

Behandlungsmöglichkeiten sind noch sehr unbefriedigend

Periphere T-Zell Lymphome

Periphere T-Zell Lymphome (PTCL) sind eine heterogene Gruppe von non-Hodgkin (NHL) Lymphomen, die sich aus malignen, klonalen T-Zellen in der Peripherie und reifen NK-Zellen (1) in Lymphknoten, Milz, Gastrointestinaltrakt oder Haut entwickeln (2). In westlichen Industriestaaten machen periphere T-Zell Lymphome zwischen 10% und 15% aller NHL aus (3), wobei ca. doppelt so viele Männer wie Frauen erkranken. Das mittlere Alter der Erstmanifestation liegt zwischen 60 und 70. Es finden sich global deutliche Unterschiede in der geografischen Häufigkeit von PTCL (1,4-6). Die WHO unterscheidet 23 verschiedene Subtypen (7), dieser Artikel beschreibt die fünf häufigsten, die zusammen 88% aller Fälle ausmachen (2).

Les lymphomes périphériques à cellules T (LPCT) sont un groupe hétérogène de lymphomes non hodgkiniens (LNH) qui se développent à partir de cellules T clonales malignes dans la périphérie et de cellules NK matures (1) dans les ganglions lymphatiques, la rate, le tube digestif ou la peau (2). Dans les pays industrialisés occidentaux, les lymphomes périphériques à cellules T représentent entre 10 % et 15 % de l'ensemble des LNH (3), avec environ deux fois plus d'hommes que de femmes atteintes de cette maladie. L'âge moyen de la première manifestation se situe entre 60 et 70 ans, et la fréquence géographique de la LPCT varie nettement d'un pays à l'autre (1, 4-6). L'OMS distingue 23 sous-types différents (7), cet article décrit les cinq sous-types les plus courants, qui représentent ensemble 88 % de tous les cas (2).

Kutane T-Zell Lymphome

Kutane T-Zell Lymphome (CTCL) sind eine Gruppe heterogener Lymphome, die ihren Ursprung in der Haut haben. Die **Mycosis fungoides** (MF) ist der häufigste Subtyp und macht 4% aller NHL aus. Klinisch manifestiert sich die MF in Stadien. Initial finden sich häufig nur diskrete, scharf begrenzte erythematöse Maculae, die leicht mit einem Ekzem verwechselt werden können (Abb. 1A). Das Plaquestadium verläuft progredient, die nun stark geröteten und schuppenden Läsionen konfluieren. Im fortgeschrittenen Tumorstadium entwickeln sich Knoten, die ulzerieren können (Abb. 1B). Eine weitere Manifestationsform ist eine Erythrodermie, die mit starkem Juckreiz, deutlicher Schuppung und einer Lymphadenopathie als Antwort auf die kutane Inflammation einhergeht. Histologisch finden sich im Plaquestadium atypische Lymphozyten mit cerebriformen Zellkernen in der oberen Dermis liegend, die auch in die Epidermis einwandern (Epidermotropismus), wo sie intraepidermale Lymphozytenansammlungen, sogenannte Pautrische Mikroabszesse, bilden (8). Das mittlere Überleben ist 24 Jahre, wobei es für Männer 20 und Frauen 32 Jahre beträgt (9).



Stud. med.
Christoph Iselin
Zürich



PD Dr. med.
Emmanuella Guenova
Zürich

Das **Sézary-Syndrom** oder **leukämische CTCL** ist die zweite bedeutende Entität der CTCL, verantwortlich für weniger als 5% aller CTCL. Es zeichnet sich durch die Triade Erythrodermie, generalisierte Lymphadenopathie und neoplastische T-Zellen (genannt Sézary-Zellen) in Blut, Lymphknoten und Haut aus. Histologisch präsentiert sich das Sézary-Syndrom ähnlich der MF, jedoch ist die zelluläre Infiltration und der Epidermotropismus weniger ausgeprägt. Bei infiltrierte Lymphknoten bleibt die Architektur erhalten (10). Das Sézary-Syndrom ist aggressiver, die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei 20% (10).

Anaplastisches-grosszelliges Lymphom

Das anaplastisch-grosszellige Lymphom (ALCL) macht ca. 3% aller NHL bei Erwachsenen aus. Symptome sind schmerzlos geschwollene Lymphknoten, Rückenschmerzen, Müdigkeit und Fieber. Dabei unterscheidet man eine primär kutane Form und das systemische ALCL. Das primär kutane ALCL hat, im Gegensatz zu dem systemischen ALCL, eine ausgezeichnete Prognose. Das primär kutane ALCL ist meistens ALK (Anaplastische Lymphom-Kinase) negativ. Das systemische ALCL wird in ALK⁺ und ALK⁻ Formen eingeteilt. ALK⁺-ALCL ist mit der NPM-ALK-(2;5)Translokation assoziiert, das mittlere Alter bei Diagnose beträgt 30 Jahre. Histologisch ist das ALK⁺-ALCL divers, jedoch finden sich in allen Fällen variable Zellanteile mit nierenförmigem Zellkernen in den Lymphknoten (Hallmark-Zellen). Die Struktur des Lymphknotens ist zerstört, intrasinoidal finden sich neoplastische Zellen. Das ALK⁻-ALCL ist genetisch sehr heterogen und die Lymphknoten werden von soliden, stetigen Bändern von neoplastischen Zellen durchzogen. Bei erhaltener Architektur wachsen die Bänder im Sinus oder im T-Zell Areal. In unterschiedlichem Ausmass lassen sich auch Hallmark-Zellen beobachten, wobei die neoplastischen Zellen generell grösser und vielfältiger sind als bei ALK⁺-ALCL (10). Die Prognose des ALK⁺-ALCL ist günstiger als die des ALK⁻-ALCL oder anderen PTCL-Subtypen, wobei dies vermutlich auf das jüngere Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn zurückgeht (11).

Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom

Das Angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom (AITCL) macht 2 % aller NHL aus. Das Krankheitsbild umfasst systemische Symptome wie Hautausschlag, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Anämie und polyklonale Hypergammaglobulinämie.

Das AITCL entwickelt sich aus follikulären T-Helferzellen in den Keimzentren sekundärer Lymphorgane (5). Die Lymphknotenarchitektur ist weitreichend bis vollständig zerstört, die neoplastischen Zellen selber formen Cluster klarer bis blasser Zellen mit deutlicher Zellmembran (10). Bemerkenswert sind des Weiteren die irreguläre Proliferation von Hochendothelvenolen und follikulär-dendritischen Zellen. Der natürliche Verlauf von AITCL ist der variabelste aller Subtypen (12), trotzdem beträgt die 5-Jahresüberlebensrate nur 30 % (5).

Periphere T-Zell Lymphom not-otherwise-specified

Die Kategorie des **peripheren T-Zell Lymphoms not-otherwise-specified (PTCL-NOS) umfasst mindestens 25 % aller Fälle von PTCL (4)**. PTCL-NOS repräsentiert keine spezifische Entität, sondern fast alle Fälle zusammen, die keinem anderen Subtyp zugeordnet werden können und ist dementsprechend heterogen (2).

Aktuelle Forschungsergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass sich die Gruppe der PTCL-NOS weiter kategorisieren lässt, wobei diese Gruppen Gemeinsamkeiten mit anderen Subgruppen aufweisen können. So zeigen zum Beispiel CD30+ PTCL-NOS, grosse Ähnlichkeiten mit ALK⁻-ALCL bezüglich Morphologie und Genexpression. Bei PTCL-NOS handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose (4), der Krankheitsverlauf ist häufig sehr aggressiv, ein sofortiger Therapiebeginn indiziert, Rezidive sind häufig (2) und die Prognose ist generell schlecht. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt zwischen 5 % und 11% (6).

Therapie der PTCL

CHOP (Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednison) ist das Mittel der Wahl bei der Erstbehandlung von PTCL-NOS, ALCL und AITCL, obwohl die Ergebnisse ausser bei Patienten mit ALK⁺-ALCL und einem guten AZ eher enttäuschend sind. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei unter 30 % (3). Junge Patienten mit ALK⁺-ALCL profitieren von einer Kombination CHOP plus Etoposide (CHOPE), bei älteren Patienten überwiegen die toxischen Nebenwirkungen. Neuere Ergebnisse weisen darauf hin, dass CHOPE gegenüber CHOP bei verschiedenen Subtypen und verschiedenen Altersklassen aufgrund der gesteigerten Toxizität zu deutlich schlechteren Outcomes führt, vom Zusatz von Etoposiden wird abgeraten (13).

Um die unbefriedigenden Therapieergebnisse zu verbessern wurden neue Therapieschema

entwickelt. Bortezomib konnte in Studien sicher und effektiv als Monotherapie oder in Kombination eingesetzt werden und wird vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) als second-line-Therapie bei Patienten ohne Möglichkeit auf eine Transplantation empfohlen. Das NCCN empfiehlt, ebenfalls als second-line-Therapie Bendamustin, in Studien zeigte es ermutigende Ansprechraten bei akzeptabler Toxizität. Auch wenn viele PTCL chemosensitiv sind, ist die Ansprechdauer kurz und Rezidive sind häufig. Ausser der CD30+-ALCL existiert keine standardisierte Therapie bei rezidivierenden PTCL. Aktuelle Studien demonstrierten einen positiven Einfluss einer Monotherapie mit Belinostat oder Romidepsin bei Rezidiven. Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (AZ) können DHAP (Examethasone, Cytarabine, Cisplatin) oder ICE (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide) versucht werden, bei chemosensitiven Patienten mit einem passenden Spender ist eine allogene Stammzelltransplantation (alloSCT) potentiell kurativ. Patienten mit einem schlechten AZ können von Monotherapien mit Gemcitabin oder Bendamustin profitieren. Radiotherapien spielen in der Behandlung von PTCL nur eine untergeordnete Rolle. In Bezug auf den therapeutischen Effekt einer autologen Stammzelltransplantation (autoSCT) gibt es keine randomisierten Studien,

TAB. 1 Therapieempfehlung der MF und des SS in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium	
Stadium	Therapieempfehlung
< IIB	<ul style="list-style-type: none"> • Steroide Klasse III-IV • PUVA/UVB-311nm • PUVA + IFN-α • PUVA + orales Bexaroten • Chlormethin 0.02%Gel • Bexarotengel • Topische Immuntherapien (Imiquimod, Resiquimod)
≥ IIB	<ul style="list-style-type: none"> • PUVA, ggf. kombiniert mit IFN-α, oralem Bexaroten und Radiotherapie für Tumoren • Low-dose MTX • Gemcitabin • Doxorubicin • HDAC-Inhibitor (SAHA, Romidepsin) • Pralatrexat • Brentuximab Vedotin • Ggf. allogene Stammzelltransplantation
III	<ul style="list-style-type: none"> • Wie Stadium IIB • Photopherese, ggf. kombiniert mit IFN-α, MTX, Bexaroten oder PUVA
IVA	<ul style="list-style-type: none"> • Wie Stadium IIB • RT für Tumoren
IVB	<ul style="list-style-type: none"> • Wie Stadium IVA • Chlorambucil /Steroid • CHOP Polychemotherapie • Alemtuzumab • Cladribin, Fludarabin, • Cyclophosphamid
Sézary Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Extracorporale Photopherese (ECP), ggf. in Kombination mit PUVA, IFN-α und/oder Bexaroten • PUVA in Kombination mit IFN-α und/oder Bexaroten • Chlorambucil /Steroid (Winkelmann-Schema) • Bexaroten • Low-dose Methotrexat • Pralatrexat • Brentuximab Vedotin • Ganzhaut- Elektronenbestrahlung • Alemtuzumab i.v. oder low-dose s.c. (anti-CD52-Antikörper) • Vorinostat, Romidepsin (HDAC-Inhibitoren) • Fludarabin, Cladribin, Gemcitabin

Angegeben sind die First-Line-Therapie sowie alternative Therapieoptionen in Klammern (16)

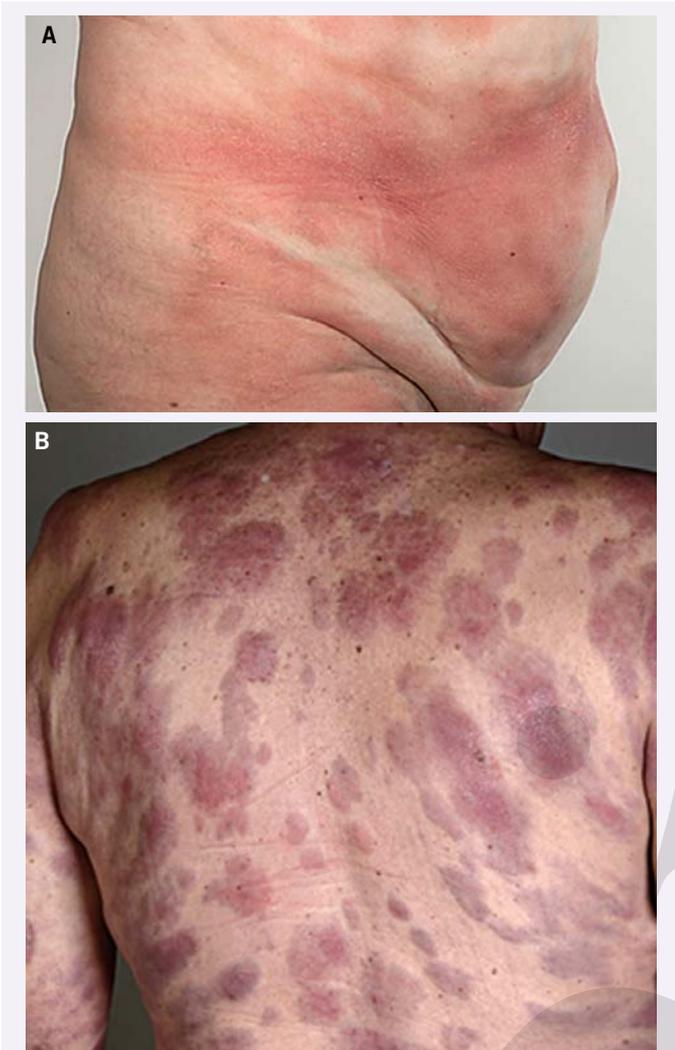


Abb. 1: Mycosis fungoides (MF)
A: MF Frühstadium
B: MF Spätstadium

prospektive Studien mit chemosensitiven Patienten deuten jedoch auf ein verbessertes Überleben hin.

AlloSCT ist ein potenziell kurativer Ansatz, auch in rezidivierenden Lymphomen. Die Daten deuten auf die Existenz eines graft-vs-T-cell-lymphoma-Effekts hin. Auch nach einer erfolglosen autoSCT ist eine alloSCT eine valide Behandlungsstrategie bei transplantablen Patienten (1).

Frühe Stadien der MF werden lokal mit topischen Steroiden, Zytostatika (z.B. Chlormethin), PUVA oder einer Röntgenweichtstrahltherapie behandelt. Bei fortgeschrittenen Stadien werden lokale und systemische Ansätze kombiniert. Empfohlen werden Doppel- oder Triple-Kombinationen von PUVA mit Interferon- α und Bexaroten oder sonstige Retinoiden. Palliativ werden Gemcitabin und Doxorubicin eingesetzt (14). Eine neue Entwicklung ist der Einsatz von Antikörpertherapien, Brentuximab Vedotin hat sich als hochwirksames bei CD30+-MF herausgestellt (15).

Beim Sézary-Syndrom ist die extrakorporale Photopherese als Monotherapie oder in Kombination mit topischen Kortikosteroiden, Interferon- α oder Bexaroten die erste Wahl. Alemtuzumab und Brentuximab Vedotin können off-label genutzt werden (16-18). Weitere empfohlene second-line-Therapien sind Methotrexat, systemisch verabreichte Retinoide, Chlorabmucil in Kombination mit niedrigdosierten Glukokortikoiden oder Ganzhaut-Elektronenbestrahlung (18, 19). Sowohl MF als auch das Sézary-Syndrom können nur mittels alloSCT kurativ behandelt werden (14, 18, 19).

Christoph Iselin, Stud. med. UZH

PD Dr. med. Emmanuella Guenova, PhD

Oberärztin mV

UniversitätsSpital Zürich

Dermatologische Klinik, Gloriastrasse 31, 8091 Zürich

emmanuella.guenova@usz.ch

Interessenskonflikt: Die Autorin gibt an, in der Vergangenheit Consulting-Honorare von BMS und Bayer erhalten zu haben.

Take-Home Message

- ◆ PTCL sind selten, schweizweit kommt es jährlich zu ca. 200 Fällen.
- ◆ Es handelt sich um ein heterogenes Krankheitsbild, zentrale Manifestationsorgane sind Lymphgewebe und Haut.
- ◆ Die einzige kurative Therapie ist eine alloSCT, alle anderen Therapieansätze sind palliativ.
- ◆ Die Behandlungsmöglichkeiten sind noch sehr unbefriedigend, Studien laufen.

Messages à retenir

- ◆ Les lymphomes périphériques à cellules T sont rares, avec environ 200 cas par an dans toute la Suisse.
- ◆ Il s'agit d'un tableau clinique hétérogène, les organes centraux de manifestation sont les tissus lymphatiques et la peau.
- ◆ La seule thérapie curative est la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, toutes les autres approches thérapeutiques sont palliatives.
- ◆ Les options de traitement sont encore très insatisfaisantes, des études sont en cours.

Anmerkung zu den Studien: Ansprechpartnerin für Studien und den Einschluss von Patienten ist PD Dr. med. Emmanuella Guenova

Zwei momentan laufende Studien am USZ sind:

EudraCT Number: 2016-000807-99: «A Multicentre, Double Blind, Randomised, Placebo-controlled, Phase II Trial to Evaluate Resminostat for Maintenance Treatment of Patients With Advanced Stage (Stage IIB-IVB) Mycosis Fungoides (MF) or Sézary Syndrome (SS) That Have Achieved Disease Control With Systemic Therapy - the RESMAIN Study».

EudraCT Number: 20139157 T-VEC: «A Phase I, Open Label, Single Arm, Single Centre Study to Evaluate Mechanism of Action of Talimogene Laherparepvec (T-VEC) in Locally Advanced Non-melanoma Skin Cancer».

In Vorbereitung sind unter anderem folgende Studien:

«Investigator Initiated Trial REACH: Study to determine the frequency and aetiology of skin drug reactions with chlormethine gel in early stage mycosis fungoides».

EORTC 1636-CLTF: «Prospective, Multicenter, Single-Arm Cohort Study of Photopheresis in the Treatment of Erythrodermic MF and SS (the PROMPT study)».

EORTC 1652-CLTF: «Phase II trial of atezolizumab (anti-PD-L1) in the treatment of stage IIb-IV mycosis fungoides/sezary syndrome patients relapsed/refractory after a previous systemic treatment».

Für weitere Informationen siehe: <http://www.dermatologie.usz.ch/forschung/klinische-studien/Seiten/default.aspx> und <http://www.cancercenter.usz.ch/ueber-das-zentrum/organzentren/seiten/hauttumorzentrum.aspx>

Literatur:

1. d'Amore F et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v108-15.
2. Getting the Facts Peripheral T-Cell Lymphoma. 2017. at https://www.lymphoma.org/wp-content/uploads/2017/06/LRF_FACTSHEET_Peripheral_TCell_Lymphoma_PTCL.pdf.)
3. Zhang Y et al. Therapeutic options in peripheral T cell lymphoma. *J Hematol Oncol* 2016;9:37.
4. Broccoli A, Zinzani PL. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Blood* 2017;129:1103-12.
5. Mangana J, Guenova E, Kerl K, et al. Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma Mimicking Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome). *Case Rep Dermatol* 2017;9:74-9.
6. Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2017. *Am J Hematol* 2017;92:706-15.
7. Swerdlow SH et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90.
8. Roenneberg S, Dummer R, Guenova E. Kutane Lymphome.
9. Talpur R et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res* 2012;18:5051-60.
10. Swerdlow SH et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: IARC; 2017.
11. Hapgood G, Savage KJ. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2015;126:17-25.
12. Lunning MA, Vose JM. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: the many-faced lymphoma. *Blood* 2017;129:1095-102.
13. Kim YA, Byun JM, Park K, et al. Redefining the role of etoposide in first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma. *Blood Adv* 2017;1:2138-46.
14. Cozzio PD. Kutane T-Zell Lymphome. *info@onkologie* 2016;7:30-3
15. Prince HM et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* 2017;390:555-66.
16. Trautinger F et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *European Journal of Cancer* 2006;42:1014-30.
17. Trautinger F et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer* 2017;77:57-74.
18. Willemze R. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018.
19. Kresbach D. Das Sézary-Syndrom. In: PD Dr. med. Emmanuela Guenova P, ed.: *medizinonline Fachportal für Ärzte*; 2017.