

# 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.  
Bauhofstr. 12  
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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

[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/Einführung .....</b>	<b>2</b>
<b>2 Grundlagen .....</b>	<b>2</b>
2.1 Definition und Basisinformationen .....	2
2.2 Epidemiologie .....	2
2.3 Pathogenese und Änderungen der Klassifikation seit 2022 .....	2
2.4 Risikofaktoren .....	2
<b>3 Vorbeugung und Früherkennung .....</b>	<b>2</b>
<b>4 Klinisches Bild .....</b>	<b>2</b>
4.1 Symptome .....	2
<b>5 Diagnose .....</b>	<b>2</b>
5.2 Diagnostik.....	2
5.2.1 Erstdiagnose .....	2
5.3 Klassifikationen.....	2
5.3.1 Primärtherapie .....	2
5.3.1.1 Nodale PTCL außer ALCL (nTFH-Lymphome, PTCL-NOS) .....	2
5.3.1.2 Anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL, ALK- und ALK+).....	2
5.3.1.3 Extranodale NK/T-Zell Lymphome vom nasalen Typ (ENKTL) .....	2
5.3.2 Rezidivtherapie .....	2
5.3.2.1 Stellenwert der alloSZT im Rezidiv und Refraktärität.....	2
5.5 Besondere Situationen.....	2
5.5.1 Enteropathie-assoziiertes T-Zell Lymphom (EATL) und Mono- morphes epitheliotropes intestinales T-Zell Lymphom (MEITL) .....	2
5.5.2 Brustimplantat-assoziiertes ALCL (BIA-ALCL).....	2
5.5.3 Hepatosplenisches T-Zell Lymphom (HSTL) .....	2
5.5.4 Lymphom-assoziierte Hämophagozytische Lymphohistiozytose.....	2
<b>6 Rehabilitation .....</b>	<b>2</b>
<b>7 Verlaufskontrolle und Nachsorge .....</b>	<b>2</b>
<b>9 Literatur .....</b>	<b>2</b>
<b>11 Therapieprotokolle .....</b>	<b>2</b>
<b>13 Zulassungsstatus.....</b>	<b>2</b>
<b>14 Links .....</b>	<b>2</b>
<b>15 Anschriften der Experten .....</b>	<b>2</b>
<b>16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten .....</b>	<b>2</b>

# Periphere T-Zell Lymphome

**ICD-10:** C84.-

**Stand:** Oktober 2025

**Erstellung der Leitlinie:**

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

**Autoren:** Thomas Melchardt, Georg Hopfinger, Marco Herling, Laurence de Leval, Fatime Krasniqi, Peter Reimer, Norbert Schmitz, Gerald Wulf, Hans Theodor Eich

## 1 Zusammenfassung/Einführung

Periphere T-Zell Lymphome (PTCL) sind eine Gruppe aggressiv verlaufender Lymphome mit dem Phänotyp reifer post-thymischer T- oder NK-Zellen und mit primär nodalen oder extranodalen Manifestationen. PTCL machen in Europa insgesamt ca. 10-15% aller neu diagnostizierter Non-Hodgkin Lymphome (NHL) aus. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Der Anspruch der systemischen Primärtherapie ist kurativ. Bei den häufigeren Entitäten muss unter der typischen Erstlinientherapie in ca. 30% der Fälle mit einem primär refraktären Verlauf gerechnet werden. Das Ansprechen auf eine Folgetherapie ist oft schlecht. Aus diesen Gründen ist die Behandlung im Rahmen von klinischen Studien dringend zu empfehlen.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Neben der WHO-HAEM5 Klassifikation gibt es seit 2022 auch eine Internationale Consensus Klassifikation (ICC), die sich aber in weiten Teilen überlappen ([Tabelle 1](#)) und parallel benutzt werden. Prinzipiell werden die reifzelligen T- und NK-Zell-Lymphome von Vorläufer-T-Zell Neoplasien (T-LBL, T-ALL) sowie von den benignen Tumor-ähnlichen Läsionen mit T-Zell-Prädominanz (WHO) abgegrenzt [[1](#), [2](#)]. Innerhalb der reifzelligen T- und NK-Zell-Lymphome werden die primär leukämischen T- und NK-Zelllymphome, die primär kutanen T-Zelllymphome (z.B. Mycosis fungoides), sowie die weiteren extranodalen Formen, wie z.B. die intestinalen Formen unterschieden. Das hepatosplenische T-Zell Lymphom (HSTL), die anaplastischen großzelligen Lymphome (ALCL), die nodalen T-follikulären Helferzelllymphome (nTFH-Lymphome), die nicht weiter klassifizierbaren peripheren T-Zelllymphome (PTCL-NOS), die EBV-positiven NK/T-Zelllymphome sowie die EBV-positiven NK-Zelllymphoproliferationen und Lymphome des Kindesalters zeigen meist einen aggressiven Verlauf [[2](#)]. Die Entitäten treten mit nach Lebensalter und Geographie wechselnder Inzidenz auf, wobei in Europa die nTFH-Lymphome, das PTCL-NOS, sowie die ALK+ und ALK- ALCL die häufigsten Subtypen darstellen [[3](#)]. Für die primär leukämisch verlaufende T-Prolymphozytenleukämie (T-PLL) liegt eine eigene Onkopedia-Leitlinie vor (siehe [Onkopedia T-Zell Prolymphozytenleukämie](#)) und für primär kutanen T-Zell Lymphome sei auf die rezente Leitlinie der EORTC verwiesen [[4](#)].

### 2.2 Epidemiologie

PTCL machen weltweit <10% aller neu diagnostizierten NHL aus und stellen in Europa und Nordamerika mit Inzidenzen von insgesamt <1/100.000 sehr seltene Lymphome dar. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (1,7:1), die Erkrankungswahrscheinlichkeit nimmt

(Ausnahme: ALCL, ALK<sup>+</sup>) mit steigendem Lebensalter zu. Die Inzidenz der extranodalen NK/T-Zell Lymphome vom nasalen Typ (ENKTL) ist im asiatischen Raum am höchsten [5].

## 2.3 Pathogenese und Änderungen der Klassifikation seit 2022

Unter den wesentlichen Änderungen in den beiden neuen Klassifikationen [6- 8] betrifft die für den Kliniker wichtigste Änderung das angioimmunoblastische T-Zell Lymphom (AITL) der alten WHO Klassifikation. Aktuell bilden 3 verwandte Entitäten die gemeinsame Gruppe der nTFH-Lymphome. Das nTFH-Lymphom wird nun als eine Kategorie betrachtet, die den angioimmunoblastischen, den follikulären und einen NOS Subtyp umfasst. Sie schließt per definitionem primäre kutane CD4<sup>+</sup> T-Zell Lymphoproliferationen aus, die ebenfalls einen TFH-Phänotyp aufweisen. Zusätzlich zu einem TFH- Immunphänotyp und charakteristischen Genexpressionsprofilen zeichnen sich die nTFH-Lymphome durch Mutationen aus, die eine ihnen gemeinsame, Mehrschritt-Tumorgenese beschreiben [9]. Typisch sind eine epigenetische Dysregulation, sowie Mutationen in *TET2* mit oder ohne *DNMT3A* Mutationen, die auch häufig in frühen hämatopoetischen Vorläuferzellen zu finden sind [10, 11]. Als second-hits gelten hotspot *RHOA*<sup>G17V</sup> Mutationen, die in bis zu 80% der Fälle auftreten [11, 12] und andere gain-of-function Mutationen im T-Zell Rezeptor (TZR) Signaltransduktionsweg (*PLCG1*, *CD28*, *PIK3*, *CARD11*) [12, 13]. Außerdem finden sich mit wechselnder Häufigkeit Fusionen, die jeweils *SYK* und *ITK*, *CD28* und *CTLA4*, *CD28* und *ICOS*, oder *FYN* und *TRAF3IP2* betreffen [13, 14]. In etwa einem Drittel von nTFH-Lymphomen des AITL Typs finden sich *IDH2*<sup>R172</sup> Mutationen, welche mit einer typischen clear-cell Morphologie korrelieren [15, 16]. Die den nTFH-Lymphomen gemeinsamen molekularen Veränderungen erklären teilweise ihr besseres Ansprechen auf bestimmte epigenetische Therapieansätze.

Unter den ALCL wurde das Brustimplantat-assoziierte anaplastische großzellige Lymphom (BIA-ALCL) als definitive Entität aufgenommen. Das BIA-ALCL ist ALK-negativ, trägt aber nicht die für das systemische ALK- ALCL typischen Gen-Rearrangements [17, 18]. Eher finden sich hier charakteristische epigenetische Mutationen und Mutationen im JAK/STAT Signalweg sowie typische chromosomale Imbalancen [19- 21].

Die Klassifikation und Definition der ENKTL bleibt gegenüber der vorherigen WHO-Klassifikation unverändert. Im Schema der ICC stellt das primär nodale EBV-positive T/NK-Zell Lymphom eine vorläufige Entität dar, das in der WHO-HAEM5 Klassifikation als nodales T- und NK-Zell Lymphom bezeichnet wird.

In der Gruppe der intestinalen T- und NK-Zell Neoplasien muss auf das indolente T-Zell Lymphom (WHO), welches in der ICC der indolenten klonalen T-Zell bzw. indolenten NK-Zell Lymphoproliferation des Gastrointestinaltrakts entspricht, hingewiesen werden.

Insgesamt bleibt festzuhalten, daß die molekulare Diagnostik bei den T-NHL vor allem diagnostische und prognostische Wertigkeit besitzt, jedoch aktuell weniger als therapeutische Zielstrukturen dienen.

## 2.4 Risikofaktoren

Eine längerfristige Immunsuppression ist generell mit einer erhöhten Inzidenz von NHL assoziiert, einschließlich der PTCL. Ein Beispiel ist das HSTL, bei dessen Auftreten in ca. 20% der Fälle eine vorbestehende, sich oft über längere Zeiträume erstreckende (oft iatrogene) Immunsuppression vorliegt.

Weiters dürfte eine HLA-vermittelte Suszeptibilität bestehen: Ca. 80-90% der EATL entstehen aus einer refraktären Zöliakie; Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Zöliakie haben ein 10- bis 20-fach erhöhtes Risiko für ein EATL. Spezifische genetische Polymorphismen als Risikofaktoren für PTCL wurden in genomweiten Assoziationsstudien bisher nicht beschrieben. Pat. mit

adulter T-Zell-Leukämie/Lymphom (ATLL) sind typischerweise sero-positiv für HTLV-I, weswegen die Prävention der vertikalen Übertragung von HTLV-I die Inzidenz dieser Entität senken könnte. Der pathogenetische Mechanismus der Assoziation von EBV-Infektion bzw. -Reaktivierung und dem Auftreten verschiedener Lymphome, wie z.B. dem ENKTL, ist unklar [2] .

### 3 Vorbeugung und Früherkennung

Spezifische Empfehlungen zur Vorbeugung oder Früherkennung können aus den epidemiologischen Daten nicht abgeleitet werden. Bei der Vorbeugung bzw. Früherkennung des EATL sowie beim BIA-ALCL sollen die Vorgaben der Fachgesellschaften der DGVS (<https://www.dgvs.de/>) bzw. der AGO gelten (<https://www.ago-online.de/>).

## 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 intestinalen T-Zelllymphomen wie EATL und MEITL im Gastrointestinaltrakt, bei ENKTL im HNO-Bereich, sowie bei den kutanen T-Zelllymphomen als kutane oder subkutane (Panniculitis-like T-Zell Lymphomen) Indurationen. Eine B-Symptomatik ist typisch. Eine Infektneigung, z.T. mit opportunistischen Erregern, findet sich gehäuft. Bei Pat. mit nTFH-Lymphom vom AITL Typ können eine (poly)klonale Hypergammaglobulinämie, eine Coombs-positive hämolytische Anämie oder EBV+ klonale B-Zellproliferationen bis hin zum diffus großzelligen B-Zell Lymphom vorliegen [2].

## 5 Diagnose

### 5.2 Diagnostik

#### 5.2.1 Erstdiagnose

Wenn immer möglich sollte eine Lymphknotenexstirpation bzw. eine ausreichend große Gewebeprobe entnommen werden, die neben einer histopathologischen Begutachtung auch Immunhistochemie und molekulare Untersuchungen ermöglicht.

Aufgrund ihrer Seltenheit und Heterogenität sollte die histologische Diagnose von PTCL von einem Hämatopathologen mit einschlägiger Expertise gestellt bzw. bestätigt werden [22]. Schwierigkeiten bereiten oft die zahlenmäßige Unterrepräsentation der neoplastischen T-/NK-Zellen oder die eher subtile Zerstörung der normalen Lymphknotenarchitektur, was eine Abgrenzung des malignen Prozesses zu anderen lymphoproliferativen Veränderungen erschwert. Darüber hinaus können bei PTCL auch Reed-Sternberg Zellen und/oder eine dominante B-Zell Expansion gefunden werden, was zur (Fehl-)Diagnose eines Hodgkin Lymphoms oder eines anderen B-Zell Lymphoms führen kann. Die oft geringe diagnostische Konkordanz zwischen Primär- und Referenzpathologie unterstreicht die Wichtigkeit einer Überprüfung der Diagnose durch ein hämatopathologisches Referenzzentrum [23]. Bei V.a. Rezidiv bzw. Progress wird die erneute histologische Sicherung empfohlen.

PTCL exprimieren in unterschiedlicher Stärke pan-T-Zell Antigene (CD2, CD3, CD5, CD7) TZR Strukturen (häufiger  $\alpha/\beta$  als  $\gamma/\delta$ ) sowie Antigene, die bei T-Zellen unterschiedlicher Funktion gefunden werden (CD4, CD8). Die Untersuchung zur TFH Differenzierung ist wichtig, da ein TFH Phänotyp (Expression von mindestens zwei der Marker CD10, BCL6, PD1, ICOS, CXCL13) die

Diagnose eines nTFH-Lymphoms bedingt und ein PTCL-NOS ausschließt [24] (Siehe auch [Abbildung 1](#)). Der Verlust oder eine sehr schwache Expression von T-Zell Antigenen und/oder das Auftreten von pathologischen Phänotypen, z.B. Zellen mit doppelter Positivität oder Negativität für CD4 und CD8, sind relativ häufig und können die Diagnose eines PTCL unterstützen. Ein Klonalitätsnachweis durch den Nachweis des Rearrangements von TCR Genen oder TRBC1/-2 Expression ist hilfreich. Weitere Methoden wie FISH oder PCR zum Nachweis etwaiger Fusions-transkripte und Panelsequenzierungen sind inzwischen Teil der Routineuntersuchungen [25]. Zum Nachweis von EBV bei ENKTL, aggressiver NK Zell Leukämie (ANKTL), einem Teil der PTCL-NOS, aber auch in Bystander-Zellen bei nTFH-Lymphomen, wird eine EBER-ISH empfohlen.

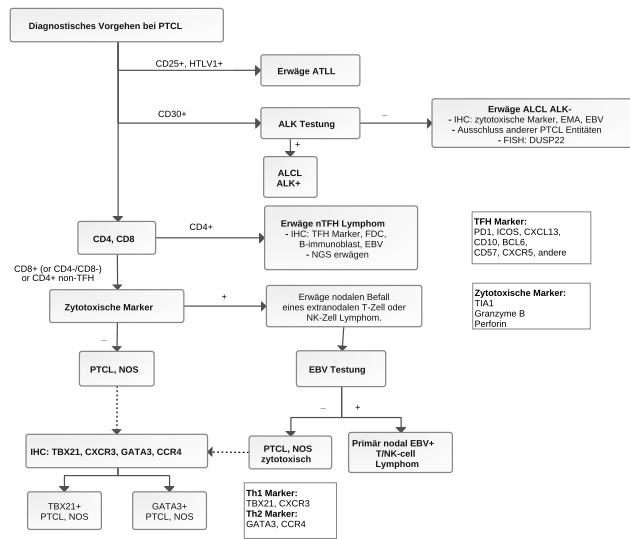
Das Vorliegen eines ALCL erfordert den Nachweis einer starken und homogenen Expression von CD30. Im ALCL, ALK<sup>+</sup> ist der Nachweis einer *ALK* Translokation notwendig. Neben der häufigsten Translokation t(2;5) und dem resultierenden *NPM::ALK* Fusionsgen werden auch andere Fusionspartner von *ALK*, wie z.B. *TMP3*, *TFG*, *CLTCL* oder *TRAF* gefunden. Die Immunhistochemie ist eine sensitive Methode zum Nachweis des ALK Fusionsproteins; der Typ der Translokation entscheidet über die subzelluläre Lokalisation von ALK. Der fehlende ALK Nachweis definiert das ALCL, ALK<sup>-</sup>.

Die Ausbreitungsdiagnostik und Stadieneinteilung der T-Zell Lymphome erfolgt analog der aggressiven B-Zell Lymphome unter Berücksichtigung der Besonderheiten bestimmter Lokalisationen (z.B. MRT bei BIA-ALCL; Endoskopien bei EATL/MEITL). Eine KM Diagnostik (Aspirat, Biopsie) inkl. nachfolgender Durchflusszytometrie und Histochemie zur Immunphänotypisierung und ggf. molekularen Analysen ist empfohlen.

Zur primären bildgebenden Diagnostik ist eine PET/CT erforderlich. Eine MRT-Untersuchung des Schädels oder eine Lumbalpunktion werden bei klinischem Verdacht auf ZNS-Befall empfohlen. Das PET/CT besitzt gegenüber dem CT eine überlegene Sensitivität, insbesondere bei extranodalen nicht-kutanen Manifestationen. Ca. 10% der PTCL sind nicht oder niedrig FDG-PET avid. Die diagnostische PET/CT-Untersuchung entspricht internationalem Standard bei aggressiven Lymphomen und hat hohe prognostische Bedeutung im Rahmen der primären Stadienbestimmung sowie als Interim-PET/CT (iPET/CT) auch im Verlauf [26].

Für eine Risikostratifizierung und Abschätzung der Prognose wurden mehrere Scores beschrieben. Der auch beim B-Zell Lymphom gebräuchliche „International Prognostic Index“ (IPI) umfasst Alter über 60 Jahre, erhöhte Serum-Laktatdehydrogenase (LDH), ECOG Performance-Status (PS) 2-4, Ann-Arbor Stadium  $\geq$ III und mehr als einen extranodalen 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 [27]. Weltweit wird überwiegend der IPI verwendet. Die Relevanz von IPI, PIT und IPTCLP für die nachfolgende Therapiestrategie ist bei T-Zell Lymphomen unzureichend belegt. Für NK/T-Zell Lymphome wird häufig der PINK Score (prognostisch ungünstig: Alter >60 Jahre, regionale Lymphknoten, lokale Tumordinfiltration, erhöhte LDH, hohe Proliferationsrate, EBV-DNA  $\geq 6,1 \times 10^7$  Kopien/ml) verwendet [28].

**Abbildung 1: Algorithmus für Workup und Klassifikation von peripheren T-Zell Lymphomen - modifiziert mit Erlaubnis von [1].**





## 5.3 Klassifikationen

**Tabelle 1: WHO-HAEM5 und Internationale Consensus Klassifikationen von 2022 [1, 2]**

WHO-HAEM5 Klassifikation von 2022	Internationale Consensus Klassifikation (ICC) von 2022
<b>Nodale Lymphome</b>	
Nodale Follikuläre Helfer T-Zell (TFH) Lymphome: Angioimmunoblastischer Typ, Follikulärer Typ und NOS	Follikuläres Helfer T-Zell (TFH)Lymphom: Angioimmunoblastischer Typ, Follikulärer Typ und NOS
ALK-positives anaplastisches großzelliges Lymphom (ALK+ ALCL)	Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-positiv (ALCL, ALK+)
ALK-negatives anaplastisches großzelliges Lymphom (ALK- ALCL)	ALK-negatives anaplastisches großzelliges Lymphom (ALK- ALCL)
Peripheres T-Zell Lymphom, NOS (PTCL, NOS)	Peripheres T-Zell Lymphom, NOS (PTCL, NOS)
EBV-positives nodales T-and NK-Zell Lymphom	Primäres nodales EBV+ T-Zell/NK-Zell Lymphom*
<b>Extranodale Neoplasien</b>	
Extranodales NK-/T-Zell Lymphom (ENKTL)	Extranodales NK-/T-Zell Lymphom, nasaler Typ (ENKTL)
Enteropathie-assoziiertes T-Zell Lymphom (EATL)	Enteropathie-assoziiertes T-Zell Lymphom (EATL) und Typ 2 refraktäre Zöliakie
Monomorphes epitheliotropes intestinales T-Zell Lymphom (MEITL)	Monomorphes epitheliotropes intestinales T-Zell Lymphom (MEITL)
Intestinales T-Zell Lymphom, NOS	Intestinales T-Zell Lymphom, NOS
Indolentes T-Zell Lymphom des GI-Trakts	Indolente T-Zell lymphoproliferative Störung des GI-Trakts
Indolente NK-Zell lymphoproliferative Störung des GI-Trakts	Indolente NK-Zell lymphoproliferative Störung des GI-Trakts
Hepatosplenisches T-Zell Lymphom (HSTL)	Hepatosplenisches T-Zell Lymphom (HSTL)
Brustimplantat-assoziiertes anaplastisches großzelliges Lymphom (BIA-ALCL)	Brustimplantat-assoziiertes anaplastisches großzelliges Lymphom (BIA-ALCL)
<b>Kutane Neoplasien</b>	
Subkutanes Panniculitis-like T-Zell Lymphom (SPTCL)	Subkutanes Panniculitis-like T-Zell Lymphom (SPTCL)
Mycosis fungoides (MF)	Mycosis fungoides (MF)
Primär kutane CD30+ T-Zell lymphoproliferative Störungen (PCTPD) Lymphomatoide Papulose (LyP) Primäres kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom (PCALCL)	Primär kutane CD30+ T-Zell lymphoproliferative Störungen (PCTPD) Lymphomatoide Papulose (LyP) Primäres kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom (PCALCL)
Primär kutanes $\gamma\delta$ -T-Zell Lymphom (PCGDTCL)	Primär kutanes $\gamma\delta$ -T-Zell Lymphom (PCGDTCL)
Primär kutanes CD8+ aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell Lymphom (PCACETL)	Primär kutanes CD8+ aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell Lymphom (PCACETL)
Primäre kutanes akrales CD8+ T-Zell Lymphom (PCATCL)	Primäre kutanes akrales CD8+ T-Zell Lymphom (PCATCL)
Primär kutanes CD4+ kleine / mittelgroßzellige lymphoproliferative Störung der T-Zellen (PCSM-LPD)	Primär kutanes CD4+ kleine / mittelgroßzellige lymphoproliferative Störung der T-Zellen (PCSM-LPD)
Primär kutanes peripheres T-Zell Lymphom, NOS	Nicht definiert
<b>Leukämische Varianten</b>	
T-Prolymphozyten Leukämie (T-PLL)	T-Zell Prolymphozyten Leukämie (T-PLL)
T-Leukämie der großen granulierten Lymphozyten (T-LGL)	T-Zell Leukämie der großen granulierten Lymphozyten (T-LGL)

WHO-HAEM5 Klassifikation von 2022	Internationale Consensus Klassifikation (ICC) von 2022
NK-Leukämie der großen granulierten Lymphozyten (NK-LGL)	Chronische lymphoproliferative Störung von NK-Zellen (CLPD-NK)*
Aggressive NK-Zell Leukämie (ANKL)	Aggressive NK-Zell Leukämie (ANKL)
Adulte(s) T-Zell Leukämie / Lymphom (ATLL)	Adulte(s) T-Zell Leukämie / Lymphom (ATLL)
Sézary-Syndrom (SS)	Sézary-Syndrom (SS)
<b>Pädiatrische EBV-assoziierte Erkrankungen</b>	
Systemisches EBV+ T-Zell Lymphom im Kindesalter (EBVT)	Systemisches EBV+ T-Zell Lymphom im Kindesalter (EBVT)
Hydroa vacciniforme lymphoproliferative Störung (HV-LPD)	Hydroa vacciniforme lymphoproliferative Störung (HV-LPD), klassischer und systemischer Typ
Schwere Allergie nach Moskito-Biss	Schwere Allergie nach Moskito-Biss
Chronische aktive systemische EBV Erkrankung	Chronische aktive systemische EBV Erkrankung, (T-Zell und NK-Zell Phänotyp)

Legende:

\* vorläufige Entität

Ohne Behandlung sind PTCL abgesehen von T-LGL, MF oder LyP und mit Ausnahme der nach der WHO Klassifikation abgegrenzten indolenten Verlaufsformen, rasch progredient und lebensbedrohlich [2, 29] (siehe auch [Tabelle 1](#)). Mittels systemischer Chemotherapie sind PTCL bei einem Teil der Pat. heilbar (5-Jahres Gesamtüberleben ca. 30% über alle Entitäten) [3]. Für Pat., bei denen aufgrund eingeschränkter Verträglichkeit eine volldosierte Systemtherapie nicht durchgeführt werden kann, können individuell angepasste Therapien in palliativer Intention sinnvoll sein.

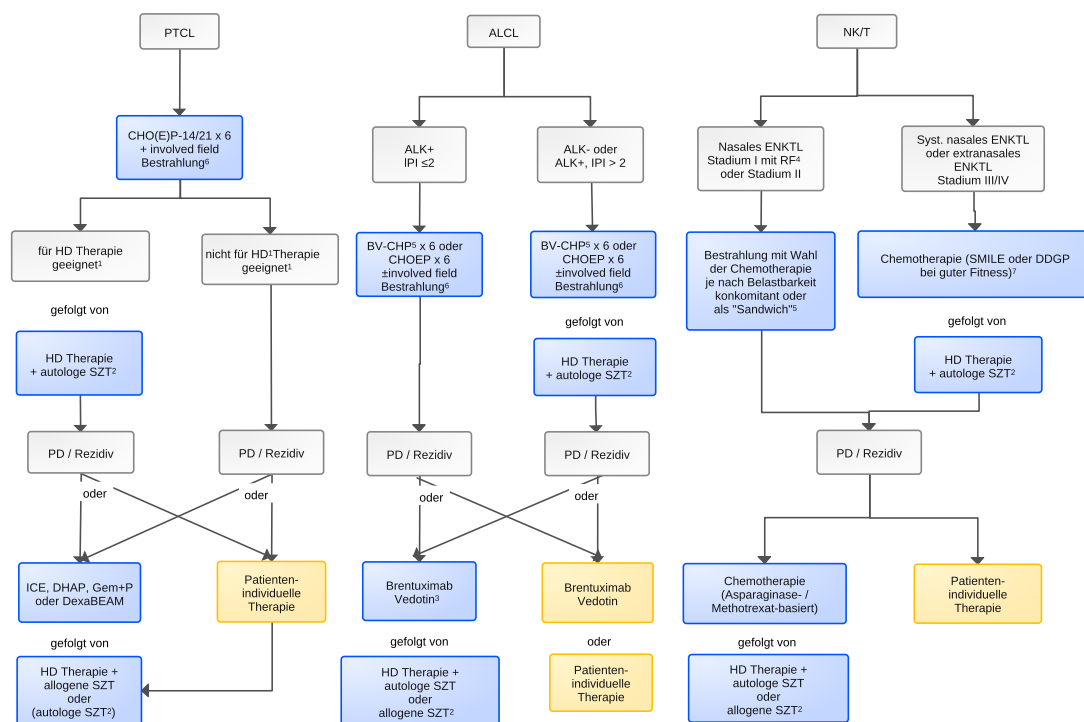
Ein Therapiealgorithmus für die wesentlichen Entitäten, stratifiziert nach Histologie, erwarteter Therapietoleranz, sowie Sequenz (Erstlinientherapie, Zweitlinientherapie), ist in [Abbildung 2](#) für die Gruppen der PTCL-NOS und nTFH-Lymphome gegenüber den ALCL, sowie gegenüber den ENKTL zusammengefasst.

Die Therapie der ENKTL (siehe Kapitel [5.3.1](#)) unterscheidet sich grundsätzlich von der Therapie der häufigen nodalen Formen (PTCL, NOS, nTFH Lymphome, ALCL). Das HSTL bedarf auf Grund seines primär ungünstigen Verlaufs und der besonders häufigen Refraktärität gegenüber dem CHOP Protokoll besonders intensiver Therapie, wobei hier Induktionsregimes wie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid), IVAC (Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin) [30] oder ESHAP (Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin und Cisplatin) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer (ASZT) oder - bei fehlender Chemosensitivität - einer allogenen Blutstammzelltransplantation (alloSZT) zum Einsatz kommen sollten (siehe auch Kapitel [5.5.3](#)).

Weiters sei erwähnt, dass es bei der selteneren Konstellation von limitierten Stadien mit niedrigem IPI bei den häufigen nodalen Formen des PTCL (PTCL, NOS, nTFH Lymphome, ALCL) Registeranalysen existieren mit Ergebnissen zur kombinierten Behandlung mit verkürztem CHOP oder CHOP-ähnlichen Schemata und nachfolgend konsolidierender Strahlentherapie [31- 33]. Daten eines randomisierten Vergleichs dieses Vorgehens mit 6 Kurse von CHOP oder CHOP-ähnlichen Schemata liegen bisher nicht vor, trotzdem wird ein solches Vorgehen in der aktuellen ESMO-Leitlinie (LINK <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-clinical-practice-guideline-peripheral-t-cell-lymphomas>) als Option gesehen.

Generell gilt aber nochmals festzuhalten, dass aufgrund der begrenzten Datenlage und der unbefriedigenden Behandlungsergebnisse eine Therapie von Pat. mit PTCL innerhalb von klinischen Studien dringend zu empfehlen ist. Weiters wenn lokal verfügbar, sollte jeder Pat. in einem Register erfasst werden, wobei für PTCL, T-PLL oder T/NK-LGL separate prospektive Register existieren ([OSHO Studie #093 – OSHO Verein](#), [DCLLSG Register - DCLLSG](#)).

**Abbildung 2: Therapiealgorithmus**



**Legende:**

<sup>1</sup> Therapie-Eignung entsprechend lokaler Richtlinien;

<sup>2</sup> Als HD Therapie in erster Remission (CR1 oder PR1) wird eine HD mit autologer SZT empfohlen. In CR2 oder PR2 sollte für Geeignete die allogene SZT angestrebt werden, die autologe SZT nur bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung.

<sup>3</sup> BV bei noch BV-naiven Pat., bei BV-refraktären Pat. intensive Chemotherapie zu erwägen.

<sup>4</sup> Bei NK/T Risiko Score [34] Low risk Pat. im Stadium I oder stark reduzierter Belastbarkeit kann eine alleinige Radiotherapie erwogen werden.

<sup>5</sup> Die Wahl der Chemotherapie erfolgt nach individueller Belastbarkeit, insbesondere bei reduzierter Belastbarkeit sind Therapieprotokolle wie P-GEMOX als "Chemotherapie-Strahlentherapie-Chemotherapie („Sandwich“) oder „Zwei-Drittel DeVIC im Kombination mit Radiotherapie empfohlen. Bei voller Belastbarkeit sind intensivere Protokolle wie mSMILE erste Wahl – für Details siehe Leitlinientext.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Die Wahl der Chemotherapie erfolgt nach individueller Belastbarkeit, die Protokolle AspMetDex oder P-GEMOX werden bei reduzierter Belastbarkeit präferiert – für Details siehe Leitlinientext.

### 5.3.1 Primärtherapie

#### 5.3.1.1 Nodale PTCL außer ALCL (nTFH-Lymphome, PTCL-NOS)

Insgesamt sind in dieser Gruppe der häufigsten nodalen PTCL Stadien- bzw. IPI-abhängig 5-Jahres Gesamtüberlebensraten (OS) von 30-50% zu erwarten; etwa 30% der Pat. haben einen primär refraktären Verlauf. Diese Zahlen aus retrospektiven und prospektiven Analysen haben sich über die letzten 30 Jahre nicht wesentlich verbessert [3, 35].

Es liegen gute Daten zur Behandlung mit CHOP oder CHOP-ähnlichen Schemata vor. Bisher zeigte sich keine Überlegenheit anderer Regime, wie etwa für eine primär Platin-basierte Chemotherapie (GEM-P: Gemcitabin, Cisplatin, Prednisolon) [36].

Basierend auf Phase-II Studien und retrospektiven Analysen wird in einigen Zentren bei geeigneten Pat. unter 60 Jahren CHOP um Etoposid ergänzt (CHOEP) [37- 40]. Für Pat., die auf die Primärtherapie gut ansprechen (CR bzw. gute PR), wird eine primär konsolidierende Hochdosische-

motherapie mit ASZT empfohlen, wodurch in mehreren Phase-II Studien ein langfristiges Gesamtüberleben von ca. 50% gezeigt wurde.

Retrospektive Registerstudien bestätigten die Behandlungsergebnisse konsolidierender HD-Therapie auf diesem Niveau [39- 42]. Einschränkend ist zu erwähnen, dass in autologen Transplantationsstudien 30-40% der Pat. wegen eines primär refraktären Verlaufes einer solchen Therapie nicht zugeführt werden konnten und dass nicht alle Analysen die Rolle einer konsolidierenden ASZT bestätigten [43].

Kombinationen von klassischer Chemotherapie wie CHOP oder DA-EPOCH mit weiteren Substanzen erbrachten insgesamt keine Effektivitätsvorteile. In zwei randomisierten internationalen Phase-III Studien (ACT1 und ACT2) konnte kein PFS oder OS Vorteil für die Kombination von CHOP mit Alemtuzumab gefunden werden [44]. Auch in einer randomisierten Phase-III Studie mit 421 Pat. zeigte die Kombination von CHOP mit Romidepsin keine signifikant höheren Gesamtansprechen (ORR Romidepsin-CHOP 63% vs. CHOP 60%) und PFS (12.0 vs. 10.2 Monate) [45]; lediglich in der Subgruppe der nTFH-Lymphome zeigte sich in der Langzeit-Analyse ein Vorteil für die Kombinationstherapie.

Die kleinen Fallzahlen für PTCL-NOS und nTFH-Lymphome erlauben keine validen Aussagen zum Stellenwert von Brentuximab Vedotin (BV) in der Primärtherapie dieser meist nur partiell CD30-positiven non-ALCL PTCL, sodass die EMA (anders als die FDA) eine Zulassung für BV in Kombination mit CHP in der Erstlinie ausschließlich für ALCL (ALK+ und ALK-) erteilt hat.

Insgesamt 50 der 226 (22%) Pat. mit ALCL, ALK- bzw. PTCL, NOS, die in der ECHELON-2 Studie BV-CHP als Erstlinientherapie erhalten hatten, konnten nach Ermessen des Studienzentrums weiterführend eine konsolidierende ASZT erhalten. Es zeigte sich im PFS ein Vorteil für die konsolidierende ASZT, wobei einschränkend auch hier die kleine Fallzahl zu nennen ist [46].

Zur systematischen Beurteilung des Stellenwertes einer konsolidierenden ASZT gegenüber einer alloSZT wurde die randomisierte AATT-Studie durchgeführt. Die 18- bis 60-jährigen Pat. mit nodalen PTCL (ausgeschlossen ALCL, ALK+ mit IPI <2) die im Rahmen der Studie nach CHOP und DHAP eine CR, PR oder SD erreicht hatten, wurden randomisiert mit ASZT oder alloSZT weiterbehandelt. Es zeigte sich kein signifikanter Vorteil für eine alloSZT im primären Endpunkt des Ereignis-freies Überlebens (EFS), PFS oder OS. Ein relevanter Graft-*versus*-Lymphoma Effekt der alloSZT wurde durch die höhere Transplantations-assoziierte Mortalität neutralisiert. Die alloSZT sollte somit primär refraktären und rezidivierenden Pat. vorbehalten bleiben [47].

Trotz Effektivität der Strahlentherapie in palliativ intendierten Therapiesituationen liegen bezüglich einer konsolidierenden Strahlentherapie im Rahmen der Primärbehandlung von PTCL bisher nur Daten aus retrospektiven Analysen bzw. Phase-II Studienergebnisse vor [31-33, 48, 49]. Bei kleiner Fallzahl belegen die Studien eine signifikante Verbesserung der lokalen Kontrolle. Die Studie von Zang et al. konnte sogar einen deutlichen Überlebensvorteil nach konsolidierender Radiotherapie zeigen [49]. Basierend auf diesen Daten kann zur Vermeidung von Lokalrezidiven die konsolidierende Strahlentherapie von PTCL in frühen Stadien erwogen werden.

### **5.3.1.2 Anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL, ALK- und ALK+)**

Die 5-Jahres Überlebensraten der in der Regel jüngeren Pat. mit ALCL, ALK+ liegen deutlich über denen des ALCL, ALK- Subtyps (70% vs. 49% in der CHOP-Ära). Für Pat. mit ALCL, ALK+ wurden mit 6xCHOEP in Studien der DSHNHL bzw. mit ACVBP-basierten Protokollen (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison) in Studien der GELA für jüngere (<60 Jahre) Pat. ein Gesamtüberlebensraten nach 5 Jahren von 90% erreicht [37]. Allerdings zeigten Daten einer retrospektiven Analyse, dass ein hoher IPI von >2 auch bei ALCL, ALK+ mit einem

ungünstigen Verlauf assoziiert ist. In einer weiteren Analyse waren ein erhöhtes  $\beta_2$ -Mikroglobulin und Alter >45 Jahre mit einer schlechteren Prognose assoziiert, wohingegen der ALK-Status keinen Einfluss hatte [50]. Aus diesem Grunde sollte auch bei Pat. mit ALCL, ALK+ mit IPI >2 eine konsolidierende ASZT in der Erstlinie durchgeführt werden. Hingegen bei ALCL Pat. mit negativem ALK-Status wird die konsolidierende ASZT unabhängig vom IPI empfohlen.

BV-CHP ist seit 2021 neuer Standard der Primärtherapie der ALCL. In der internationalen ECHELON-2 Phase-III Studie mit 452 Pat. mit CD30-positiven PTCL (75% ALCL (69% ALK- und 31% ALK+)) und einem Altersmedian von 58 Jahren (45-67 Jahre) wurde zwischen BV *plus* CHP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednisolon) und einer CHOP-Therapie randomisiert [51], wobei CD30 Positivität mit mehr als 10% der Tumorzellen definiert wurde. In der Studie zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die BV-CHP Kombination. Sowohl die CR-Rate (68% versus 56%) als auch das mediane PFS als primärer Endpunkt der Studie (49 Monate gegenüber 21 Monate) waren im BV-CHP-Arm signifikant verbessert. Im 5-Jahres Update wurde die Überlegenheit des BV-Arms für ALCL bestätigt: das PFS lag bei 61% im BV+CHP-Arm gegenüber 48% im CHOP-Arm; das 5-Jahres OS 70% *versus* 61% zugunsten des BV-CHP-Arms [51].

Daten zum Vergleich mit dem in Deutschland für geeignete Pat. häufig eingesetzten CHOEP-Regime liegen nicht vor. Vorläufige Daten zu BV-CHEP zeigen dessen gute Verträglichkeit und hohe Effektivität [52]. Unbeantwortet bleibt auch die Frage nach dem Vorteil von BV-CHP auch bei ALCL, ALK+ mit IPI <2.

Da ALCL mit einem Anteil von 15% aller pädiatrischen Lymphome auch häufig bei Kindern und jungen Erwachsenen auftreten, wurden in der pädiatrischen Onkologie umfangreiche Erfahrungen zur Risiko-adaptierten Therapie des ALCL gesammelt, sodass bei jungen Pat. das Vorgehen im Rahmen von AYA (Adolescent and Young Adult) Konzepten interdisziplinär festgelegt werden sollte.

Die Stellung der Strahlentherapie im Behandlungskonzept der ALCL, ALK+ ist unzureichend definiert. Ergebnisse der GELA-Studien haben gezeigt, dass Pat. mit Residualtumor nach Chemotherapie von einer adjuvanten Radiotherapie profitieren [53]. Die Indikation ist wie bei anderen PTCL dem Einzelfall anzupassen (siehe auch [Abbildung 2](#)).

### **5.3.1.3 Extranodale NK/T-Zell Lymphome vom nasalen Typ (ENKTL)**

Die meisten Erfahrungen in der Therapie der ENKTL liegen besonders aus asiatischen Registeranalysen und Studien vor. In den lokal begrenzten Stadien I/II ist die Kombination aus Systemtherapie und Bestrahlung das zentrale Modul der Therapie mit kurativem Anspruch; wobei beim ENKTL die CHOP-basierte Therapie auf Grund fehlender Wirksamkeit keine wesentliche Rolle spielt ([Abbildung 2](#)). Zur Prognoseeinschätzung stehen mehrere Modelle zur Verfügung, z.B.: der PINK-E Score verwendet Alter über 60, Stadium 3 oder 4, nicht-nasale Erkrankung, messbare EBV-DNA peripher und systemischer Lymphknotenbefall [28].

Es existieren eine Vielzahl an verschiedenen wirksamen Kombinationstherapien: zum Beispiel können durch eine Kombination der Bestrahlung mit 50 – 56 Gy in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie (3xDeVIC) Gesamtüberlebensraten von 78-86% mit 77% CR und einem 2-Jahres OS von 78% erreicht werden [54].

Andere Kombinationen von Bestrahlung und Chemotherapie (z.B. konkomitant oder als „Sandwich“ Chemotherapie-Strahlentherapie-Chemotherapie) sind modified SMILE (mSMILE mit peg-Asparaginase, Methotrexat, Ifosfamid, Dexamethason, Etoposid), LVP (L-Asparaginase, Vincristin, Prednisolon), ESA (Peg-Asparaginase, Etoposid, Dexamethason) oder P-GEMOX (Peg-Asparaginase, Gemcitabin, Oxaliplatin) bzw. ein um ein Drittel reduziertes „Zwei-Drittel DeVIC“ (Dexamethason, Etoposid, Ifosfamid und Carboplatin) [55, 56].

Die individuelle Wahl der Systemtherapie sollte individuell nach Belastbarkeit des Pat. und nach Erfahrung des jeweiligen Behandlungszentrums entschieden werden, wobei vor allem P-GEMOX oder „Zwei-Drittel DeVIC“ für Pat. mit reduzierter Belastbarkeit geeignet sein könnten.

Die Bestrahlung sollte zur besseren Schonung der umliegenden Strukturen als IMRT geplant werden. Bestrahlungsdosen von <50 Gy sind mit einer höheren Lokalrezidivrate assoziiert [57-59], wobei bei Pat. mit eingeschränkter Belastbarkeit oder ohne Risikofaktoren auch eine alleinige Strahlentherapie erwogen werden kann [34, 60, 61].

Bei Pat. mit fortgeschrittener Erkrankung (Stadien III/IV) haben sich Asparaginase-basierte intensive Protokolle wie SMILE (Asparaginase, Methotrexat, Ifosfamid, Dexamethason, Etoposid) oder mSMILE mit pegylierter Asparaginase [62] als effektiv erwiesen.

Für Pat., die für eine intensive Therapie nicht geeignet erscheinen, werden reduzierte Protokolle wie P-GEMOX, dosis-reduziertes mSMILE, Asparaginase, Methotrexat, Dexamethason (AspaMet-Dex) oder DDPG (Dexamethason, Cisplatin, Gemcitabin, Peg-Asparaginase) empfohlen.

Eine lokale Strahlentherapie sollte insbesondere bei Pat. mit residueller Tumorlast nach initialer Chemotherapie erwogen werden. Das Gesamtüberleben in einer retrospektiven Studie war nach konsolidierender Strahlenbehandlung der Vergleichskohorte deutlich überlegen (2-year OS 81.5 vs 40.2) [63, 64]. Die Ergebnisse konventioneller Therapie können durch den Einsatz einer konsolidierenden HD-Therapie mit ASZT deutlich verbessert werden. Nach einer SMILE Chemotherapie zeigte dieses Konzept bei Pat. mit ENKTL im Stadium IV in einer kleinen Studie eine Gesamtansprechrate von 59% (16/27) mit 9 CR. Das Gesamtüberleben war bei den Pat., die einer ASZT zugeführt werden konnten, signifikant besser, wobei das mediane Gesamtüberleben 11 Monate betrug [61].

### 5.3.2 Rezidivtherapie

Im Rezidiv stehen für Pat., die einer intensivierten Chemotherapie zugeführt werden können, Platin-haltige Kombinationen wie ICE, DHAP oder, falls eine intensive Therapie nicht sinnvoll ist, Bendamustin oder Gemcitabin mit oder Oxaliplatin- oder zur Verfügung. Die Zweitlinientherapie hat für den Großteil der Pat. jedoch palliativen Charakter, sofern keine autologe oder allogene SZT folgt.

Für rezidierte und refraktäre (r/r) nicht-kutane PTCL bestehen außer für BV keine EMA-Zulassungen für spezifische (zielgerichtete) Substanzen. Da die Gesamtansprech- und CR-Raten vieler untersuchten Moleküle in r/r PTCL bei 25-30% oder darunter lagen [65- 70] und damit vergleichbar mit denjenigen von Gemcitabin, Lenalidomid oder Bendamustin waren, bleibt in Europa eine Salvage-Chemotherapie mit einem der genannten Zytostatika oder einer Zytostatikakombination gefolgt von ASZT oder alloSZT, je nachdem ob letztere bereits erfolgt ist, die Therapie der Wahl [71].

Große Meta-Analysen und internationale Register legen nahe, dass bei r/r PTCL eine Monotherapie mit einer neuen zielgerichteten Substanz einer konventionellen (Poly-)Chemotherapie zumindest nicht unterlegen, bei einigen Subtypen, wie den nTFH-Lymphomen, ggf. sogar überlegen ist [72, 73]. Daher sollten r/r PTCL, wenn immer möglich, in klinische Therapiestudien zu neuen Substanzen mit ermutigenden Phase-I/II Daten eingeschlossen werden.

Für Pat. mit r/r ALK- und ALK+ ALCL steht BV als zugelassene Substanz zur Verfügung. In der Zulassungsstudie lag die Ansprechrate bei 86%, die CR Rate bei 57% und die mittlere Remissionsdauer bei 13 Monaten. Die Hauptnebenwirkungen waren Myelosuppression und Polyneuropathie [74]. Für den Therapieansatz mit ALK-Inhibitoren bei ALCL, ALK+ liegen Ergebnisse aus kleineren Studien mit Crizotinib, Alectinib, Brigatinib und Ceritinib vor. Crizotinib zeigte dabei im Rezidiv eine ORR von 83% (58% CR). Das 2-Jahres PFS und OS betrugen 65% bzw. 66%.



Alectinib, ein Zweitgenerationen ALK-Inhibitor mit guter ZNS-Penetration, erreichte in einer ebenfalls kleinen Phase-II-Studie bei jungen Pat. (medianes Alter 19,5 Jahre) eine ORR von 80% mit 1-Jahres PFS und OS von 58% bzw. 70. Für diese Substanzen bestehen keine Zulassungen durch die EMA [75- 79].

Für Pat. mit nTFH-Lymphom im Rezidiv verglich die ORACLE Studie orales Azacitidin mit einem Standardarm, wobei hier Gemcitabin, Romidepsin oder Bendamustin verfügbar waren. Trotz eines numerischen Vorteils in PFS und OS für die orale Azacitidin-Therapie erreichte das PFS als primärer Endpunkt der Studie keine statistische Signifikanz [80]. Neuere Analysen zeigen gerade bei Pat. mit nTFH-Lymphom, dass zielgerichtete Therapien, teilweise in Kombination miteinander, z.B. Romidepsin und Azacitidin hohe Ansprechraten erreichen [81, 82].

Wenn Pat. mit einer Rezidivtherapie eine CR oder gute PR erreichen, kann, wenn nicht bereits in der Erstlinie konsolidierend erfolgt, eine ASZT erwogen werden (2-Jahres-PFS 49%). Bei (Chemo)therapie-refraktären Pat. sind die Ergebnisse der ASZT mit ca. 20% Langzeitüberleben jedoch unbefriedigend. Daher sollte, wenn möglich in dieser Situation eine alloSZT angestrebt werden [83].

### **5.3.2.1 Stellenwert der alloSZT im Rezidiv und Refraktärität**

In retrospektiven, teilweise vor mehr als 10 Jahren publizierten Studien zur alloSZT bei Pat. mit r/ r PTCL wurde ein Langzeitüberleben von 40-60% beschrieben. In der bisher größten, einer retrospektiven EBMT-Auswertung, lagen, im Wesentlichen abhängig vom Remissionsstatus vor alloSZT, das 2-Jahres-PFS und -OS für Pat. mit PTCL-NOS, nTFH-Lymphomen, ALCL, ALK- bei 35-65% bzw. 40-69% [83].

Das 7-Jahres Follow-up der prospektiven AATT-Studie zeigt, dass auch primär refraktäre Pat. und Pat. mit Rezidiv nach ASZT erfolgreich allo-transplantiert werden können, wenn sie durch eine vorherige Salvagetherapie eine CR, PR, oder SD erreichen. Das Langzeitüberleben dieser Pat. war mit 61% nicht schlechter als das von Pat., die im Rahmen der Studie primär (konsolidierend) allogenen transplantiert wurden (7-Jahres OS 55%). Das insgesamt überdurchschnittlich gute OS der in AATT behandelten 103 Pat. (58% nach einer medianen Beobachtungszeit von 7 Jahren) erklärt sich größtenteils dadurch, dass im Gegensatz zu anderen Berichten mehr als 50% aller StudienPat. primär oder sekundär allogenen transplantiert werden konnten [84]. Die konsequente Anwendung einer nicht-myeloablativen Konditionierung und frühzeitige Suche nach einem haplo-identen Spender sollte die Ergebnisse in Zukunft weiter verbessern können [85, 86]. Zu weiteren Details der aktuellen Indikationen zur alloSZT, den optimalen Voraussetzungen und den empfohlenen Modalitäten sei auf den entsprechenden EBMT Konsensus verwiesen [87- 93] [109].

Zusammenfassend zeigen neuere retrospektive und prospektive Studien, dass Pat. mit r/r PTCL-NOS, nTFH-Lymphom und ALCL, ALK- nach alloSZT ein Langzeitüberleben von >60% erreichen. Damit stellt die alloSZT die einzige Behandlungsoption dar, die einem bedeutenden Teil dieser Pat. ein Langzeitüberleben ermöglicht. Demzufolge sollte bei allen Pat. mit diesen Subtypen im Rezidiv oder mit primär refraktärer Erkrankung, die für eine alloSZT in Frage kommen, umgehend eine Spendersuche eingeleitet werden. Wegen des inhärent aggressiveren und refraktären Verlaufs sollte bei Pat. mit EATL und HSTL eine Spendersuche und die Vorbereitungen für die alloSZT schon bei Diagnose beginnen

## 5.5 Besondere Situationen

### 5.5.1 Enteropathie-assoziiertes T-Zell Lymphom (EATL) und Monomorphes epitheliotropes intestinales T-Zell Lymphom (MEITL)

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 einem Kurs CHOP, gefolgt von 3 Kursen IVE/MTX (Ifosfamid, Vincristin, Etoposid und Methotrexat) und anschließender ASZT erreicht [94]. Für Pat. mit MEITL liegen nur begrenzte retrospektive Daten mit ungünstigem Verlauf nach alleiniger Resektion oder Resektion mit anschließender Chemotherapie vor. In der Erstlinientherapie können Platinbasierte Protokolle (ICE, DHAP) oder CHOEP eingesetzt werden und nach Erreichen einer CR oder PR sollte bei individueller Eignung eine ASZT oder eine alloSZT erfolgen.

### 5.5.2 Brustimplantat-assoziiertes ALCL (BIA-ALCL)

Das 1997 erstmals beschriebene und 2022 in der 5. WHO-Klassifikation als eigenständige Entität aufgeführte BIA-ALCL stellt eine seltene Form der PTCL dar [95]. 2011 und 2016 veröffentlichte die FDA Sicherheitswarnungen bezüglich des Risikos der Entstehung von BIA-ALCL bei Frauen mit Brustimplantaten [96, 97].

Im Jahr 2017 wurden erste Behandlungsrichtlinien veröffentlicht [98]. Das BIA-ALCL tritt vor allem bei texturierten Implantaten auf. Das Erkrankungsrisiko variiert je nach Literatur zwischen 1:1000 und 1:50.000. In einer prospektiven Kohortenstudie bei Mammakarzinompatientinnen lag das Risiko für BIA-ALCL für bestimmte texturierte Implantate bei 1 von 355 Patientinnen [99].

Das BIA-ALCL zeigt sich oft durch einen verzögerten periprothetischen Erguss und Brustasymmetrie, meist sieben bis neun Jahre nach Implantation. Seltener treten solide Raumforderungen, Lymphknotenschwellungen oder Hautinfiltrationen auf. Der Verlauf ist meist langsam und die Prognose überwiegend gut. In fortgeschrittenen Stadien können ein Lymphknotenbefall und seltener Manifestationen extralymphatischer Organe oder KM auftreten [100].

Für die Diagnostik aus Ergüssen ist ein ausreichendes Flüssigkeitsvolumen (mindestens 50 ml) erforderlich. Eine systematische und mehrfache Entnahme von Gewebeproben aus der Narbengkapsel kann notwendig sein, um eine frühe invasive Erkrankung oder Tumorbildung festzustellen, was die Prognose beeinflusst [101].

Eine Zweitmeinung in Spezialzentren wird bei unklaren Befunden empfohlen. Bei Erstdiagnose eines BIA-ALCLs muss eine Meldung an das BfArM (<https://tinyurl.com/sci8l9b/>) erfolgen. Das Staging erfolgt in Analogie zu den anderen Subentitäten mittels PET/CT.

Aufgrund der Seltenheit gibt es keine standardisierte Behandlung. Bei frühen Stadien wird eine vollständige Entfernung des Implantats, der Kapsel und eventueller weiterer Manifestationen angestrebt. Eine Brustrekonstruktion kann mit autologem Gewebe oder nicht-texturierten Implantaten erfolgen. Die Entfernung des kontralateralen Implantats kann in Betracht gezogen werden, da bei etwa 5 % der Pat. mit BIA-ALCL eine gleichzeitige oder spätere bilaterale Brustbeteiligung festgestellt wurde [102, 103].

Bei lokalem Rückfall ist oft eine erneute chirurgische Exzision ohne systemische Therapie ausreichend. Bei unvollständiger chirurgischer Entfernung und Resterkrankung wird meist eine additive Strahlentherapie empfohlen. Bei fortgeschrittenem BIA-ALCL (Ann Arbor Stadium III-IV – siehe Tabelle 2) wird eine Systemtherapie, eventuell gefolgt von einer konsolidierenden ASZT, empfohlen. Daten zu systemischen Therapien stammen überwiegend aus Studien zu sALCL. BV



zeigte in Einzelberichten vielversprechende Wirkung analog zu den Ergebnissen der ECHELON-2-Studie bei sALCL [99, 104].

**Tabelle 2: Staging System des BIA-ALCL [105] (Daten aus [102], übersetzt und modifiziert).**

<b>Tumorausmaß (T)</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>
	begrenzt auf das Serom oder Zellen auf der Luminalseite der Kapsel	frühe Kapselinvasion	Zellaggregate oder -schichten mit Kapselinfiltration	Lymphomausdehnung über die Kapsel hinaus
<b>Lymphknoten (L)</b>	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	
	Keine befallenen Lymphknoten	ein regionaler Lymphknoten positiv	mehrere regionale Lymphknoten positiv	
<b>Metastasen (M)</b>	<b>M0</b>	<b>M1</b>		
	keine Metastasierung	Metastasierung in andere Organe		
<b>Staging:</b>		Häufigkeit:		
<b>IA</b>	T(1)N(0)M(0)	35,6%		
<b>IB</b>	T(2)N(0)M(0)	11,5%		
<b>IC</b>	T(3)N(0)M(0)	13,8%		
<b>IIA</b>	T(4)N(0)M(0)	25,3%		
<b>IIB</b>	T(1-3)N(1)M(0)	4,6%		
<b>III</b>	T(4)N(1-2)M(0)	9,2%		
<b>IV</b>	T(jedes)N(jedes)M(1)	0,0%		

### 5.5.3 Hepatosplenisches T-Zell Lymphom (HSTL)

Das HSTL ist sehr selten. Das mediane Pat.alter bei Diagnose liegt zwischen 40 und 60 Jahren. Die Erkrankung manifestiert sich typischerweise durch eine maligne Infiltration der Sinusoide der Leber, der roten Pulpa der Milz und des KM. Es wird eine Häufung bei männlichen Pat. und nach immunsuppressiven Therapien vor Diagnosestellung berichtet.

CHOP-basierte Therapien führen zu unbefriedigenden Behandlungsergebnissen. Langzeitüberlebende sind nach intensiven Induktionstherapien wie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid), IVAC (Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin) oder ESHAP (Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin und Cisplatin) gefolgt von einer konsolidierenden Hochdosistherapie mit ASZT oder alloSZT beschrieben. Daher sollte, wenn immer möglich, nach Erreichen einer Remission (prognostisch besser als prä-transplant SD) eine ASZT oder besser eine alloSZT angeschlossen werden. Eine retrospektive Analyse von EBMT-Daten ergab ein 3-Jahres PFS bzw. OS von 51% bzw. 55% nach alloSZT [87, 106].

### 5.5.4 Lymphom-assoziierte Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Das Syndrom der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH), klinisch gekennzeichnet durch Fieber, Splenomegalie, Zytopenien und stark erhöhtem Ferritin (Scores in der [Onkopedia-Leitlinie Hämophagozytische Lymphohistiozytose](#) wird durch eine schwere immunologische Dysregulation verursacht. Die häufigste Ursache der sekundären HLH bei Erwachsenen sind Tumore, insbesondere aggressive Lymphome und unter diesen die PTCL, wie das primär kutane  $\gamma\delta$ -T-Zell Lymphom und das HSTL. Die Therapie dieser HLH besteht in der zeitnahen Behandlung des zugrundeliegenden Lymphoms.

## 6 Rehabilitation

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

## 7 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Nach PET/CT in der primären Stadienbestimmung hat die Interim-PET/CT nach 2 oder 3 Kursen der Erstlinientherapie hohe Bedeutung für die Beurteilung des Therapieansprechens und ist Grundlage zukünftiger Studien.

Darüber hinaus wird 6-8 Wochen nach Abschluss der initialen Systemtherapie eine PET/CT empfohlen, um die Voraussetzungen für eine konsolidierende HD-Therapie mit ASZT bei Erreichen einer CR, bzw. die Indikation zur alloSCT bei refraktärer Erkrankung oder – in individuellen Fällen – die Indikation zur ISRT (Involved-Site-Radiotherapie) bei lokalisiertem PET-positivem Restbefund festzustellen, entsprechend dem internationalen Standard [107, 108]. Bei primärem Knochenmarkbefall sowie prinzipiell bei den HSTL sollte die CR mittels Knochenmarkspunktion bestätigt werden.

Bei einer CR ist in der weiteren Nachsorge eine bildgebende Diagnostik mittels CT oder PET/CT nur bei klinisch symptomatischen Pat. empfohlen. Klinische Kontrollen sollten alle 3 Monate im ersten Jahr, alle 6 Monate im zweiten Jahr und danach mindestens jährlich erfolgen. Ansonsten folgen die Evaluation des Therapieansprechens und die Nachsorge den Standards für die aggressiven B-Zell Lymphome.

## 9 Literatur

1. Campo, Jaffe, Cook, et al., The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood, 2022. 140(11): p. 1229-1253. DOI:10.1182/blood.2022015851
2. Alaggio, Amador, Anagnostopoulos, et al., The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia, 2022. 36(7): p. 1720-1748. DOI:10.1038/s41375-022-01620-2
3. Vose, Armitage, Weisenburger, International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol, 2008. 26(25): p. 4124-30. DOI:10.1200/jco.2008.16.4558
4. Latzka, Assaf, Bagot, et al., EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2023. Eur J Cancer, 2023. 195: p. 113343. DOI:10.1016/j.ejca.2023.113343
5. Swerdlow S CE, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th Edition ed. Vol. 2. 2017.
6. Miranda, Amador, Chan, et al., Fifth Edition of the World Health Organization Classification of Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Mature T-Cell, NK-Cell, and Stroma-Derived Neoplasms of Lymphoid Tissues. Mod Pathol, 2024. 37(8): p. 100512. DOI:10.1016/j.modpat.2024.100512
7. Feldman, Laurent, Narbaitz, et al., Classification and diagnostic evaluation of nodal T- and NK-cell lymphomas. Virchows Arch, 2023. 482(1): p. 265-279. DOI:10.1007/s00428-022-03412-6
8. de Leval, Feldman, Pileri, et al., Extranodal T- and NK-cell lymphomas. Virchows Arch, 2023. 482(1): p. 245-264. DOI:10.1007/s00428-022-03434-0

9. Dobay, Lemonnier, Missiaglia, et al., Integrative clinicopathological and molecular analyses of angioimmunoblastic T-cell lymphoma and other nodal lymphomas of follicular helper T-cell origin. *Haematologica*, 2017. 102(4): p. e148-e151. DOI:[10.3324/haematol.2016.158428](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.158428)
10. Lemonnier, Couronné, Parrens, et al., Recurrent TET2 mutations in peripheral T-cell lymphomas correlate with TFH-like features and adverse clinical parameters. *Blood*, 2012. 120(7): p. 1466-9. DOI:[10.1182/blood-2012-02-408542](https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-408542)
11. Sakata-Yanagimoto, Enami, Yoshida, et al., Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet*, 2014. 46(2): p. 171-5. DOI:[10.1038/ng.2872](https://doi.org/10.1038/ng.2872)
12. Palomero, Couronné, Khiabanian, et al., Recurrent mutations in epigenetic regulators, RHOA and FYN kinase in peripheral T cell lymphomas. *Nat Genet*, 2014. 46(2): p. 166-70. DOI:[10.1038/ng.2873](https://doi.org/10.1038/ng.2873)
13. Vallois, Dobay, Morin, et al., Activating mutations in genes related to TCR signaling in angioimmunoblastic and other follicular helper T-cell-derived lymphomas. *Blood*, 2016. 128(11): p. 1490-502. DOI:[10.1182/blood-2016-02-698977](https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-698977)
14. Moon, Reglero, Cortes, et al., FYN-TRAF3IP2 induces NF-κB signaling-driven peripheral T cell lymphoma. *Nat Cancer*, 2021. 2(1): p. 98-113. DOI:[10.1038/s43018-020-00161-w](https://doi.org/10.1038/s43018-020-00161-w)
15. Lemonnier, Cairns, Inoue, et al., The IDH2 R172K mutation associated with angioimmunoblastic T-cell lymphoma produces 2HG in T cells and impacts lymphoid development. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016. 113(52): p. 15084-15089. DOI:[10.1073/pnas.1617929114](https://doi.org/10.1073/pnas.1617929114)
16. Steinhilber, Mederake, Bonzheim, et al., The pathological features of angioimmunoblastic T-cell lymphomas with IDH2(R172) mutations. *Mod Pathol*, 2019. 32(8): p. 1123-1134. DOI:[10.1038/s41379-019-0254-4](https://doi.org/10.1038/s41379-019-0254-4)
17. Laurent, Delas, Gaulard, et al., Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol*, 2016. 27(2): p. 306-14. DOI:[10.1093/annonc/mdv575](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv575)
18. Oishi, Brody, Ketterling, et al., Genetic subtyping of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Blood*, 2018. 132(5): p. 544-547. DOI:[10.1182/blood-2017-12-821868](https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-821868)
19. Laurent, Nicolae, Laurent, et al., Gene alterations in epigenetic modifiers and JAK-STAT signaling are frequent in breast implant-associated ALCL. *Blood*, 2020. 135(5): p. 360-370. DOI:[10.1182/blood.2019001904](https://doi.org/10.1182/blood.2019001904)
20. Los-de Vries, de Boer, van Dijk, et al., Chromosome 20 loss is characteristic of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Blood*, 2020. 136(25): p. 2927-2932. DOI:[10.1182/blood.2020005372](https://doi.org/10.1182/blood.2020005372)
21. de Leval, Chromosomes in breast lymphoma. *Blood*, 2020. 136(25): p. 2848-2849. DOI:[10.1182/blood.2020008964](https://doi.org/10.1182/blood.2020008964)
22. Herrera, Crosby-Thompson, Friedberg, et al., Comparison of referring and final pathology for patients with T-cell lymphoma in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer*, 2014. 120(13): p. 1993-9. DOI:[10.1002/cncr.28676](https://doi.org/10.1002/cncr.28676)
23. Laurent, Baron, Amara, et al., Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients From the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol*, 2017. 35(18): p. 2008-2017. DOI:[10.1200/jco.2016.71.2083](https://doi.org/10.1200/jco.2016.71.2083)
24. de Leval, Approach to nodal-based T-cell lymphomas. *Pathology*, 2020. 52(1): p. 78-99. DOI:[10.1016/j.pathol.2019.09.012](https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.09.012)

25. de Leval, Parrens, Le Bras, et al., Angioimmunoblastic T-cell lymphoma is the most common T-cell lymphoma in two distinct French information data sets. *Haematologica*, 2015. 100(9): p. e361-4. DOI:[10.3324/haematol.2015.126300](https://doi.org/10.3324/haematol.2015.126300)
26. Cottreau, Becker, Broussais, 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*, 2016. 27(4): p. 719-24. DOI:[10.1093/annonc/mdw011](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw011)
27. Gutiérrez-García, García-Herrera, Cardesa, et al., Comparison of four prognostic scores in peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*, 2011. 22(2): p. 397-404. DOI:[10.1093/annonc/mdq359](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq359)
28. Kim, Yoon, Jaccard, et al., A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*, 2016. 17(3): p. 389-400. DOI:[10.1016/s1470-2045\(15\)00533-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00533-1)
29. Federico, Rudiger, Bellei, et al., Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol*, 2013. 31(2): p. 240-6. DOI:[10.1200/jco.2011.37.3647](https://doi.org/10.1200/jco.2011.37.3647)
30. Voss, Lunning, Maragulia, 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*, 2013. 13(1): p. 8-14. DOI:[10.1016/j.clml.2012.09.002](https://doi.org/10.1016/j.clml.2012.09.002)
31. Ludvigsen Al-Mashhadi, Cederleuf, Kuhr Jensen, et al., Outcome of limited-stage peripheral T-Cell lymphoma after CHOP(-like) therapy: A population based study of 239 patients from the Nordic lymphoma epidemiology group. *Am J Hematol*, 2023. 98(3): p. 388-397. DOI:[10.1002/ajh.26803](https://doi.org/10.1002/ajh.26803)
32. Meeuwes, Brink, Plattel, et al., Outcome of combined modality treatment in first-line for stage I(E) peripheral T-cell lymphoma; a nationwide population-based cohort study from the Netherlands. *Haematologica*, 2024. 109(4): p. 1163-1170. DOI:[10.3324/haematol.2023.283174](https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283174)
33. Chen, Huang, Li, et al., Chemotherapy Plus Radiotherapy Versus Chemotherapy Alone for Patients With Peripheral T-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified. *Front Oncol*, 2021. 11: p. 607145. DOI:[10.3389/fonc.2021.607145](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.607145)
34. Yamaguchi, Suzuki, Oguchi, Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood*, 2018. 131(23): p. 2528-2540. DOI:[10.1182/blood-2017-12-791418](https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-791418)
35. Gisselbrecht, Gaulard, Lepage, et al., Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*, 1998. 92(1): p. 76-82. PMID:[9639502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9639502/)
36. Gleeson, Peckitt, To, 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*, 2018. 5(5): p. e190-e200. DOI:[10.1016/s2352-3026\(18\)30039-5](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(18)30039-5)
37. Schmitz, Trümper, Ziepert, et al., Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*, 2010. 116(18): p. 3418-25. DOI:[10.1182/blood-2010-02-270785](https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270785)
38. Cederleuf, Bjerregård Pedersen, Jerkeman, et al., The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol*, 2017. 178(5): p. 739-746. DOI:[10.1111/bjh.14740](https://doi.org/10.1111/bjh.14740)
39. Ellin, Landström, Jerkeman, et al., Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood*, 2014. 124(10): p. 1570-1577. DOI:[10.1182/blood-2014-04-573089](https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-573089)

40. Brink, Meeuwes, van der Poel, et al., Impact of etoposide and ASCT on survival among patients aged <65 years with stage II to IV PTCL: a population-based cohort study. *Blood*, 2022. 140(9): p. 1009-1019. DOI:10.1182/blood.2021051114
41. García-Sancho, Bellei, López-Parra, et al., Autologous stem-cell transplantation as consolidation of first-line chemotherapy in patients with peripheral T-cell lymphoma: a multicenter GELTAMO/FIL study. *Haematologica*, 2022. 107(11): p. 2675-2684. DOI:10.3324/haematol.2021.279426
42. Baek, Moon, Lee, et al., Real-world data of long-term survival in patients with T-cell lymphoma who underwent stem cell transplantation. *Blood Cancer J*, 2023. 13(1): p. 95. DOI:10.1038/s41408-023-00868-w
43. Fossard, Broussais, Coelho, et al., Role of up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma for patients in response after induction: an analysis of patients from LYSA centers. *Ann Oncol*, 2018. 29(3): p. 715-723. DOI:10.1093/annonc/mdx787
44. Wulf, Altmann, Ziepert, et al., Alemtuzumab plus CHOP versus CHOP in elderly patients with peripheral T-cell lymphoma: the DSHNHL2006-1B/ACT-2 trial. *Leukemia*, 2021. 35(1): p. 143-155. DOI:10.1038/s41375-020-0838-5
45. d'Amore, Leppä, Silva, 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*, 2018. 132(Supplement 1): p. 998-998. DOI:10.1182/blood-2018-99-110429
46. Savage, Horwitz, Advani, et al., An Exploratory Analysis of Brentuximab Vedotin Plus CHP (A+CHP) in the Frontline Treatment of Patients with CD30+ Peripheral T-Cell Lymphomas (ECHELON-2): Impact of Consolidative Stem Cell Transplant. *Blood*, 2019. 134(Supplement\_1): p. 464-464. DOI:10.1182/blood-2019-122781
47. Schmitz, Truemper, Bouabdallah, et al., A randomized phase 3 trial of autologous vs allogeneic transplantation as part of first-line therapy in poor-risk peripheral T-NHL. *Blood*, 2021. 137(19): p. 2646-2656. DOI:10.1182/blood.2020008825
48. Rodríguez-López, Patel, Balasubramani, et al., Treatment selection and survival outcomes in Early-Stage peripheral T-Cell lymphomas: does anaplastic lymphoma kinase mutation impact the benefit of consolidative radiotherapy? *Leuk Lymphoma*, 2021. 62(3): p. 538-548. DOI:10.1080/10428194.2020.1842398
49. Zhang, Li, Wang, et al., Survival advantage with the addition of radiation therapy to chemotherapy in early stage peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 85(4): p. 1051-6. DOI:10.1016/j.ijrobp.2012.08.015
50. Sibon, Fournier, Brière, 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*, 2012. 30(32): p. 3939-46. DOI:10.1200/jco.2012.42.2345
51. Horwitz, O'Connor, Pro, et al., Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 2019. 393(10168): p. 229-240. DOI:10.1016/s0140-6736(18)32984-2
52. Herrera, Zain, Savage, et al., Preliminary Results from a Phase 2 Trial of Brentuximab Vedotin Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Etoposide, and Prednisone (CHEP-BV) Followed By BV Consolidation in Patients with CD30-Positive Peripheral T-Cell Lymphomas. *Blood*, 2019. 134(Supplement\_1): p. 4023-4023. DOI:10.1182/blood-2019-123166
53. Mourad, Mounier, Brière, et al., Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lym-

- phomes de l'Adulte (GELA) trials. *Blood*, 2008. 111(9): p. 4463-70. DOI:10.1182/blood-2007-08-105759
54. Yamaguchi, Tobinai, Oguchi, et al., Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol*, 2009. 27(33): p. 5594-600. DOI:10.1200/jco.2009.23.8295
  55. Yamaguchi, Suzuki, Oguchi, et al., Treatments and Outcomes of Patients With Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma Diagnosed Between 2000 and 2013: A Cooperative Study in Japan. *J Clin Oncol*, 2017. 35(1): p. 32-39. DOI:10.1200/jco.2016.68.1619
  56. Zhong, Cheng, Zhang, et al., Etoposide, dexamethasone, and pegaspargase with sandwiched radiotherapy in early-stage natural killer/T-cell lymphoma: A randomized phase III study. *Innovation (Camb)*, 2023. 4(3): p. 100426. DOI:10.1016/j.xinn.2023.100426
  57. Qi, Li, Specht, et al., Modern Radiation Therapy for Extranodal Nasal-Type NK/T-cell Lymphoma: Risk-Adapted Therapy, Target Volume, and Dose Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021. 110(4): p. 1064-1081. DOI:10.1016/j.ijrobp.2021.02.011
  58. Vargo, Patel, Glaser, et al., The impact of the omission or inadequate dosing of radiotherapy in extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal type, in the United States. *Cancer*, 2017. 123(16): p. 3176-3185. DOI:10.1002/cncr.30697
  59. Tse, Zhao, Xiong, et al., How we treat NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol*, 2022. 15(1): p. 74. DOI:10.1186/s13045-022-01293-5
  60. Yang, Zhu, Cao, et al., Risk-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: analysis from a multicenter study. *Blood*, 2015. 126(12): p. 1424-32; quiz 1517. DOI:10.1182/blood-2015-04-639336
  61. Kim, Kim, Lee, et al., High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphoma: complete response at transplant predicts survival. *Ann Hematol*, 2007. 86(6): p. 435-42. DOI:10.1007/s00277-007-0254-1
  62. Yamaguchi, Kwong, Kim, et al., Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol*, 2011. 29(33): p. 4410-6. DOI:10.1200/jco.2011.35.6287
  63. Bi, Jiang, Zhang, et al., Treatment outcome of patients with advanced stage natural killer/T-cell lymphoma: elucidating the effects of asparaginase and postchemotherapeutic radiotherapy. *Ann Hematol*, 2015. 94(7): p. 1175-84. DOI:10.1007/s00277-015-2336-9
  64. van Doesum, Niezink, Huls, et al., Extranodal Natural Killer/T-cell Lymphoma, Nasal Type: Diagnosis and Treatment. *Hemasphere*, 2021. 5(2): p. e523. DOI:10.1097/hs9.0000000000000523
  65. Mak, Hamm, Chhanabhai, et al., Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *J Clin Oncol*, 2013. 31(16): p. 1970-6. DOI:10.1200/jco.2012.44.7524
  66. Coiffier, Pro, Prince, et al., Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol*, 2012. 30(6): p. 631-6. DOI:10.1200/jco.2011.37.4223
  67. O'Connor, Pro, Pinter-Brown, et al., Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol*, 2011. 29(9): p. 1182-9. DOI:10.1200/jco.2010.29.9024
  68. Piekarz, Frye, Prince, et al., Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood*, 2011. 117(22): p. 5827-34. DOI:10.1182/blood-2010-10-312603



69. Zain, O'Connor, Zinzani, et al., Multicenter, open-label trial of PXD 101 in patients with relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28(15\_suppl): p. e18565-e18565. DOI:[10.1200/jco.2010.28.15\\_suppl.e18565](https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.e18565)
70. Zinzani, Izutsu, Mehta-Shah, et al., Valemetostat for patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (VALENTINE-PTCL01): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2024. 25(12): p. 1602-1613. DOI:[10.1016/s1470-2045\(24\)00503-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00503-5)
71. O'Connor, Özcan, Jacobsen, 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*, 2019. 37(8): p. 613-623. DOI:[10.1200/jco.18.00899](https://doi.org/10.1200/jco.18.00899)
72. Shafagati, Koh, Boussi, et al., Comparative efficacy and tolerability of novel agents vs chemotherapy in relapsed and refractory T-cell lymphomas: a meta-analysis. *Blood Adv*, 2022. 6(16): p. 4740-4762. DOI:[10.1182/bloodadvances.2022007425](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007425)
73. Han, Koh, Boussi, et al., Global outcomes and prognosis for relapsed/refractory mature T-cell and NK-cell lymphomas: results from the PETAL consortium. *Blood Adv*, 2025. 9(3): p. 583-602. DOI:[10.1182/bloodadvances.2024014674](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014674)
74. Pro, Advani, Brice, et al., Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*, 2012. 30(18): p. 2190-6. DOI:[10.1200/jco.2011.38.0402](https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.0402)
75. Bossi, Aroldi, Brioschi, et al., Phase two study of crizotinib in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive anaplastic large cell lymphoma relapsed/refractory to chemotherapy. *Am J Hematol*, 2020. 95(12): p. E319-e321. DOI:[10.1002/ajh.25967](https://doi.org/10.1002/ajh.25967)
76. Fukano, Mori, Sekimizu, et al., Alectinib for relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: An open-label phase II trial. *Cancer Sci*, 2020. 111(12): p. 4540-4547. DOI:[10.1111/cas.14671](https://doi.org/10.1111/cas.14671)
77. Reed, Hall, Gentzler, et al., Treatment of Refractory ALK Rearranged Anaplastic Large Cell Lymphoma With Alectinib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019. 19(6): p. e247-e250. DOI:[10.1016/j.clml.2019.03.001](https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.03.001)
78. Tomlinson, Sandwell, Chuang, et al., Central nervous system relapse of systemic ALK-rearranged anaplastic large cell lymphoma treated with alectinib. *Leuk Res*, 2019. 83: p. 106164. DOI:[10.1016/j.leukres.2019.05.014](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2019.05.014)
79. Fischer, Moreno, Ziegler, et al., Ceritinib in paediatric patients with anaplastic lymphoma kinase-positive malignancies: an open-label, multicentre, phase 1, dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol*, 2021. 22(12): p. 1764-1776. DOI:[10.1016/s1470-2045\(21\)00536-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00536-2)
80. Dupuis, Bachy, Morschhauser, et al., Oral azacitidine compared with standard therapy in patients with relapsed or refractory follicular helper T-cell lymphoma (ORACLE): an open-label randomised, phase 3 study. *Lancet Haematol*, 2024. 11(6): p. e406-e414. DOI:[10.1016/s2352-3026\(24\)00102-9](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(24)00102-9)
81. Falchi, Ma, Klein, et al., Combined oral 5-azacytidine and romidepsin are highly effective in patients with PTCL: a multicenter phase 2 study. *Blood*, 2021. 137(16): p. 2161-2170. DOI:[10.1182/blood.2020009004](https://doi.org/10.1182/blood.2020009004)
82. O'Connor, Falchi, Lue, et al., Oral 5-azacytidine and romidepsin exhibit marked activity in patients with PTCL: a multicenter phase 1 study. *Blood*, 2019. 134(17): p. 1395-1405. DOI:[10.1182/blood.2019001285](https://doi.org/10.1182/blood.2019001285)
83. Shumilov, Ngoya, Berning, et al., Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantation for Major T-Cell Lymphoma Entities: An Analysis of the EBMT Lymphoma Working Party. *Blood*, 2024. 144(Supplement 1): p. 464-464. DOI:[10.1182/blood-2024-202279](https://doi.org/10.1182/blood-2024-202279)

84. Tournilhac, Altmann, Friedrichs, et al., Long-Term Follow-Up of the Prospective Randomized AATT Study (Autologous or Allogeneic Transplantation in Patients With Peripheral T-Cell Lymphoma). *J Clin Oncol*, 2024. 42(32): p. 3788-3794. DOI:10.1200/jco.24.00554
85. Krämer, König, Luft, et al., Intermediate-dose TBI/fludarabine conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, 2025. 60(5): p. 581-586. DOI:10.1038/s41409-025-02522-4
86. Hamadani, Ngoya, Sureda, et al., Outcome of allogeneic transplantation for mature T-cell lymphomas: impact of donor source and disease characteristics. *Blood Adv*, 2022. 6(3): p. 920-930. DOI:10.1182/bloodadvances.2021005899
87. Karsten, Schmitz, Fekom, et al., Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Hepatosplenic T-Cell Lymphoma: A Retrospective Analysis of the EBMT Lymphoma Working Party. *Blood*, 2024. 144(Supplement 1): p. 399-399. DOI:10.1182/blood-2024-210100
88. Smith, Burns, van Besien, et al., Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*, 2013. 31(25): p. 3100-9. DOI:10.1200/jco.2012.46.0188
89. Doderer, Spina, Narni, et al., Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *Leukemia*, 2012. 26(3): p. 520-6. DOI:10.1038/leu.2011.240
90. Jacobsen, Kim, Ho, et al., A large single-center experience with allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Ann Oncol*, 2011. 22(7): p. 1608-1613. DOI:10.1093/annonc/mdq698
91. Le Gouill, Milpied, Buzyn, et al., Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol*, 2008. 26(14): p. 2264-71. DOI:10.1200/jco.2007.14.1366
92. Shustov, Gooley, Sandmaier, et al., Allogeneic haematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning in patients with T-cell and natural killer-cell lymphomas. *Br J Haematol*, 2010. 150(2): p. 170-8. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08210.x
93. Rohlfing, Dietrich, Witzens-Harig, et al., The impact of stem cell transplantation on the natural course of peripheral T-cell lymphoma: a real-world experience. *Ann Hematol*, 2018. 97(7): p. 1241-1250. DOI:10.1007/s00277-018-3288-7
94. Sieniawski, Lennard, Enteropathy-associated T-cell lymphoma: epidemiology, clinical features, and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep*, 2011. 6(4): p. 231-40. DOI:10.1007/s11899-011-0097-7
95. Keech, Creech, Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg*, 1997. 100(2): p. 554-5. DOI:10.1097/00006534-199708000-00065
96. Srinivasa, Miranda, Kaura, et al., Global Adverse Event Reports of Breast Implant-Associated ALCL: An International Review of 40 Government Authority Databases. *Plast Reconstr Surg*, 2017. 139(5): p. 1029-1039. DOI:10.1097/prs.0000000000003233
97. Arber, Orazi, Hasserjian, et al., The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016. 127(20): p. 2391-405. DOI:10.1182/blood-2016-03-643544
98. Clemens, Horwitz, NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthet Surg J*, 2017. 37(3): p. 285-289. DOI:10.1093/asj/sjw259
99. Alderuccio, Desai, Yepes, et al., Frontline brentuximab vedotin in breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *Clin Case Rep*, 2018. 6(4): p. 634-637. DOI:10.1002/ccr3.1382



100. Collins, Miranda, Medeiros, et al., Characteristics and Treatment of Advanced Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg*, 2019. 143(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma): p. 41s-50s. DOI:10.1097/prs.0000000000005568
101. Lyapichev, Piña-Oviedo, Medeiros, et al., A proposal for pathologic processing of breast implant capsules in patients with suspected breast implant anaplastic large cell lymphoma. *Mod Pathol*, 2020. 33(3): p. 367-379. DOI:10.1038/s41379-019-0337-2
102. Clemens, Medeiros, Butler, et al., Complete Surgical Excision Is Essential for the Management of Patients With Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2016. 34(2): p. 160-8. DOI:10.1200/jco.2015.63.3412
103. Bautista-Quach, Nademanee, Weisenburger, et al., Implant-associated primary anaplastic large-cell lymphoma with simultaneous involvement of bilateral breast capsules. *Clin Breast Cancer*, 2013. 13(6): p. 492-5. DOI:10.1016/j.clbc.2013.08.009
104. Stack, Ali, Khan, Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Review with Emphasis on the Role of Brentuximab Vedotin. *J Cell Immunol*, 2020. 2(3): p. 80-89. DOI:10.33696/immunology.2.025
105. Kricheldorf, Fallenberg, Solbach, et al., Breast Implant-Associated Lymphoma. *Dtsch Arztebl Int*, 2018. 115(38): p. 628-635. DOI:10.3238/arztebl.2018.0628
106. Tanase, Schmitz, Stein, et al., Allogeneic and autologous stem cell transplantation for hepatosplenic T-cell lymphoma: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Leukemia*, 2015. 29(3): p. 686-8. DOI:10.1038/leu.2014.280
107. Dührsen, Müller, Hertenstein, et al., Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 2018. 36(20): p. 2024-2034. DOI:10.1200/jco.2017.76.8093
108. Cheson, Fisher, Barrington, et al., Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*, 2014. 32(27): p. 3059-68. DOI:10.1200/jco.2013.54.8800
109. Damaj G, Bazarbachi A, Berning P. et al.: Allogeneic haematopoietic cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: recommendations from the EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee. *Lancet Haematol*. 2025 Jul;12(7):e542-e554. DOI:10.1016/S2352-3026(25)00073-0

## 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

### **Prof. Dr. Laurence de Leval**

Lausanne University Hospital and Lausanne University  
Institute of Pathology  
Department of Laboratory Medicine and Pathology  
25 Rue du Bugnon  
CH-1011 Lausanne  
[Laurence.deLeval@chuv.ch](mailto:Laurence.deLeval@chuv.ch)

### **Prof. Dr. med. Hans Theodor Eich**

Universitätsklinikum Münster  
Klinik f. Strahlentherapie &  
Radioonkologie  
Albert-Schweizer-Campus1 Gebäude 1  
48149 Münster  
[hans.eich@ukmuenster.de](mailto:hans.eich@ukmuenster.de)

### **Univ.-Prof. Dr. med. Marco Herling**

Universitätsklinikum Leipzig  
Klinik und Poliklinik für Hämatologie,  
Zelltherapie und Hämostaseologie  
Liebigstr. 22 (Haus 7)  
04103 Leipzig  
[marco.herling@medizin.uni-leipzig.de](mailto:marco.herling@medizin.uni-leipzig.de)

### **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](mailto:georg.hopfinger@wienkav.at)

### **Dr. med. Fatime Krasniqi**

Universitätsspital Basel  
Onkologie  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel  
[Fatime.Krasniqi@usb.ch](mailto:Fatime.Krasniqi@usb.ch)

### **Ao. Univ. Prof. Dr. Thomas Melchardt**

Uniklinikum Salzburg  
Universitätsklinik für Innere Medizin III  
Müllner Hauptstr. 48  
A-5020 Salzburg  
[t.melchardt@salk.at](mailto:t.melchardt@salk.at)

### **Prof. Dr. med. Peter Reimer**

KEM I Evangelische Kliniken Essen-Mitte  
Klinik für Hämatologie, Internistische  
Onkologie und Stammzelltransplantation  
Pattbergstr. 1-3  
45239 Essen  
[p.reimer@kem-med.com](mailto:p.reimer@kem-med.com)

**Prof. Dr. med. Norbert Schmitz**

Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik A  
Domagkstr. 3  
48149 Münster  
[Norbert.Schmitz@ukmuenster.de](mailto:Norbert.Schmitz@ukmuenster.de)

**Prof. Dr. Gerald Wulf**

Universitätsklinikum Göttingen  
Abteilung Hämatologie/Onkologie  
Robert-Koch-Str. 40  
37075 Göttingen  
[gwulf@med.uni-goettingen.de](mailto:gwulf@med.uni-goettingen.de)

## **16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten**

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