

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.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

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

Inhaltsverzeichnis

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

15 Anschriften der Verfasser	2
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	3

T-Zell Prolymphozytenleukämie

ICD-10: C91.60, C91.61

Stand: Juli 2022

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 ist 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, deutliche Knochenmarkinfiltration 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 Einjahresmortalität der allo-SZT von ca. 20-30% 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 befinden sich vermehrt in (prä)klinischer Testung, stehen aber für die Routinebehandlung 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“ nicht angewendet werden, auch nicht für kleinzellige Varianten oder initial indolente Verläufe der T-PLL. Die T-PLL ist wegen ihrer Histogenese, der einzigartigen molekularen Biologie, der speziellen diagnostischen Kriterien, ihrer zumeist hochdynamischen klinischen Präsentation, der spezifischen Aspekte 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].

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 [5, 6]. 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. Diese besteht wahrscheinlich in einer fehlerhaften Umlagerung 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.

Als initiirender Schritt wird demnach die konstitutive Aktivierung der *TCL1* Onkogene angesehen. Durch die chromosomalen Aberrationen inv(14)(q11q32) oder t(14;14)(q11;q32) sowie t(X;14)(q28;q11) gerät der Genlokus von *TCL1A* (14q32) oder von dessen Homolog *MTCP1* (Xq28) unter permanent aktivierenden Einfluss von *TRA* (*TZRα*) Enhancern, lokalisiert auf 14q11 [7, 8]. Dies verhindert das physiologische post-thymische Silencing von *TCL1A* bzw. *MTCP1*. Diese, bezüglich ihrer onkogenen Effekte pleiotropen Moleküle (z.B. antiapoptotische AKT Kinase- und TZR-Signalverstärkung), bleiben somit in der reifen T-Zelle aberrant exprimiert [4]. *TCL1A*- und *MTCP1*-transgene Mäuse gelten als Modelle der humanen T-PLL.

Weitere relevante Läsionen sind Deletionen und Mutationen des *ATM* Gens [9, 10], dem apikalen Schlüsselenzym der zellulären Antwort auf DNA-Doppelstrangbrüche. Dies wird der ausgesprochenen genomischen Instabilität, abgeleitet aus den überwiegend komplexen Karyotypen der T-PLL [11], zugrunde gelegt. Die rekurrenten Aberrationen auf Chromosom 8 mit Amplifikationen von Genen wie z. B. *MYC*, die gain-of-function Mutationen in *JAK3* oder *STAT5B*, sowie prominente epigenetische Veränderungen werden ebenfalls in die Leukämogenese impliziert [9, 12, 13].

Über das bessere molekulare Verständnis der Resistenz gegenüber klassischen alkylierenden Substanzen hinaus haben sich aus den genannten Erkenntnissen bisher keine klinisch angewendeten Therapiestrategien ergeben, sind aber für die nächsten Jahre zu erwarten [9][14-16].

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 [5, 6]. Ob asymptomatische 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 es keine Evidenz dafür gibt, dass eine frühere Diagnose der T-PLL zu einer signifikanten Verbesserung ihrer Prognose führen kann.

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 charakteristische Lymphozytose liegt bei ca. 75% der Patienten über 100.000/µl Blut 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, 17]. In abgestufter Häufigkeit finden sich des Weiteren: kleinknotige generalisierte Lymphadenopathie (45-50%), Thrombozytopenie (<100.000/µl in 45-50%), Hepatomegalie (35-40%), Anämie (<10g/dL in 25%), Hautinfiltrationen (25%) und maligne Ergüsse (10-15%; Pleura, Perikard, Aszites) [3, 17]. Die Hautmanifestationen vor allem im Gesicht, am Stamm und den Extremitäten sind variabel, von erythematös über makulopapulomatös bis nodulär oder gelegentlich als ödematöse Purpura [18- 20]. Beteiligungen des zentralen Nervensystems (ZNS) sind extrem selten [21]. Bei ca. 10-15% wird die Diagnose aufgrund eines Zufallsbefundes im peripheren Blut bei asymptomatischen Patienten gestellt [22]. Extralymphatische und extramedulläre atypische Manifestationen inkl. Haut, Muskulatur und Darm sind besonders häufig im Rezidiv, z. B. nach allo-SZT, zu beobachten.

5 Diagnose

Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden Sie unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehaematology.com/>.

5.1 Diagnosekriterien

Die Diagnose der T-PLL erfordert eine systematische Integration der Spezialbefunde der einzelnen Fachdisziplinen im Kontext der klinischen Präsentation. Die Seltenheit der Erkrankung stellt dabei eine Herausforderung dar. Normalerweise wird die Diagnose aus dem peripheren Blut gestellt. Oft sind aber primär Biopsien aus Lymphknoten, Haut oder Knochenmark involviert. Auf der Basis der Krankheitsdefinition durch die WHO [1, 2] und internationalem Expertenkonsensus [23] müssen folgende Kriterien erfüllt sein, (siehe [Tabelle 1](#)).

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der T-PLL

Hauptkriterien	Anmerkung
- monoklonale Lymphozytose des Blutes ($>5 \times 10^3 / \mu\text{l}$) mit einem reifen T-Zell Immunphänotyp und - Nachweis einer chromosomalen Aberration, welche die Loci 14q32.1 (<i>TCL1A</i>) oder Xq28 (<i>MTCP1</i>) involviert oder - Nachweis einer T-Zell spezifischen Expression von <i>TCL1A</i> oder <i>MTCP1</i>^{p13} Protein in der Durchflusszytometrie oder in der Immunhistochemie	gefordert, aber nicht spezifisch, siehe Differenzialdiagnosen hochspezifisch, aber geringere technische Sensitivität [2, 24] hohe Spezifität und hohe technische Sensitivität [2, 24]
Nebenkriterien (mindestens 2)	Anmerkung
- rasch (exponentiell) steigende Lymphozytenzahlen des Blutes mit Verdopplungszeiten unter 6 Monaten - zusätzlicher Nachweis von chromosomalen Aberrationen mit Zugewinnen auf 8q oder einer del11q22 oder einem komplex aberrantem Karyotyp - Vorliegen einer (Hepato)Splenomegalie oder von Ergüssen - prolymphozytäre Morphologie im Blutaussstrich	

Im Folgenden sind die wesentlichen Methoden und Befunde zur Diagnosesicherung der T-PLL dargestellt.

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

- 75% typisch mittelgroß prolymphozytär 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 CD52 als Zielprotein von Alemtuzumab nicht am Knochenmark, sondern durchflusszytometrisch im peripheren Blut bestimmt werden. 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. Das Infiltrat der Dermis ist zumeist diffus, oft mit perivaskulärer Betonung, aber fehlendem Epidermotropismus. Der immunhistochemische Nachweis von *TCL1A* grenzt die T-PLL von anderen T-Zell Infiltraten ab (siehe [Wissenstank 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 TZRα/β nur zytoplasmatisch nachweisen. Circa 60% der T-PLL weisen eine CD4+/CD8- Konstellation auf, gefolgt von einer für die T-PLL weitgehend spezi-

fischen CD4+/CD8+ Koexpression in 25% und von CD4-/CD8+ in 15% der Fälle. Die Expression von CD7 und CD52 ist stärker als in anderen T-Zell Malignomen. Der Nachweis der Aktivierungsmarker CD25, CD38 und CD43 ist variabel; am häufigsten sind CD26 und CD27 detektierbar. Marker zytotoxischer T-Zellen wie TIA sind in der Regel auch in CD8+ T-PLL sehr selten. Erfolgt bei diesem reifen Phänotyp der sichere intrazelluläre Nachweis des *TCL1A* Proteins mit 2 verschiedenen Fluorochromen, ist die Diagnose T-PLL nahezu gesichert (Tabelle 1). Normale periphere T-Zellen sind *TCL1A*-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. Allerdings werden aufgrund des limitierten Panels der Antikörper bestimmte β -Ketten nicht detektiert, so dass in ca. 20% der T-Zell-Klone nicht erfasst werden [25]. Sequenzieranalysen, 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 ca. 70% komplex mit mehr als 3-5 meist strukturellen Aberrationen [11]. Die häufigste Gruppe rekurrenter Läsionen betrifft das Chromosom 14 in 90% der T-PLL und involviert den *TZR α / δ* (*TRA/D*) Lokus auf 14q11. Dies beinhaltet die inv(14)(q11q32) in 60%, gefolgt von der t(14;14)(q11;q32) (25%), welche beide den *TCL1* (*TCL1A* und *-B*) Genlokus in die Nachbarschaft von *TZR α / δ* (*TRA/D*) translozieren. In ca. 5-10% der T-PLL liegt eine t(X;14)(q28;q11) vor, wodurch das *TCL1A* 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, 24]. 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 Immunphäotypisierung 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 (<https://www.dcllsg.com/dcllsg-register/>) eingeschlossen werden.

5.2 Diagnostik

Das sequentielle Vorgehen richtet sich nach der primären Befundkonstellation, in der Regel beim Leitbefund der Lymphozytose. Bei Verdacht auf eine T-PLL werden folgende Untersuchungen empfohlen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Diagnostik bei Verdacht auf T-PLL

Untersuchung	Anmerkungen
Anamnese	• Symptomatik inkl. Leistungsschwäche, Infektneigung, B-Symptome, etc. • frühere Blutbilder, Familienanamnese inkl. potentielle Stammzellspender
körperliche Untersuchung	• Lymphknotenstatus, Organomegalie, Blutungs- und Anämiezeichen, Hinweise auf Hautinfiltration oder Ergüsse
Differenzialblutbild	• mikroskopisch differenzierte Leukozyten; Thrombozyten, Hämoglobin
Immunphänotypisierung (peripheres Blut)	• prominente CD2+, CD3+, CD5+, CD7+, TZRα/β+ Population • keine Expression von TdT und CD1a, fehlendes TIA, CD57, CD16 • aberrante CD4/CD8 Ratio in 75% der Fälle • intrazelluläre Expression von <i>TCL1A</i> (höchste Spezifität) • sehr häufig CD26+ und CD27+ • starke CD52 Expression
Zytogenetik (Chromosomenbandenanalyse und FISH)	• inv(14)(q11;q32) oder t(14;14)(q11;q32) in 85% der Fälle (hohe Spezifität) • t(X;14)(q28;q11) bei 5-10% der Fälle (hohe Spezifität) • komplex aberranter Karyotyp in >70% der Fälle • Zugewinn von 8q24 bei 60% und Verlust von 11q22.3 in 40%
Molekulargenetik	• monoklonales <i>TRB</i> und/oder <i>TRG</i> Genrearrangement (obligat)
Knochenmarkpunktion (KMP)	• meist zur Diagnosestellung nicht zwingend erforderlich • angezeigt zur Abklärung unklarer Zytopenien, vor Therapieeinleitung, zur Beurteilung der Remissionsqualität, z. B. vor konsolidierender SZT
Sonographie und/oder Computertomographie	• Milz, Leber, Lymphknotenstationen
Lymphknoten- oder Hautbiopsie	• nur bei diesbezüglich führender klinischer Präsentation und/oder fehlender leukämischer Ausschwemmung; wichtig: Immunhistochemie für <i>TCL1A</i>
Virusserologie	• bei schwieriger Abgrenzung zur Adulten T-Zell Leukämie / Lymphom (ATLL): fehlender serologischer oder PCR-basierter Nachweis des <i>Human T-Lymphotropic Virus</i> (HTLV) in der T-PLL
weitere Analysen (bei bestätigter Diagnose)	In Abhängigkeit von Symptomatik und geplanter Therapie, z. B.: • Serum-Laktatdehydrogenase (LDH); Abschätzung der Wachstumskinetik • GFR, hepatobiliäres System, Elektrolyte, Virologie bei geplanter Therapie • transthorakales Echokardiogramm vor geplanter Therapie • bei suspekter neurologischer Symptomatik evtl. MRT und Liquorpunktion (letztere unter Abwägung des Kontaminationsrisikos)

5.3 Klassifikation

Molekular definierte Subtypen von klinischer Relevanz sind nicht etabliert. Eine CLL-Stadieneinteilung nach Binet oder Rai ist in der T-PLL wegen fehlender Aussagekraft nicht sinnvoll.

5.4 Prognostische Faktoren

In den überwiegend retrospektiven Analysen wurden *TCL1A*-Expressionslevel und TZR/AKT-Signalkompetenz, Lymphozytenverdopplungszeit (LDT), sowie Parameter für Tumorlast (LDH, Anämie) oder ein komplex aberranter Karyotyp als relevant beschrieben [2, 4, 17, 26]. Die insgesamt eher uniform schlechte Prognose und die Seltenheit der T-PLL erschweren die prospektive Validierung solcher Prognosefaktoren. In der Praxis sind sie derzeit nicht Grundlage für Stratifizierungen und therapeutische Entscheidungen.

5.5 Differenzialdiagnose

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 Prolymphozytenvermehrung oder B-PLL, die aber durch ihre Expression von CD19 und das Fehlen der T-Zellmarker CD2, CD3, CD7 in der Immunphänotypisierung leicht abgegrenzt werden können.

Oft schwierigere, aber wichtige Differenzialdiagnosen zur T-PLL 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 dadurch fehlenden *TCL1A* Expression.

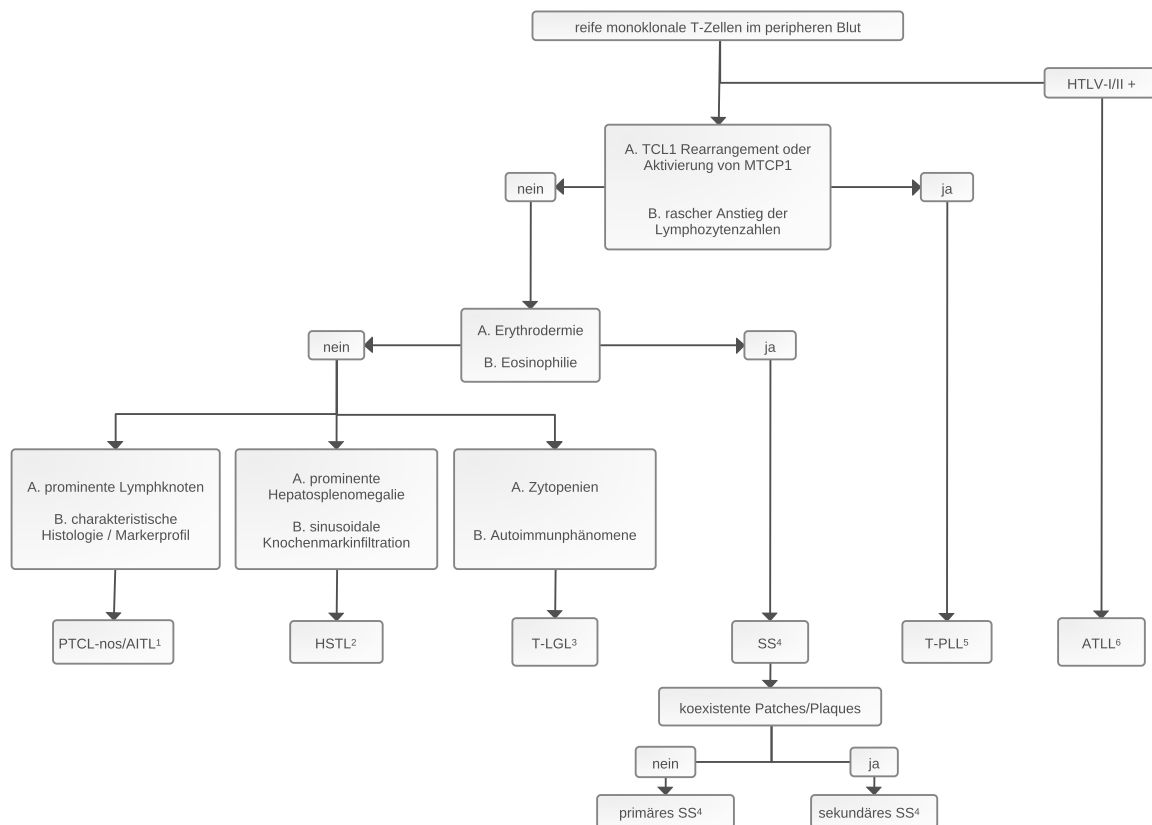
Unter den reifen T-Zell-Malignomen mit leukämischer Präsentation sind vor allem die folgenden primär leukämischen Formen von der T-PLL abzugrenzen:

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

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

Ein diagnostischer Algorithmus, der diese Differenzialdiagnosen nach primären klinisch-pathologischen Parametern unterscheidet, findet sich in [Abbildung 1](#). Eine besondere Rolle kommt dabei der Expression des *TCL1A*-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](#)). [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

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

² HSTL - hepatosplenisches T-Zell Lymphom

³ T-LGL - T-Zell Leukämie der großen granulierten Lymphozyten

⁴ SS - Sézary Syndrom

⁵ T-PLL - T-Zell Prolymphozytenleukämie

⁶ ATLL - Adulte T-Zell Leukämie / Lymphom

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

	T-PLL	T-LGL	Sézary Syndrom	ATLL
Medianes Alter	65 Jahre	55 Jahre	50-55 Jahre	50-60 Jahre
Morphologie	65% prolymphozytoid	80% typische LGL Formen	40-60% klein, zerebriform	Größenvarianz, polylobulierte Kerne
Immunphänotyp	65% CD4+CD8- 30% CD4+CD8+ <5% CD4-CD8+ CD7++, CD26+ CD52++, <i>TCL1A</i> +	CD8+, CD4- CD16+, CD57+ TIA+, CD94+ CD56+ in NK-Variante	CD4+8- CD7- in 50% CD26-, CD27+	CD4+8- CD25++ CD7-, CD27-
Genetik	75% komplexer Karotyp 95% inv(14) oder t(14;14) oder t(X;14) 40-60% +8q24, del(11q) 60% <i>ATM</i> ^{mut}	Karyotyp oft normal 40-65% <i>STAT3</i> ^{mut} 5% <i>STAT5B</i> ^{mut} oligo-/biklonale Vorstufen	60% del(17p)/ <i>TP53</i> ^{mut}	100% <i>HTLV1</i> DNA - kodiertes Tax Protein 20-30% <i>TP53</i> ^{mut}
Lymphozytose	in 75% > 100 x10 ³ / µl exponentieller Anstieg	2 - 10x10 ³ / µl chronisch, seltene Transformation	10 - 50x10 ³ / µl	moderat, rapider Anstieg in Leukämiephase
Splenomegalie	80%	50%	10%	67% in der Lymphomphase
Hautbeteiligung	20-30%	seltener direkt; eher als Vaskulitis oder infektiös	100%	50% in der smoldering phase
Spezifische Präsentationen	in 80% erst spät symptomatisch (z. B. hämatopoetische Insuffizienz, Ergüsse)	80% Neutropenien Assoziation mit Autoimmunerkrankungen wie RA, aber auch MDS	Erythrodermie Pruritus, Alopezie Eosinophilie	65% Hyperkalzämie 10% Osteolysen ausgeprägte Immunsuppression
Natürlicher Verlauf	60-80% aggressiv bei Diagnose ca. 15% mit initial chronischer Phase	seltener hoch-proliferativ aber regelhaft symptomatisch	chronisch aber hochsymptomatisch	hoch-aggressiv 4 Verlaufsformen
Medianes Gesamtüberleben	1-2 Jahre	10-15 Jahre	4 Jahre	Leukämie 6,2 Mo. Lymphom 10,2 Mo. Chronisch 24 Mo.
Behandlungsstrategie	Alemtuzumab-basiert allogene SZT in 1. CR	supportiv (z.B. G-CSF) kausal: MTX, Cyclophosphamid, CSA	multimodal / systemisch multimodal eskalierend	phasen-spezifisch Chemotherapie/ Zidovudin/IFNα/ MoAK allogene SZT

Legende:

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

6 Therapie

6.1 Allgemeine Therapiestruktur

Es existiert für die T-PLL kein prospektiv-vergleichend evaluierter kurativer Therapiestandard. 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 allo-SZT. Die Patienten sollten in das T-PLL-Register der DCLLSG (http://www.dclls.de/studie/dclls_register/index.php) eingeschlossen werden. Eine prospektive Therapiestudie steht derzeit in Form einer Phase-II Studie zu Venetoclax/*Ibrutinib* für Patienten mit T-PLL mit Alemtuzumab-Resistenz oder -Unverträglichkeit zur Verfügung (VIT trial; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03873493>; auch in Deutschland und Österreich rekrutierend).

Bei einem kleineren Teil der Patienten verläuft die Erkrankung initial über längere Zeit indolent und symptomlos (oft Zufallsdiagnosen). Fast immer aber folgt innerhalb von 1-2 Jahren der Übergang in die exponentielle Wachstumsphase mit Therapiebedürftigkeit [22]. Während der

indolenten Frühphase 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 Therapiebeginn bereits im asymptomatischen Stadium zu erwägen, wenn es sich um Patienten handelt, die sich hinsichtlich Alter, Komorbidität und Spendersituation für eine primäre konsolidierende allo-SZT eignen (*fakultative Therapieindikation*). Dies vermindert ggf. auch die Gefahr einer initialen Therapieresistenz 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, dass primär ca. 60-70% bei Erstdiagnose eine Therapie benötigen (Phase der „active T-PLL“ [23]). Eine Übersicht der Therapiestruktur ist in [Abbildung 2](#) zusammengefasst.

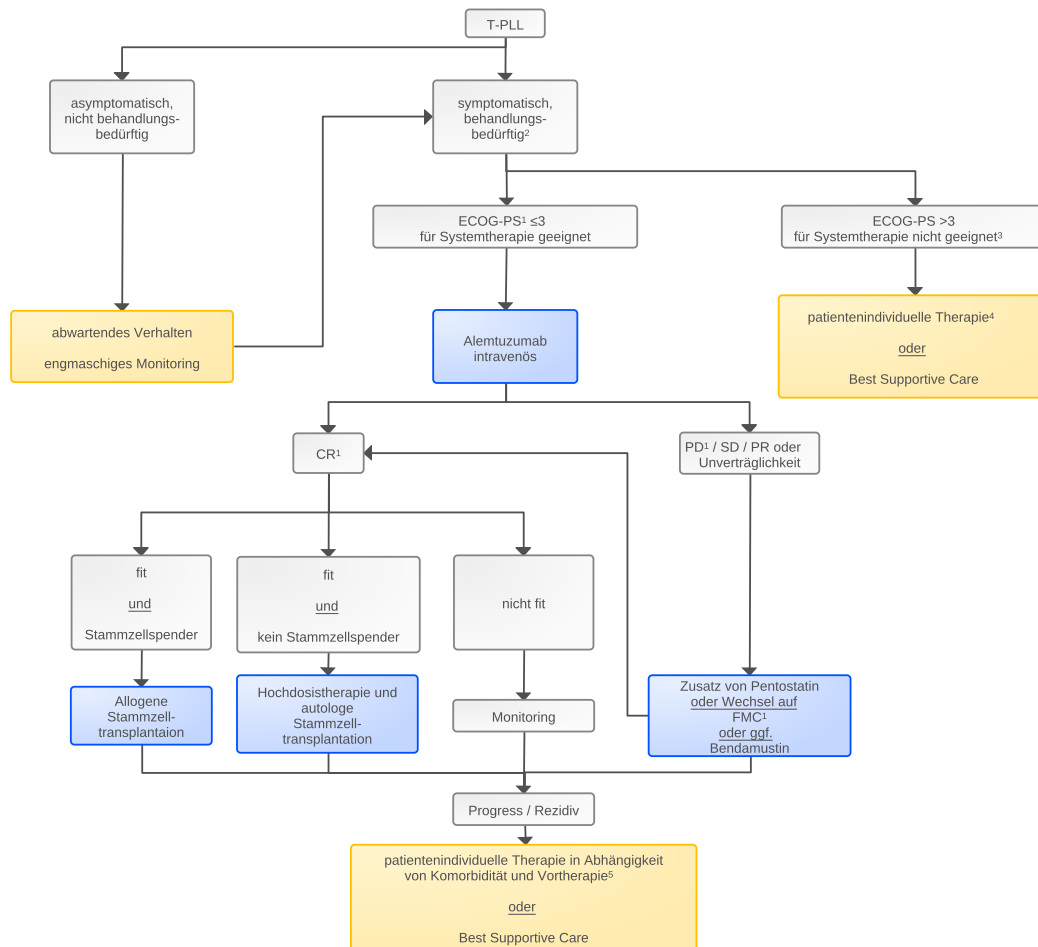
6.1.1 Asymptomatische Erkrankung

Bei den bei Erstdiagnose ca. 30% symptomfreien Patienten mit stabiler oder langsam progredienter Erkrankung („inactive T-PLL“ [23]) ist eher ein abwartendes Vorgehen angezeigt (Ausnahme *fakultative Therapieindikation*, siehe Kapitel 6.1). Jedoch sind dabei wegen der sich nahezu immer entwickelnden und oft hochdynamischen Krankheitsprogression 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 $\leq 8,5$ Monaten 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/ μl bei einem asymptomatischen Patienten innerhalb von 6 Monaten wiegt weniger als eine ebenso schnelle Verdopplung von z. B. 50.000 auf 100.000/ μl Blutlymphozyten.

Behandlungsindikationen der T-PLL: Die Initiierung einer anti-leukämischen Therapie ist indiziert bei folgenden krankheitsassoziierten Problemen (*Therapiepflichtigkeit*, siehe auch [23]):

- konstitutionelle Symptome, z. B. Fatigue (ECOG ≥ 2) 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 ($>50\%$ in 2 Monaten oder Verdopplung des Durchmessers in <6 Monaten) Lymphadenopathie oder klinisch bedeutsame Hepatosplenomegalie
- nachgewiesene extranodale Manifestationen z. B. Haut, Ergüsse, ZNS, Muskel, Darm
- rasch zunehmende Lymphozytose (z. B. wenn $>30.000/\mu\text{l}$ als $>50\%$ in 2 Monaten oder Verdopplung innerhalb von 6 Monaten); Lymphozyten $>50.000/\mu\text{l}$ als alleiniges Indikationskriterium zu rechtfertigen bei kurativ intendiertem Ansatz

Abbildung 2: Therapiealgorithmus bei T-PLL



Legende:

■ kurative Therapie ■ palliative Therapie

¹ 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;

² für Kriterien der fakultativen Therapieindikation und der Therapiepflichtigkeit siehe Kapitel 6. 1. 1

³ 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).

⁴ ggf. Lokalthherapie, z.B. UVA, Radiatio

⁵ 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, wie z.B. Venetoclax (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03873493>))

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 primär an der Eignung für eine systemische Therapie, bestimmt durch Komorbiditäten und ECOG-PS sowie am Patientenwunsch. Liegen schwerwiegende Gegenanzeigen gegen eine systemische Antikörper- oder Chemotherapie vor, so ist zu evaluieren, ob spezifische Symptome einer Lokalthherapie 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 die Mehrzahl der Patienten bei Erstdiagnose in ausreichendem Allgemeinzustand, z. B. ECOG-PS ≤ 3 , um eine Systemtherapie zu tolerieren. Selbst bei grenzwertigem Status, z. B. 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 (HBsAg, anti-HBc) und HCV (anti-HCV) erfolgen. Ein Interferon- γ 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 [[27-29](#)] (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 [[26](#)] (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 [[26](#)]. 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, 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 [[28](#)] (siehe Kapitel [6.1.2.1.4](#)). Beide SZT Verfahren verbessern die Krankheitskontrolle; 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, 30]. 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, 30], so konnten im historischen Vergleich 18 Monate OS nach Alemtuzumab erreicht werden [28]. Ein vergleichbares OS wurde auch nach FMC gefolgt von Alemtuzumab erreicht [26]. 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 [31].

6.1.2.1.3 Beurteilung des Ansprechens

Nach empfohlener Zykluszahl bzw. Therapiedauer und bestmöglicher Reduktion der Blut-Lymphozytenzahlen erfolgt 1-2 Monate nach der letzten Therapie (oder bei laufender kontinuierlicher Therapie zu festgelegten Zeitpunkten) die gründliche Remissionsbeurteilung durch Anamnese, klinische Untersuchung, Differentialblutbild und Durchflusszytometrie des peripheren Blutes. Idealerweise liegt dabei bereits eine regenerierte Hämatopoese vor. Der Wert einer CR *versus* CRi (bei letzterer ist mindestens ein Parameter der Kategorie B in [Tabelle 4](#) nicht erreicht) ist aber nicht etabliert. Eine CR oder CRi soll in einer Knochenmarkbiopsie (Aspirat und Stanze) mittels Morphologie und Immunphänotypisierung bestätigt werden. Frühere Manifestationen, sowie Milz und Lymphknoten werden durch geeignete Verfahren (z. B. sonographisch oder CT) beurteilt. Aktualisierte Response-Kriterien sind in [Tabelle 4](#) abgebildet (modifiziert nach [23]).

Tabelle 4: Definitionen des Therapieansprechens in Patienten mit T-PLL

Parameter	CR (alle Parameter aus Kategorie A und B erfüllt)	PR (gefordert ≥ 2 in A und ≥ 1 in B)	SD (alle Parameter aus A und B erfüllt)	PD (≥ 1 in A oder B erfüllt) ¹
Kategorie A				
Zirkulierende Lymphozytenzahlen	<4.000/ μ l mit Fehlen einer monoklonalen oder immunphänotypisch aberranten T-Zellpopulation	$\leq 30.000/\mu$ l und Reduktion $\geq 50\%$ des Ausgangswertes	>30.000/ μ l oder Änderung von -49% bis +49% des Ausgangswertes	Anstieg $\geq 50\%$ des Ausgangswertes
Knochenmark	T-Zellen mit suspektem Phänotyp <5% der MNC	Reduktion $\geq 50\%$ des Ausgangswertes der Infiltration	Änderung von -49% bis +49% der initialen Infiltration	Anstieg $\geq 50\%$ des Ausgangswertes
Milzgröße (Längsachse)	<13cm	Reduktion $\geq 50\%$ der initialen Vergrößerung	Änderung von -49% bis +49% der initialen Vergrößerung	Zunahme $\geq 50\%$ der initialen Vergrößerung
Lymphknoten	Langachsendurchmesser <1,0cm	Reduktion $\geq 30\%$ der SLD	Reduktion <30% bis Anstieg $\leq 20\%$ der SLD	Anstieg >20% der SLD
Andere Manifestationen ²	keine	jegliche (ohne deren Progress oder neue)	jegliche	jegliche
Symptome ³	keine	jegliche	jegliche	jegliche ¹
Kategorie B				
Neutrophile	$\geq 1.500/\mu$ l	$\geq 1.500/\mu$ l oder Anstieg $\geq 50\%$ des Ausgangswertes	Änderung von -49% bis +49% des Ausgangswertes	Reduktion um $\geq 50\%$ des Ausgangswertes
Hämoglobin	$\geq 11,0\text{g/dl}$ (untransfundierte)	$\geq 11,0\text{g/dl}$ oder Anstieg $\geq 50\%$ des Ausgangswertes	<11,0g/dl oder Änderung <50% oder Änderung <2g/dl	Reduktion um $\geq 2\text{g/dl}$ vom Ausgangswert
Thrombozyten	$\geq 100.000/\mu$ l (untransfundierte)	$\geq 100.000/\mu$ l oder Anstieg $\geq 50\%$ des Ausgangswertes	Änderung von -49% bis +49% des Ausgangswertes	Reduktion um $\geq 50\%$ des Ausgangswertes

Legende:

Abkürzungen: MNC: mononukleäre Zellen; SLD: Summe der Langachsendurchmesser, weitere siehe [Abbildung 2](#)

¹ konstitutionelle Symptome allein definieren jedoch noch keine PD

² spezielle initiale oder für die T-PLL suspekten Manifestationen, wie Hautläsionen oder Ergüsse

³ T-PLL-assoziierte konstitutionelle oder klassischer B-Symptome sowie Fatigue, welche die gewöhnlichen Aktivitäten behindert

Generell erfolgt die Beurteilung des Blutes (neben Zellzahl) und der Biopsate zytomorphologisch und immunphänotypisch (Durchflusszytometrie, Immunhistochemie). Zusätzlich können Klonalitätsanalysen (monoklonale *TZR* Genrearrangements) oder Zytogenetik (Chromosomenbandenanalyse und FISH) eingesetzt werden. Deren Sensitivität liegt bei der immunphänotypischen Methoden. Weitere Techniken zur Detektion einer molekularen minimalen Resterkrankung (MRD), wie z. B. patientenspezifische qRT-PCR oder next-generation Sequenzierungsansätze zu klonalen *TZR*-Genumlagerungen, sind nicht standardisiert. Wenngleich sie erfolgreich zur Therapiesteuerung nach allogener SZT eingesetzt wurden [32], ist die klinische Relevanz von MRD-Niveaus außerhalb des SZT-Settings in der T-PLL noch nicht etabliert.

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. Zur Entscheidung, ob die Remissionsinduktion zu verlängern ist, sowie zur generellen Beurteilung des Status vor allo-SZT ist hier eine Knochenmarkbiopsie angezeigt.

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 [33, 34]. 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.

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% [27, 31]. 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 [36]. Leider sind aber nur ca. 30-50% der Patienten mit T-PLL für eine allo-SZT geeignet. Die Indikationsstellung erfolgt nach Abwägung der individuellen Risiken unter Berücksichtigung von Alter, Begleiterkrankungen und der Verfügbarkeit eines passenden Spenders. 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 >130 allogenen transplantierten Patienten mit T-PLL in publizierter Form vor [16, 31, 37, 38]. Hieraus und aus einer prospektiven Beobachtungsstudie zur allo-SZT in 37 T-PLL [39] 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) [32] sprechen für die Wirksamkeit eines Graft-versus-Leukemia (GvL)-Effektes bei der T-PLL.
- Die Non-relapse mortality (NRM) beläuft sich auf 30-40% nach 3 Jahren.
- In den retrospektiven Studien betragen die 3-Jahres-Raten für das progressionsfreie Überleben (PFS) / Gesamtüberleben (OS) ca. 20-35%. In der prospektiven, jüngeren EBMT Beobachtungsstudie wurde nach 4 Jahren eine Relapsinzidenz von 38%, sowie ein PFS und OS mit 30% bzw. 42% bei einer NRM von 32% berechnet [39].
- Nach präliminären Analysen bestehen hinsichtlich des PFS prognostisch günstige Faktoren im Vorliegen einer CR zum Transplantationszeitpunkt sowie in der Verwendung einer höher dosierten Ganzkörperbestrahlung (6-12Gy) zur Konditionierung [39].

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 [31].

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. Über die Effektivität der Applikationsform als intrathekale Kombination (Methotrexat, Cytarabin, Glukokortikoid) *versus* systemisches Methotrexat ($1,5\text{-}3\text{g/m}^2$) liegt keine belastbare Evidenz vor.

Es wurden gehäuft **kardiale Ereignisse** unter Kombinationen von Fludarabin-/Anthrazyklinhaltiger Chemotherapie mit Alemtuzumab beschrieben [26, 35].

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 (siehe auch Kapitel [6.1.2.1.3](#)) erfolgen. Publierte Daten zum erfolgreichen Einsatz MRD-getriggelter Immunmodulation liegen mit der quantitativen MRD-Bestimmung durch patientenspezifische qRT-PCR klonaler *TZR*-Genumlagerungen vor [32].

Außerhalb der allo-SZT ergeben sich die Intervalle in der Verlaufskontrolle nach beendeter Primärtherapie aus den möglichen Optionen einer Salvagetherapie 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 (*Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie), 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 5-10% der Patienten wird bereits primär eine ungenügende Therapieantwort auf Alemtuzumab beobachtet. Dies zeichnet sich zumeist im Persistieren der Blutlymphozytose oder extramedullärer 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 [40]. Die Hinzunahme von Pen-

tostatin ist eine Strategie, die auf den Daten der Monotherapie mit ORR von 45% [30] und der Kombination dieses Purinanalogs mit Alemtuzumab mit resultierender ORR von 69% [41] beruht. Ob andere etablierte Substanzen wie Bendamustin [42] oder Cladribin [43] in dieser Situation geeignetere Kombinationspartner mit Alemtuzumab sind, ist unklar. 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 [44]. Daher gilt basierend auf den publizierten Daten in der Anwendung als reine Chemotherapie ohne paralleles Alemtuzumab, dass FMC mit ORR 68% [26] oder Bendamustin mit ORR 53% [42] 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 / Progresse 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 [27, 28, 45].

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 [26], 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 [42].

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 vorthera-pierten T-PLL der prä-Alemtuzumab Ära [30]. Die Ansprechdauern waren dabei im Median 6 Monate. Aus Daten einer Fraktion von 11 stark vorthera-pierten T-PLL kann für die Kombination von Nelarabin mit Fludarabin eine gewisse Aktivität mit extrapolierte ORR von 30% abgeleitet werden [46]. Es gibt Hinweise für eine Resensibilisierung gegenüber Alemtuzumab durch CD52 Re-expression über epigenetische Modulation mittels Histondeacetylase Inhibition (Vorinostat) und DNA-Demethylierung (Cladribin) [43].

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 [32]. Aufgrund ihres starken immunsuppressiven Potenzials erscheint die Gabe T-PLL-wirksamer Pharmaka wie Alemtuzumab und Purinanaloge bei DLIs nicht sinnvoll.

Perspektiven: Zu neuen zielgerichteten Substanzen werden die Ergebnisse systematischer klinischer Studien erwartet. Anhand präklinischer und präliminärer klinischer Daten erscheinen die Klassen der p53-Reaktivatoren, der HDAC- oder JAK- Inhibitoren, sowie der BCL2-Antagonisten und deren Kombinationen [16] oder ihrer Kombination mit konventionellen Chemotherapeutika [14] erfolgversprechend. Es kann jedoch aus dem Vorliegen molekularer Läsionen in definierten Zielsignalwegen nicht zwangsläufig auf die klinische Wirksamkeit der entsprechenden Signalwegsinhibitoren geschlossen werden [15, 47]. Immunzelltherapeutische Ansätze in der T-PLL befinden sich noch in sehr frühen Entwicklungsphasen [16].

6.2 Therapiemodalitäten - Substanzen und Schemata

6.2.1 Alemtuzumab

Alemtuzumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1κ-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. Eine besonders hohe Rezeptordichte ist in der T-PLL zu finden. 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. Es besteht aber eine kostenfreie Verfügbarkeit für die Therapie der T-PLL (konkrete Informationen und Formulare zum Bezug von Alemtuzumab unter <https://www.dcllsg.com/alemtuzumab-im-rahmen-des-campath-access-program-fuer-die-behandlung-einer-t-pll/>). Strategien zur Überbrückung bis zur Lieferung sind im Anhang Therapieprotokolle dargelegt.

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 [28, 29]. 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 [48] 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, H2-Blocker, Predniso(lo)n.

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. Gängige Infektprophylaxen (siehe auch Onkopedia Leitlinien [Bakterielle Infektionen und Pneumocystis jirovecii Pneumonie – Prophylaxe](#) und antivirale Prophylaxe) beinhalten [Trimethoprim](#)/Sulfamethoxazol, sowie (Val)aciclovir, wobei ein CMV-gerichtetes Vorgehen, z. B. mit Valganciclovir 450mg (2x täglich) gegenüber einer primär HSV-gezielten Strategie von Vorteil sein kann [44, 49]. 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 eines Schwellenwertes der Kopienzahl, z. B. präemptiver Wechsel von (Val)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 [26]. 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).

Eine parallele Anwendung von FMC- und dosisreduziertem Alemtuzumab gefolgt von einer Alemtuzumab Erhaltung der 'TPLL2' Studie konnte die Ergebnisse des sequenziellen FMC-Alemtuzumab der 'TPLL1' nicht verbessern. Jedoch konnte die hohe Rate von 36% symptomatischer CMV Reaktivierungen in der 'TPLL1' durch eine primäre Prophylaxe mit Valganciclovir in der 'TPLL2' gesenkt werden [44].

Es erfolgen 4 Kurse FMC in Abständen von 28 Tagen analog des Protokolls im Anhang Therapieprotokolle. In der Primärtherapie der Alemtuzumab-naiven Erkrankung würde sich innerhalb der nächsten 1-3 Monate die intravenöse Alemtuzumab Therapie für die Dauer von 12 Behandlungswochen 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.

Eine retrospektive Analyse von 55 T-PLL ergab nach 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 [30]. Das mediane PFS betrug 6 Monate und das mediane OS war 9 Monate. Nebenwirkungen beinhalteten eine moderate Übelkeit (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 [41]. 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 betrugen 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 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

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 [50]. Bei 15 Patienten einer weiteren Studie betrug die ORR 53% [42]. Vier der 6 Patienten, die Bendamustin mit 120 mg/m² erhielten, waren Responder, während nur 4 von 9 (44%) Patienten, die mit ≤100 mg/m² 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/m² pro Tag mit Wiederholungen alle 4 Wochen für insgesamt 6 Zyklen anzustreben; weitere Details im [Anhang Therapieprotokolle](#).

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.2 Nachsorge

Für die Nachsorge gelten die unter Kapitel [6. 1. 2. 1. 3](#) und [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. Bei der Wahl der Methoden ist stufendiagnostisch vorzugehen und neben Anamnese und körperlicher Untersuchung ein Blutbild mit klinischer Chemie die Basis. Bei Verdacht auf ein Rezidiv erfolgt eine Immunphänotypisierung aus peripherem Blut und ggf. aus Knochenmark

bzw. aus einer klinisch auffälligen Läsion, je nach klinischer Situation ggf. ergänzt durch geeignete bildgebende Verfahren.

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* 2016;127:2375-90. DOI:10.1182/blood-2016-01-643569
2. Herling M, Khoury JD, Washington LT, Duvic M, Keating MJ, Jones D. A systematic approach to diagnosis of mature T-cell leukemias reveals heterogeneity among WHO categories. *Blood* 2004;104:328-35. 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* 1991;78:3269-74. 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* 2008;111:328-37. DOI:10.1182/blood-2007-07-101519
5. Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 1996;87:423-38. PMID:8555463
6. 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* 2015;33:202-8. DOI:10.1200/JCO.2014.56.5101
7. 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* 1994;91:12530-4. DOI:10.1073/pnas.91.26.12530
8. Stern M, Soulier J, Rosenzweig 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* 1993;8:2475-83. PMID:8361760
9. 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* 2018;9:697. DOI:10.1038/s41467-017-02688-6
10. Stilgenbauer S, Schaffner C, Litterst A, et al. Biallelic mutations in the ATM gene in T-prolymphocytic leukemia. *Nat Med* 1997;3:1155-9. DOI:10.1038/nm1097-1155
11. Hu Z, Medeiros LJ, Fang L, et al. Prognostic significance of cytogenetic abnormalities in T-cell prolymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2017;92:441-7. DOI:10.1002/ajh.24679
12. Kiel MJ, Velusamy T, Rolland D, et al. Integrated genomic sequencing reveals mutational landscape of T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood* 2014;124:1460-72. DOI:10.1182/blood-2014-03-559542
13. Wahnschaffe L, Braun T, Timonen S, et al. JAK/STAT-Activating Genomic Alterations Are a Hallmark of T-PLL. *Cancers (Basel)* 2019;11. DOI:10.3390/cancers11121833

14. Putzer S, Varghese L, von Jan J, et al. Reinstated p53 response and high anti-T-cell leukemia activity by the novel alkylating deacetylase inhibitor tinostamustine. *Leukemia* 2020. DOI:10.1038/s41375-020-0772-6
15. 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* 2018;32:774-87. DOI:10.1038/leu.2017.252
16. Braun T, von Jan J, Wahnschaffe L, Herling M. Advances and Perspectives in the Treatment of T-PLL. *Curr Hematol Malig Rep* 2020. DOI:10.1007/s11899-020-00566-5
17. 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* 2017. DOI:10.1093/annonc/mdx163
18. Magro CM, Morrison CD, Heerema N, Porcu P, Sroa N, Deng AC. T-cell prolymphocytic leukemia: an aggressive T cell malignancy with frequent cutaneous tropism. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:467-77. DOI:10.1016/j.jaad.2006.04.060
19. Herling M, Valbuena J, Jones D, Medeiros L. Skin involvement in T-cell prolymphocytic leukemia. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007;57:533-4. DOI:10.1016/j.jaad.2007.02.034
20. Hofmann SC, Koutcher K, Fabri M, Wahnschaffe L, Herling M, Zilberman E. Severely Itching Dermatitis and Palmoplantar Keratoderma as First Manifestation of T-cell Prolymphocytic Leukaemia. *Acta Derm Venereol* 2019;99:1297-8. DOI:10.2340/00015555-3288
21. Malkan UY, Gunes G, Yayar O, Demiroglu H, Yesilirmak A, Uner A. A T-cell prolymphocytic leukemia case with central nervous system involvement. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:14207-9. PMID:26550397
22. Garand R, Goasguen J, Brizard A, et al. Indolent course as a relatively frequent presentation in T- prolymphocytic leukaemia. *Groupe Francais d'Hematologie Cellulaire. Br J Haematol* 1998;103:488-94. DOI:10.1046/j.1365-2141.1998.00977.x
23. Staber PB, Herling M, Bellido M, et al. Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood* 2019;134:1132-43. DOI:10.1182/blood.2019000402
24. 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* 2018;71:309-15. DOI:10.1136/jclinpath-2017-204616
25. Kotrova M, Novakova M, Oberbeck S, et al. Next-generation amplicon TRB locus sequencing can overcome limitations of flow-cytometric Vbeta expression analysis and confirms clonality in all T-cell prolymphocytic leukemia cases. *Cytometry A* 2018;93:1118-24. DOI:10.1002/cyto.a.23604
26. 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* 2013;119:2258-67. DOI:10.1002/cncr.27972
27. Dearden CE, Matutes E, Cazin B, et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood* 2001;98:1721-6. DOI:10.1182/blood.v98.6.1721
28. Dearden C. How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood* 2012;120:538-51. DOI:10.1182/blood-2012-01-380139
29. 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* 2011;118:5799-802. DOI:10.1182/blood-2011-08-372854

30. Mercieca J, Matutes E, Dearden C, MacLennan K, Catovsky D. 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* 1994;12:2588-93. DOI:10.1200/JCO.1994.12.12.2588
31. 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. *British Journal of Haematology* 2010;149:907-10. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08134.x
32. Sellner L, Bruggemann M, Schlitt M, et al. GvL effects in T-prolymphocytic leukemia: evidence from MRD kinetics and TCR repertoire analyses. *Bone marrow transplantation* 2017;52:544-51. DOI:10.1038/bmt.2017.12
33. Weisel KC, Weidmann E, Anagnostopoulos I, Kanz L, Pezzutto A, Subklewe M. Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma secondary to FCD-C therapy in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Int J Hematol* 2008;88:434-40. DOI:10.1007/s12185-008-0176-2
34. Kluin-Nelemans HC, Coenen JL, Boers JE, van Imhoff GW, Rosati S. EBV-positive immunodeficiency lymphoma after alemtuzumab-CHOP therapy for peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2008;112:1039-41. DOI:10.1182/blood-2008-02-138800
35. 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* 2010;51:447-55. DOI:10.3109/10428190903580402
36. Szusziess CJ, Hasenkamp J, Jung W, Koch R, Trumper L, Wulf GG. Loss of donor chimerism in remission after allogeneic stem cell transplantation of T-prolymphocytic leukemia patients following alemtuzumab induction therapy. *Int J Hematol* 2014;100:425-8. DOI:10.1007/s12185-014-1678-8
37. 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* 2012;26:972-6. DOI:10.1038/leu.2011.304
38. Herling M. Are we improving the outcome for patients with T-cell prolymphocytic leukemia by allogeneic stem cell transplantation? *Eur J Haematol* 2015;94:191-2. DOI:10.1111/ejh.12462
39. Wiktor-Jedrzejczak W, Drozd-Sokolowska J, Eikema DJ, et al. EBMT prospective observational study on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in T-prolymphocytic leukemia (T-PLL). *Bone marrow transplantation* 2019;54:1391-8. DOI:10.1038/s41409-019-0448-x
40. 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* 2014;92:360-1. DOI:10.1111/ejh.12248
41. 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* 2009;27:5425-30. DOI:10.1200/JCO.2009.22.6688
42. Herbaux C, Genet P, Bouabdallah K, et al. Bendamustine is effective in T-cell prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2015;168:916-9. DOI:10.1111/bjh.13175
43. Hasanali ZS, Saroya BS, Stuart A, et al. Epigenetic therapy overcomes treatment resistance in T cell prolymphocytic leukemia. *Sci Transl Med* 2015;7:293ra102. DOI:10.1126/scitranslmed.aaa5079
44. Pflug N, Cramer P, Robrecht S, et al. New lessons learned in T-PLL: results from a prospective phase-II trial with fludarabine-mitoxantrone-cyclophosphamide-alemtuzumab induction followed by alemtuzumab maintenance. *Leuk Lymphoma* 2018;1-9. DOI:10.1080/10428194.2018.1488253

45. 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 2002;20:205-13. DOI:10.1200/JCO.2002.20.1.205
46. Gandhi V, Tam C, O'Brien S, et al. Phase I trial of nelarabine in indolent leukemias. J Clin Oncol 2008;26:1098-105. DOI:10.1200/JCO.2007.14.1986
47. 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 2017;130:2499-503. DOI:10.1182/blood-2017-05-785683
48. 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 2015;15:699-704. DOI:10.1016/j.clml.2015.07.643
49. O'Brien S, Ravandi F, Riehl T, et al. Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving alemtuzumab-based therapy. Blood 2008;111:1816-9. DOI:10.1182/blood-2007-03-080010
50. Zaja F, Baldini L, Ferreri AJ, et al. Bendamustine salvage therapy for T cell neoplasms. Ann Hematol 2013;92:1249-54. DOI:10.1007/s00277-013-1746-9

10 Aktive Studien

Prospektive VIT Studie zu Venetoclax/Ibrutinib in Alemtuzumab r/r T-PLL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03873493>

Register zur T-PLL:

http://www.dcllsg.de/studie/dcllsg_register/index.php

11 Therapieprotokolle

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

14 Links

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

Deutsche CLL Studiengruppe

www.dcllsg.de

mit dem Register zur T-PLL:

http://www.dcllsg.de/studie/dcllsg_register/index.php

mit Zweitmeinungssprechstunde zur T-PLL:

<https://innere1.uk-koeln.de/klinik/ambulante-behandlung/t-plt-lglt-zell-lymphom-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

<https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/home/>

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

<https://lymphome.de/mediathek/bestellformular-fuer-print-ausgaben/>

Deutsche Leukämie – und Lymphom – Hilfe e. V.

<https://www.leukaemie-hilfe.de/startseite.html>

Zur T-PLL:

https://www.leukaemie-hilfe.de/nc/dlh-infoblaetter.html?tx_drblob_pi1%5BdownloadUid%5D=830

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Monika Brüggemann

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Klinik für Innere Medizin II
Hämatologie und Onkologie
Langer Segen 8-10
24105 Kiel
m.brueggemann@med2.uni-kiel.de

Prof. Dr. med. Peter Dreger

Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
peter.dreger@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Claudia Haferlach

MLL Münchner Leukämielabor GmbH
Max-Lebsche-Platz 31
81377 München
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

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

PD Dr. med. Sylvia Höller

Universitäts Spital Zürich
Institut für Pathologie und Molekularpathologie
Schmelzbergstr. 12
CH-8091 Zürich
sylvia.hoeller@usz.ch

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

Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer

Universitätsklinikum Ulm
Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU)
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm
stephan.stilgenbauer@uniklinik-ulm.de

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

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