



Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe  
Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen  
zur Unterstützung von Erwachsenen mit  
Leukämien und Lymphomen e.V.

# T-Prolymphozyten- Leukämie (T-PLL) (2017)



## T-Prolymphozyten-Leukämie (T-PLL)

Dr. Natali Pflug, Prof. Dr. Michael Hallek und Dr. Marco Herling, Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG). DLH info 54I/2014. Aktualisiert in 4/2017.

### Einleitung

Die T-Prolymphozyten-Leukämie (T-PLL) wird zu den reifzelligen Non-Hodgkin-Lymphomen der T-Zell-Reihe gezählt. Dass die Erkrankung dennoch „Leukämie“ genannt wird, hängt damit zusammen, dass sich die T-PLL-Zellen in großer Zahl im Blut befinden.

Die T-PLL ähnelt der deutlich häufigeren Chronischen Lymphatischen Leukämie (CLL). Der Verlauf ist jedoch in der Regel aggressiver. Die früher benutzte Bezeichnung „T-CLL“ ist insofern irreführend und heute nicht mehr gebräuchlich.

Mit ca. 2 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner ist die T-PLL sehr selten, gilt aber als die häufigste unter den T-Zell Leukämien. Männer sind etwa dreimal häufiger betroffen als Frauen.

Die T-PLL kann sporadisch auftreten oder aber im Zusammenhang mit dem sog. Louis-Bar-Syndrom. Die sporadische Form der T-PLL wird in der Regel bei über 60-jährigen diagnostiziert, allerdings erkranken auch immer wieder junge Erwachsene. T-PLL-Patienten mit Louis-Bar-Syndrom sind meist jünger als 30 Jahre.

Beim Louis-Bar-Syndrom - auch als „Ataxia teleangiectasia“ bezeichnet - handelt es sich um eine Erbkrankheit, die mit neurologischen Störungen, einer Erweiterung der kleinen Arterien (sog. Teleangiektasien), einer Immunschwäche und einer Neigung zur Entwicklung von

Krebserkrankungen einhergeht. Insbesondere ist das Risiko, an einer T-PLL zu erkranken, deutlich erhöht.

### Symptomatik

Viele Patienten gehen zunächst wegen Beschwerden wie auffälligem Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit, Nachtschweiß oder einem chronischen Infekt zum Arzt. Bei manchen Patienten wird die Erkrankung zufällig bei einer Routineblutuntersuchung entdeckt.

Die Lymphozyten-Anzahl im Blut ist häufig bereits bei Diagnosestellung stark erhöht (> 100.000/ $\mu$ l; Normwert ca. 1.500 - 4.000/ $\mu$ l).

Die Anzahl der Blutplättchen ist bei ca. 50% der Patienten erniedrigt, ca. 35% der Patienten haben eine Blutarmut (Anämie). Bei vielen Patienten (ca. 75%) kommt es zu einer Vergrößerung von Leber und Milz. Lymphknotenvergrößerungen werden bei ca. der Hälfte der Patienten beobachtet. Gelegentlich finden sich zusätzliche Krankheitszeichen, wie z.B. unterschiedliche Hautausschläge aufgrund der Einwanderung von T-PLL-Zellen in die Haut. Es können zudem Flüssigkeitsansammlungen im Bauchraum (sog. Aszites) oder in der Pleurahöhle, dem schmalen Spalt zwischen Rippen- und Lungenfell, auftreten.

## Diagnostik

Die Diagnose wird mittels einer Blutuntersuchung gestellt. Sie erfolgt durch mikroskopische Beurteilungen und eine Immunphänotypisierung. Hierbei handelt es sich um eine diagnostische Methode zur Bestimmung von Oberflächenmarkern auf Zellen. Unter therapeutischen Aspekten ist von Bedeutung, dass der Oberflächenmarker CD52, die Zielstruktur des Antikörpers Alemtuzumab [siehe Seite 3], auf T-PLL-Zellen besonders stark ausgebildet ist.

Da es manchmal schwierig ist, die Diagnose einer T-PLL zu stellen, kann eine Knochenmark- oder Lymphknotenbiopsie nötig sein. Durch diese Untersuchungen kann die T-PLL von einer Reihe weiterer leukämischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der adulten T-Zell-Leukämie, der T-LGL-Leukämie und dem Sézary-Syndrom abgegrenzt werden.

Bei der T-PLL tragen die Tumorzellen typische Zeichen ausgereifter (peripherer) T-Zellen. Ein klassisches Prolymphozyten-Erscheinungsbild findet sich aber nur in ca. 50% der Fälle. Zwischen dem mikroskopischen Erscheinungsbild und dem Erkrankungsverlauf besteht kein Zusammenhang, d.h. auch bei Vorliegen eines „klassischen“ Zellbildes ist die Prognose deswegen nicht zwangsläufig ungünstiger.

Meist lassen sich im Erbgut der Tumorzellen bestimmte Veränderungen nachweisen. Relativ spezifisch für die T-PLL sind Veränderungen des Onkogens TCL1. Häufig können auch Veränderungen des Tumorsuppressor-Gens ATM (auf Chromosom 11) und des c-Myc Onkogens (auf Chromosom 8) festgestellt werden.

### Onkogen

Krebs-Gen; Onkogene entstehen durch Veränderungen in Genen, deren Produkte für das normale Zellwachstum, die Zellteilung und die Zelldifferenzierung eine Rolle spielen.

### Tumorsuppressor-Gen

Tumorunterdrückungs-Gen; als Tumorsuppressorgene werden Gene bezeichnet, deren Produkte die unkontrollierte Teilung von Zellen unterdrücken.

### Januskinasen

Januskinasen (JAK) sind Enzyme, die für die Aktivierung eines bestimmten Signalweges in der Zelle eine Rolle spielen.

Bei ca. einem Drittel der T-PLL-Patienten können Veränderungen in Januskinase-Genen nachgewiesen werden [sog. JAK/STAT-Mutationen]. Diese sind allerdings ebenfalls nicht spezifisch für die T-PLL und kommen auch bei einer Vielzahl weiterer T-Zell-Lymphome sowie bei den sog. myeloproliferativen Neoplasien (MPN) vor. Erfahrungen oder Studiendaten zur Behandlung der T-PLL mit JAK-Hemmern liegen allerdings noch nicht vor. Es muss erwähnt werden, dass auch immer nur ein Teil aller T-PLL-Zellen eines Patienten diese Mutationen trägt.

## Verlauf

Auch wenn die T-PLL oft den chronischen Leukämien zugeordnet wird, handelt es sich um eine Erkrankung mit aggressivem Verlauf.

Bei einigen Patienten wird zunächst ein etwas langsamerer Verlauf beobachtet. Dabei wird allerdings eher angenommen, dass es sich hier nur um einen frühen Diagnosezeitpunkt in einem symptomarmen Erkrankungsstadium handelt. Nach derzeitigem Kenntnisstand gehen alle in einem frühen Stadium diagnostizierten T-PLL Fälle in eine schnell fortschreitende Erkrankung mit rasch ansteigender Tumormast über.

## Therapie

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die T-PLL nur wenig erforscht. Daten zu Therapieergebnissen aus Studien sind kaum vorhanden und entsprechende Daten aus Studien, in denen Patienten nach Zufallszuteilung in verschiedenen Therapiearmen behandelt werden, fehlen ganz [solche sog. randomisierten Studien erlauben aber besonders sichere Aussagen]. Eine allgemein gültige Standardtherapie ist insofern nicht sicher definiert. Die folgenden Ausführungen zur Therapie beruhen auf den wenigen vorhandenen Daten und den Erfahrungen, die in großen Zentren gesammelt wurden.

## Watch and Wait-Strategie

Patienten ohne Beschwerden, die aufgrund ihres Alters oder aufgrund von Begleiterkrankungen nicht für eine allogene Stammzelltransplantation infrage kommen [siehe Seite 3], benötigen zunächst keine Therapie, d.h. es kann erst einmal - im Rahmen von engmaschigen Kontrolluntersuchungen - beobachtet werden, wie der weitere Verlauf ist (sog. „Watch and Wait“-Strategie). Mit einer Therapie wird hier erst begonnen, wenn belastende

Symptome auftreten [vgl. Tabelle]. Ziel der Behandlung ist dann, die Beschwerden zu lindern und ein Fortschreiten der Erkrankung so lange wie möglich hinauszuzögern. Wegen der häufig sehr raschen Vermehrung der bösartigen T-PLL-Zellen im symptomatischen Stadium sollte die Therapie aber auch nicht zu spät begonnen werden. Bei Patienten, die sich körperlich in einem guten Zustand befinden (sog. ECOG Status von 0-1) und wenig Tumorlast aufweisen, ist die Therapie häufig besser verträglich und auch effektiver.

#### **Beschwerden, die Anlass für einen Therapiebeginn sein können**

- B-Symptomatik (Nachtschweiß, Gewichtsverlust >10%, Fieber)
- Schwäche, gehäufte Infekte
- Starke Lymphknotenschwellungen
- Ausgeprägte Blutbildveränderungen (Blutarmut, Mangel an Blutplättchen, schneller Anstieg der Lymphozytenzahl)
- Hautbefall
- Flüssigkeitsansammlungen im Bauchraum oder in der Pleurahöhle

#### **Alemtuzumab**

In den letzten 20 Jahren hat sich eine Alemtuzumab-basierte Therapie als effektivste Behandlung der T-PLL etabliert. Dabei ist in der Behandlung der T-PLL die intravenöse Gabe des Antikörpers einer Verabreichung als Spritze unter die Haut (subkutan) überlegen.

Dieser gegen die Oberflächenstruktur CD52 gerichtete Antikörper kann als Einzelsubstanz verabreicht werden oder aber, bei jüngeren und fitten Patienten, in Kombination mit einer Chemotherapie.

Alemtuzumab zerstört allerdings nicht nur bösartige, sondern auch normale T-Zellen, die den Marker CD52 auf ihrer Oberfläche tragen. Da diese Zellen eine wichtige Rolle in der Immunabwehr spielen, kann es unter einer Behandlung mit Alemtuzumab zu schweren, insbesondere virusbedingten, Infektionen kommen.

Eine Therapie der T-PLL mit Alemtuzumab wird aktuell dadurch erschwert, dass im Jahr 2012 das Alemtuzumab-haltige Präparat Mab-Campath®, das für die Behandlung der CLL zugelassen war, vom Hersteller aus ökonomischen Gründen vom Markt genommen wurde. Der Antikörper wird nur noch über ein personalisiertes Zugangsprogramm unter Angabe

der Patientendaten und der Diagnose zur Verfügung gestellt. Die Versorgung der Patienten scheint über diesen Weg zurzeit aber gewährleistet zu sein.

Neue Substanzen sowie die Weiterentwicklung der bisherigen Therapieschemata werden vor diesem Hintergrund dringend benötigt.

#### **Allogene Stammzelltransplantation**

Die allogene Stammzelltransplantation von einem Geschwister- oder Fremdspender ist bei der T-PLL die einzige Therapieoption mit Aussicht auf Heilung. Allerdings ist diese Therapiemaßnahme mit einer hohen Komplikationsrate behaftet und auch hierbei sind Rückfälle nicht ausgeschlossen.

Patienten, für die diese Therapieoption infrage kommt, d.h. Patienten, die körperlich fit sind, sollten frühzeitig in einem Transplantationszentrum zur weiteren Abklärung vorgestellt werden. Eine Typisierung ggf. vorhandener Geschwister bzw. eine Fremdspendersuche sind bei Erwägung einer allogenen Stammzelltransplantation einzuleiten.

Sofern eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht kommt, sollte - auch bei geringer Symptomatik - mit einer Therapie begonnen werden, um mit einer niedrigen Tumorlast in die Transplantation gehen zu können.

Zu beachten ist des Weiteren, dass ein ausreichender Abstand zur letzten Alemtuzumab-Gabe von einigen Wochen einzuhalten ist, um das Anwachsen der Spenderzellen nicht zu gefährden.

#### **Therapie im Rückfall (Rezidiv)**

Generell kann empfohlen werden, eine Alemtuzumab-basierte Therapie zu wiederholen, wenn der Antikörper bei der ersten Anwendung zu einem Ansprechen geführt hat. Bei manchen Patienten kommt es im Laufe der Erkrankung zu einem Verlust des Oberflächenmarkers CD52, gegen den Alemtuzumab gerichtet ist. Deshalb sollte vor Beginn einer Rückfalltherapie erneut geprüft werden, ob die Tumorzellen nach wie vor CD52 auf ihrer Oberfläche tragen, damit keine wirkungslose Therapie verabreicht wird. Aktuelle Optionen im Rückfall, wie z.B. die Substanz Bendamustin, sind nur von moderater Wirksamkeit. Eine allogene Stammzelltransplantation ist im Rückfall weniger wirksam und nebenwirkungsreicher als in der sog. Erstlinie.

## Behandlung im Rahmen von Studien

Gelegentlich steht T-PLL-Patienten der Zugang zu neuen Substanzen im Rahmen einer klinischen Studie offen. Nach Möglichkeit sollte die Behandlung dann im Rahmen einer solchen Studie erfolgen.

Weiterführende Informationen sowie der jeweils aktuelle Stand zu Studienprojekten finden Sie unter anderem auf der Seite der Deutschen CLL Studiengruppe unter [www.dcllsg.de](http://www.dcllsg.de). An der Universitätsklinik Köln ist auch eine Zweitmeinungssprechstunde zur T-PLL eingerichtet.

### Register der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG): Langzeit-Nachbeobachtung von Patienten mit CLL, B-PLL, T-PLL, SLL, T/NK-LGL-Leukämie und Richter Transformation

Die DCLLSG hat sich zum Ziel gesetzt, die Behandlung der CLL, B-PLL, T-PLL, SLL, LGL-Leukämie und der Richter Transformation kontinuierlich zu verbessern. Dazu sollen im Register der DCLLSG die medizinischen Daten möglichst aller Patienten mit den o.g. Diagnosen aufgenommen und ausgewertet werden. Die Datenauswertung soll neue Erkenntnisse zur Behandlung und Nachsorge ermöglichen und möglichst schnell Patienten mit diesen Erkrankungen zugutekommen. Die meisten *Therapiestudien* haben primär das Ziel, den Zeitraum zu erfassen, bis sich wieder Krankheitszeichen zeigen. Die Nachbeobachtungszeit ist dabei meist recht kurz und liegt im Bereich von 2 Jahren. Durch die lebenslange Nachbeobachtung im Rahmen des *Registers* soll dieser Nachteil umgangen werden.

Gerade bei einer unzureichend erforschten und seltenen Erkrankung wie der T-PLL kann die systematische Sammlung von Informationen in einem Register dazu führen, die Erkrankung besser zu verstehen.

#### Kontakt und nähere Informationen:

Deutsche CLL Studiengruppe, Tel.: 0221-478 88 220, E-Mail: [cllstudie@uk-koeln.de](mailto:cllstudie@uk-koeln.de)

können zunächst engmaschig beobachtet werden. Eine Therapieeinleitung sollte aber bereits bei milden Symptomen erfolgen. Patienten, die für eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht kommen, sollten frühzeitig in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden. Bei Therapienotwendigkeit kommt für die meisten Patienten eine Behandlung mit dem Antikörper Alemtuzumab infrage. Insgesamt ist die T-PLL ungenügend erforscht. Sowohl Grundlagenforschung als auch Therapiestudien sind auf diesem Gebiet dringend erforderlich.

### Autorenkontakt

Dr. Natali Pflug, Prof. Dr. Michael Hallek und Dr. Marco Herling, Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG), Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln,

E-Mail: [natali.pflug@uk-koeln.de](mailto:natali.pflug@uk-koeln.de)

## Zusammenfassung

Bei der T-PLL handelt es sich um eine seltene, aggressiv verlaufende Leukämieerkrankung. Patienten ohne Beschwerden, bei denen die Erkrankung zufällig in einem frühen Stadium entdeckt wird und die nicht Kandidaten für eine allogene Stammzelltransplantation sind,