

Periphere T-Zell-Lymphome

Beschreibung

Diagnose

Therapie



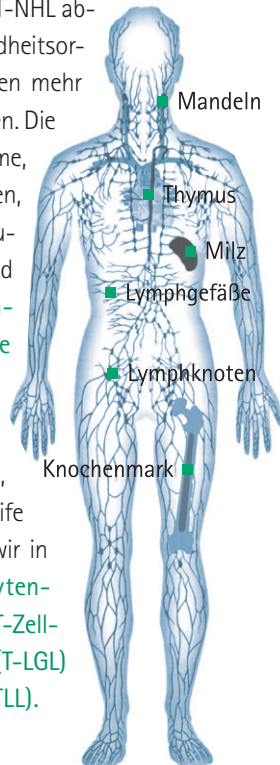
T-Zell-Lymphome

1 Was sind T-Zell-Lymphome?

T-Zell-Lymphome sind Erkrankungen des lymphatischen Systems, bei denen in den Lymphknoten, häufig aber auch in der Milz, der Leber, im Knochenmark und gelegentlich auch in anderen Organen Ansammlungen von bösartig veränderten T-Lymphozyten (= T-Zellen) gefunden werden. Diese T-Lymphozyten gehören zu den weißen Blutzellen und sind im Körper normalerweise für die Abwehr von Krankheiten und Fremdstoffen zuständig.

T-Zell-Lymphome gehören zur großen Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und werden daher auch als T-NHL abgekürzt. In einer Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden von den Pathologen mehr als 20 definierte Typen von T-NHL unterschieden. Die größte Untergruppe sind die T-Zell-Lymphome, die vorwiegend in den Lymphknoten auftreten, auch nodale T-Zell-Lymphome genannt. Die häufigsten Untergruppen der nodalen T-NHL sind die **unspezifizierten peripheren T-Zell-Lymphome (PTCL-U)**, das **anaplastische großzellige Lymphom (ALCL)** und das **angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom (AITL)**.

Eine eigene Gruppe bilden T-Zell-Lymphome, die sich hauptsächlich im Blut zeigen (= reife T-Zell-Leukämien). Bei diesen unterscheiden wir in absteigender Häufigkeit die **T-Prolymphozytenleukämie (T-PLL)**, das **Sézary Syndrom**, die **T-Zell-Leukämie großer granulierter Lymphozyten (T-LGL)** und das **adulte T-Zell-Lymphom/Leukämie (ATLL)**.



Weiterhin gibt es T-Zell-Lymphome, die sich in verschiedenen Organen außerhalb der Lymphknoten und des Blutes manifestieren. Lymphome, die fast ausschließlich die Haut betreffen (= kutane T-Zell-Lymphome), sind meistens Lymphome vom Subtyp der **Mycosis fungoides**. T-Zell Lymphome, die sich z.B. im Darm oder in der Leber manifestieren, sind unter anderem die **Enteropathie-assoziierten T-Zell-Lymphome**, die **extranodalen NK-/T-Zell Lymphome (ENKTL)** und die **hepatosplenischen T-Zell-Lymphome**.

2 Wie entsteht ein T-Zell-Lymphom?

Die Erkrankung beginnt mit der bösartigen Veränderung eines einzelnen T-Lymphozyten, der sich nach und nach vermehrt. Anders als gesunde T-Lymphozyten sind diese Lymphomzellen für die Immunabwehr untauglich. Da sie nicht von selbst absterben oder von der körpereigenen Abwehr bekämpft werden, vermehren sie sich immer weiter in den Lymphknoten oder den extralymphatischen Organen.

Ursächlich für die Entwicklung eines T-Zell-Lymphoms sind Veränderungen in der Erbsubstanz (Mutationen), die das genetische Programm der Ausgangszelle verändern. Häufig kann man Veränderungen in Genen finden, die wichtig für das Überleben und Wachstum von T-Zellen sind. Welche äußeren und inneren Faktoren die Entstehung solcher Genveränderungen verursachen, ist nur teilweise bekannt. Es gibt keine klar umrissenen Risikogruppen oder ein Risikoverhalten, durch das die Erkrankung begünstigt wird. Eine Ausnahme bilden chronische Entzündungszustände wie bei einer Gluten-sensitiven Enteropathie (Zöliakie, Sprue). Einige in Deutschland sehr seltene T-Zell-Lymphome treten im Zusammenhang mit bestimmten Virusinfektionen auf, wie das ATLL bei HTLV1-Infektionen und die ENKTL bei EBV-Infektionen.



3 Wie häufig sind T-Zell-Lymphome?

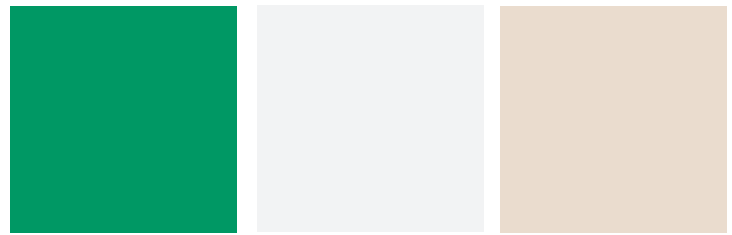
T-Zell-Lymphome gehören zu den selten Tumorerkrankungen. Sie kommen in Europa wesentlich seltener vor als B-Zell-Lymphome und machen etwa 5-10 Prozent aller diagnostizierten Lymphome aus. Die Zahl der Neuerkrankungen in einem Jahr liegt bei einem Fall pro 100.000 Einwohner – das sind in Deutschland jährlich rund 800 Neuerkrankungen.

4 Wer erkrankt an einem T-Zell-Lymphom?

Es gibt nur wenige bekannte Risikofaktoren für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, an einem T-Zell-Lymphom zu erkranken. Dazu gehört zum Beispiel die Erkrankung an einer Gluten-sensitiven Enteropathie (Zöliakie, Sprue). An einem T-Zell-Lymphom können Menschen in jedem Alter erkranken, betroffen sind jedoch meist Patienten um das 60ste Lebensjahr. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Verhältnis 3:2), wobei die Geschlechter- und Altersverteilung zwischen den einzelnen Untergruppen verschieden ist.

5 Wie bemerkt man ein T-Zell-Lymphom?

In den meisten Fällen treten durch das unkontrollierte Wachstum der T-Lymphozyten schmerzlose Lymphknotenschwellungen auf. Diese können mit Allgemeinsymptomen wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust (sogenannte B-Symptome) als auch mit verminderter Leistungsfähigkeit und Abgeschlagenheit verbunden sein. Auch eine erhöhte Neigung zu gehäuften und schwerer verlaufenden Infekten kann vorliegen. Aufgrund der fortschreitenden Vergrößerung der Lymphknoten kann es zur Beeinträchtigung benachbarter Organe kommen. Ist das Knochenmark befallen, kann dies zu Blutarmut und einer



Verringerung der Blutplättchen und weißen Blutzellen führen. Bei etwa einem Drittel der Patienten liegt allerdings von Beginn an ausschließlich ein Befall von Organen außerhalb des Lymphsystems (= extralymphatischer Befall) vor. Die Beschwerden sind dann eher untypisch für eine Lymphomerkkrankung und verzögern manchmal die Diagnose.

6 Welche diagnostischen Tests sind erforderlich?

Die Diagnose eines T-Zell-Lymphoms wird anhand einer Gewebeprobe (z. B. entnommener Lymphknoten oder Biopsie eines anderen Gewebes) vorgenommen. Die Untersuchung des Gewebes erfolgt durch einen Pathologen. Für die Zuordnung zu den T-Zell-Lymphomen ist häufig die Anwendung spezieller immunologischer oder molekularbiologischer Methoden erforderlich. Daher kann es sinnvoll sein, eine Referenzbegutachtung der Gewebeprobe durch einen auf Lymphome spezialisierten Referenzpathologen durchzuführen.

Um die Ausbreitung und das Stadium der Lymphomerkkrankung bestimmen zu können, sind einige Untersuchungen notwendig. Hierzu gehören insbesondere spezialisierte Schnittbildverfahren wie die Computertomografie (= CT), ggf. kombiniert mit einer Positronenemissionstomografie (PET-CT) von Hals, Brustkorb, Bauch und Becken, sowie in einigen Fällen die Kernspintomographie (MRT). Um einen Knochenmarkbefall zu untersuchen, wird in der Regel auch eine Knochenmarkpunktion durchgeführt. Bei neurologischen Beschwerden kann eine Probenentnahme aus dem Nervenwasser notwendig werden. Des Weiteren werden umfangreiche Blutuntersuchungen durchgeführt, denn diese erlauben eine Aussage über die Krankheitsaktivität, aber auch über Begleiterkrankungen, z. B. gleichzeitig bestehende Infektionen durch Viren. Zusätzlich müssen weitere Untersuchungen zu Organfunktionen erfolgen, z. B. durch ein EKG und einen Ultraschall des Herzens. Erst nach Vorliegen der Ergebnisse

dieser Untersuchungen kann über die Art, Dauer und die Intensität der Therapie entschieden werden.

Auch bei den primären T-Zell-Leukämien werden die lymphatischen Organe wie Lymphknoten und Milz, aber auch das Knochenmark und andere Organe, wie die Haut, befallen. Die bestätigende Diagnose erfolgt hier vorwiegend aus der Beurteilung der Zellen im Patientenblut (z. B. mikroskopisch und durch eine sogenannte Durchflusszytometrie zur Untersuchung des Musters von Zelloberflächenmerkmalen sowie aus Biopsien weiterer speziell betroffener Gewebe.

Die Ausbreitung nodaler T-Zell-Lymphome im Körper wird in der Stadieneinteilung nach Ann Arbor der aggressiven Lymphome (Stadium I, II, III und IV) erfasst. Zusätzlich wird unterschieden, ob B-Symptome vorliegen und ob extralymphatische Organe befallen sind. Das entsprechende Stadium erhält dann zusätzlich den Buchstaben »A«, wenn keine B-Symptome vorliegen bzw. »B«, wenn B-Symptome vorhanden sind. Der Buchstabe »E« kennzeichnet die extralymphatische Ausbreitung. Weitere Laborwerte, wie z. B. die Bestimmung der Laktatdehydrogenase aus dem Blut oder die Art der genetischen Veränderungen aus dem Tumormaterial, werden zur Einschätzung der Prognose herangezogen.

7 Wie werden T-Zell-Lymphome behandelt und welche Nebenwirkungen treten auf?

Da es sich bei T-Zell-Lymphomen zumeist um zügig fortschreitende Erkrankungen handelt, sollte die Notwendigkeit einer Therapie zeitnah nach Sicherung der Diagnose geklärt werden. Welche Therapie der einzelne Patient erhalten sollte, hängt vom Krankheitsstadium, dem Krankheitsverlauf, den klinischen und molekularen Risikofaktoren und dem Allgemeinzustand ab. Folgende Therapien kommen zum Einsatz:

Medikamentöse Therapien: In der Regel erhalten die Patienten eine Chemotherapie mit mehreren Substanzen (= Kombinationschemotherapie), die die Entwicklung und Vermehrung der schnell wachsenden Lymphomzellen unterbricht und diese absterben lässt.

Bestrahlung: Abhängig vom Befallsmuster und dem Verlauf der Therapie kann es im Individualverfall sinnvoll sein, befallene Regionen im Anschluss an die Chemotherapie zusätzlich zu bestrahlen.

Hochdosischchemotherapie mit Stammzelltransplantation: Je nach Alter des Patienten und in Abhängigkeit vom Stadium, der Krankheitsaktivität und Art des T-Zell-Lymphoms kann unter Umständen auch eine Intensivierung der Therapie mittels Hochdosischchemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation (= Entnahme und Rückgabe eigener Blutstammzellen) notwendig werden. Diese kann entweder initial nach Ende der konventionellen Chemotherapie erfolgen oder im Falle eines Rezidivs.

Einigen Patienten mit T-Zell-Lymphomen wird im Erkrankungsverlauf eine allogene Blutstammzelltransplantation (= Transplantation von Stammzellen geeigneter Familien- oder Fremdspender) angeboten. Dabei wird das Immunsystem des Patienten gegen das eines gesunden Spenders ausgetauscht. Das neue Immunsystem soll dauerhaft gegen die Lymphomzellen im Körper des Patienten vorgehen. Dieses Vorgehen wird dann in Betracht gezogen, wenn die Lymphomherde mit der Chemotherapie nicht vollständig beseitigt werden, es nach der ersten Behandlung zu einem sehr frühen Rückfall der Erkrankung kommt oder ein Rückfall nach einer autologen Stammzelltransplantation erfolgt.

Bei einem Teil der Patienten kommt es zu einem Rückfall der Erkrankung (= Rezidiv), der je nach Alter und Vorbehandlungen des Patienten mit intensiven Therapien einschließlich der allogenen Stammzelltransplantation behandelt werden kann. Für Patienten, die an einem **anaplastischen**



großzelligen T-Zell-Lymphom erkrankt sind und auf die Erstlinientherapie nicht angesprochen oder ein Rezidiv erlitten haben, besteht die Möglichkeit zu einer Therapie mit Antikörperkonjugaten (= an einen Antikörper gebundener Wirkstoff) gegen das Zelloberflächenprotein CD30. Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren zahlreiche neue Medikamente identifiziert, die zum Teil lang anhaltende Remissionen (= Zurückdrängen der Krankheit) bei Patienten mit T-Zell-Lymphomen herbeiführen können. Diese sind in Studien oder speziellen Programmen verfügbar.

Bestrahlungen, chemotherapeutische Wirkstoffe, Antikörper, neuere Medikamente und Stammzelltransplantationen haben neben der erwünschten Zerstörung oder Hemmung der Tumorzellen auch Auswirkungen auf gesunde Zellen, Gewebestrukturen oder Organe. Dabei unterscheidet man zwischen den akuten Nebenwirkungen, die während oder unmittelbar nach der Behandlung auftreten, und den Spätfolgen einer Behandlung. Während sich die akuten Nebenwirkungen meist in einem überschaubaren Zeitrahmen zurückbilden oder durch geeignete Maßnahmen während der Behandlung vermieden oder reduziert werden können, treten Spätfolgen oft erst Jahre nach der Behandlung auf. Ausführliche Informationen zu den verschiedenen Nebenwirkungen der T-Zell-Therapien sind auf der KML-Website www.lymphome.de gelistet und können bei Bedarf gern per E-Mail oder per Post zugesendet werden.

8 Welche Behandlungsergebnisse sind zu erwarten?

Patienten mit T-Zell-Lymphomen können wirksame Behandlungsoptionen angeboten werden, heute überwiegend auf der Basis systemischer Chemotherapie. Es besteht allerdings die Notwendigkeit, die Behandlungsergebnisse zu verbessern und die Nebenwirkungen der



Therapie zu reduzieren. In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Medikamente identifiziert, die geeignet erscheinen, diese Verbesserungen zu erreichen. Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit vieler dieser Medikamente werden aktuell in klinischen Studien geprüft.

Für alle Patienten beginnt nach der Therapie eine Nachsorge. So wird in regelmäßigen Abständen kontrolliert, ob die Krankheit zurückkehrt und es wird auf etwaige Langzeitfolgen geachtet. In den ersten zwei Jahren nach einer Therapie erfolgen diese Nachsorgeuntersuchen in der Regel im Abstand von drei Monaten. Ab dem dritten Jahr können die Abstände zwischen den Kontrolluntersuchungen auch auf sechs bis zwölf Monate ausgedehnt werden.

Im Mittelpunkt dieser Nachsorgeuntersuchungen stehen in der Regel:

- Befragung des Patienten zu seiner Krankengeschichte und körperliche Untersuchung
- Blutentnahme zur Feststellung des Blutbildes und des Differentialblutbildes (= großes Labor)
- Untersuchung der LDH, der Leber- und Nierenwerte und ggf. Schilddrüsenwerte, je nach Befunden oder Beschwerden weiterführende Untersuchungen, wie z.B.: Ultraschall (= Sonografie), Computertomografie (CT) oder PET-CT, oder Spiegelungen bei entsprechender Indikation.

9 Wer ist auf die Diagnose und Behandlung von T-Zell-Lymphomen spezialisiert?

Da die histologische Diagnosestellung schwierig ist, kann es sinnvoll sein, eine Referenzbegutachtung der Gewebeprobe durch auf Lymphome spezialisierte Referenzpathologen durchzuführen. Die Therapie von Patienten mit T-Zell-Lymphomen sollte durch nieder-




gelassene oder in Krankenhäusern tätige Fachärzte für Hämatologie und Onkologie erfolgen, die an Studien zu T-Zell-Lymphomen teilnehmen und daher über einige Erfahrung in der Behandlung dieses Lymphoms verfügen.

Um die bisher verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten in der Erstlinien-therapie und in der Rezidivtherapie weiter zu verbessern, ist es zudem von großer Bedeutung, dass Patienten mit T-Zell-Lymphomen im Rahmen von Therapiestudien behandelt werden. Erst dadurch kann das notwendige Wissen gewonnen werden, um die Behandlung hinsichtlich ihrer Effektivität und Verträglichkeit optimieren zu können.

In Deutschland werden, koordiniert durch die German Lymphoma Alliance (GLA), an einer Reihe von Behandlungszentren Therapiestudien für Patienten mit T-Zell-Lymphomen durchgeführt. Die Sprecher sowie die Studienzentren der GLA stehen allen Ärzten für Beratungen zur Verfügung, auch Patienten können sich an diese Experten wenden, um bei Bedarf eine zweite Meinung einzuholen. Die teilnehmenden Zentren sämtlicher T-Zell-Lymphomstudien werden auf der KML-Website www.lymphome.de gelistet.

■ German Lymphoma Alliance (GLA)

 www.german-lymphoma-alliance.de

Sprecher der GLA-Arbeitsgruppe T-Zell-Lymphome

Prof. Dr. Gerald Wulf

Universitätsklinikum Göttingen | Hämatologie und

Medizinische Onkologie

Robert-Koch-Straße 40 | 37075 Göttingen

 0551 39-66303 oder -66047


 gerald.wulf@med.uni-goettingen.de



Dr. Thomas Weber

Universitätsklinikum Halle (Saale)

Klinik für Innere Medizin IV, Hämatologie und Onkologie
Ernst-Grube-Straße 40 | 06114 Halle (Saale)

 0345 557-3080

 thomas.weber@uk-halle.de

Zentrale Anlaufstelle für Zweitmeinungen oder Fragen zur Behandlung der T-PLL, der T-LGL und anderer reifer T-Zell-Leukämien ist die Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG) an der Uniklinik Köln. Hier werden ebenfalls Therapiestudien geplant und ein deutschlandweites Register zur T-PLL und T-LGL unterhalten.

■ Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG)

Kompetenzzentrum Köln für reife T-Zell-Leukämien

Dr. med. N. Pflug und Dr. med. M. Herling

Uniklinik Köln

Kerpener Str. 62 | D-50937 Köln

 0221-478-88220,  0221-478-86886

 cllstudie@uk-koeln.de

 www.dcllsg.de

Wo bekomme ich Hilfe und Unterstützung?

Beratung für Ärzte und Patienten

Im Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML) haben sich führende Lymphomforscher und Versorgungszentren zusammengeschlossen. Die Kooperation will die Kommunikation zwischen Wissenschaftlern, Ärzten und Betroffenen verbessern und Forschungsergebnisse schneller zum Patienten bringen. Ziel ist die optimale Behandlung, Betreuung und Information für alle Lymphom-Patienten.

- **Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.**

Universitätsklinikum Köln (AÖR) | D-50924 Köln

☎ 0221 478-96000, 📠 0221 478-96001

✉ lymphome@uk-koeln.de

🌐 www.lymphome.de

Patienten-Selbsthilfe

Die Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH) ist der Bundesverband der Selbsthilfeorganisationen zur Unterstützung von Erwachsenen mit Leukämien und Lymphomen. Die Geschäftsstelle steht Betroffenen mit Informationen zur Verfügung und vermittelt unter anderem Kontakte zu örtlichen Selbsthilfegruppen.

- **Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.**

Thomas-Mann-Str. 40 | D-53111 Bonn

☎ 0228 33889-200, 📠 0228 33889-222

✉ info@leukaemie-hilfe.de

🌐 www.leukaemie-hilfe.de

Impressum: © **Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. (KML)**

Universitätsklinikum Köln (AÖR), D-50924 Köln, Tel.: 0221 478-96000,

☎ 0221 478-96001, ✉ lymphome@uk-koeln.de

Autoren: Prof. Dr. med. G. Wulf (Göttingen), Dr. med. T. Weber (Halle/Saale),

Dr. Marco Herling (Köln) **Redaktion:** S. Hellmich (KML)

Die Herstellung dieses Faltblatts wurde aus Spenden an das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. finanziert. Wir danken allen Unterstützern!

2. Auflage 2019, 6.000 Stück