



Periphere T-Zell-Lymphome (PTZL)

Prof. Dr. Peter Reimer, Evang. Kliniken Essen-Mitte, Standort Evang. Krankenhaus Essen Werden. DLH info 33/2007. Aktualisiert 10/2020.

[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Tabelle am Textende]

Bösartige (maligne) Erkrankungen des lymphatischen Gewebes, zu dem vor allem Lymphknoten und Milz zählen, werden als maligne Lymphome bezeichnet. Man unterscheidet dabei aufgrund feingeweblicher (histologischer) Kriterien zwischen sogenannten Hodgkin-Lymphomen und Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Die NHL stammen entweder von B- oder von T-Lymphozyten ab und werden dementsprechend B-Zell- oder T-Zell-Lymphome genannt. Die Häufigkeit der T-Zell-Lymphome wird mit ca. 10-15 % aller malignen Lymphome angegeben. Die T-Zell-Lymphome werden eingeteilt in unreife (lymphoblastische) und in reife, sogenannte „periphere“ T-Zell-Lymphome (PTZL). Die PTZL gehen aus T-Zellen hervor, deren Ausreifung innerhalb der Thymusdrüse bereits abgeschlossen ist und die sich „peripher“ (jenseits) der Thymusdrüse befinden. Hinter dem Begriff der PTZL verbirgt sich eine Vielzahl an Krankheitsbildern (vgl. Tab. S. 3) mit jeweils unterschiedlichem klinischem Bild. Sie können in den Organen des lymphatischen Gewebes (vor allem Lymphknoten und Milz) oder dem Knochenmark auftreten, aber auch primär von nicht-lymphatischen Organen wie Haut, Leber, Darm oder Nasennebenhöhlen ausgehen. Die Ursachen für die Entstehung der PTZL sind bislang weitgehend ungeklärt. Eine relevante erbliche Komponente ist nicht bekannt. Eine Übertragbarkeit im Sinne einer infektiösen Ansteckung besteht nicht. Nur für einzelne Erkrankungen wurden Faktoren entdeckt, die das Auftreten eines PTZL be-

günstigen. So tritt das sogenannte „Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphom“ nahezu ausschließlich bei Patienten auf, die an der „einheimischen Sprue“ leiden, einer Autoimmunerkrankung, bei der eine Unverträglichkeit auf das Getreideprotein Gluten zu einer Zerstörung der Dünndarmschleimhaut führt. Das „adulte T-Zell-Lymphom“ ist stark mit dem HTLV (humanes Zell-Leukämie-Virus) assoziiert, das in einigen Regionen der Welt (Japan, Karibik) gehäuft vorkommt.

Die Diagnosesicherung sollte immer anhand eines histologischen Präparates durch einen in der Lymphomdiagnostik erfahrenen Pathologen erfolgen; eine rein zytologische Untersuchung reicht nicht aus. Die Ausbreitungsdiagnostik umfasst eine Schnittbildgebung (meist Computertomografie) von Brustkorb, Bauchraum und Hals sowie eine Knochenmarkpunktion. Je nach Subtyp oder Beschwerdebild werden weitere Untersuchungen ergänzt. Die Stadieneinteilung der PTZL richtet sich mit Ausnahme der kutanen und leukämischen PTZL wie bei den B-Zell-Lymphomen nach der Ann-Arbor-Klassifikation.

Abgesehen von den auf die Haut beschränkten (kutanen) PTZL, die aufgrund ihres günstigen Verlaufs und der besonderen Therapieformen eine Sonderrolle innerhalb der PTZL einnehmen und hier nicht näher besprochen werden sollen, zeigen die PTZL ein aggressives Verhalten und sind in der Regel schlechter zu behandeln als die aggressiven B-NHL

oder die Hodgkin-Lymphome. Wegen der Seltenheit der einzelnen PTZL gibt es bislang nur sehr wenige publizierte Therapiestudien, die verschiedene Behandlungen miteinander vergleichen, sodass für die meisten PTZL keine durch Studienergebnisse eindeutig festgelegte Standardbehandlung existiert.

Häufig werden Patienten mit PTZL mit einer Chemotherapie nach dem „CHOP“/„CHOEP“-Schema behandelt, das bei aggressiven B-NHL als Chemotherapie der Wahl anzusehen ist. Allerdings sind die Ergebnisse bei den PTZL mit Ausnahme des ALK-positiven anaplastischen großzelligen Lymphoms (ALCL) deutlich schlechter als bei den B-NHL.

In der Erstlinientherapie für ALCL konnte in einer kürzlich publizierten Studie erstmalig eine Verbesserung gegenüber dem klassischen CHOP-Protokoll erreicht werden. In dieser Studie wurde der Einsatz von Brentuximab Vedotin (BV) untersucht. Hierbei handelt es sich um ein Immunkonjugat bestehend aus einem CD30-Antikörper und der daran gekoppelten zytotoxischen Substanz Monomethyl-Auristatin-E. BV wurde in Kombination mit einem um Vincristin reduzierten CHOP-Protokoll mit dem klassischen CHOP-Protokoll randomisiert verglichen. Dabei zeigte sich ein deutlicher Vorteil für das BV-basierte Regime, sodass diese Kombination mittlerweile als Standardtherapie in der Erstlinientherapie des ALCL (unabhängig vom ALK-Status) angesehen werden kann.

Eine Möglichkeit der Therapieoptimierung stellt die Intensivierung der Chemotherapie in Form einer Hochdosis-Chemotherapie mit Unterstützung durch körpereigene (autologe) Blutstammzellen dar. Die Chemotherapie wird dabei deutlich höher dosiert, um eine mögliche Resistenz der Lymphomzellen gegenüber den Chemotherapeutika zu überwinden. Eine Nebenwirkung der Hochdosis-therapie ist jedoch eine langanhaltende oder gar dauerhafte schwere Knochenmarkschädigung, sodass die vorher entnommenen autologen Blutstammzellen nach der Hochdosis-therapie zurückübertragen werden müssen, um ein funktionell intaktes Knochenmark aufzubauen. In vielen Zentren wird diese konsolidierende Hochdosis-therapie in der Erstlinientherapie der PTZL für Patienten, die durch eine Induktionstherapie ein gutes Ansprechen erreicht haben, aufgrund der vorliegenden prospektiven (allerdings nicht vergleichenden) Studien als Standardtherapie angesehen. Allerdings fehlen formal bislang vergleichende Studien. Auch im Rückfall (Rezidiv) kann die Hochdosis-Chemotherapie

mit autologer Blutstammzelltransplantation durchgeführt werden.

Ein weiterer Therapieansatz ist die Transplantation körperfremder (allogener) Blutstammzellen nach vorausgegangener Chemotherapie. Neben der Wirkung der Chemotherapie basiert dieses Behandlungskonzept auf immunologischen Prinzipien. So konnte gezeigt werden, dass die im Rahmen der allogenen Transplantation übertragenen Lymphozyten des Spenders in der Lage sind, eine nach der Chemotherapie verbliebene Resterkrankung zu erkennen und zu beseitigen. Die allogene Blutstammzelltransplantation wurde bislang nahezu ausschließlich bei refraktären oder rezidivierten PTZL - auch nach vorheriger autologer Blutstammzelltransplantation - überprüft und zeigt in dieser Situation gute Ergebnisse. Eine vorzeitig abgebrochene Studie konnte dagegen keinen Vorteil für den Einsatz der allogenen Transplantation in der Erstlinientherapie zeigen, sodass diese Behandlung auf die Rückfall-Therapie bei geeigneten Patienten beschränkt ist.

Eine Besonderheit stellt das extranodale NK-/T-Zell-Lymphom dar, das im Frühstadium mit einer Strahlentherapie (ggf. in Verbindung mit einer Chemotherapie) behandelt wird und eine hohe Heilungsrate aufweist. In fortgeschrittenen Stadien sind CHOP-ähnliche Therapie-Regime bei diesem Subtyp wenig wirksam: Stattdessen kommen in dieser Situation Asparaginase-basierte Polychemotherapie-Protokolle zum Einsatz.

Für das rezidierte und refraktäre (CD30-positive) anaplastische großzellige Lymphom steht mit dem oben erwähnten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin die erste bei PTZL in Deutschland zugelassene Substanz zur Verfügung. Zahlreiche neue Medikamente (Antikörper, Histon-Deacetylase-Hemmer u.a.) werden gegenwärtig weltweit in Studien untersucht.

Zusammenfassung

Die PTZL stellen eine heterogene Gruppe maligner Lymphome dar, deren Ursache meist unklar ist und die durch einen in der Regel aggressiven Verlauf gekennzeichnet sind. Eine Standardtherapie existiert zurzeit für die meisten PTZL nicht. Neben konventionell dosierter Chemotherapie wird häufig bei gutem Ansprechen auf die Induktionstherapie eine konsolidierende Hochdosis-therapie mit autologer Blutstammzelltransplantation ein-

gesetzt. Für die Primärtherapie konnte zudem kürzlich eine Überlegenheit für die Kombination Brentuximab-Vedotin und CHP für das anaplastische großzellige Lymphom (ALCL) gezeigt werden. Bei einem Rückfall stehen die allogene Blutstammzelltransplantation und für das ALCL (sofern nicht primär verabreicht) Brentuximab Vedotin zur Verfügung. Die Behandlung der PTZL sollte, wann immer möglich, im Rahmen von Studien und durch erfahrene Hämatologen / Onkologen erfolgen.

Autorenkontakt

Prof. Dr. Peter Reimer, Evang. Kliniken Essen-Mitte, Standort Evang. Krankenhaus Essen Werden, Klinik für Hämatologie/Internistische Onkologie/Stammzelltransplantation, Tel. 0201-4089-27001, E-Mail: p.reimer@kem-med.com

Einteilung der peripheren T-Zell-Neoplasien (PTZL) modifiziert nach der aktuellen WHO-Klassifikation

Periphere T-Zell-Neoplasien			
Leukämisch verlaufende Lymphome	Kutane Lymphome	Nodale Lymphome	Extranodale Lymphome
T-Zell-Prolymphozyten-Leukämie	Mycosis fungoides	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom	Extranodales NK-/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ
T-Zell-Leukämie großer granulierter Lymphozyten	Sézary-Syndrom	Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifizierbar	Subkutanes T-Zell-Lymphom vom Pannikulitis-Typ
Chronische lymphoproliferative Erkrankung der NK-Zellen	Primär kutane CD30-positive lymphoproliferative T-Zell Erkrankungen	Anaplastisches großzelliges Lymphom ALK-positiv	Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom
Aggressive NK-Zell-Leukämie		Anaplastisches großzelliges Lymphom ALK-negativ	Monomorphes epitheliotropes intestinales T-Zell Lymphom
Adulte(s) T-Zell-Leukämie/Lymphom			Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom
Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative Erkrankung			

Erläuterung von Fachbegriffen und Abkürzungen

Allogene Stammzelltransplantation:

Stammzelltransplantation von einem verwandten oder unverwandten Spender

Ann-Arbor-Klassifikation:

dient der Stadieneinteilung von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen

Autoimmunerkrankung:

Bei einer Autoimmunerkrankung bekämpft das Immunsystem eigene Körperzellen

Autologe Stammzelltransplantation:

Rückübertragung eigener blutbildender Stammzellen nach Hochdosistherapie

B-Zellen:

andere Bezeichnung für **B-Lymphozyten**; siehe auch Lymphozyten

CHOP:

Cyclophosphamid, Doxorubicin (**H**), Vincristin (**O**), Prednison

CHOEP:

Cyclophosphamid, Doxorubicin (**H**), Vincristin (**O**), Etoposid, Prednison

CHP:

Cyclophosphamid, Doxorubicin (**H**), Prednison

Enteropathie-assoziiert:

Erkrankungen, die sich auf die Magen- und Darmschleimhaut beziehen

Extranodal:

von Gewebe außerhalb der Lymphknoten ausgehend

Heterogen:

verschiedenartig, uneinheitlich

Histologisch:

feingeweblich

Induktionstherapie:

anfängliche, einleitende Therapie

Konsolidierend:

festigend

Kutan:

lat. Haut, auf die Haut beschränkt

Leukozyten:

weiße Blutkörperchen, dazu gehören Lymphozyten, Granulozyten, Monozyten

Lymphozyten:

bestimmte weiße Blutkörperchen, unterschieden werden B- und T-Lymphozyten

Maligne:

bösartig

NK:

„Natürliche Killerzellen“; mit den Lymphozyten verwandte Zellen der unspezifischen zellulären Immunabwehr

Nodal:

von den Lymphknoten ausgehend

PET/CT:

Positronenemissionstomografie in Kombination mit Computertomografie

Polychemotherapie-Protokoll:

Kombination mehrerer Wirkstoffe einer Chemotherapie zur Behandlung von Krebserkrankungen

Prospektiv:

auf die Zukunft gerichtet; bei einer prospektiven Studie werden Daten zielgerichtet erhoben, um eine Hypothese zu überprüfen

Randomisiert:

nach dem Zufallsprinzip zugeordnet

PTZL:

periphere T-Zell-Lymphome

Refraktär:

kein ausreichendes Ansprechen auf die Therapie

Rezidiv:

Rückfall

T-Zellen:

andere Bezeichnung für **T-Lymphozyten**; siehe auch Lymphozyten

Zytologische Untersuchung:

Untersuchung, die Aufschluss über Auffälligkeiten der Zelle gibt

Zytotoxisch:

zellschädigend, giftig