierung gegenüber Alemtuzumab durch CD52 Re-expression über epigenetische Modulation mittels Histondeazetylase Inhibition (Vorinostat) und DNA-Demethylierung (Cladribin) [60].

Sollte mit einer der genannten Verfahren eine CR oder eine sehr gute PR erreicht werden, so ist zu prüfen, ob der Patient ein geeigneter Kandidat für eine allo-SZT in zweiter Remission ist, welche sich bei passendem Spender umgehend anschließen sollte.

Bei klinischem Rezidiv nach allo-SZT sollte versucht werden, eine ggf. noch laufende systemische Immunsuppression auszuschleichen bzw. DLIs zu geben. Hierdurch kann nicht selten ein Ansprechen erreicht werden, welches aber in der Regel nicht dauerhaft ist. Aufgrund ihres starken immunsuppressiven Potenzials erscheint die Gabe T-PLL-wirksamer Pharmaka wie Alemtuzumab und Purinanaloga zusätzlich zur DLI nicht sinnvoll.

**Perspektiven:** Zu zielgerichteten Substanzen liegen keine systematischen klinischen Erfahrungen vor. Anhand präklinischer Daten erscheinen die Klassen der p53-Reaktivatoren, HDAC-Inhibitoren, oder BCL2-Antagonisten erfolgversprechend, wobei aus molekularen Läsionen in definierten Zielsignalwegen nicht zwangsläufig auf die klinische Wirksamkeit der entsprechenden Signalwegsinhibitoren geschlossen werden darf [29, 64]. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sollten daher nur Substanzen, für die solide präklinische *in vitro* und *in vivo* Daten vorliegen, klinisch eingesetzt und in multizentrischen Studien getestet werden.

## 6.2 Therapiemodalitäten - Substanzen und Schemata

### 6.2.1 Alemtuzumab

Alemtuzumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1 $\kappa$ -Antikörper. Er bindet spezifisch an das Glykoprotein CD52, welches auf der Zelloberfläche von normalen und malignen B- und T-Lymphozyten sowie Monozyten, nicht aber auf hämatopoetischen Stammzellen, exprimiert ist [65]. Eine besonders hohe Rezeptordichte ist in der T-PLL zu finden [66]. Der Wirkmechanismus von Alemtuzumab *in vitro* ist eine Induktion von Zelltod durch Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität, Komplementaktivierung und möglicherweise auch direkte Apoptose.

Trotz seines Status als Therapie der ersten Wahl in der T-PLL ist Alemtuzumab in dieser Indikation formal nicht zugelassen. Nach Rücknahme seiner Zulassung für die CLL in 2012 besteht eine kostenfreie Verfügbarkeit. Konkrete Informationen zum Bezug von Alemtuzumab sind unter diesem Link zu finden: [http://www.dcllsg.de/aktuelles\\_artikel/bezugsinfos\\_alemtuzumab.php](http://www.dcllsg.de/aktuelles_artikel/bezugsinfos_alemtuzumab.php)

Eine für die klinische Praxis sehr wichtige Botschaft resultiert aus einer Studie zur Alemtuzumab-Induktion bei 41 therapie-naiven Patienten mit Vergleich der subkutanen Applikation gegenüber der intravenösen Gabe [41, 42]. Die ORR bei den 32 intravenös behandelten Patienten war 91%, die CR-Rate 81%, mit einem 1-Jahres PFS von 67% und einem 4-Jahres OS von 37%. Jedoch musste diese Pilotstudie frühzeitig abgebrochen werden, da im subkutanen Arm drastisch niedrige Ansprechraten von 33% verzeichnet wurden. Die Unterlegenheit der subkutanen Gabe von Alemtuzumab wurde in einer weiteren Studie bestätigt [67] und macht dessen intravenöse Gabe bei der T-PLL erforderlich.

Behandelt wird bis zur maximalen Therapieantwort welche in der Regel nach 8-12 Wochen vorliegt, siehe [Anhang Therapieprotokolle](#). Eine maximale Therapiedauer von 16 Wochen ist vertretbar. Infusionsreaktionen sind entweder allergische Reaktionen auf den humanisierten Antikörper oder ein fulminantes Ansprechen im Sinne eines „cytokine release“. Daher sollte eine Prämedikation mindestens bei den ersten Gaben (2-3 Wochen) erfolgen, z. B. mit Paracetamol, Diphenhydramin, Ranitidin, Prednison.

Alemtuzumab erhöht die Anfälligkeit gegenüber opportunistischen Infektionen mit zum Teil fatalem Ausgang. Im Vordergrund stehen dabei neben bakteriellen Erregern Viren, inklusive endogenen Reaktivierungen, Pilze und Protozoen [67]. Gängige Infektprophylaxen [68, 69] (siehe auch Onkopedia Leitlinien [Bakterielle Infektionen und Pneumocystis jirovecii Pneumonie - Prophylaxe](#) und [antivirale Prophylaxe](#)) beinhalten Trimethoprim/Sulfamethoxazol sowie Aciclovir oder Valaciclovir, wobei eine primäre HSV-gezielte Strategie durch ein CMV-gerichtetes Vorgehen, z. B. mit Valganciclovir 450mg (2x täglich) ersetzt werden kann [69]. Die Dauer einer solchen Infektprophylaxe beträgt mindestens von Beginn des Alemtuzumab bis 2 Monate nach Ende der Therapie oder bis die CD4-T-Zellzahl  $\geq 200/\mu\text{l}$  ist. Die CMV Viruslast als DNA Kopienzahl im Serum sollte 1-2x/ Woche via quantitativer PCR bestimmt werden. Die Strategien bei asymptomatischer geringer CMV-Virämie oder bei Überschreiten der Kopienzahl eines Schwellenwertes, z. B. präemptiver Wechsel von Aciclovir auf Valganciclovir, oder das sekundäre Vorgehen nach stattgehabter hoher CMV-Kopienzahl oder symptomatischer Infektion sind zentrumsspezifisch. Wir empfehlen aber eine Pausierung von Alemtuzumab, solange eine relevante CMV-Virämie besteht, welche eine Therapie erforderlich macht (z. B.  $>1.000\text{IU/ml}$ ), oder bei Vorliegen einer klinischen CMV-Infektion.

### 6.2.2 Fludarabin / Mitoxantron / Cyclophosphamid (FMC)

Zur Verbesserung der Remissionsdauern hatte die DCLLSG eine Phase-II Studie ('TPLL1') mit 16 therapie-naiven und 9 vorbehandelten T-PLL Patienten durchgeführt [40]. Dabei wurde eine Polychemotherapie mit Fludarabin, Mitoxantron, Cyclophosphamid (FMC) der intravenösen Alemtuzumab-Therapie vorangestellt. Das sequenzielle Design erlaubte die separate Auswertung der Komponenten Chemo- und Antikörpertherapie. Die ORR von 68% nach FMC stieg auf 92% nach Alemtuzumab, einschließlich einer Rate Knochenmark-bestätigter CRs von 48%. Jedoch mit einem medianen PFS von 11,5 Monaten und einem medianen OS von 17,1 Monaten wurden die Daten der Alemtuzumab Monotherapie nicht verbessert. Dies lag aus Sicht der Autoren vor allem darin begründet, dass durch die kumulative Hämatotoxizität des FMC nur ein Anteil von 24% der Patienten die geplanten 12 Wochen der Alemtuzumab Konsolidierung komplettierten; im Median betrug diese lediglich 5 Wochen. Daher empfehlen die Autoren dieses Konzept nicht als erste Wahl der primären Remissionsinduktion, sondern bevorzugen dazu die Alemtuzumab Monotherapie (Kapitel 6. 2. 1). Jedoch sind mit 68% die Gesamtansprechraten von FMC die höchsten, die für eine Chemotherapie berichtet wurden. Deswegen wird hier FMC als Option im primären Alemtuzumab Versagen (Kapitel 6. 1. 2. 1. 5) oder im Rezidiv nach Alemtuzumab empfohlen (Kapitel 6. 1. 2. 2).

In ihrer 'TPLL2' Studie verfolgte die DCLLSG die Optimierung des FMC-Alemtuzumab der 'TPLL1' durch eine parallele Anwendung von Chemo- und Antikörpertherapie gefolgt von einer Alemtuzumab Erhaltung. Darin wurde auch die hohe Rate von 36% symptomatischer CMV Reaktivierungen in der 'TPLL1' durch eine primäre Prophylaxe mit Valganciclovir adressiert. Die Rekrutierung dieser Phase-II Studie ist abgeschlossen und die Publikation der Daten ist in Vorbereitung.

Es erfolgen 4 Kurse in Abständen von 28 Tagen analog des Protokolls im [Anhang Therapieprotokolle](#). Es gelten die Hinweise zu Toxizitäten und Vorsichtsmaßnahmen für die etablierten Einzelsubstanzen, wie z. B. Prophylaxe der hämorrhagischen Zystitis mit Urimitexan bei Cyclophosphamid. In der Primärtherapie der Alemtuzumab-naiven Erkrankung würde sich innerhalb der nächsten 1-3 Monate die intravenöse Alemtuzumab Therapie für die Dauer von 12 Behand-

lungswochen anschließen. Da FMC entweder in Alemtuzumab-Versagern eingesetzt oder von Alemtuzumab gefolgt wird, sollten die für Alemtuzumab beschriebenen Infektprophylaxen und das CMV Monitoring (Kapitel 6. 2. 1) auch mit Initiierung des FMC fortgesetzt bzw. begonnen werden.

### 6.2.3 Pentostatin

Pentostatin ist das Purin-Analogon mit der höchsten dokumentierten klinischen Aktivität in der T-PLL. Obwohl ein direkter Vergleich mit Alemtuzumab fehlt, ist aber von geringeren Ansprechraten nach Pentostatin Monotherapie gegenüber denen nach Alemtuzumab auszugehen.

Die retrospektive Analyse einer Kohorte von 55 T-PLL ergab nach Behandlung mit 3-4 Zyklen Pentostatin als Einzelsubstanz eine ORR von 45% (9% CRs), unabhängig ob zuvor eine andere Therapie (vor Einführung von Alemtuzumab) stattfand oder die Patienten zuvor unbehandelt waren [44]. Das mediane PFS betrug 6 Monate und das mediane OS war 9 Monate. Nebenwirkungen beinhalteten eine moderate Übelkeit in ca. 30%, sowie Thrombozytopenien (35%), Neutropenien (20%) und Lymphopenien (18%), mit Infektionen in ca. einem Viertel der Patienten.

Eine Phase-II Studie in reifen T-Zell-Neoplasien untersuchte die Kombination von Pentostatin mit Alemtuzumab [58]. Bei den 13 T-PLL (8 mit 1-6 Vortherapien) konnte eine ORR von 69% und eine CR-Rate von 62% erreicht werden, welche im Median ca. 20 Monate hielt. Medianes PFS und OS betrug jeweils 7,8 Monate und 10,2 Monate. Damit sind diese Effektivitäts- und Prognosedaten nicht besser als die Ergebnisse nach Alemtuzumab Monotherapie. Vielmehr muss trotz gängiger prophylaktischer Maßnahmen von einer relevanten kumulativen Myelotoxizität und Infektvulnerabilität durch diese Kombination ausgegangen werden. So wurden in dieser Studie Neutropenien bei 45%, Thrombozytopenien bei 37%, Infektionen bei 75% und CMV Reaktivierungen bei 38% der Patienten beobachtet.

Ein direkter Vergleich von Pentostatin *versus* Pentostatin plus Alemtuzumab liegt nicht vor. Daher sollte der Einsatz von Pentostatin derzeit auf das Szenario der ungenügenden primären Tumorreduktion unter Alemtuzumab (als Hinzunahme zu Alemtuzumab, [Abbildung 2](#)) oder als explorative Option als Mono-Substanz auf die Zweitlinientherapie beschränkt sein. Es wird postuliert, dass vor allem die Manifestationen, die oft nicht gut auf Alemtuzumab ansprechen (z. B. Ergüsse, Leberinfiltration) einer Pentostatin-Therapie zugänglich sind.

Behandelt wird für 4 Wochen, gefolgt von 14-tägigen Gaben bei Ansprechen, bis zu 12 Wochen ([Anhang Therapieprotokolle](#)). Dies erfolgt als Einzelsubstanz oder parallel zum regulären Alemtuzumab Regimen. Wegen seiner Nephrotoxizität ist Pentostatin an die Nierenfunktion anzupassen und eine moderate Übelkeit bis zu 72 Stunden nach der Gabe ist zu beachten.

### 6.2.4 Bendamustin

Bendamustin gehört zu den Stickstoff-Lost-Derivaten. Es ist eine alkylierende Substanz und hat gleichzeitig Eigenschaften eines Purin-Antimetaboliten. Für die T-PLL liegen Daten vor, die eine moderate klinische Aktivität in der Anwendung als Einzelsubstanz nahelegen. Daher wird es hier als Option in der Rezidivsituation gelistet.

Bei 3 Patienten mit refraktärer T-PLL konnte eine Bendamustin Salvagetherapie jeweils eine PR von 3-6 monatiger Dauer erzielen [70]. Bei 15 Patienten einer weiteren Studie betrug die ORR 53% [59]. Vier der 6 Patienten, die Bendamustin mit 120 mg/m<sup>2</sup> erhielten, waren Responder, während nur 4 von 9 (44%) Patienten, die mit ≤100 mg/m<sup>2</sup> behandelt wurden, ein Therapieansprechen aufwiesen. Das mediane PFS war 5,0 Monate und das mediane OS betrug 8,7 Monate.

Je nach Vortherapien sind Dosierungen von 90-120 mg/m<sup>2</sup> pro Tag mit Wiederholungen alle 4 Wochen für insgesamt 6 Zyklen sind anzustreben; weitere Details im [Anhang Therapieprotokolle](#).

## 8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

### 8.2 Nachsorge

Für die Nachsorge gelten die unter Kapitel 6. 1. 2. 1. 6 angegebenen speziellen Regeln der Verlaufskontrolle. Es sollte das Hauptaugenmerk auf die hohe Rezidivwahrscheinlichkeit und die anhaltende Infektgefährdung nach Alemtuzumab und/oder allo-SZT gelegt werden.

Patienten mit abgeschlossener Therapie der T-PLL sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie zu weiteren Ansprüchen, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden.

Impfungen, z. B. gegen Influenza und Pneumokokken, werden empfohlen, wenngleich die Bildung spezifischer Antikörper vermindert sein kann. Reiseimpfungen sollten nur nach Rücksprache mit dem betreuenden Facharzt erfolgen, da z. B. Lebendimpfstoffe den Patienten gefährden können.

## 9 Literatur

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127:2375-2390, 2016. [DOI:10.1182/blood-2016-01-643569](#)
2. Herling M, Khoury JD, Washington LT et al.: A systematic approach to diagnosis of mature T-cell leukemias reveals heterogeneity among WHO categories. *Blood* 104:328-335, 2004. [DOI:10.1182/blood-2004-01-0002](#)
3. Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J et al.: Clinical and laboratory features of 78 cases of T-prolymphocytic leukemia. *Blood* 78:3269-3274, 1991. [PMID:1742486](#)
4. Herling M, Patel KA, Teitell MA, et al.: High TCL1 expression and intact T-cell receptor signaling define a hyperproliferative subset of T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood* 111:328-337, 2008. [DOI:10.1182/blood-2007-07-101519](#)
5. Ravandi F, O'Brien S, Jones D, et al.: T-cell prolymphocytic leukemia: a single-institution experience. *Clin Lymphoma Myeloma* 6:234-239, 2005. [DOI:10.3816/CLM.2005.n.051](#)
6. Brito-Babapulle V, Catovsky D: Inversions and tandem translocations involving chromosome 14q11 and 14q32 in T-prolymphocytic leukemia and T-cell leukemias in patients with ataxia telangiectasia. *Cancer Genet Cytogenet* 55:1-9, 1991. [PMID:1913594](#)
7. Suarez F, Mahlaoui N, Canioni D et al.: Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in ataxia-telangiectasia: a report from the French national registry of primary immune deficiencies. *J Clin Oncol* 33:202-208, 2015. [DOI:10.1200/JCO.2014.56.5101](#)
8. Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF: Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 87:423-438, 1996. [PMID:8555463](#)
9. Warner K, Weit N, Crispatzu G et al.: T-cell receptor signaling in peripheral T-cell lymphoma - a review of patterns of alterations in a central growth regulatory pathway. *Curr Hematol Malig Rep* 8:163-172, 2013. [DOI:10.1007/s11899-013-0165-2](#)
10. Virgilio L, Narducci MG, Isobe M et al.: Identification of the TCL1 gene involved in T-cell malignancies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:12530-12534, 1994. [PMID: PMC45472](#)

11. Narducci MG, Virgilio L, Isobe M, et al.: TCL1 oncogene activation in preleukemic T cells from a case of ataxia- telangiectasia. *Blood* 86:2358-2364, 1995. [PMID:7662982](#)
12. Stern M, Soulier J, Rosenzwaig M, et al.: MTCP-1: a novel gene on the human chromosome Xq28 translocated to the T cell receptor alpha/delta locus in mature T cell proliferations. *Oncogene* 8:2475-2483, 1993. [PMID:8361760](#)
13. Pekarsky Y, Hallas C, Isobe M et al.: Abnormalities at 14q32.1 in T cell malignancies involve two oncogenes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:2949-2951, 1999. [PMID:10077617](#)
14. Despouy G, Joiner M, Le Toriellec E et al.: The TCL1 oncoprotein inhibits activation-induced cell death by impairing PKC theta and ERK pathways. *Blood* 110: 4406-4416, 2007. [DOI:10.1182/blood-2006-11-059501](#)
15. Hoyer KK, Herling M, Bagrintseva K, et al.: T cell leukemia-1 modulates TCR signal strength and IFN-gamma levels through phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase C pathway activation. *J Immunol* 175:864-873, 2005. [PMID:16002684](#)
16. Gritti C, Dastot H, Soulier J, et al.: Transgenic mice for MTCP1 develop T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood* 92:368-373, 1998. [PMID:9657733](#)
17. Virgilio L, Lazzeri C, Bichi R, et al. Deregulated expression of TCL1 causes T cell leukemia in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:3885-3889, 1998. [PMID:9520462](#)
18. Stilgenbauer S, Schaffner C, Litterst A, et al.: Biallelic mutations in the ATM gene in T-prolymphocytic leukemia. *Nat Med* 3:1155-1159, 1997. [PMID:9334731](#)
19. Vorechovsky I, Luo L, Dyer MJ, et al.: Clustering of missense mutations in the ataxia-telangiectasia gene in a sporadic T-cell leukaemia. *Nat Genet* 17:96-99, 1997. [DOI:10.1038/ng0997-96](#)
20. Stoppa-Lyonnet D, Soulier J, Lauge A, et al.: Inactivation of the ATM gene in T-Cell prolymphocytic leukemias. *Blood* 91: 3920-3926, 1998. [PMID:9573030](#)
21. Hu Z, Medeiros LJ, Fang L, et al. Prognostic significance of cytogenetic abnormalities in T-cell prolymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 92:441-447, 2017. [DOI:10.1002/ajh.24679](#)
22. Soulier J, Pierron G, Vecchione D, et al.: A complex pattern of recurrent chromosomal losses and gains in T-cell prolymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes & Cancer* 31:248-254, 2001. [DOI:10.1002/gcc.1141](#)
23. Maljaei SH, Brito-Babapulle V, Hiorns LR, Catovsky D: Abnormalities of chromosomes 8, 11, 14, and X in T-prolymphocytic leukemia studied by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 103:110-116, 1998. [PMID:9614908](#)
24. Kiel MJ, Velusamy T, Rolland D, et al.: Integrated genomic sequencing reveals mutational landscape of T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood* 124:1460-1472, 2014. [DOI:10.1182/blood-2014-03-559542](#)
25. Stengel A, Kern W, Zenger M, et al.: Genetic characterization of T-PLL reveals two major biologic subgroups and JAK3 mutations as prognostic marker. *Genes Chromosomes Cancer* 55:82-94, 2016. [DOI:10.1002/gcc.22313](#)
26. Bergmann AK, Schneppenheim S, Seifert M, et al.: Recurrent mutation of JAK3 in T-cell prolymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 53:309-316, 2014. [DOI:10.1002/gcc.22141](#)
27. Bellanger D, Jacquemin V, Chopin M, et al.: Recurrent JAK1 and JAK3 somatic mutations in T-cell prolymphocytic leukemia. *Leukemia* 28:417-419, 2014. [DOI:10.1038/leu.2013.271](#)
28. Dondorf S, Schrader A, Herling M: Interleukin-2-inducible T-cell kinase (ITK) targeting by BMS-509744 does not affect cell viability in T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL). *J Biol Chem* 290:10568-10569, 2015. [DOI:10.1074/jbc.L115.644641](#)

29. Andersson EI, Putzer S, Yadav B, et al.: Discovery of novel drug sensitivities in T-PLL by high-throughput ex vivo drug testing and mutation profiling. *Leukemia*, Aug 14, 2017 (Epub ahead of print). DOI:[10.1038/leu.2017.252](https://doi.org/10.1038/leu.2017.252)
30. Schrader A, Crispatzu G, Oberbeck S et al.: Actionable perturbations of damage responses by TCL1/ATM and epigenetic lesions form the basis of T-PLL. *Nat Commun* 9:697, 2018. DOI:[10.1038/s41467-017-02688-6](https://doi.org/10.1038/s41467-017-02688-6)
31. Magro CM, Morrison CD, Heerema N et al.: T-cell prolymphocytic leukemia: an aggressive T cell malignancy with frequent cutaneous tropism. *J Am Acad Dermatol* 55:467-477, 2006. DOI:[10.1016/j.jaad.2006.04.060](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.04.060)
32. Valbuena JR, Herling M, Admirand JH et al.: T-cell prolymphocytic leukemia involving extramedullary sites. *Am J Clin Pathol* 123:456-464, 2005. DOI:[10.1309/93P4-2RNG-5XBG-3KBE](https://doi.org/10.1309/93P4-2RNG-5XBG-3KBE)
33. Mallett RB, Matutes E, Catovsky D et al.: Cutaneous infiltration in T-cell prolymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol*. 132:263-266, 1995. PMID:[7888364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7888364/)
34. Hsi AC, Robirds DH, Luo J et al.: T-cell prolymphocytic leukemia frequently shows cutaneous involvement and is associated with gains of MYC, loss of ATM, and TCL1A rearrangement. *Am J Surg Pathol* 38:1468-1483, 2014. DOI:[10.1097/PAS.0000000000000272](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000272)
35. Herling M, Valbuena JR, Jones D, Medeiros LJ: Skin involvement in T-cell prolymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 57:533-534, 2007. DOI:[10.1016/j.jaad.2007.02.034](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.02.034)
36. Jain P, Aoki E, Keating M, et al.: Characteristics, outcomes, prognostic factors and treatment of patients with T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL). *Ann Oncol* 28:1554-1559. 2017. DOI:[10.1093/annonc/mdx163](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx163)
37. Malkan UY, Gunes G, Yayar O et al.: A T-cell prolymphocytic leukemia case with central nervous system involvement. *Int J Clin Exp Med* 8:14207-14209, 2015. PMID:[26550397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26550397/)
38. Garand R, Goasguen J, Brizard A, et al.: Indolent course as a relatively frequent presentation in T-prolymphocytic leukaemia. *Groupe Français d&apos;Hématologie Cellulaire. British Journal of Haematology* 103:488-494, 1998. PMID:[9827924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9827924/)
39. Sun Y, Tang G, Hu Z, et al.: Comparison of karyotyping, TCL1 fluorescence in situ hybridisation and TCL1 immunohistochemistry in T cell prolymphocytic leukaemia. *J Clin Pathol* Aug 18, 2017 (Epub ahead of print). DOI:[10.1136/jclinpath-2017-204616](https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204616)
40. Hopfinger G, Busch R, Pflug N, et al.: Sequential chemoimmunotherapy of fludarabine, mitoxantrone, and cyclophosphamide induction followed by alemtuzumab consolidation is effective in T-cell prolymphocytic leukemia. *Cancer* 119:2258-2267, 2013. DOI:[10.1002/cncr.27972](https://doi.org/10.1002/cncr.27972)
41. Dearden C: How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood* 120: 538-551, 2012. DOI:[10.1182/blood-2012-01-380139](https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-380139)
42. Dearden CE, Khot A, Else M, et al.: Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukemia: comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route. *Blood* 118: 5799-5802, 2011. DOI:[10.1182/blood-2011-08-372854](https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-372854)
43. Dearden CE, Matutes E, Cazin B, et al.: High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood* 98:1721-1726, 2001. PMID:[11535503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11535503/)
44. Mercieca J, Matutes E, Dearden C et al.: The role of pentostatin in the treatment of T-cell malignancies: analysis of response rate in 145 patients according to disease subtype. *J Clin Oncol* 12: 2588-2593, 1994. DOI:[10.1200/JCO.1994.12.12.2588](https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.12.2588)
45. Krishnan B, Else M, Tjonnfjord GE, et al.: Stem cell transplantation after alemtuzumab in T-cell prolymphocytic leukaemia results in longer survival than after alemtuzumab alone:

- a multicentre retrospective study. *Brit J Haematol* 149: 907-910, 2010. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08134.x
46. Weisel KC, Weidmann E, Anagnostopoulos I et al.: Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma secondary to FCD-C therapy in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Int J Hematol* 88: 434-440, 2008. DOI:10.1007/s12185-008-0176-2
  47. Kluin-Nelemans HC, Coenen JL, Boers JE et al.: EBV-positive immunodeficiency lymphoma after alemtuzumab-CHOP therapy for peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 112:1039-1041, 2008. DOI:10.1182/blood-2008-02-138800
  48. Weidmann E, Hess G, Chow KU, et al.: A phase II study of alemtuzumab, fludarabine, cyclophosphamide, and doxorubicin (Campath-FCD) in peripheral T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 51:447-455, 2010. DOI:10.3109/10428190903580402
  49. Szuszies CJ, Hasenkamp J, Jung W et al.: Loss of donor chimerism in remission after allogeneic stem cell transplantation of T-prolymphocytic leukemia patients following alemtuzumab induction therapy. *Int J Hematol* 100:425-428, 2014. DOI:10.1007/s12185-014-1678-8
  50. Guillaume T, Beguin Y, Tabrizi R, et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for T-prolymphocytic leukemia: a report from the French society for stem cell transplantation (SFGM-TC). *Eur J Haematol* 94: 265-269, 2015. DOI:10.1111/ejh.12430
  51. Kalaycio ME, Kukreja M, Woolfrey AE, et al.: Allogeneic hematopoietic cell transplant for prolymphocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 16: 543-547, 2010. DOI:10.1016/j.bbmt.2009.11.021
  52. Herling M: Are we improving the outcome for patients with T-cell prolymphocytic leukemia by allogeneic stem cell transplantation? *Eur J Haematol* 94:191-192, 2015. DOI: 10.1111/ejh.12462
  53. Wiktor-Jedrzejczak W, Dearden C, de Wreede L et al.: Hematopoietic stem cell transplantation in T-prolymphocytic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the Royal Marsden Consortium. *Leukemia* 26: 972-976, 2012. DOI:10.1038/leu.2011.304
  54. Iacobelli S, Hoek JDC, Drozd-Sokolowska JE et al.: EBMT Prospective Non-Interventional Study On Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation In T-Prolymphocytic Leukemia (T-PLL). Preliminary Analysis Of 43 Patients. *Blood* 122:3336-3343, 2013. PMID: 7524736
  55. Sellner L, Bruggemann M, Schlitt M, et al.: GvL effects in T-prolymphocytic leukemia: evidence from MRD kinetics and TCR repertoire analyses. *Bone Marrow Transplant* 52:544-551, 2017. DOI:10.1038/bmt.2016.305
  56. Czajczynska A, Gunther A, Repp R, et al.: Allogeneic stem cell transplantation with BEAM and alemtuzumab conditioning immediately after remission induction has curative potential in advanced T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 19:1632-1637, 2013. DOI:10.1016/j.bbmt.2013.07.003
  57. Renaudon-Smith E, Gribben JG, Agrawal SG: Primary refractory T-cell prolymphocytic leukaemia treated with daily administration of Alemtuzumab plus high-dose methylprednisolone. *Eur J Haematol* 92:360-361, 2014. DOI:10.1111/ejh.12248
  58. Ravandi F, Aribi A, O'Brien S, et al.: Phase II Study of Alemtuzumab in Combination With Pentostatin in Patients With T-Cell Neoplasms. *J Clin Oncol* 27:5425-5430, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.6688
  59. Herbaux C, Genet P, Bouabdallah K, et al. Bendamustine is effective in T-cell prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 168:916-919, 2015. DOI:10.1111/bjh.13175

60. Hasanali ZS, Saroya BS, Stuart A, et al.: Epigenetic therapy overcomes treatment resistance in T cell prolymphocytic leukemia. *Sci Transl Med* 7: 293ra102, 2015. DOI:[10.1126/scitranslmed.aaa5079](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa5079)
61. Keating MJ, Cazin B, Coutre S, et al.: Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. *J Clin Oncol* 20:205-213, 2002. DOI:[10.1200/JCO.2002.20.1.205](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.205)
62. Pawson R, Dyer MJ, Barge R, et al.: Treatment of T-cell prolymphocytic leukemia with human CD52 antibody. *J Clin Oncol* 15:2667-2672, 1997. DOI:[10.1200/JCO.1997.15.7.2667](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.7.2667)
63. Gandhi V, Tam C, O'Brien S, et al.: Phase I trial of nelarabine in indolent leukemias. *J Clin Oncol* 26: 1098-1105, 2008. DOI:[10.1200/JCO.2007.14.1986](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.1986)
64. Boidol B, Kornauth C, van der Kouwe E, et al.: First in human response of BCL-2 inhibitor venetoclax in T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood* 130:2499-2503, 2017. DOI:[10.1182/blood-2017-05-785683](https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-785683)
65. Gilleece MH, Dexter TM: Effect of Campath-1H antibody on human hematopoietic progenitors in vitro. *Blood*. 1993;82: 807-812, 1993. PMID:[7687895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7687895/)
66. Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E et al.: Levels of expression of CD52 in normal and leukemic B and T cells: correlation with in vivo therapeutic responses to Campath-1H. *Leuk Res* 22: 185-191, 1998. PMID:[9593475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9593475/)
67. Damlaj M, Sulai NH, Oliveira JL, et al. Impact of Alemtuzumab Therapy and Route of Administration in T-Prolymphocytic Leukemia: A Single-Center Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 15:699-704, 2015. DOI:[10.1016/j.clml.2015.07.643](https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.07.643)
68. Thursky KA, Worth LJ, Seymour JF et al.: Spectrum of infection, risk and recommendations for prophylaxis and screening among patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab\*. *Br J Haematol* 132: 3-12, 2006. DOI:[10.1111/j.1365-2141.2005.05789.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05789.x)
69. O'Brien S, Ravandi F, Riehl T, et al.: Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving alemtuzumab-based therapy. *Blood* 111:1816-1819, 2008. DOI:[10.1182/blood-2007-03-080010](https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-080010)
70. Zaja F, Baldini L, Ferreri AJ, et al. Bendamustine salvage therapy for T cell neoplasms. *Ann Hematol* 92: 249-1254, 2013. DOI:[10.1007/s00277-013-1746-9](https://doi.org/10.1007/s00277-013-1746-9)

## 10 Aktive Studien

Aktuell sind keine Interventionsstudien mit der exklusiven Indikation „T-PLL“ geöffnet.

Register zur T-PLL: [http://www.dcllsg.de/studie/dcllsg\\_register/index.php](http://www.dcllsg.de/studie/dcllsg_register/index.php)

## 11 Therapieprotokolle

- [T-Zell Prolymphozytenleukämie - Medikamentöse Tumorthherapie](#)
- [T-Zell Prolymphozytenleukämie - Medikamentöse Tumorthherapie](#)

## 14 Links

Deutsche CLL Studiengruppe

[www.dcllsg.de](http://www.dcllsg.de)

mit dem Register zur T-PLL:

[http://www.dcllsg.de/studie/dcllsg\\_register/index.php](http://www.dcllsg.de/studie/dcllsg_register/index.php)

mit Zweitmeinungssprechstunde zur T-PLL:

<https://innere1.uk-koeln.de/klinik/ambulante-behandlung/cllt-pll-sprechstunde/>

mit Grundlagenforschung zur T-PLL:

<http://www.control-t.de>

<https://innere1.uk-koeln.de/forschung/arbeitsgruppen-labore/labor-fuer-lymphozytaeres-signaling-und-onkoproteom/>

Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome

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

Zu T-Zell-Lymphomen und zur T-PLL:

[http://www.lymphome.de/netzwerk/broschueren/web\\_t-zell\\_flyer\\_28\\_01\\_14](http://www.lymphome.de/netzwerk/broschueren/web_t-zell_flyer_28_01_14)

Deutsche Leukämie - und Lymphom - Hilfe e. V.

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

Zur T-PLL: [https://www.leukaemie-hilfe.de/nc/dlh-infoblaetter.html?tx\\_drblob\\_pi1%5BdownloadUid%5D=830](https://www.leukaemie-hilfe.de/nc/dlh-infoblaetter.html?tx_drblob_pi1%5BdownloadUid%5D=830)

## 15 Anschriften der Verfasser

### **Dr. med. Marco Herling**

Universitätsklinikum Köln  
Klinik I für Innere Medizin  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln  
[marco.herling@uk-koeln.de](mailto:marco.herling@uk-koeln.de)

### **Prof. Dr. med. Monika Brüggemann**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Klinik für Innere Medizin II  
Hämatologie und Onkologie  
Arnold-Heller-Str. 3  
24105 Kiel  
[m.brueggemann@med2.uni-kiel.de](mailto:m.brueggemann@med2.uni-kiel.de)

### **Prof. Dr. med. Claudia Haferlach**

MLL Münchner Leukämielabor GmbH  
Max-Lebsche-Platz 31  
81377 München  
[claudia.haferlach@mll.com](mailto:claudia.haferlach@mll.com)

**Prof. Dr. med. Michael Hallek**

Universitätsklinikum Köln  
 Klinik I für Innere Medizin  
 Kerpener Str. 62; Haus 16  
 50937 Köln  
[michael.hallek@uk-koeln.de](mailto:michael.hallek@uk-koeln.de)

**PD Dr. med. Sylvia Höller**

Universitätsspital Basel  
 Institut für Medizinische Genetik und Pathologie  
 Schönbeinstr. 40  
 CH-4031 Basel  
[sylvia.hoeller@usb.ch](mailto:sylvia.hoeller@usb.ch)

**PD Dr. med. Georg Hopfinger**

Medizinische Universität Wien  
 Univ. Klinik für Innere Medizin I  
 Abt. für Knochenmarktransplantation  
 Währinger Gürtel 18-20  
 A-1090 Wien  
[georg.hopfinger@meduniwien.ac.at](mailto:georg.hopfinger@meduniwien.ac.at)

**Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer**

Universitätsklinikum des Saarlandes  
 Innere Medizin I  
 Kirrberger Str. 100  
 66421 Homburg  
[stephan.stilgenbauer@uks.eu](mailto:stephan.stilgenbauer@uks.eu)

**Prof. Dr. med. Peter Dreger**

Universitätsklinikum Heidelberg  
 Abteilung Innere Medizin V  
 Im Neuenheimer Feld 410  
 69120 Heidelberg  
[peter.dreger@med.uni-heidelberg.de](mailto:peter.dreger@med.uni-heidelberg.de)

**16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte**

Nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen.

Name	Anstellung / Führungsposition	Beratung / Gutachten	Aktien/ Fonds	Patent / Urheberrecht/ Lizenz	Honorare	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Andere finanzielle Beziehungen
<b>Herling</b>	Uniklinik Köln	-	-	-	-	-	-
<b>Hopfinger</b>	Medizinische Universität Wien	Takeda Pharmaceutical	-	-	-	-	-
<b>Brügge-mann</b>	Uniklinik Kiel	-	-	PCR based clonality detection via IG/TCR genes: • European Patent: appl. nr. 03756746.8	-	-	-

Name	Anstellung / Führungsposition	Beratung / Gutachten	Aktien/ Fonds	Patent / Urheberrecht/ Lizenz	Honorare	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Andere finanzielle Beziehungen
				(P62015 EP00) (13 October 2003); • Provisional US Patent: appl. no. 60/417,779 (P62015 US00) (11 October 2002); • International Patent: appl. no. PCT/NL2003/00690 (P62015 PC00) (13 October 2003)			
<b>Haferlach</b>	MLL - Münchner Leukämie-labor	-	-	-	-	-	MLL
<b>Höller</b>	Universitätsspital Basel	-	-	-	-	-	-
<b>Stilgenbauer</b>	Universitätsklinikum Ulm	AbbVie, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Genentech, Genzyme, Gilead, GSK, Hoffmann La-Roche, Janssen, Mundipharma, Novartis, Pharmacyclics	-	-	AbbVie, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Genentech, Genzyme, Gilead, GSK, Hoffmann La-Roche, Janssen, Mundipharma, Novartis, Pharmacyclics	AbbVie, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Genentech, Genzyme, Gilead, GSK, Hoffmann La-Roche, Janssen, Mundipharma, Novartis, Pharmacyclics	-
<b>Hallek</b>	Universitätsklinikum Köln	Roche, Gilead, Mundipharma, Janssen, Celgene, Pharmacyclics, Abbvie, Boehringer Ingelheim	-	-	Roche, Gilead, Mundipharma, Janssen, Celgene, Pharmacyclics, Abbvie, Boehringer Ingelheim	Roche, Gilead, Mundipharma, Janssen, Celgene, Pharmacyclics, Abbvie	-
<b>Dreger</b>							