

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Subgruppen, Therapiestrategien und Prognose von Patienten mit
T-Zell-Lymphomen in den Jahren 2003 bis 2015 an der Universitätsmedizin Mainz
- Überlebenstrends und Vergleich mit nationalen
und internationalen Ergebnissen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von
Lara Theresa Beck
aus Wiesbaden

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

06. Juli 2021

Meinen Eltern und Toby,
die immer für mich da sind

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	06
2. Abbildungsverzeichnis	07
3. Tabellenverzeichnis	09
4. Einleitung	11
5. Literaturdiskussion	12
5.1 Klassifikation und histologische Einteilung der T-Zell-Lymphome	12
5.1.1 PTCL-NOS	14
5.1.2 AITL	14
5.1.3 ALCL	15
5.1.4 NK-T-Zell-Lymphome	17
5.2 Stadienbestimmung und Diagnostik	18
5.2.1 Lugano-Klassifikation (modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation)	18
5.2.2 ECOG und Karnofsky-Index	19
5.2.3 IPI und PIT	20
5.3 Therapieprinzipien und bisherige Studienlage	21
5.3.1 Chemotherapie	23
5.3.2 Stammzelltransplantation	23
5.3.3 Neue Therapiestrategien mit Antikörpern und Histon-Deacetylase-Inhibitoren	28
5.3.4 Zusammenfassung Therapieoptionen	30
6. Methoden	31
6.1 Material	31
6.2 Methoden	31
6.3 Statistik	34
7. Ergebnisse	36
7.1 Patientenkohorte	36
7.2 Prognostische Indices	40
7.3 Gesamtüberleben der Kohorte und Einflussfaktoren	42
7.4 Ereignis-freies-Überleben-24 und Nachfolgendes-Überleben	48
7.5 Therapie	52
7.5.1 Erstlinientherapie	52
7.5.2 Stammzelltherapie	55
7.5.2.1 Histologische Subgruppen	56
7.5.2.2. Gesamtüberleben und Ereignis-freies Überleben 24	60
8. Ergebnisdiskussion	64
8.1 Vergleich mit internationalen Arbeiten	64
8.1.1 Epidemiologische Daten	64

8.1.2 Überlebensanalysen – 3/5-Jahres- Gesamtüberleben und Ereignis-freies-Überleben-24	67
8.2 Beurteilung der Methoden	70
9. Zusammenfassung	72
10. Literaturverzeichnis	75
11. Danksagung	78
12. Lebenslauf	79

Anmerkung:

Auf Grund der international anerkannten und verwendeten englischsprachigen Fachausdrücke werden im Folgenden sowohl der deutschsprachige als auch der englischsprachige Begriff genannt und im weiteren Text als Synonyme verwendet.

1. Abkürzungsverzeichnis

AITL/AILT	Angioimmunoblastisches Lymphom
ALCL	Anaplastic large cell Lymphoma (Anaplastisches großzelliges Lymphom)
ALK	Anaplastic-Lymphoma-Kinase (Anaplastische Lymphom Kinase)
BMI	Body Mass Index
β2MG	Beta-2-Mikroglobulin
CHOEP	Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Etoposid/ Prednisolon
CHOP	Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednisolon
CR	Komplette Remission
DHAP	Dexamethason-Hochdosis-Ara-C-Cysplatin
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS-24	Event-Free-Survival-24 (Ereignis-freies-Überleben-24)
EMA	Epitheliales Membran Antigen
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IPI	Internationale Prognostische Index
KM-Befall	Knochenmarkbefall
LDH	Laktatdehydrogenase
n.a.	nicht angegeben
n.e.	nicht erhoben
OS	Overall-Survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive Disease (Progressive Erkrankung)
PFS	Progression-free survival (Progressions-freies Überleben)
PIT	Prognostischer Index für T-Zell-Lymphome
PR	Partielle Remission
PTCL	Peripheres T-Zell-Lymphom
PTCL-NOS	Peripheres T-Zell-Lymphom, not-otherwise specified
SD	Stable Disease (Stabile Erkrankung)
T-NHL	T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
TCR	T-Zell-Rezeptor
Tx	Transplantation
UMM	Universitätsmedizin Mainz

2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Verteilung der histologischen Subgruppen	36
Abbildung 2:	Verteilung von Erkrankungsstadium, B-Symptomatik, Extranodalbefall und Geschlecht bei allen PTCL	38
Abbildung 3:	Verteilung des Lymphknotenbefalls	40
Abbildung 4:	Verteilung der IPI-Risikogruppen	41
Abbildung 5:	Verteilung der PIT-Risikogruppen	42
Abbildung 6:	Gesamtüberleben nach histologischen Subgruppen	43
Abbildung 7:	Gesamtüberleben nach Geschlechtern	45
Abbildung 8:	Gesamtüberleben nach Extranodalbefall	45
Abbildung 9:	Gesamtüberleben nach Stadien	45
Abbildung 10:	Gesamtüberleben nach ECOG	46
Abbildung 11:	Gesamtüberleben nach Hämoglobin beim weiblichen Geschlecht	46
Abbildung 12:	Gesamtüberleben nach Hämoglobin beim männlichen Geschlecht	46
Abbildung 13:	Gesamtüberleben LDH-abhängig	47
Abbildung 14:	Gesamtüberleben nach IPI	47
Abbildung 15:	Gesamtüberleben nach PIT	48
Abbildung 16:	Nachfolgendes-Überleben bei erreichtem/nicht-erreichtem EFS24	49
Abbildung 17:	Nachfolgendes-Überleben PTCL-NOS bei erreichtem/nicht-erreichtem EFS24	49
Abbildung 18:	Nachfolgendes-Überleben ALK-positive ALCL bei erreichtem/nicht-erreichtem EFS24	50
Abbildung 19:	Nachfolgendes-Überleben ALK-negative ALCL bei erreichtem/nicht-erreichtem EFS24	50
Abbildung 20:	Nachfolgendes-Überleben AITL bei erreichtem/nicht-erreichtem EFS24	50
Abbildung 21:	Gesamtüberleben CHO(E)P in der Erstlinientherapie	53
Abbildung 22:	Gesamtüberleben nach Ergebnis in der Erstlinientherapie	54
Abbildung 23:	Überleben aller Patienten nach erreichtem/nicht-erreichtem EFS24	54
Abbildung 24:	Überleben bei CHOP14 nach erreichtem/nicht-erreichtem EFS24	54
Abbildung 25:	Überleben CHOP21 nach erreichtem/nicht-erreichtem EFS24	55
Abbildung 26:	Überleben CHOEP21 nach erreichtem/nicht-erreichtem EFS24	55
Abbildung 27:	Verteilung der Therapien bei Patienten mit PTCL	57

Abbildung 28: Verteilung der Therapien bei Patienten mit AITL	58
Abbildung 29: Verteilung der Therapien bei Patienten mit pTNOS	58
Abbildung 30: Verteilung der Therapien bei Patienten mit ALK-positivem ALCL	59
Abbildung 31: Verteilung der Therapien bei Patienten mit ALK-negativem ALCL	59
Abbildung 32: Gesamtüberleben Stammzelltransplantation	60
Abbildung 33: Gesamtüberleben nach Transplantations-Formen	61
Abbildung 34: Gesamtüberleben Stammzelltransplantation Erst-/Zweit-/Drittlinientherapie	62
Abbildung 35: Gesamtüberleben Stammzelltransplantationen Zweitlinientherapie	63

3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 :	Auszug WHO-Klassifikation der lymphatischen Neoplasien	13
Tabelle 2:	Lugano-Klassifikation (modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation)	18
Tabelle 3:	ECOG Performance Status	19
Tabelle 4:	Karnofsky Index	20
Tabelle 5:	IPI und PIT	21
Tabelle 6:	Publizierte Ergebnisse zu Subgruppen, therapeutischem Ansprechen und Überleben	24
Tabelle 7:	Vor- und Nachteile der autologen und allogenen Stammzelltransplantation	25
Tabelle 8:	Ergebnisse der allogenen Stammzelltherapie beim vorbehandelten T-Zell-Lymphom	26
Tabelle 9:	Transplantations-Empfehlungen der „American Society for Blood and Marrow“	28
Tabelle 10:	In der Datenbank erhobene Patientenfaktoren	32
Tabelle 11:	Deskriptive Faktoren	38
Tabelle 12:	ECOG- und LDH-Verteilung	40
Tabelle 13:	IPI- und PIT-Risikogruppen	41
Tabelle 14:	5-Jahres-Gesamtüberleben und medianes Überleben der histologischen Subgruppen	43
Tabelle 15:	Prognostische Parameter 5-Jahres-Gesamtüberleben	44
Tabelle 16:	5-Jahres-Gesamtüberleben und medianes Überleben abhängig vom prätherapeutischen Risiko nach IPI	47
Tabelle 17:	5-Jahres-Gesamtüberleben und medianes Überleben abhängig vom prätherapeutischen Risiko nach PIT	48
Tabelle 18:	Ereignis-freies Überleben-24 mit 5-Jahres-Gesamtüberleben	51
Tabelle 19:	Vergleich 5-Jahres-Gesamtüberleben und Komplette-Remissions-Rate CHO(E)P	53
Tabelle 20:	Ereignis-freies-Überleben-24 in der Erstlinientherapie	55
Tabelle 21:	Stammzelltransplantationen in den verschiedenen histologischen Subgruppen	56
Tabelle 22:	Anteil an den jeweiligen histologischen Subgruppen, die jeweils pro Therapielinie stammzelltransplantiert wurden	57
Tabelle 23:	5-Jahres-Gesamtüberleben von transplantierten Patienten	60
Tabelle 24:	5-Jahres-Gesamtüberleben der Stammzelltransplantationen	61
Tabelle 25:	5-Jahres-Gesamtüberleben bei Stammzelltransplantation in der Zweitlinientherapie	63

Tabelle 26:	5-Jahres-Gesamtüberleben bei Stammzelltransplantation in der Drittlinientherapie	63
Tabelle 27:	Histologische Subgruppen-Verteilung in den Vergleichsarbeiten	64
Tabelle 28:	Deskriptive Faktoren in den Vergleichsarbeiten	65
Tabelle 29:	Deskriptive Faktoren PTCL-NOS	66
Tabelle 30 :	Deskriptive Faktoren Angioimmunoblastisches Lymphom	66
Tabelle 31:	Deskriptive Faktoren ALK-positives anaplastisches großzelliges Lymphom	66
Tabelle 32:	Deskriptive Faktoren ALK-negatives anaplastisches großzelliges Lymphom	67
Tabelle 33:	5-Jahres-Gesamtüberleben in den Vergleichsarbeiten	68
Tabelle 34:	3-Jahres-Gesamtüberleben in den Vergleichsarbeiten	68
Tabelle 35:	EFS-24 der histologischen Subgruppen in den Vergleichsarbeiten	69
Tabelle 36:	3-Jahres-Gesamtüberleben der histologischen Subgruppen nach erreichtem und nicht-erreichtem EFS-24 in den Vergleichsarbeiten	69
Tabelle 37:	EFS-24 verschiedener Subgruppen in den Vergleichsarbeiten	70

4. Einleitung

Die Gruppe der T-Zell-Lymphome ist eine seltene und sehr heterogene Untergruppe der malignen Lymphome (auch üblich Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)), die einen Anteil von ca. 10-15% aller Non-Hodgkin-Lymphome darstellen. Allgemein werden mehr als 20 Krankheitsentitäten unter der Gruppe der T-Zell-Lymphome zusammengefasst [1]. Dabei zeigen sie ein insgesamt aggressiveres klinisches Erscheinungsbild als B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome mit einer schlechteren Prognose.

Die bisherige Daten- und Studienlage für die Gruppe der T-Zell-Lymphome ist ungenügend. Dies beruht einerseits auf der geringen Fallzahl und andererseits auf der zusätzlich großen Heterogenität innerhalb der T-Zell-Lymphome. Bis vor 10-15 Jahren wurden Studienergebnisse, insbesondere aus Studien mit B-Zell-Lymphomen, oft direkt und ohne Unterscheidung auf die Therapie der T-Zell-Lymphome übertragen. Dadurch wurden Therapien etabliert, deren Nutzen für Patienten mit T-Zell-Lymphomen nicht wissenschaftlich belegt waren. In den letzten Jahrzehnten erfolgte jedoch eine zunehmend spezifische Betrachtung innerhalb internationaler Studien und Projekte. Eines dieser Projekte ist das „International T-Cell Lymphoma Project“, das Patientendaten aus 22 Institutionen in Nordamerika, Europa und Ostasien gesammelt hat und es sich zur Aufgabe gemacht hat das T-Zell-Lymphom und seine Untergruppen besser zu verstehen und Therapiestrategien zu entwickeln und zu optimieren [2]. Das Sammeln und Auswerten neuer Daten und der Vergleich mit bisherigen Daten ist ein stetiger Prozess, wofür weitere klinische Daten benötigt werden. In diesem Sinn ist es das Ziel der hier vorgelegten Arbeit die Resultate der Therapien im Patientenkollektiv der III. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Mainz zu analysieren. Hierzu wurden die Daten von mehr als 150 Patienten mit der Diagnose eines T-NHLs, deren Diagnose und Therapie in den Jahren 2003 bis 2015 an der Universitätsmedizin Mainz erfolgte, gesammelt. Damit konnten Informationen zu Krankheitsausprägung, Therapien und Überlebenszeiten der Patienten analysiert werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden im Folgenden genauer erläutert und mit den Ergebnissen größerer Studien verglichen.

5. Literaturdiskussion

5.1 Klassifikation und histologische Einteilung der T-Zell-Lymphome

T-Zell-Lymphome zählen zur Gruppe der malignen Lymphome. Hierbei handelt es sich um maligne Neubildungen, die von den Zellen des lymphatischen Systems ausgehen.

Über viele Jahre war die Einteilung nach Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen in der Klassifikation der Lymphome sehr wichtig. Historisch wurden diejenigen Lymphome als Non-Hodgkin-Lymphome klassifiziert, die nicht zur Gruppe der Hodgkin-Lymphome gezählt wurden. Auch wenn diese Unterteilung heutzutage an Bedeutung verloren hat, findet sie immer noch Verwendung.

Mit fortschreitender Unterscheidung auf der Basis von klinischem Verlauf und morphologischen und biologischen Charakteristika wurden zunehmend heterogene Gruppen von B- und T-Zell Lymphomen beschrieben. Im deutschsprachigen Raum fand zuerst die Kiel-Klassifikation Anwendung, während im angloamerikanischen Raum die „Working Formulation“ dominierte. 1993 erfolgte durch die Internationale Lymphom Studiengruppe in Berlin mit Entwicklung der „Revised-European-American-Lymphoma- (R.E.A.L.-) Klassifikation“, eine internationale Klassifikation mit einer einheitlichen Unterscheidung verschiedener Lymphomentitäten [3]. In den letzten Jahrzehnten erfolgte eine kontinuierliche Weiterentwicklung dieser Klassifikationen. Während zu Beginn die Einteilung vor allem nach morphologischen Kriterien erfolgte, wurde diese mit der Zeit um immunphänotypische, zytogenetische und molekulare Merkmale ergänzt. Die heute allgemein verwendete Klassifikation ist die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation für hämatopoetische und lymphatische Neubildungen, die 2016 ihre letzte Revision erhielt.

Im Jahre 2016 stellten laut der American Cancer Society maligne Lymphome (ohne Hodgkin-Lymphome) 4,3% aller Krebserkrankungen in den USA dar und standen damit an 7. Stelle aller Krebserkrankungen. 3,4% aller auf maligne Neoplasien zurückzuführenden Todesursachen waren lymphombedingt.

T-Zell-Lymphome stellen ca. 10-15% der Non-Hodgkin-Lymphome/malignen Lymphome (ohne Hodgkin-Lymphome) dar und gehören damit zu den selteneren Krebserkrankungen, die meist ein aggressiveres klinisches Erscheinungsbild verknüpft mit einer schlechteren Prognose zeigen als andere Lymphome [2].

In der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation für Tumore der hämatopoetischen und lymphatischen Gewebe von 2017 werden unter den T-Zell-Lymphomen über 20 verschiedene Entitäten zusammengefasst (Tabelle 1).

Tabelle 1 : Auszug WHO-Klassifikation der lymphatischen Neoplasien

T-Zell- und NK-Neoplasien
Prolymphozytenleukämie vom T-Zell-Typ
Großgranuläre T-lymphatische Leukämie
Chronische Lymphoproliferation der NK-Zellen
Aggressive NK-Zell-Leukämie
Systemische EBV-positive T-Zell-Lymphoproliferation des Kindesalters
Hydroa-vacciniformartiges Lymphom
Adulte(s) T-Zell-Leukämie/-Lymphom
Extranodales NK-/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ
Enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom
Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom
Subkutanes panniculitisartiges T-Zell-Lymphom
Mycosis fungoides
Sézary-Syndrom
Primär kutane CD30-positive T-Zell-Lymphoproliferation
Lymphomatoide Papulose
Primäres kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom
Primäres kutanes $\gamma\delta$ -T-Zell-Lymphom
Primär kutanes CD8-positives aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell-Lymphom
Primär kutanes CD4-positives klein bis mittelgroßzelliges T-Zell-Lymphom
Peripheres T-Zell-Lymphom, NOS
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-positiv
Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-negativ

Ein Hauptmerkmal zur Einteilung der T-Zell-Lymphome ist die Abstammung von T-Vorläuferzellen und reifen T-Zellen. Die reifzelligen T-Zell-Lymphome werden auch als periphere T-Zell-Lymphome (PTCL) bezeichnet und entstehen aus post-thymischen Zellen, die im lymphatischen Gewebe schon einen Prozess der Reifung durchlaufen haben.

PTCLs werden noch einmal nach ihrem Hauptmanifestationsort in primär nodale, primär extranodale, primär kutane und primär leukämisch verlaufende T-Zell-Lymphome unterschieden. Die primär kutanen T-Zell-Lymphome umfassen hauptsächlich das Sezary-Syndrom und die Mycosis fungoides. Zu den primär extranodalen T-Zell-Lymphome werden das Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphom und das Hepatosplenische T-Zell-Lymphom gezählt. Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt aufgrund der Inzidenz auf den primär nodalen T-Zell-Lymphomen. Zu deren wichtigsten Subgruppen, die in dieser Arbeit auch hauptsächlich analysiert wurden, gehören das Angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom (AITL/AILD), das anaplastische großzellige Lymphom (ALCL) und das periphere T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (PTCL-NOS/pTNOS). Hinzu kommt das NK-T-Zell-Lymphom, welches in Deutschland jedoch gegenüber dem asiatischen Raum eine vergleichsweise geringere Inzidenz aufweist [2].

5.1.1 PTCL-NOS

Mit 25-30% ist das periphere T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (PTCL-NOS) die häufigste Subgruppe der peripheren T-Zell-Lymphome in der westlichen Welt und macht ca. 4% der Non-Hodgkin-Lymphome aus [2]. 2006 lag die Inzidenz der PTCL-NOS in den USA bei circa 0,4 pro 100.000 Einwohnern [4]. Zu den PTCL-NOS werden alle peripheren T-Zell-Lymphome gezählt, die nach ihren Merkmalen in der WHO-Klassifikation keiner anderen Entität zugeordnet werden können. Dadurch entsteht eine sehr heterogene Gruppe mit unterschiedlichen Merkmalsausprägungen. Es ist nicht auszuschließen, dass aus dieser Gruppe in den nächsten Jahren noch weitere PTCL-Subgruppen identifiziert werden können. Das mediane Erstdiagnosealter liegt bei 60 Jahren, mehr als 60% der Patienten befinden sich bei Diagnosestellung in einem fortgeschrittenen Stadium (III/IV) und Männer sind häufiger betroffen als Frauen [5]. Das aggressive klinische Erscheinungsbild ist geprägt von einer generalisierten Lymphadenopathie, B-Symptomatik, Hepato- und Splenomegalie, Anämie, über die Norm erhöhte Laktatdehydrogenase-Werte und gleichzeitigen extranodalen Manifestationen. Hierbei sind Haut und Gastrointestinaltrakt am häufigsten betroffen [6]. Die Prognose des PTCL-NOS ist im Vergleich zu anderen Non-Hodgkin Lymphomen mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 32% ungünstiger und Rezidive sind häufig [2].

Die Diagnose des PTCL-NOS wird als Ausschlussdiagnose gestellt, wenn die vorhandenen Merkmale die Zuordnung zu einer anderen Subgruppe ausschließen. Das morphologische Spektrum der PTCL-NOS ist sehr weit und reicht von polymorphen bis hin zu monomorphen Zellen, die in ihrer Größe sehr variieren und parakortikal oder diffus die Lymphknoten infiltrieren, deren normale Architektur dadurch verändert wird [7]. Es kann eine Vermehrung von „High-endothelial“ Venolen vorliegen und die Abgrenzung zum Angioimmunoblastischen Lymphom kann sich als schwierig darstellen. Auch der Immunphänotyp kann sehr variabel sein. Die T-Zell-Marker CD2, CD3, CD5 und CD7 sind oftmals positiv, es kann jedoch zu einem Verlust von CD5 und CD7 kommen. In den meisten Fällen findet sich CD4+CD8-, während CD4-CD8+ und doppelte Negativität/Positivität seltener sind.

5.1.2 AITL

Das Angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom (AITL) wurde erstmals 1974 von H. Rappaport beschrieben [8]. Mit ungefähr 18,5% aller T-Zell-Lymphome ist es weltweit die zweithäufigste Subgruppe. Jedoch lassen sich bei der Häufigkeitsverteilung regionale Unterschiede verzeichnen. Während das AITL in Europa 28,7% der PTCLs ausmacht, sind es in den USA nur 16,0% und in Asien 17,9% [2]. Patienten mit AITL zeigen ungeachtet der Therapie eine schlechte

Prognose mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 32% [2].

Das AITL ist ein Krankheitsbild des älteren Menschen mit einem medianen Erstdiagnosealter > 60 Jahren. Patienten präsentieren sich oftmals in fortgeschrittenem Stadium mit den akuten Zeichen einer systemischen Erkrankung. Dies beinhaltet bei vielen Patienten eine generalisierte Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, B-Symptomatik und pruriginöse Hautveränderungen. Hinzu kommen Autoimmunphänomene wie eine hämolytische Anämie, zirkulierende Autoantikörper, Kälteagglutinine, Polyarthritits und ein positiver Rheumafaktor. 30-50% der Patienten zeigen eine polyklonale Hypergammaglobulinämie. Hinzukommt bei 30-60% der Patienten ein Knochenmarksbefall [9].

Die Klärung der kausalen Ätiologie des AITLs ist weiterhin Teil aktueller Forschungsprojekte und bisher noch nicht abschließend geklärt. Die neoplastischen Zellen des AITLs stammen von spezialisierten, folliculären T-Helferzellen (CD4-positiv) ab, die eine wichtige Rolle bei der B-Zell-Aktivierung spielen. In diesen Zellen finden sich häufiger als bei anderen PTCLs Mutationen, welche die epigenetische Regulation betreffen wie beispielsweise das IDH2-Gen, welches die mitochondriale Isocitratdehydrogenase kodiert [10].

Betrachtet man betroffene Lymphknoten histopathologisch findet sich eine teilweise bis komplett ausgelöschte Lymphknotenarchitektur mit nur noch wenigen verbliebenen gutartigen Lymphfollikeln und einem parakortikalen Infiltrat. Diese infiltrierenden Zellen sind eine polymorphe Mischung aus sowohl reaktiven als auch atypischen Lymphozyten, Immunoblasten, Plasmazellen und Entzündungszellen. In der Vergangenheit wurden die von einem Angioimmunoblastischen Lymphom ausgelösten Veränderungen der Lymphknotenarchitektur und Infiltration als reaktiver Prozess beurteilt und erst später als maligne Neoplasie erkannt. Neben den Tumorzell-Infiltraten kommt es zu einer Neovaskularisation mit einer vermehrten Proliferation von „High-Endothelial Venolen“ und es finden sich Netzwerke von folliculären dendritischen Zellen [11]. Die malignen AITL-Zellen zeigen sich oft positiv für CD2, CD3, CD4, CD10, CD30, CXCL-13, PD1 und BCL-6.

5.1.3 ALCL

Bei dem anaplastischen großzelligen T-Zell Lymphom (Anaplastic Large Cell Lymphoma- ALCL) handelt es sich um eine weitere Subgruppe der peripheren T-Zell-Lymphome, die sich in der Regel CD-30 positiv präsentieren und 12% der peripheren T-Zell-Lymphome ausmachen. Abhängig vom Patientenkollektiv stellen sie die zweit- bzw. dritthäufigste Gruppe der peripheren T-Zell-Lymphome dar [12, 13]. Die Inzidenz liegt in den USA bei ungefähr 0,25 Fällen pro 100.000 Einwohnern [13].

Nach der WHO-Klassifikation werden ALCLs noch einmal unterteilt je nach Expression der Anaplastic-Lymphoma-Kinase (ALK) in ALK-positive ALCLs und ALK-negative ALCLs. Die Expression dieser Tyrosinkinase wird durch die chromosomale Translokation t(2;5) (p23;q35) aktiviert. Durch diese Translokation kommt es zu einer Verbindung zwischen dem ALK-Kinase-Gen auf Chromosom 2 und dem Nucleophosmin-Gen auf Chromosom 5. Das dabei entstehende ALK-Nucleophosmin-Fusionsprotein führt zur Aktivierung der ALK-Tyrosinkinase. Die Unterteilung der ALCLs nach Expression der anaplastischen Tyrosinkinase macht sich vor allem in der Prognose bemerkbar, die für ALK-positive ALCLs in der Regel deutlich günstiger ist [2].

Neben einer systemischen Form der ALK-negativen ALCLs ist noch eine primär kutane Form der ALCL, die sich auch ALK-negativ präsentiert, und das Brustimplantat-assoziierte ALCL, von dem bisher weltweit nur wenige 100 Fälle bekannt sind, abzugrenzen [14]. Der Pathomechanismus dieses peripheren T-Zell-Lymphoms, das bei Frauen in der Nähe des Brustimplantats auftritt, ist bisher noch nicht geklärt. Bei dieser Form des ALCL steht insbesondere eine operative Versorgung als Möglichkeit der Therapie zur Verfügung [15].

In jüngerer Zeit wird bei der Gruppe der ALK-negativen ALCL noch einmal nach DUSP22 (Dual Specificity Phosphatase 22) unterschieden [16]. Patienten, die positiv für eine Mutation in diesem Gen sind, scheinen eine bessere Prognose zu haben, welche der Prognose der ALK-positiven ALCLs gleichkommt [17].

Erstmals beschrieben wurden ALK-positive ALCLs von Stein et al im Jahre 1982 [17]. ALK-positive ALCLs beschreiben 6,6% der peripheren T-Zell-Lymphome und finden sich häufiger bei Patienten in Nordamerika und Europa als in Asien. Im Vergleich zu anderen Subgruppen des peripheren T-Zell-Lymphoms ist das mediane Erkrankungsalter mit 34 Jahren jünger und das 5-Jahres-Gesamtüberleben liegt mit 70% höher als bei den anderen Subgruppen. Männer sind auch hier häufiger betroffen als Frauen [2].

Mehr als die Hälfte der Patienten stellt sich in fortgeschrittenem Stadium mit einer ausgeprägten B-Symptomatik, Lymphadenopathie und extranodalen Manifestationen, insbesondere der Weichteile und des Knochens, vor.

Histopathologisch zeigt das befallene Gewebe, zumeist Lymphknoten, ein breites morphologisches Spektrum. Hierbei lassen sich, davon abhängig welcher Zelltyp überwiegt, fünf verschiedene Befallsmuster unterscheiden: „Common Pattern“ (60%), „Lymphohistiocytic Pattern“ (10%), „Small cell Pattern“ (5-10%), „Hodgkin-like Pattern“ (5%) und das „Composite Pattern“ (15%), das Merkmale mehrerer verschiedener Muster zeigt [19]. Bei allen zytomorphologischen Varianten finden sich Hallmark-Zellen, die sich durch ihren exzentrischen, hufeisenförmigen Nucleus, eine prominente eosinophile Golgi-Region und reichlich, meist basophiles Zytoplasma auszeichnen. Beim „Common Pattern“ finden sich große

Zellen mit vielen Hallmark-Zellen, während beim „Lymphohistiocytic Pattern“ viele reaktive Histiocyten vorkommen und sich beim „Small cell pattern“ vermehrt kleine Zellen mit unregelmäßigen Kernen finden. Das „Hodgkin-like Pattern“ zeigt Ähnlichkeit zu den nodulär sklerosierenden Hodgkin-Lymphomen [19].

Die Zellen des ALK-positiven ALCLs zeigen eine starke Expression von CD30 während andere T-Zell-Marker wie CD3, CD5 und CD7 negativ ausfallen können. In vielen Fällen findet sich auch eine Expression von EMA (Epitheliales Membran Antigen).

Die systemischen ALK-negativen ALCLs machen ca. 6% der PTCLS aus [2]. Im Vergleich zu den ALK-positiven ALCLs sind die von ALK-negativen ALCLs betroffenen Patienten jedoch mit einem medianen Erkrankungsalter von 58 Jahren älter und zeigen weniger extranodale Manifestationen, die sich dann aber vor allem in der Haut, der Lunge und dem Gastrointestinal-Trakt finden. Ihre Prognose ist mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von weniger als 50% ungünstiger [2]. Histopathologisch finden sich große Ähnlichkeiten zwischen den beiden Gruppen, die sich vornehmlich nur in der Expression der Anaplastic Lymphoma Kinase unterscheiden. Auch beim ALK-negativen ALCL findet sich eine große Anzahl an Hallmark-Zellen und eine starke Expression von CD30. Jedoch bleibt die Expression weiterer T-Zell-Marker häufiger erhalten, während die Expression von EMA seltener ist.

5.1.4 NK-T-Zell-Lymphome

NK-T-Zell-Lymphome gehören zu den extranodalen T-Zell-Lymphomen. Am häufigsten manifestieren sie sich im Nasen-Rachen-Raum (nasaler Typ) und selten in anderen Organen wie dem Gastrointestinal-Trakt oder der Haut (extranasaler Typ). NK-T-Zell-Lymphome finden sich geographisch gehäuft in Asien und Südamerika. Dort machen sie bis zu 10-15% der Non-Hodgkin-Lymphome aus. Auch in Europa und Nordamerika sind NK-T-Zell-Lymphome zu finden, jedoch ist die Inzidenz deutlich geringer als in Asien oder Südamerika [2, 20-22].

Die Zellen des NK-T-Zell-Lymphoms können sowohl Eigenschaften der NK-Zellen (CD2+, sCD3-, cCD3ε+, CD56+, CD16+/-, und Keimbahn-Rezeptoren (TCR)) präsentieren als auch (wenn auch seltener) Eigenschaften der T-Zellen (sCD3+, CD56-, GranB+ mit TCRα/β, oder weniger häufig TCRγ/δ-Expression). Die meisten Tumorzellen zeigen sich positiv für das Epstein-Barr-Virus. Der Blutplasma-Gehalt der EBV-DNA kann als prognostischer Tumormarker Verwendung finden [21]. Typische Symptome bei Patienten mit nasalem Befall sind Epistaxis, eine Obstruktion der oberen Atemwege oder nekrotisierende, nasale Läsionen. Bei extranasalem Befall kann die Beschwerdesymptomatik je nach Lokalisation des Befalls variieren.

5.2 Stadienbestimmung und Diagnostik

5.2.1 Lugano-Klassifikation (modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation)

Die klinische Stadienbestimmung der peripheren T-Zell-Lymphome erfolgt nach der Lugano-Klassifikation. Diese Klassifikation ist eine Modifizierung der Ann-Arbor-Klassifikation, die 1971 primär entwickelt wurde um bei Hodgkin-Lymphomen das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einheitlich festzulegen. Nach dieser Klassifikation gehen in die Stadienbestimmung die Anzahl der befallenen Lymphknotenregionen oder extranodalen Herde, der Befall auf einer oder beiden Seiten des Zwerchfells und das Vorhandensein einer B-Symptomatik (unerklärliches Fieber, unerklärlicher Nachtschweiß oder Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts in den letzten 6 Monaten) ein. Insgesamt umfasst die Klassifikation vier Stadien plus mehrere Zusätze (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Lugano-Klassifikation (modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation)

Stadium I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen extranodalen Herdes (I/E)
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde mit Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/E)
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen mit Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/E)
Stadium IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten Der Befall von Leber und Knochenmark wird generell als Stadium IV gewertet
Zusatz B	Vorliegen eines der folgenden Allgemeinsymptome: nicht anderweitig erklärbares Fieber über 38°C nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten
Zusatz A	Kein Vorliegen der oben genannten Allgemeinsymptome
Zusatz E	Befall außerhalb des lymphatischen Gewebes (Lymphknoten, Milz, Thymus und Waldeyerscher Rachenring)

Die Ausgangsdiagnostik der PTCLs umfasst die Anamnese (Symptome, insbesondere B-Symptomatik), körperliche Untersuchung (Vergrößerung der Lymphknoten, Milz, Leber), Labordiagnostik (Blutbild, Laktatdehydrogenase, Leber- und Nierenfunktion, Elektrolyte) und eine Infektionsserologie (HIV, Hepatitis B und C, EBV).

Wichtigster Pfeiler der Diagnosestellung ist die Biopsie eines vergrößerten Lymphknotens oder anderen Materials, das einen Befall zeigt. Hierbei sollte, wenn

möglich die komplette Entnahme eines Lymphknotens erfolgen, da insbesondere Feinnadel-, aber durchaus auch Stanzbiopsien, oft nur unzureichende Ergebnisse liefern. Das entnommene Biopsat wird histopathologisch auf morphologische, immunhistologische und genotypische Auffälligkeiten untersucht. Wichtige Aspekte beim T-Zell-Lymphom sind hierbei die Expression von CD4/CD8, CD3, CD5, CD7, CD30 und EMA.

Außerdem gehören im Allgemeinen zur Vervollständigung der Stadienbestimmung eine Computertomographie von Hals, Thorax, Abdomen und Becken und eine Knochenmarkpunktion um das Ausmaß des Befalls festzustellen. International wird in der Regel im Rahmen des Stagings in Einklang mit den Empfehlungen der Lugano-Kriterien eine PET-Diagnostik durchgeführt, die eine bessere Stadienbeurteilung ermöglicht. Bei Verdacht auf eine ZNS-Beteiligung sollten eine Liquorpunktion und gegebenenfalls eine bildgebende Diagnostik des Schädels durchgeführt werden.

5.2.2 ECOG und Karnofsky-Index

Bei jedem Patienten sollte als Hilfestellung zur Ermittlung der passenden Behandlung der physische Zustand des Patienten evaluiert werden. Die zwei dafür am häufigsten genutzten Scores sind der Karnofsky-Index und der Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Bei beiden Systemen wird die Fähigkeit des Patienten Tätigkeiten des alltäglichen Lebens auszuführen und in welchem Maße dafür Hilfestellungen benötigt werden, evaluiert. Der Karnofsky-Index, 1948 in seiner ersten Form von David A. Karnofsky erstellt, reicht von 0 (Tod) bis zu 100 (normale Aktivität). Der ECOG wurde als vereinfachte Form 1960 von der Eastern Cooperative Oncology Group veröffentlicht und reicht von 0 (normale uneingeschränkte Aktivität) bis 5 (Tod). Die genaue Beschreibung beider Scores findet sich in Tabelle 3 und 4.

Tabelle 3: ECOG Performance Status

ECOG Performance Status	
Grad	Aktivitätsstatus
0	Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung.
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tod

Tabelle 4: Karnofsky Index

Karnofsky Index	
100	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome
80	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome
70	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
60	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, benötigt gelegentlich fremde Hilfe
50	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenpflegerische und ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig
40	Bettlägerig, spezielle Pflege erforderlich
30	Schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
20	Schwer krank, Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10	Moribund, Krankheit schreitet schnell fort
0	Tod

5.2.3 IPI und PIT

Um eine individuelle Prognose für Patienten und ihr Langzeitüberleben zu erstellen, wurden in den letzten Jahren verschiedene Prognosescores etabliert. Über einen langen Zeitraum wurde der Internationale Prognostische Index (IPI), der sich vor allem in der Beurteilung der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome etabliert hat, auch bei peripheren T-Zell-Lymphomen angewandt. Hierbei wird für jedes der folgenden Merkmale ein Punkt vergeben: Alter >60 Jahre, Stadium III/IV nach Lugano, erhöhte LDH-Konzentration, >1 extranodaler Herd, ECOG-Performance Status ≥ 2 . Der aus diesen Merkmalen berechnete Punktwert (Maximum 5) ordnet den Patienten in eine Risikogruppe ein und lässt Rückschlüsse auf das zu erwartende 5-Jahres-Überleben ziehen. Je höher der errechnete Punktwert liegt, desto kürzer ist das zu erwartende 5-Jahres-Überleben.

2004 wurde von einer italienischen Gruppe (Intergruppo Italiano Linfomi) der Prognostische Index für PTCLs (PIT) entwickelt um den bisherigen Mangel an einem T-Zell-Lymphom-spezifischen Index auszugleichen. Dieser Score berücksichtigt Alter (>60Jahre), LDH (erhöht), ECOG-Performance-Status (≥ 2), sowie Knochenmarksbeteiligung (vorhanden). Auch hier wird pro Merkmal ein Punkt vergeben. Dieser Index konnte sich jedoch in Studien im Vergleich zum IPI nicht als höherwertig darstellen [5].

Eine Zusammenfassung der Merkmale des IPI und PIT sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: IPI und PIT

	IPI	PIT
Alter (>60 Jahre)	x	x
LDH (erhöht)	x	x
ECOG (>1)	x	x
E-Befall (>1 Extranodalherd)	x	
Lugano-Stadium (III und IV)	x	
Knochenmarksbefall		x

5.3 Therapieprinzipien und bisherige Studienlage

Die Therapie der peripheren T-Zell-Lymphome stellt auch heute noch eine Herausforderung dar. Das Therapiespektrum der PTCLS reicht von Chemotherapie über Stammzelltransplantation bis hin zur Strahlentherapie und seit wenigen Jahren auch dem Einsatz von Antikörpertherapien und Histon-Deacetylase-Inhibitoren.

Bis Anfang des 21. Jahrhunderts wurden die T-Zell-Lymphome in internationalen Studien als eigenständige Subgruppe der malignen Lymphome weitestgehend vernachlässigt. Zwar wurden sie in größeren Studien miteingefasst, jedoch erfolgte die Ergebnisauswertung meist in einer Gruppe mit den B-Zell-Lymphomen. Subgruppen der T-Zell-Lymphome waren bekannt, wurden aber trotz ihrer histologischen und klinischen Unterschiede in den Therapien bis auf wenige Ausnahmen nicht unterschieden. Dadurch orientierte sich auch die Therapie der T-Zell-Lymphome an Prinzipien, die sich bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen als günstig erwiesen hatten.

Erst 2003 wurde mit Beginn des Internationalen T-Zell-Lymphom-Projekts die Basis für eine größer angelegte T-Zell-Lymphom-spezifische Forschung geschaffen [2]. In diesem Projekt wurden die Daten von insgesamt 1314 Fällen aus 22 Behandlungszentren weltweit erfasst. Es handelte sich hierbei um Patienten bei denen in den Jahren 1990 bis 2002 ein bis zu diesem Zeitpunkt unbehandeltes peripheres T-Zell-Lymphom diagnostiziert wurde. Dies war die bis dato größte erfasste Patientenkohorte in Bezug auf das periphere T-Zell-Lymphom. Auch heute bildet der auf diesen Daten basierende Artikel „International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes“, der 2008 von Vose et al. veröffentlicht wurde, plus einige später veröffentlichte Auswertungen [5, 20] eine wichtige Grundlage in der sich mit peripheren T-Zell-Lymphomen befassenden Literatur. Keine andere Studie konnte bis zum heutigen

Zeitpunkt in so großem Umfang mit den gleichen diagnostischen Standards mehr Daten sammeln als das Internationale T-Zell-Lymphom-Projekt. Weitere wichtige Studien der letzten Jahre umfassen die Arbeit der Deutschen High-Grade-Non-Hodgkin-Lymphoma-Group, die in der 2010 von Schmitz et al. veröffentlichten Studie die Daten von 343 Patienten aus den Jahren 1997 bis 2007 auswertet [23], und eine Studie veröffentlicht 2017 von Maurer et al. mit 775 Patienten aus einer nordamerikanischen und einer schwedischen Kohorte aus den Jahren 2000 bis 2012 [24]. Auch die in der folgenden Literatur- und Ergebnisdiskussion zitierten Daten stammen zu großen Teilen aus dieser Arbeit.

Gründe für die nur langsam anlaufende T-Zell-Lymphom-bezogene Forschung und die dadurch immer noch nicht ausreichende Datenlage sind u.a. die vergleichsweise niedrige Inzidenz und Prävalenz des peripheren T-Zell-Lymphoms. Die Inzidenz der peripheren T-Zell-Lymphome liegt in Europa und Nordamerika bei < 1 pro 100.000 Einwohnern [1]. Um genügend Fälle für eine Studie zu sammeln, müssen Studien entweder über einen langen Zeitraum angelegt werden oder sind nur retrospektiv, wie beispielsweise das Internationale T-Zell-Lymphom-Projekt, möglich. Zahlreiche prospektive Studien zu T-Zell-Lymphomen leiden an einer langsamen und ungenügenden Rekrutierung, viele mussten abgebrochen werden. Hinzukommen die unterschiedlichen komplexen Subgruppen, die sich nicht nur in histologischen Merkmalen, sondern insbesondere in ihrem klinischen Erscheinungsbild und der Prognose unterscheiden. Diese Unterschiede müssen in der Planung einer optimalen Therapie berücksichtigt werden. Die geringen Fallzahlen stellen hierbei ein großes Problem dar und machen es schwierig ausreichend Daten für die einzelnen Subgruppen der T-Zell-Lymphome zu sammeln.

Hinzukommt als weitere Herausforderung für den Erfolg klinischer Studien die Diagnostik der T-Zell-Lymphome. Bei der Diagnosestellung muss eine Kombination aus Histologie, Immunphänotyp, molekularen Markern und dem klinischen Erscheinungsbild beachtet werden. Für multizentrische Studien bzw. um Ergebnisse verschiedener Studien zu vergleichen, ist eine referenzpathologische Beurteilung der Studienpatienten sinnvoll. Dass es in der klinischen Routine zu erheblichen Unterschieden bei der Diagnosestellung kommen kann, zeigt die Auswertung des Internationalen T-Zell-Lymphom-Projekts, bei der es nur bei 74-81% der Fälle zu einer Konsensus-Diagnose (3 von 4 Pathologen stimmen mit der Diagnose überein) kam [2].

Auf Grund all dieser Faktoren fehlt es auch heute noch an genügend Daten um die bisher verwendeten Therapien anzupassen bzw. zu optimieren und die im Vergleich zu anderen malignen Lymphomen ungünstigere Prognose des peripheren T-Zell-Lymphoms zufriedenstellend zu verbessern. So besteht in diesem Bereich der Forschung noch immer ein großer Bedarf. Dies wird verstärkt

durch die Entwicklung neuer Substanzen, die spezielle Antigene oder Enzyme angreifen, deren Wirksamkeit in Studien belegt werden muss.

Im Folgenden werden die bisher verwendeten Therapieprinzipien dargelegt.

5.3.1 Chemotherapie

Das standardmäßig von vielen Institutionen angewandte Chemotherapie-Konzept in der Primärtherapie des peripheren T-Zell-Lymphoms sind Anthrazyklin-basierte Schemata, in den meisten Fällen das CHO(E)P-Schema. Hierbei handelt es sich um eine Kombination aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, (Etoposid) und Prednisolon, die alle 14 bis 21 Tage in 6 bis 8 Zyklen verabreicht wird. Der Einsatz des CHOEP-Schemas wird auf Grund seiner höheren Toxizität immer individuell entschieden und findet seine Anwendung meist nur bei Patienten, die jünger als 60 Jahre sind und sich in einem guten Allgemeinzustand befinden. Bei diesem Patientenkollektiv zeigte sich in einigen Studien ein günstiger Effekt auf das Ereignis-freie-Überleben, jedoch nicht auf das Gesamtüberleben [23, 25].

Obwohl nicht in allen Subgruppen durch Studien eindeutig belegt, stellen Anthrazyklin-enthaltende Therapieregime aufgrund fehlender etablierter Alternativen weiter den Standard in der Erstlinientherapie aller peripheren T-Zell-Lymphome dar. Nur bei ALK-positiven ALCLs konnten im Vergleich zu anderen Therapieregimen bessere Gesamtüberlebensraten nachgewiesen werden [2, 24]. In der Zweitlinientherapie bei refraktären oder rezidivierenden PTCLs werden in der Regel Platin- oder Gemcitabin-enthaltene Therapieregime angewendet, beispielsweise das DHAP-Regime (Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin). Bei geeigneten Patienten dienen diese zur Remissionsinduktion und Vorbereitung auf eine Konsolidierung mittels Hochdosistherapie und anschließender autologer oder allogener Stammzelltransplantation. Welche Substanzen in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden, sollte nach Therapieziel und individuellen Komorbiditäten entschieden werden.

5.3.2 Stammzelltransplantation

Der genaue Stellenwert der Stammzelltransplantation in der Therapie des peripheren T-Zell-Lymphoms ist seit vielen Jahren Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Diskutiert werden insbesondere die Indikation und der beste Zeitpunkt der autologen und allogenen Stammzelltransplantation in den Therapiekonzepten, immer jeweils angepasst an die unterschiedlichen histologischen Subgruppen des PTCLs. Jedoch ist auch hier die Anzahl an klinischen Studien bisher limitiert.

Eine der wichtigsten Fragestellungen in dieser Diskussion ist wie sich die autologe Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie des peripheren T-Zell-Lymphoms eignet und ob dadurch das Überleben verbessert werden kann. Hierzu

wurde in mehreren sowohl prospektiven als auch retrospektiven Studien Daten gesammelt. Zu den prospektiven Arbeiten gehören die Studien von Reimer et al. und d'Amore et al. [26, 27].

In der Studie von Reimer et al. erhielten Patienten mit einem peripheren T-Zell-Lymphom nach 4-6 Zyklen CHOP und dem Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission eine autologe Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie. 83 Patienten wurden eingeschlossen, davon erhielten 66% eine autologe Stammzelltransplantation. Der Hauptgrund, dass keine Stammzelltransplantation erfolgen konnte, war der Progress der Erkrankung. ALK-positive ALCLs wurden ausgeschlossen. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben der transplantierten Patienten lag bei 48% und das 3-Jahres-Progress-freie-Überleben bei 36%. Eine genauere Aufteilung nach Subgruppen bei dem Gesamtüberleben erfolgte hier nicht [26].

Vergleichbar ist der Aufbau der Studie von d'Amore et al. der Nordic Lymphoma Group. Auch hier wird das Überleben von Patienten mit peripherem T-Zell-Lymphom, die in der Erstlinientherapie eine autologe Stammzelltransplantation erhielten, untersucht. In diese Arbeit wurden 166 Patienten eingeschlossen von denen 131 nach 6 Zyklen CHOP bzw. CHOEP eine komplette oder partielle Remission erreichten. Von diesen Patienten wurden insgesamt 115 autolog transplantiert. Gründe für eine nicht erfolgte Transplantation waren Infektionen, Komplikationen oder ein Progress der Erkrankung. Auch in dieser Studie wurden ALK-positive ALCLs ausgeschlossen. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben der transplantierten Patienten lag bei 51% (56% 3-Jahres-Gesamt-Überleben) und das 5-Jahres-Progressions-freie-Überleben bei 44% (48% 3-Jahres-Progress-freies Überleben). In dieser Untersuchung erreichten Patienten mit ALK-negativen ALCLs mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 70% die höchsten Überlebenszeiten im Vergleich zu PTCL-NOS mit 52% und AITL mit 47% [27].

Tabelle 6: Publierte Ergebnisse zu Subgruppen, therapeutischem Ansprechen und Überleben

Autor/ Jahr	n	Histologische Subgruppen	CR/PR nach Induktion	Trans- plantierte	Gesamt- über- leben	Progressions- freies -Überleben	Follow- up
Reimer (2009)	83	9% PTCL-NOS 16% ALK-ALCL 33% AITL	47% CR 24% PR	55	48% (3 Jahre)	36 % (3 Jahre)	33 Monate
d'Amore (2012)	166	39% PTCL- NOS 19% ALK-ALCL 19% AITL	79% CR/ PR	115	44% (5 Jahre)	51% (5 Jahre)	60,5 Monate

Neben der autologen Stammzelltransplantation findet auch die allogene Stammzelltransplantation Anwendung in der Therapie des peripheren T-Zell-Lymphoms. In der Erstlinientherapie selten angewendet, kann die allogene Stammzelltherapie eine bzw. oftmals die einzige kurative Option in der Rezidivtherapie darstellen und sollte in diesen Fällen unbedingt Beachtung finden. Jedoch eignet sich nicht jeder Patient für eine allogene Stammzelltransplantation. Kritisch ist insbesondere die therapieassoziierte Morbidität und Mortalität zu sehen. Hierbei zeigte die allogene Stammzelltransplantation eine Therapie-bezogene Mortalität von bis zu 33% im ersten Jahr nach der Transplantation [28]. Diskutiert wird ob eine Dosis-reduzierte Konditionierung die Therapie-abhängige Mortalität senken kann bei gleichbleibendem Therapieeffekt [29]. Wichtig für die individuelle Therapieentscheidung sind an dieser Stelle zusätzlich das Patientenalter, bekannte Komorbiditäten und das Vorhandensein eines passenden Spenders. Jedoch werden sich durch den immunvermittelten Graft-versus-Lymphoma-Effekt auch bei peripheren T-Zell-Lymphomen bessere Therapieerfolge erhofft [28, 29]. Die allgemeinen Vor- und Nachteile der beiden Transplantationsformen finden sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Vor- und Nachteile der autologen und allogenen Stammzelltransplantation

	Vorteile	Nachteile
autologe Stammzelltransplantation	keine HLA-Kompatibilität notwendig (keine Spendersuche) geringere Therapie-bezogene Mortalität keine Graft-versus-Host-Disease	höheres Rezidiv-Risiko kein Graft-versus-Leukemia-Effekt
allogene Stammzelltransplantation	Graft-versus-Lymphoma-Effekt Geringeres Rezidiv-Risiko	höhere Therapie-bezogene Mortalität (höheres Infektrisiko) Graft-versus-Host-Reaktion

Bisher finden sich fast nur retrospektive Studien, die sich mit dem Erfolg der allogenen Stammzelltherapie in der Therapie des peripheren T-Zell-Lymphoms beschäftigen (Vgl. Tabelle 8) .

Die retrospektive Arbeit von Le Gouill et al. aus dem Jahre 2008 stellt die Daten von 77 Patienten mit vorbehandeltem PTCL und allogener Stammzelltherapie vor. Von diesen Fällen waren 35% PTCL-NOS, 35% ALCL (ohne Unterscheidung in ALK-positiv und ALK-negativ) und 14% AITL. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben dieser Patienten lag bei 57%. Hierbei wurde eine Therapie-bezogene Mortalität von 33% beobachtet und eine Graft-versus-Host-Reaktion Grad 3/4 bei 21% der behandelten Patienten. 26% der Patienten erhielten eine Dosis-reduzierte

Konditionierung, während 74% eine myeloablative Konditionierung erhielten. Eine getrennte Auswertung dieser Gruppen erfolgte jedoch nicht. Auffällig ist das junge mediane Alter von 36 Jahren in diesem Patientenkollektiv [28].

Ähnliche Ergebnisse finden sich in der Arbeit von Dodero et al. [30]. Hier wurden die retrospektiv gesammelten Daten von 52 Patienten mit vorbehandeltem peripherem T-Zell-Lymphom und allogener Stammzelltransplantation untersucht. Das mediane Alter lag mit 46 Jahren etwas höher. Die Verteilung der Subgruppen war jedoch gleich. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben dieser Patienten lag bei 50%. Alle diese Patienten erhielten eine dosisreduzierte Konditionierung. Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse zusammen.

Tabelle 8: Ergebnisse der allogenen Stammzelltherapie beim vorbehandelten T-Zell-Lymphom

Autor/ Jahr	n	histo- logische Sub- gruppen	IPI	Medianes Alter	Gesamt- überleben	Therapie- bezogene Mortalität/ Nicht- Rezidiv Mortalität	Graft- versus- Host Reaktion
Le Guill/2008	77	35% PTCL-NOS 35% ALCL 14% AITL 16% andere	0/1 61% 2-5 32%	36 Jahre	57% (5 Jahre)	33%	21 % (Grad 3/4)
Corradini et al./2004	17	53% PTCL-NOS 24% ALCL 24% AITL	0/1 24% 2/3 76%	41 Jahre	81% (3 Jahre)	6%	12% (akut, Grad 3/4)
Dodero et al./2012	52	44% PTCL-NOS 21% ALCL 17% AITL 17% andere	nicht erhoben	47 Jahre	50% (5 Jahre)	12%	22% (akut Grad 2-4), 27% chronisch
Jacobsen et al./2011	52	38% PTCL-NOS 12% ALCL 10% AITL 40% Andere	nicht erhoben	46 Jahre	41% (3 Jahre)	27%	21% (akut Grad 2-4), 27% chronisch

Mit der Fragestellung ob die allogene Stammzelltransplantation ähnlich wie die autologe Stammzelltransplantation einen Stellenwert in der Remissionserhaltung nach Erstlinientherapie hat, haben sich bisher zwei prospektive Studien beschäftigt. In der Studie von Corradini et al. wurden 61 Patienten mit der

Erstdiagnose eines peripheren T-Zell-Lymphoms eingeschlossen, die nach Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission nach Erstlinientherapie eine allogene Stammzelltherapie erhalten sollten. Von diesen 61 Patienten konnte nur bei 38% eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Für 24% der Patienten konnte kein passender Spender gefunden werden und sie erhielten eine autologe Transplantation. Bei den restlichen 39% konnte die Transplantation aus verschiedenen Gründen wie Progress, toxische Nebenwirkungen etc. nicht durchgeführt werden. Das 4-Jahres-Gesamtüberleben der allogenen-transplantierten Patienten lag bei 69%. Jedoch wurden auch hier nur Patienten jünger als 60 Jahre mit einem medianen Alter von 48 Jahren eingeschlossen [31].

Die spezifische Rolle sowohl der autologen als auch der allogenen Stammzelltransplantation hat auch die Fachgesellschaften in ihren Therapieempfehlungen der letzten Jahre beschäftigt. Die „American Society for Blood and Bone Marrow“ hat 2017 Empfehlungen für die klinische Praxis bezüglich des Zeitpunktes und der Indikation einer Stammzelltransplantation in der Therapie des T-Zell-Lymphomes veröffentlicht. Diese Empfehlungen basieren auf Befragungen von 31 in der Behandlung des T-Zell-Lymphoms praktisch tätigen Medizinern aus Nord-Amerika, Asien und Europa. Unter diesen waren sowohl Ärzte, die ihren Behandlungsschwerpunkt in der Stammzelltransplantation haben als auch Ärzte, die keine oder wenige Stammzelltransplantationen durchführen. In der Erstlinientherapie nach Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission wurde für PTCL-NOS, AITLs und ALK-negative ALCLs eine starke Empfehlung für eine autologe Stammzelltherapie ausgesprochen. Für ALK-positive ALCLs wurde sich gegen eine autologe Stammzelltransplantation ausgesprochen, da die Prognose mit alleiniger Chemotherapie gut ist. Eine allogene Stammzelltransplantation wurde bei diesen vier Subgruppen in der Erstlinientherapie einheitlich abgelehnt.

In den weiteren Therapielinien wird zwischen Chemotherapie-sensitiven Rezidiven und primär-refraktären bzw. Chemotherapie-refraktären Rezidiven unterschieden. In der Therapie der Chemotherapie-sensitiven Rezidiven wird sowohl die autologe (wenn in vorheriger Therapie noch nicht erfolgt) als auch die allogene Stammzelltransplantation (auch wenn in vorheriger Therapie eine autologe Stammzelltransplantation erfolgt ist) für PTCL-NOS, AITL, ALK-positive und ALK-negative ALCLs stark empfohlen. Bei den Chemotherapie-refraktären Rezidiven wird die autologe Stammzelltransplantation dagegen für diese vier Subgruppen abgelehnt und stattdessen gibt es eine schwache Empfehlung für die allogene Stammzelltransplantation.

All diese Empfehlung basieren auf dem durch Befragungen klinischer Experten gesammelten Wissen und nicht auf klinischen Studien. Von den Autoren wird

der Grad der Qualität der Evidenz nach der GRADE-Methode selbst als niedrig angegeben. Tabelle 9 fasst die Transplantations-Empfehlungen zusammen.

Tabelle 9: Transplantations-Empfehlungen der „American Society for Blood and Marrow“

	Erstlinientherapie		Chemotherapie-sensitives Rezidiv		Prim.-refraktär oder Chemotherapie-refraktäres Rezidiv	
	autolog	allogen	autolog	allogen	autolog	allogen
Transplantation	autolog	allogen	autolog	allogen	autolog	allogen
PTCL-NOS	ja	nein	ja	ja	nein	ja
AITL	ja	nein	ja	ja	nein	ja
ALK-pos. ALCL	nein	nein	ja	ja	nein	ja
ALK-neg. ALCL	ja	nein	ja	ja	nein	ja

5.3.3 Neue Therapiestrategien mit Antikörpern und Histon-Deacetylase-Inhibitoren

In den letzten Jahren sind auf der Suche nach neuen Therapiestrategien zur Verbesserung der Prognose des peripheren T-Zell-Lymphoms neben den konventionellen Chemotherapeutika auch neue Substanzen wie Antikörper oder Histon-Deacetylase-Hemmer Teil der Behandlung geworden. Sie finden ihren Einsatz zum einen als Zusatz zu den bisherigen konventionellen Therapieschemata hauptsächlich aber im Gebiet der therapierefraktären oder rezidivierenden PTCLs, insbesondere wenn keine Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann oder zu keiner Remission geführt hat. Sie stellen damit aber meist keinen kurativen Ansatz dar, sondern sind Teil einer palliativen Therapie. Einzige Ausnahme sind hier die ALCLs. Hier wird auch bei Rezidiv oder Progress Brentuximab vedotin (s.unten) gefolgt von einer Hochdosis-Therapie mit Stammzelltransplantation in kurativer Absicht eingesetzt [32].

Der CD30-Antikörper Brentuximab vedotin zeigt Wirksamkeit in der Therapie von rezidierten peripheren T-Zell-Lymphomen, die positiv für CD30 sind. Insbesondere das Großzellige Anaplastische Lymphom zeigt hierfür eine ausgeprägte Positivität. In der EU und den USA ist Brentuximab Vedotin für die Behandlung des therapierefraktären oder rezidierten ALCLs zugelassen. Diese Zulassung basiert auf einer Phase II-Studie mit 58 Patienten, die über drei Wochen Brentuximab Vedotin als Infusion erhielten. Die Gesamtansprech-Rate (Overall-Response-Rate) lag bei 86%, davon waren 57% eine komplette Remission. Die mediane Dauer der Antwort lag bei 12,6 Monaten. Zu den Nebenwirkungen zählten Neutropenie (21%), Thrombozytopenie (14%) und periphere Neuropathie (12%) [33]. In einer weiteren Studie untersuchten Horwitz et al. das Ansprechen von 35 Patienten mit therapierefraktären oder rezidierten AITL und PTCL-NOS.

Die Overall-Response-Rate lag bei 41% (AITLS 54%, PTCL-NOS 33%) und die mediane Dauer der Antwort bei 7,6 Monaten. 10 Patienten waren nach >6 Monaten noch Progressions-frei. Hierbei zeigte sich keine Korrelation zwischen der CD30-Expression und dem Therapieansprechen.

In den USA ist Brentuximab Vedotin zusätzlich noch für die Therapie des bisher unbehandelten CD30-exprimierenden peripheren T-Zell-Lymphoms in Kombination mit CHOP zugelassen. Dies beruht auf Daten aus der ECHELON 2-Studie. In dieser multizentrischen, randomisierten, doppel-blind Studie wurden 452 vorher unbehandelte Patienten mit CD30-positivem peripherem T-Zell-Lymphom entweder mit 6-8 Zyklen CHP (Vincristin wurde auf Grund von Polyneuropathien nicht verabreicht) plus Brentuximab Vedotin oder nur mit 6-8 Zyklen CHOP behandelt. Das mediane Progressions-freie Überleben der Brentuximab Vedotin-Gruppe lag bei 48,2 Monaten im Vergleich zu 20,8 Monaten bei den Patienten, die nur CHOP erhielten. Ähnliches zeigte sich bei der Rate kompletter Remissionen (68% vs. 56%) [34]. An dieser Stelle muss man jedoch beachten, dass ca. 75% der eingeschlossenen Patienten ein ALCL hatten und sich der Überlebensvorteil auch nur bei diesen Patienten nachweisen ließ.

In den USA sind die Histon-Deacetylase-Inhibitoren Belinostat und Romidepsin seit einigen Jahren bei refraktären oder rezidierten peripheren T-Zell-Lymphomen zugelassen. Die Zulassung von Romidepsin basiert auf zwei Phase II-Studien von 2011 und 2012 von Patienten mit einem refraktären oder rezidierten PTCL, die schon mit mehreren Vortherapien behandelt wurden. In den Studien zeigte sich eine Gesamtansprechrate von 25% bzw. 38% mit einer medianen Dauer der Antwort von 17 bzw. 9 Monaten. Häufige Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie (25 bzw. 47%), Neutropenie (20%), Übelkeit (51%) und Müdigkeit (8 bzw. 41%) [35, 36].

Die Zulassung von Belinostat beruht auf einer Phase II-Studie in welcher 129 Patienten mit einem refraktären oder rezidierten peripheren T-Zell-Lymphom und mehreren Vortherapien eingeschlossen wurden. Hier zeigten sich Gesamtansprechraten von 26% mit einer medianen Dauer der Antwort von 14 Monaten [37]. Sowohl Belinostat als auch Romidepsin sind in der Europäischen Union für die Therapie des peripheren T-Zell-Lymphoms nicht zugelassen.

Ein weiterer nur in den USA zugelassener Wirkstoff ist der Inhibitor der Thymidylatsynthase Pralatrexate, der in den Folsäure-Stoffwechsel eingreift. Die Zulassung umfasst die Therapie von therapierefraktären und rezidierten peripheren T-Zell-Lymphomen. In der Zulassungsstudie wurden 115 Patienten einmal wöchentlich für sechs von sieben Wochen mit Pralatrexate behandelt. Die Gesamtansprechrates lag bei 29% und die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 9,4 Monate. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie (33%) und Schleimhautentzündungen (22%) [38].

5.3.4 Zusammenfassung Therapieoptionen

Die in den meisten Kliniken im Moment angewandte Erstlinientherapie des peripheren T-Zell-Lymphoms beinhaltet das CHOP-Schema bzw. bei Patienten, die jünger als 60 Jahre und in einem guten Allgemeinzustand sind das CHOEP-Schema. Erreichen die Patienten mit dieser Therapie eine komplette Remission wird je nach histologischem Subtyp und Zustand des Patienten eine autologe Stammzelltransplantation in Remission angeschlossen.

Kommt es zu einem Krankheitsprogress oder einem Rezidiv entscheidet die Eignung des Patienten für eine Stammzelltransplantation und bei einer allogenen Transplantation zusätzlich das Vorhandensein eines passenden Spenders über das weitere Vorgehen. Ob zuerst eine autologe und dann ggf. anschliessend eine allogene Transplantation oder initial eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll, wird unterschiedlich bewertet und ist Gegenstand intensiver Diskussionen. Remissionsdauer und Remissionsqualität, histologischer Subtyp, Alter und Allgemeinzustand des Patienten und das Vorhanden-Sein eines Spenders sind Faktoren, die in die Entscheidungsfindung miteinbezogen werden müssen. Jedoch ist die Stammzelltransplantation im Falle der Therapierefraktärität oder beim Vorliegen eines Rezidivs die einzige kurative Option. Patienten, die nicht geeignet sind für eine Transplantation, werden mit weniger aggressiven Chemotherapeutika oder Substanzen aus der Antikörpertherapie weiterbehandelt, mit dem Bestreben eine möglichst lange Krankheitskontrolle und Lebensqualität zu erreichen.

6. Material und Methoden

6.1 Material

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden retrospektiv die Daten von Patienten erfasst, die in den Jahren 2003 bis 2015 in der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz auf Grund eines T-Zell-Lymphoms behandelt wurden. Diese Daten stammen aus den schriftlichen und elektronischen Patientenakten der Universitätsmedizin Mainz.

6.2 Methoden

Zur Erfassung der Patientendaten wurde eine Datenbank mit verschiedenen Unterbereichen erstellt. Jedem Patienten wurde in dieser Datenbank eine Identifikationsnummer zur anonymisierten Datenerfassung zugewiesen. Die erhobenen Faktoren werden in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 10: In der Datenbank erhobene Patientenfaktoren

Demographie	Geschlecht Geburtsdatum Kliniksinterne Identifikationsnummer
Diagnose	Histologischer Subtyp mit ICD-10, Erstdiagnose-Datum Erstdiagnose-Ort Alter bei Erstdiagnose Letztes Follow-up in der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz Letztes bekannte Follow-up der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz ggf. Todesdatum ggf. Todesursache
Staging	Stadium bei Erstdiagnose B-Symptomatik Extranodalbefall mit Anzahl der Läsionen und Lokalisation Knochenmarksstatus Lymphknotenstatus (zervikal, supraklavikulär, infraklavikulär, axillär, inguinal, thorakal, mediastinal, abdominell, andere) Splenomegalie Hepatomegalie Nierenbefall Knochenbefall Hautbefall Hodenbefall ZNS-Befall Größe des größten Lymphknotens Bulkbefall
Pathologie	Diagnostisches Material Journal-Nummer der Histologie ggf. Referenzpathologie Molekulare Marker: Ki67 Anaplastic Lymphoma Kinase CD10 CD30
Laborparameter	Leukozyten (pro nL) Lymphozyten (%) Thrombozyten (pro nL) Hämoglobins (g/dL) Kreatinkinase (Quotient Messwert/Normwert des bestimmenden Labors) Albumins (g/L) Laktatdehydrogenase (Quotient Messwert/Normwert des bestimmenden Labros) β2MG HIV- und Hepatitis B/C-Status

Patienten-spezifische Faktoren	ECOG Performance Status Karnofsky-Score Größe Gewicht BMI IPI PIT
Therapielinien	Beschreibung der Therapie Indikation: Ersterkrankung Unzureichendes Ansprechen Progress Rezidiv Symptomatische Erkrankung Intention: kurativ remissionsinduzierend palliativ Induktions/Salvage-Therapie Teilnahme an Studie Antikörper Chemotherapie-Schema: Anzahl der Zyklen Beginn und Ende ZNS-Prophylaxe Grund des Therapieendes: geplant Toxizität Unzureichendes Ansprechen Beste Ansprechen: CR- komplette Remission PR - partielle Remission SD-Stable Disease/stabile Erkrankung PD-Progressive Disease/progrediente Erkrankung n.e.-nicht erhoben Konsolidierungstherapie: Art der Therapie Regime Beginn/Ende Bestes Ansprechen Radiotherapie: Indikation Dosis Technik Ansprechen ggf. Progress: Versterben Rezidiv Voranschreiten der Erkrankung Bei weiteren Therapielinien: Stadium im Rezidiv Lokalisation des Rezidivs im Bezug zum initialen Befall Verhältnis in Bezug auf ein mögliches Strahlenfeld Bulk-, ZNS- oder Extranodalbefall ggf. eine erneute Histologie

6.3 Statistik

Im deskriptiven Teil wurde die prozentuale Verteilung der einzelnen histologischen Subgruppen bestimmt.

Für folgende Parameter wurde die prozentuale Verteilung ermittelt:

Geschlechterverteilung, medianes Erstdiagnosealter, Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (unterteilt in Stadium I/II und III/IV), Vorliegen eines Extranodal- oder Knochenmarksbefalls, Hepato- oder Splenomegalie, ECOG Performance Status, Erhöhung der Laktatdehydrogenase und Verteilung der betroffenen Lymphknotenregionen. Des Weiteren wurden die Daten zu den Prognostischen Scores IPI und PIT bezüglich ihrer Verteilung ausgewertet.

Die langfristigen Therapieergebnisse der Patienten wurden mit Hilfe des Gesamtüberlebens (Overall-Survival, OS), des Ereignis-freien-Überlebens-24 (Event-Free-Survival 24, EFS-24) und dem daraus resultierenden sich anschließenden Überleben mittels Kaplan-Meyer-Analyse ermittelt.

Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Auftreten des Todes. Patienten, bei denen der Tod nicht eintrat, wurden an ihrem letzten Follow-up zensiert. Aus diesen Daten wurde zusätzlich das mediane Überleben bestimmt und das 5-Jahres-Gesamtüberleben (5-year-Overall-Survival, 5-OS). Dies beschreibt den Anteil der Patienten, die 5 Jahre nach Erstdiagnose noch leben.

Das Ereignis-freie-Überleben wurde definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Auftreten eines Ereignisses. Als Ereignis zählte hierbei ein Krankheitsprogress, Rezidiv oder Tod. Danach wurde auch das Ereignis-freie-Überleben-24 definiert. Dieses beschreibt das Nicht-Auftreten eines Ereignisses innerhalb der ersten 24 Monate nach Erstdiagnose. Das Nachfolgende-Überleben (Subsequent Survival) wurde definiert als die Zeit vom Erreichen des EFS24 oder bei Patienten, die das EFS24 nicht erreichten, die Zeit vom Progress oder Rezidiv bis zum Tod. Hierzu wurden das mediane Überleben und das 5-Jahres Gesamtüberleben bestimmt und mit Hilfe von Überlebenskurven, die nach einer Kaplan-Meyer-Analyse erstellt und bei Bedarf mittels log-rank-Test verglichen wurden, grafisch dargestellt. Auf Grund methodischer Einschränkungen werden p-Werte zwar an einigen Stellen angegeben, können jedoch nur eingeschränkt bewertet werden. Daher erfolgte an diesen Stellen auch keine Anpassung des Signifikanzniveaus bezüglich eines multiplen Testens.

Überlebende Patienten wurden nach ihrem letzten Follow-up zensiert.

Sowohl das 5-Jahres-Gesamtüberleben als auch das Ereignis-freie-Überleben-24 wurden für die einzelnen histologischen Subgruppen und die Faktoren Extranodalbefall, Geschlecht, Erhöhung der Laktatdehydrogenase, IPI und PIT bestimmt.

Bei der Auswertung der Therapieformen wurde der Schwerpunkt insbesondere auf die Erst- und Zweitlinientherapie gelegt. Hierbei wurden die Verteilung, das Ansprechen (als Komplette-Remissions-Rate/CR-Rate), das 5-Jahres-Gesamtüberleben und das Ereignis-freie-Überleben-24 für die unterschiedlichen CHOP-Schemata (CHOP14, CHOP21, CHOEP14, CHOEP21) ermittelt und verglichen. Dies wurde genauso für Stammzelltransplantationen durchgeführt, unterteilt nach autolog und allogenen durchgeführten Stammzelltransplantationen.

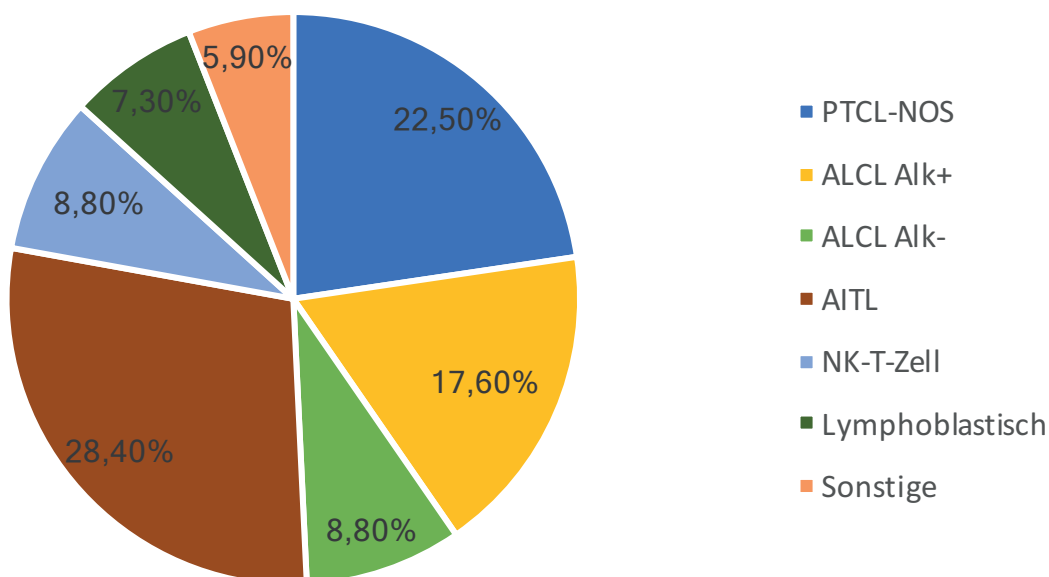
7. Ergebnisse

7.1 Patientenkohorte

Die Diagnose eines peripheren T-Zell-Lymphoms wurde in 142 Fällen gestellt, davon konnten 102 Fälle in die Auswertung miteinbezogen werden. Von den restlichen Fällen lagen keine ausreichenden Informationen vor. Gründe hierfür waren beispielsweise eine zu kurze Behandlungsdauer, dass sich Patienten nur zum Einholen einer Zweitmeinung am Universitätsklinikum Mainz vorstellten oder dass nur Teile der Therapie (z.B. die allogene Stammzelltherapie) am Universitätsklinikum erfolgten. 48,1% der in die Auswertung miteinbezogenen Fälle wurden am Universitätsklinikum Mainz diagnostiziert. Die am häufigsten diagnostizierten Untergruppen waren das AITL mit 28,4%, das PTCL-NOS mit 22,5%, das ALK-positive ALCL mit 17,6%, das ALK-negative ALCL mit 8,8%, das NK-T-Zell-Lymphom mit 8,8% (gemischt NK-T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ und NK-T-Zell-Lymphom vom extranasalen Typ) und das lymphoblastische Lymphom mit 7,3% (s. Tabelle 11 und Abbildung 1). Weitere 5,9% der Fälle konnten nicht adäquat klassifiziert werden.

Das kutane T-Zell-Lymphom und das Sezary-Syndrom als Vertreter des primär kutanen T-Zell-Lymphoms wurden an dieser Stelle auf Grund ihrer primären Behandlung in der Dermatologie nicht miteinbezogen.

Abbildung 1: Verteilung der histologischen Subgruppen



Das mediane Erkrankungsalter aller Patienten lag bei 52,8 Jahren. Von den primär nodalen peripheren T-Zell-Lymphomen zeigten die ALK-positiven ALCLs mit 32,9 Jahren das niedrigste mediane Erkrankungsalter und die PTCL-NOS mit 59,1 Jahren das höchste mediane Erkrankungsalter. Die ALK-negativen ALCLs erkrankten mit einem medianen Alter von 54,7 Jahren und die vom Angioimmunoblastischen Lymphom betroffenen Patienten mit 53 Jahren. Insgesamt waren mehr Männer (56,9%) von peripheren T-Zell-Lymphomen betroffen als Frauen. Dies zeigte sich auch bei der Betrachtung der einzelnen histologischen Subgruppen mit Ausnahme des PTCL-NOS.

Der überwiegende Anteil der Patienten stellte sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium vor. Während 20,6% der Patienten in Stadium I/II nach Ann-Arbor diagnostiziert wurden, zeigten 79,4% der Patienten Stadium III/IV. In den am häufigsten auftretenden histologischen Subgruppen sah die Verteilung ähnlich aus. Am höchsten lag dieser Anteil bei Patienten mit einem Angioimmunoblastischen Lymphom mit 97%.

Zwei Drittel der Patienten (61,8%) litten bei Diagnosestellung unter einer B-Symptomatik. Am häufigsten waren Patienten mit einem Angioimmunoblastischen Lymphom davon betroffen (72,4%), während nur 22,2% der Patienten mit einem ALK-negativen ALCL diese Symptomatik aufwiesen.

Ein Extranodalbefall fand sich bei der Hälfte aller Patienten. Am seltensten zeigte sich dieser bei Patienten mit Angioimmunoblastischen Lymphomen (27,6%).

Häufiger trat ein Extranodalbefall dagegen bei ALK-negativen ALCLs (55,6%) und bei ALK-positiven ALCLs (50%) auf. Die Lokalisation des Extranodalbefalls variierte dabei stark zwischen allen Organsystemen.

Bei einem Viertel aller Patienten fand sich eine Knochenmarkbeteiligung. Hierbei variierte die Verteilung bei den einzelnen Untergruppen jedoch stark. Keine der vom ALK-positiven ALCL betroffenen Patienten zeigte einen Befall des Knochenmarks. Im Gegensatz dazu fand sich bei 44,8% der AITL-Patienten ein Knochenmarkbefall. Mit 13% und 11,1% fiel der Anteil bei den Patienten mit PTCL-NOS und ALK-negativen ALCLs niedriger aus.

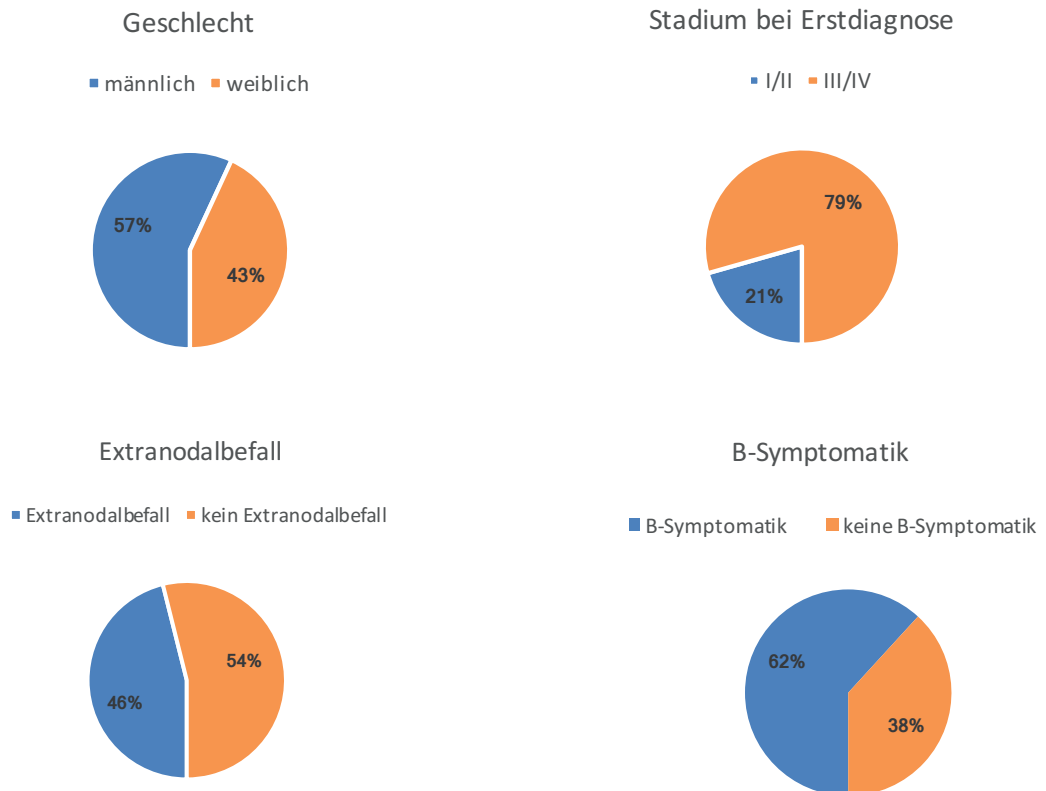
Des Weiteren konnten regelmäßig sowohl eine Splenomegalie als auch eine Hepatomegalie festgestellt werden. Eine Splenomegalie zeigte sich bei 49,0% aller Patienten und eine Hepatomegalie bei 35,8%. Auch hier waren Patienten mit einem Angioimmunoblastischen Lymphom am häufigsten betroffen. 69% litten unter einer Splenomegalie und 44,8% unter einer Hepatomegalie. Am seltensten fanden sich eine Hepatomegalie bei den ALK-positiven ALCLs (22,2%) und eine Splenomegalie sowohl bei den ALK-positiven als auch bei den ALK-negativen ALCLs mit jeweils 33,3%. Tabelle 11 fasst alle deskriptiven Faktoren zusammen:

Tabelle 11: Deskriptive Faktoren

	alle	AITL	PTCL-NOS	ALCL-ALK+	ALCL-ALK-
Häufigkeit	100% (102)*	28,4% (29)	22,5% (23)	17,6% (18)	8,8% (9)
Geschlecht (männlich)	56,9%	65,2%	41,4%	72,2%	88,9%
Medianes Erkrankungsalter	52,8	53,0	59,1	32,9	54,7
Stadium III/IV	79,4%	97%	78,3%	61%	67%
E-Befall	46,1%	47,8%	27,6%	50%	55,6%
B-Symptomatik	61,8%	72,4%	60,9%	55,6%	22,2%
KM-Befall	25,5%	44,8%	13,0%	0%	11,1%
Splenomegalie	49,0%	69,0%	52,2%	33,3%	33,3%
Hepatomegalie	35,3%	44,8%	30,4%	22,2%	33,3%

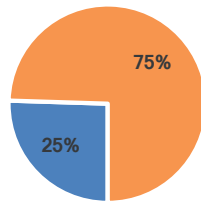
*in Klammern Anzahl der Patienten

Abbildung 2: Verteilung von Erkrankungsstadium, B-Symptomatik, Extranodalbefall und Geschlecht bei allen PTCL



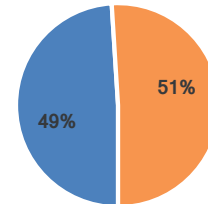
Knochenmarksbefall

■ KM-Befall ■ kein KM-Befall



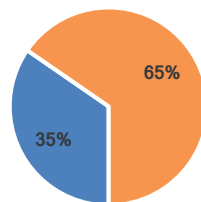
Splenomegalie

■ Splenomegalie ■ keine Splenomegalie



Hepatomegalie

■ Hepatomegalie ■ Keine Hepatomegalie



Mehr als die Hälfte der Patienten zeigte über den Normwert erhöhte Laktatdehydrogenase-Werte (60,9%). Am häufigsten fand sich ein über der Norm erhöhter LDH-Wert bei Patienten mit einem Angioimmunoblastischen Lymphom (72,0%). Bei den ALK-negativen ALCLs war dieser Wert mit 28,6% am niedrigsten. Ein weiterer erhobener Parameter war der Hämoglobin-Wert verglichen mit jeweils geschlechtsspezifischen Normwerten. Bei den weiblichen Patienten fand sich bei 80,7% ein unter dem Normwert liegender Hämoglobin-Wert. Bei den männlichen Patienten war der Hb bei 88,9% erniedrigt.

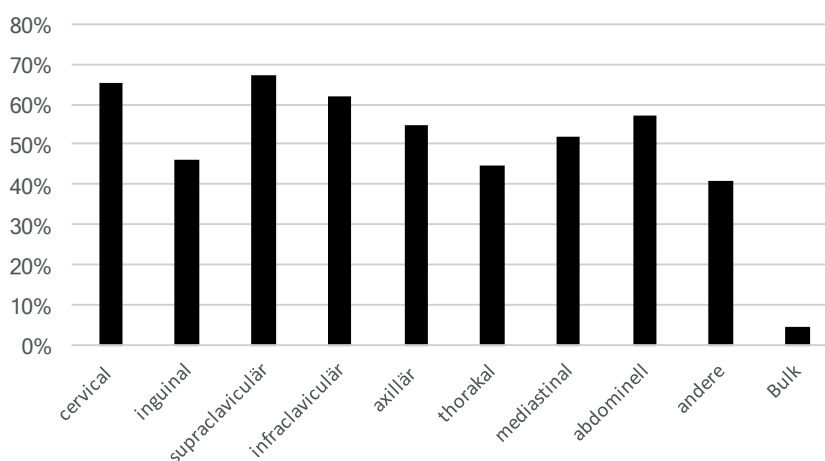
Betrachtet man den ECOG Performance Status, zeigte sich für alle histologischen Subgruppen, dass die meisten Patienten einen normalen bis leicht eingeschränkten Aktivitätsstatus hatten. Bei keinem der Patienten wurde ein ECOG größer als 3 dokumentiert. Fast die Hälfte aller Patienten erreichten einen ECOG von 0. Bis auf Patienten bei denen ein Angioimmunoblastisches Lymphom diagnostiziert wurde, fand sich bei allen histologischen Subgruppen am häufigsten ein ECOG von 0. Bei den ALK-negativen ALCLs lag dieser Anteil mit 85,7% am höchsten, bei den Angioimmunoblastischen Lymphomen mit 30,8% am niedrigsten. Ein ECOG von 3 fand sich nur bei Patienten mit PTCL-NOS und Angioimmunoblastischen Lymphomen. Dieser Anteil war mit 4,7% und 7,7% aber gering.

Tabelle 12: ECOG bei Diagnosestellung und LDH-Werte

	alle	AITL	PTCL-NOS	ALCL-ALK+	ALCL-ALK-
ECOG 0	47,3%	30,8%	57,1%	61,1%	85,7%
ECOG 1	28,6%	38,5%	23,8%	22,2%	0%
ECOG 2	18,7%	23,1%	14,3%	16,7%	14,3%
ECOG 3	5,5%	7,7%	4,7%	0%	0%
LDH erhöht	60,9%	72,0%	65,0%	46,7%	28,6%

Die am häufigsten betroffenen Lymphknoten waren die zervikalen, die supraclaviculären und die infraclaviculären mit jeweils über 60% aller Patienten. Am seltensten fand sich mit 44,6% aller Patienten ein thorakaler Befall. Nur 4,6% der Patienten zeigten einen Bulk-Befall.

Abbildung 3: Verteilung des Lymphknotenbefalls



7.2 Prognostische Indizes

Nach Beendigung der Datenerhebung wurden für jeden Patienten der IPI (Internationale Prognostische Index) und der PIT (Prognostische Index für PTCLs) erhoben. Zur Erhebung des IPI wurden fünf Variablen benutzt: Alter (>60 Jahre), Stadium nach Ann-Arbor (III und IV), ECOG-Performance-Status (>1), Extranodalbefall (>1 Extranodalherd) und LDH (über dem laborspezifischen Normwert erhöht). Pro Variable wurde ein Punkt vergeben. Aus dem daraus errechneten Score wurden Patienten einer von vier Risikogruppen zugeordnet: 0-1 niedrig, 2 niedrig-mittel, 3 hoch-mittel, 4-5 hoch. Zur Erhebung des PIT wurden folgende Variablen berücksichtigt: Alter (>60 Jahre), Knochenmarksbefall (vorhanden), ECOG Performance Status (>1), LDH (über dem laborspezifischen Normwert erhöht). Auch hierbei wurde pro Variable ein Punkt vergeben und

mit Hilfe des daraus errechneten Scores wurden Patienten den folgenden Risikogruppen zugeordnet: 0-1 niedrig, 2 mittel, 3-4 hoch.

Nach Berechnung des IPI gehörten mit jeweils 38,3% (niedrig) und 35,3% (niedrig-mittel) die meisten Patienten der niedrigen und der niedrig-mittleren Risikogruppe an. Zur hohen Risikogruppe gehörten nach dem IPI nur 8,8% aller Patienten. In den einzelnen Subgruppen verhielt sich die Einordnung bis auf wenige Abweichungen ähnlich. So gehörten Zweidrittel der Patienten mit der Diagnose ALK-positives ALCL zu der niedrigen Risikogruppe und nur 5% der Patienten wurden der hohen Risikogruppe zugeordnet. Im Gegensatz dazu waren mehr Patienten mit PTCL-NOS und AITL in der Gruppe des hoch-mittleren und hohen Risikos zu finden. Nach dem PIT gehörten über 60% aller Patienten einer niedrigen Risikogruppe an und 23,5% einer mittleren Risikogruppe. 15,7% der Patienten hatten ein hohes Risiko laut dem PIT.

Tabelle 13: IPI- und PIT-Risikogruppen

	IPI				PIT		
	niedrig	niedrig-mittel	hoch-mittel	hoch	niedrig	mittel	hoch
alle	38,3%	35,3%	17,7%	8,8%	60,8%	23,5%	15,7%
PTCL-NOS	26,1%	39,1%	21,7%	13,0%	60,9%	21,7%	17,4%
AITL	27,6%	34,5%	24,1%	13,8%	41,4%	34,5%	24,1%
ALK+	66,6%	16,7%	11,1%	5,6%	83,4%	11,1%	55,6%
ALK-	44,4%	33,3%	11,1%	11,1%	77,7%	11,1%	11,1%

Abbildung 4: Verteilung der IPI-Risikogruppen

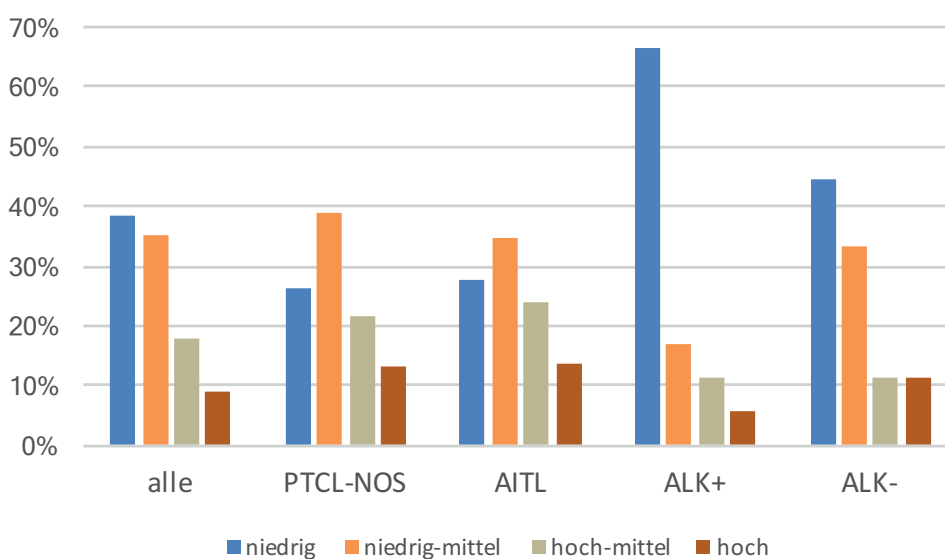
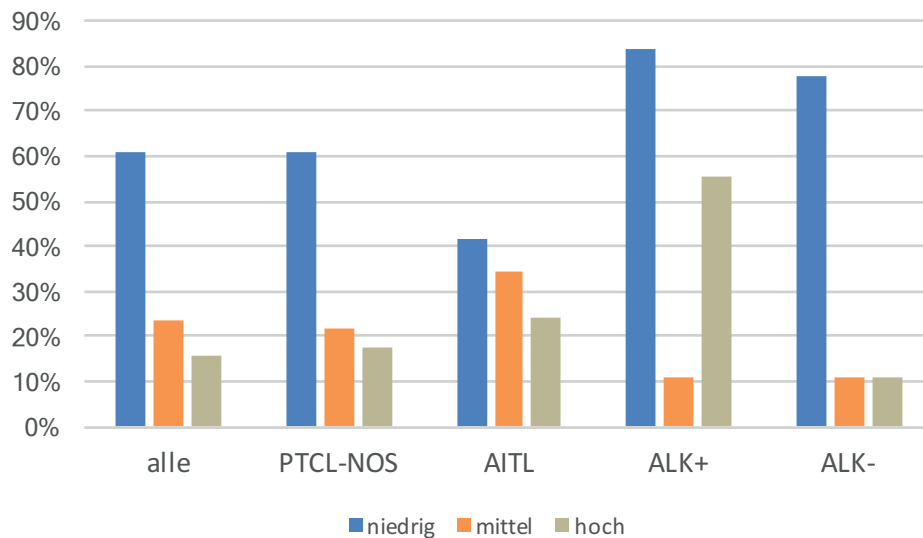


Abbildung 5: Verteilung der PIT-Risikogruppen



7.3 Gesamtüberleben der Gesamtkohorte und Einflussfaktoren

Die häufigste Todesursache war mit 73,2 % Lymphom-bedingt. An zweiter Stelle stand mit 24,4% die Therapie-assoziierte Toxizität. Ein Patient verstarb an einem Zweitumor und bei einem Patienten ist die Todesursache ungeklärt. Während die Lymphom-bedingte Mortalität über alle Therapielinien relativ gleich verteilt war, zeigte sich bei der Toxizität mit 50% ein Häufigkeitsgipfel in der dritten Therapielinie.

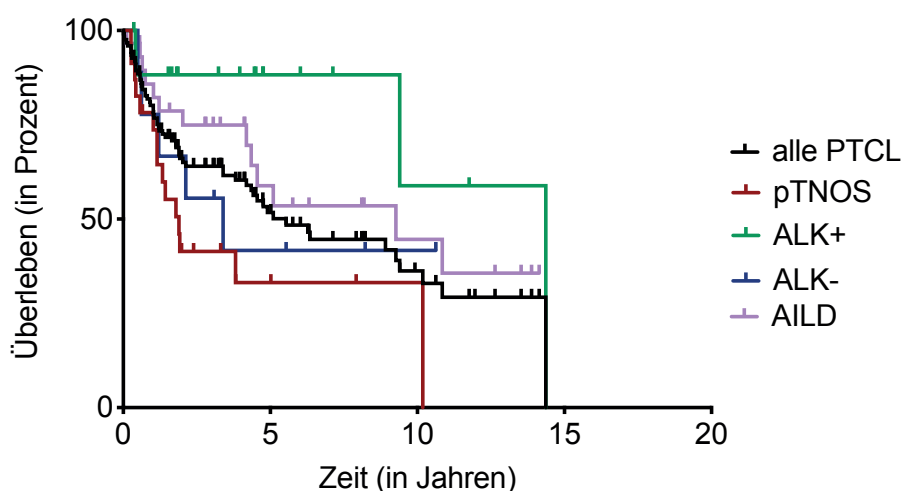
Die mediane Beobachtungsdauer (Follow-up) lag bei 2,8 Jahren.

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben aller Patienten mit peripheren T-Zell-Lymphomen lag bei 51,8% und das mediane Überleben bei 5,5 Jahren. Innerhalb der verschiedenen Subgruppen des peripheren T-Zell-Lymphoms ließen sich hierbei größere Unterschiede feststellen. Das günstigste Überleben zeigten die ALK-positiven ALCLs mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 88,2% und einem medianen Überleben von 14,4 Jahren. Darauf folgten die Angioimmunoblastischen T-Zell-Lymphome mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 58,9% bei einem medianen Überleben von 9,3 Jahren. Mit 33,2% lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben der PTCL-NOS im Vergleich zu den anderen Subgruppen am niedrigsten und auch die ALK-negativen ALCLs zeigten mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 41,7% ein schlechteres Überleben. Die dazugehörigen Überlebenskurven finden sich in Abbildung 6.

Tabelle 14: 5-Jahres-Gesamtüberleben und medianes Überleben der histologischen Subgruppen

	alle	PTCL-NOS	AITL	ALK+	ALK-
5-Jahres-OS	51,8%	33,2%	58,9%	88,2%	41,7%
Medianes Überleben	5,5 Jahre	1,9 Jahre	9,3 Jahre	14,4 Jahre	3,4 Jahre

Abbildung 6 : Gesamtüberleben nach histologischen Subgruppen



Um den Einfluss prognostischer Parameter auf das Gesamtüberleben zu identifizieren, wurden die Gesamtgruppe und die histologischen Subgruppen bezüglich unterschiedlicher Risikofaktoren evaluiert: Extranodalbefall, Geschlecht, Stadium bei Erstdiagnose, ECOG, Hämoglobin-Wert bei Erstdiagnose, LDH-Wert bei Erstdiagnose, IPI und PIT.

Im Detail zeigten sich folgende Ergebnisse:

- Patienten ohne Extranodalbefall hatten mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 57,8% im Vergleich zu Patienten mit Extranodalbefall und einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 41,9% eine bessere Prognose. In einigen Subgruppen war dieser Unterschied sehr deutlich zu erkennen. Während das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten mit PTCL-NOS ohne Extranodalbefall bei 65,5% lag, überlebten 0% der PTCL-NOS-Patienten mit Extranodalbefall die ersten 5 Jahre nach der Diagnosestellung.
- Auch Patienten deren Erkrankung in den Stadien I und II diagnostiziert wurde, überlebten durchschnittlich länger als Patienten mit Erstdiagnose in den Stadien III und IV (67,2% versus 45,3%).
- Genauso zeigte sich bei Frauen ein längeres 5-Jahres-Gesamtüberleben (56,2%) im Vergleich zu Männern (44,3%).

- Männliche Patienten mit einem unter dem Normwert liegenden Hämoglobin-Wert bei Erstdiagnose zeigten ein ungünstigeres 5-Jahres-Gesamtüberleben als Patienten mit einem normwertigen Hämoglobinwert (41,7% versus 80,0%). Bei weiblichen Patienten lagen die 5-Jahres-Gesamtüberlebens-Werte mit 62,5% (normwertiger Hämoglobin-Wert) und 67,2% (unter der Norm liegender Hämoglobin-Wert) nahe beieinander. Jedoch muss an dieser Stelle auch beachtet werden, dass die Gruppe der normwertigen Hämoglobinwerte eine geringe Fallzahl aufwies.
- Lag der LDH-Wert bei Erstdiagnose über dem Normwert, war dies für das Gesamtüberleben prognostisch schlechter. Bei PTCL-Patienten mit erhöhten LDH-Werten lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei 38,5%. Im Vergleich dazu lag es bei PTCL-Patienten mit normwertiger LDH bei 57,0%. Einzige Ausnahme stellten die ALK-positiven ALCLs dar. Patienten mit dieser Entität zeigten sowohl mit erhöhter als auch mit normwertiger Laktatdehydrogenase ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 85,7%.

Betrachtet man an dieser Stelle die p-Werte zur Bestimmung ob ein signifikanter Unterschied beim Einfluss der Faktoren auf das Gesamtüberleben vorliegt, zeigte sich nur beim Parameter „Extranodalbefall“ ein signifikanter Unterschied. Auf Grund der niedrigen Fallzahlen in allen Gruppen, können diese p-Werte aber nur bedingt in die Bewertung einfließen.

Tabelle 15: Prognostische Parameter 5-Jahres-Gesamtüberleben

	5-Jahres-Gesamtüberleben	p-Wert
Extranodalbefall	41,9%	0,025
Kein Extranodalbefall	57,8%	
Männlich	44,3%	0,5663
Weiblich	56,2%	
Stadium I/II	67,2%	0,20
Stadium III/IV	45,3%	
LDH normwertig	57,0%	0,152
LDH erhöht	38,5%	

	5-Jahres-Gesamtüberleben	p-Wert
ECOG 0	53%	
ECOG 1	50,7%	
ECOG >1	55,8%	
Hb männlich normal	80%	0,09
Hb männlich erniedrigt	41,7%	
Hb weiblich normal	62,5%	0,19
Hb weiblich erniedrigt	67,2%	

Abbildung 7: Gesamtüberleben nach Geschlechtern

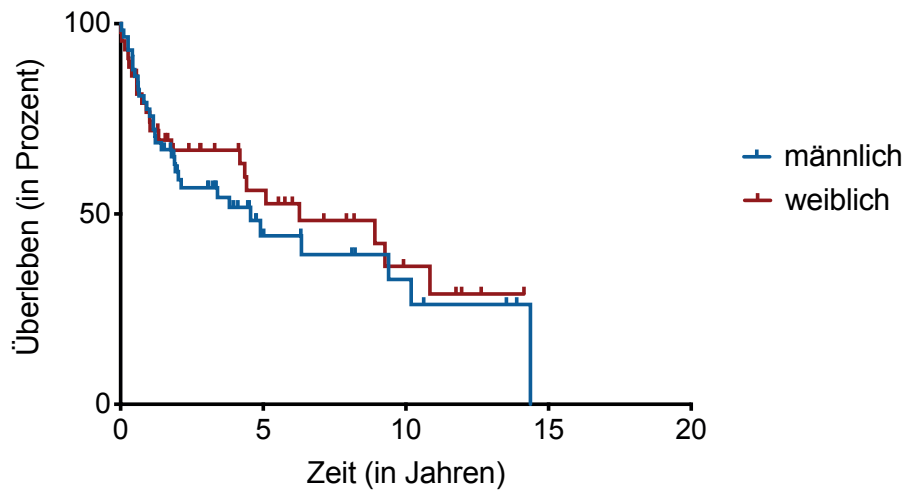


Abbildung 8: Gesamtüberleben nach Extranodalbefall

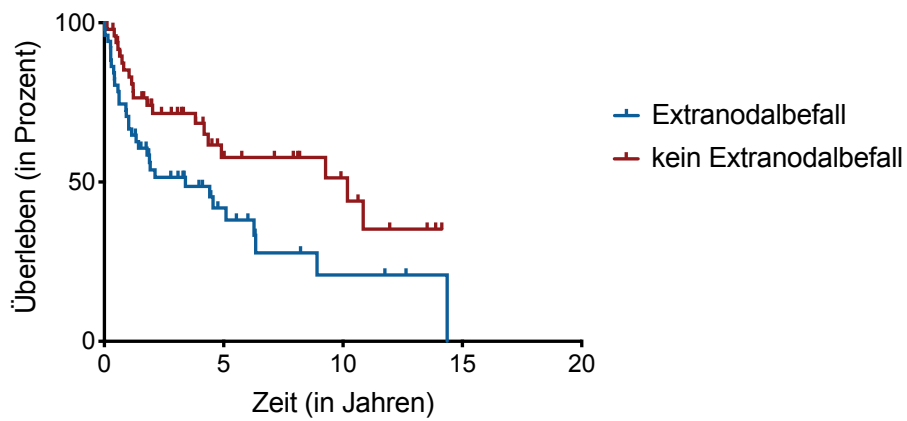


Abbildung 9: Gesamtüberleben nach Stadien

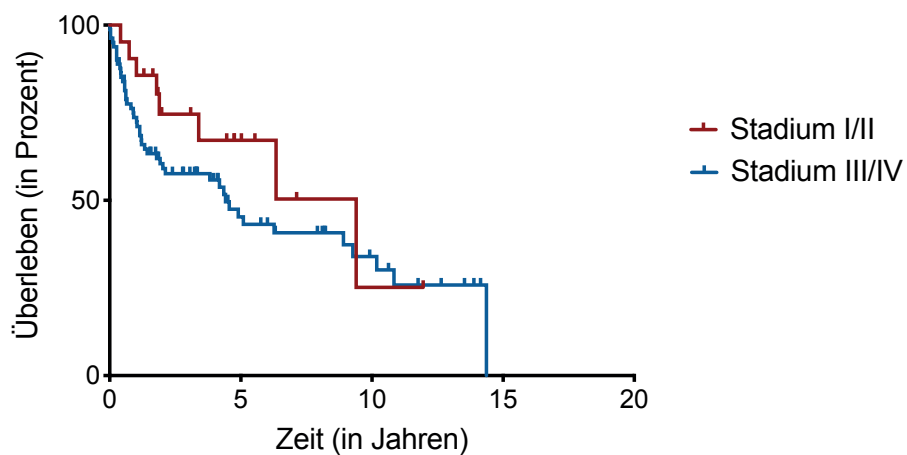


Abbildung 10: Gesamtüberleben nach ECOG

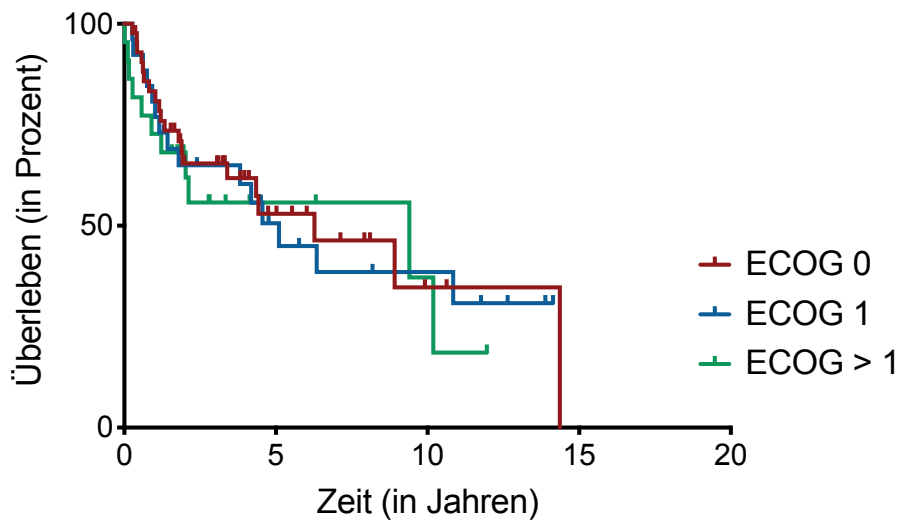


Abbildung 11: Gesamtüberleben nach Hämoglobin beim weiblichen Geschlecht

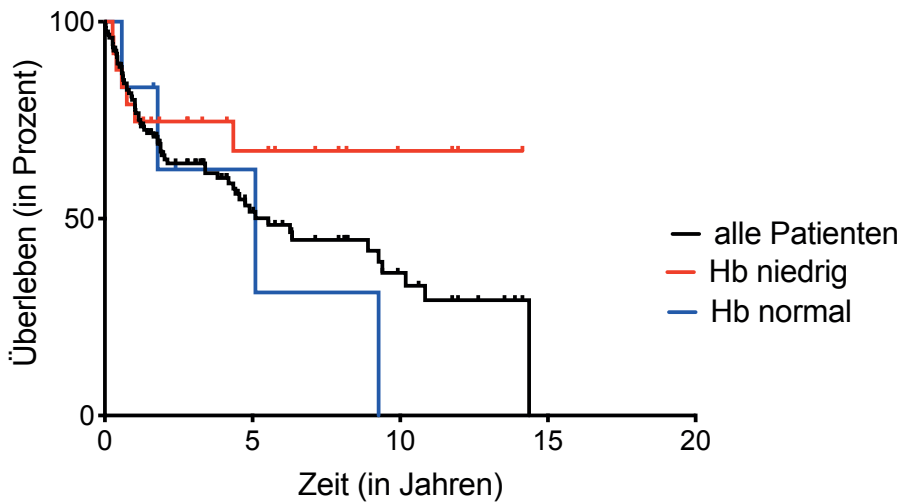


Abbildung 12: Gesamtüberleben nach Hämoglobin beim männlichen Geschlecht

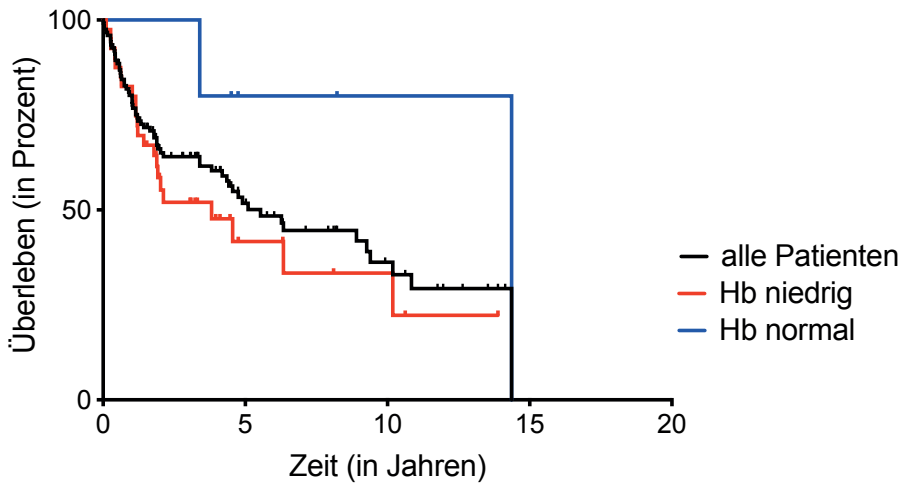
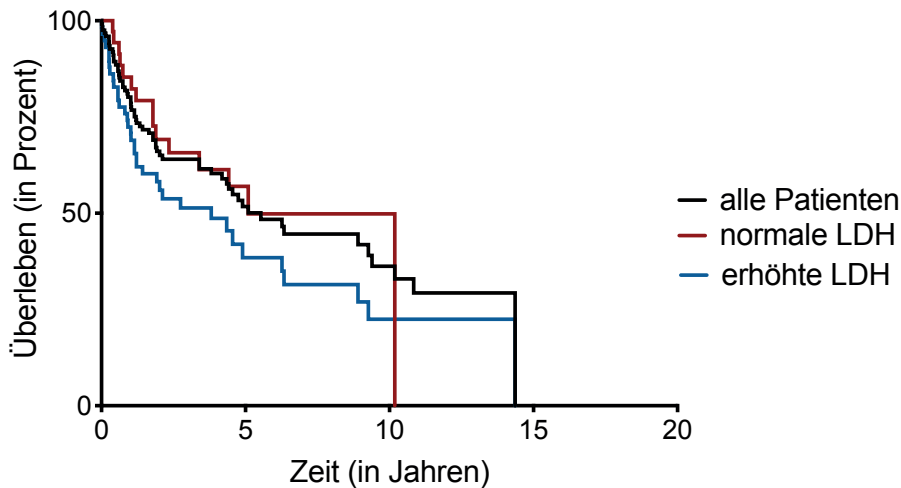


Abbildung 13: Gesamtüberleben LDH-abhängig



Betrachtet man den International Prognostic Score (IPI), der eine summatorische Evaluation der univariaten Parameter darstellt, zeigte sich eine gute Korrelation mit den beschriebenen Risikogruppen. In der Gruppe der Patienten mit einem IPI von 0 war ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 75,0% zu beobachten. In der Gruppe mit IPI 3 lag es bei 34,0% und in der Gruppe mit IPI 4/5 bei 14,8% (Tabelle 16 und Abbildung 14). Ähnliches zeigte sich auch beim PIT. Bei Patienten mit einem PIT von 0 lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei 65,3%, während es bei einem PIT von 2 bei 47,6% und bei einem PIT von 3 und 4 bei 0% lag (Tabelle 17 und Abbildung 15).

Tabelle 16: 5-Jahres-Gesamtüberleben und medianes Überleben abhängig vom prätherapeutischen Risiko nach IPI

	IPI 0	IPI 1	IPI 2	IPI 3	IPI 4/5
5-Jahres-OS	75,0%	69,3%	50,9%	34,0%	14,8%
Medianes Überleben	nicht erreicht	9,3 Jahre	9,4 Jahre	4,6 Jahre	1,2 Jahre

Abbildung 14: Gesamtüberleben nach IPI

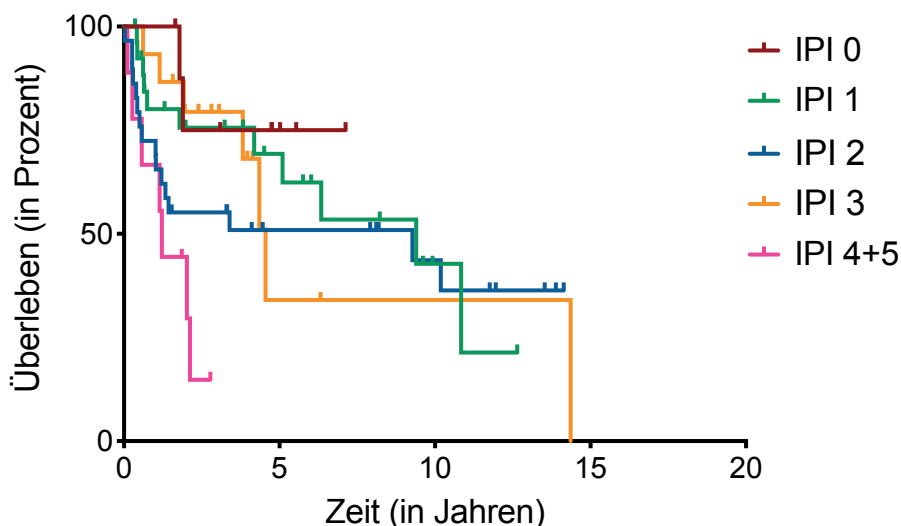
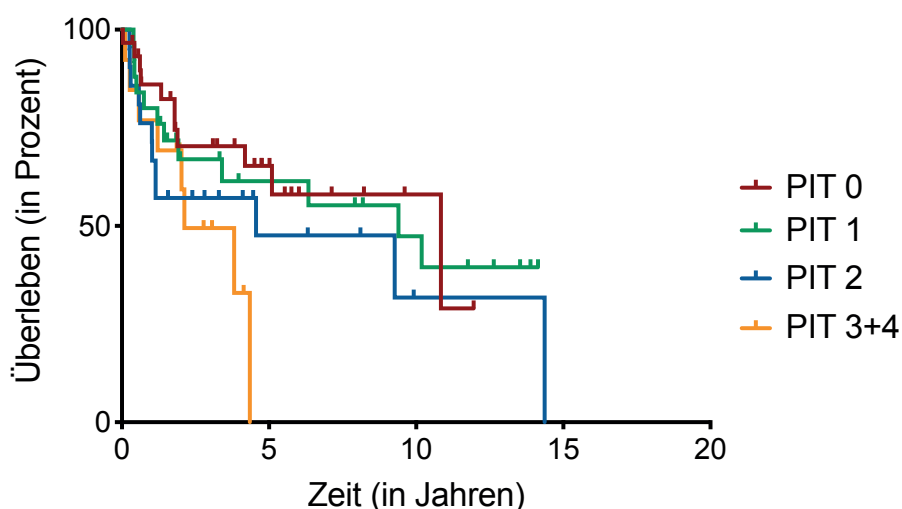


Tabelle 17: 5-Jahres-Gesamtüberleben und medianes Überleben abhängig vom prätherapeutischen Risiko nach PIT

	PIT 0	PIT 1	PIT 2	PIT 3/4
5-Jahres-OS	65,3%	61,4%	47,6%	0%
Medianes Überleben	10,8 Jahre	9,4 Jahre	4,6 Jahre	2,1 Jahre

Abbildung 15: Gesamtüberleben nach PIT

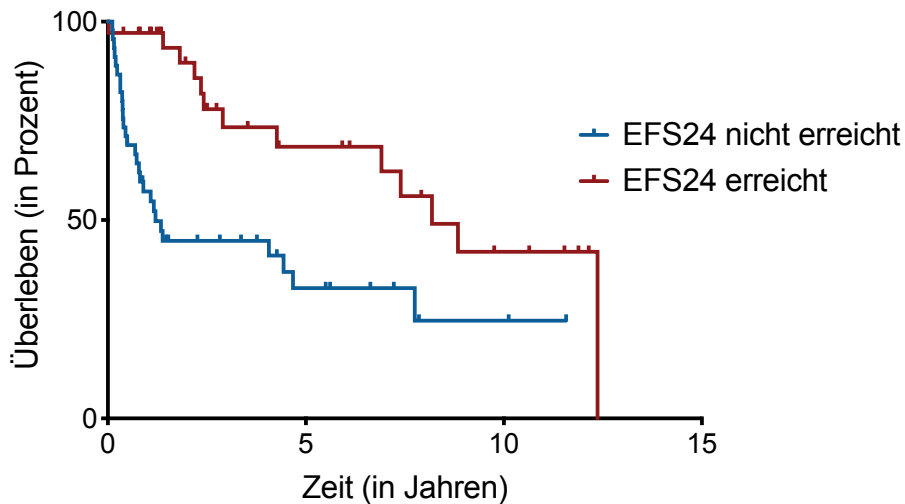


7.4 Ereignis-freies-Überleben-24 und Nachfolgendes-Überleben

Bei allen untersuchten Patienten mit peripheren T-Zell-Lymphomen lag das Ereignis-freie-Überleben-24 bei 44,2%. Von den Patienten, die ein Ereignis in den ersten 24 Monaten hatten, lag das anschließende mediane Überleben bei 1,2 Jahren und das sich anschließende 5-Jahres-Überleben bei 32,4%. Im Vergleich dazu zeigte sich bei Patienten, die kein Ereignis in den ersten 24 Monaten hatten ein günstigerer Verlauf. Ihr medianes Überleben im Anschluss lag bei 8,2 Jahren und das Nachfolgende-5-Jahres-Überleben bei 68,5% (s. Abbildung 16).

Ähnliche Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne 24 Monaten ohne Ereignis-Freiheit zeigte sich in allen Subgruppen.

Abbildung 16: Nachfolgendes-Überleben bei erreichtem/nicht-erreichtem EFS24



Bei den ALK-positiven ALCLs blieben 71,1% der Patienten in den ersten 24 Monaten nach Erstdiagnose ohne Ereignis. Bei Patienten mit einem AITL waren es nur 46,8% und ALK-negativen ALCLs und PTCL-Nos nur 33,3% und 26,1%. Alle Patienten, die in den ersten 24 Monaten ein Ereignis hatten, zeigten eine ungünstigere Prognose. Das sich anschließende 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit ALK-positivem ALCL und Ereignis in den ersten 24 Monaten lag bei 60%, während es bei den Patienten ohne Ereignis in den ersten 24 Monaten bei 100% lag. Während Patienten mit Angioimmunoblastischem Lymphom und einem Ereignis in den ersten 24 Monaten ein anschließendes 5-Jahres-Überleben von 25% zeigten, lag es in der Gruppe ohne Ereignis bei 74,1%. Die erhobenen Werte bei ALK-negativen ALCL (20% vs. 50%) und PTCL-NOS (19,9% vs. 66,6%) verhalten sich ähnlich (s. Abbildung 17-20).

Abbildung 17: Nachfolgendes-Überleben PTCL-NOS bei erreichtem/nicht-erreichtem EFS24

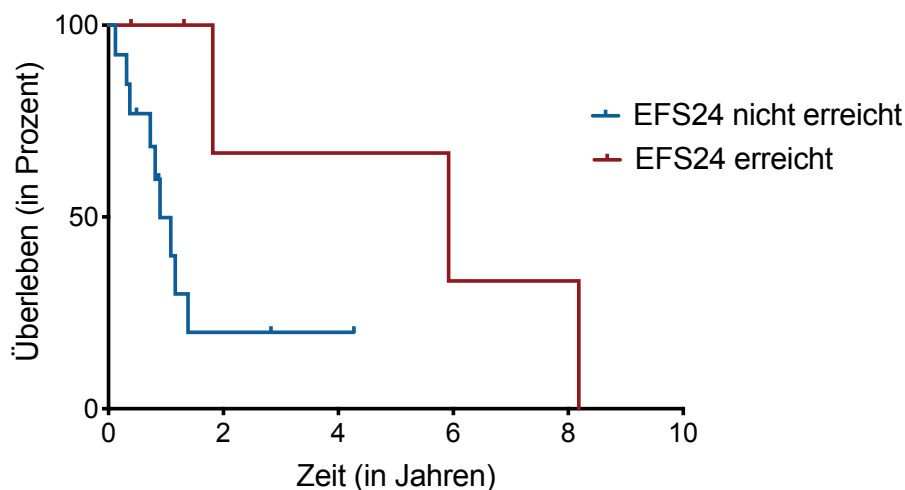


Abbildung 18: Nachfolgendes-Überleben ALK-positive ALCL bei erreichtem/nicht-erreichtem EFS24

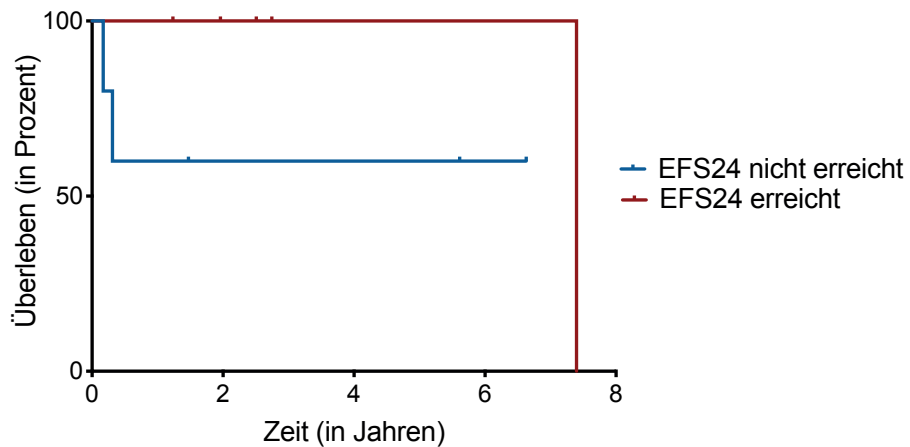


Abbildung 19: Nachfolgendes-Überleben ALK-negative ALCL bei erreichtem/nicht-erreichtem EFS24

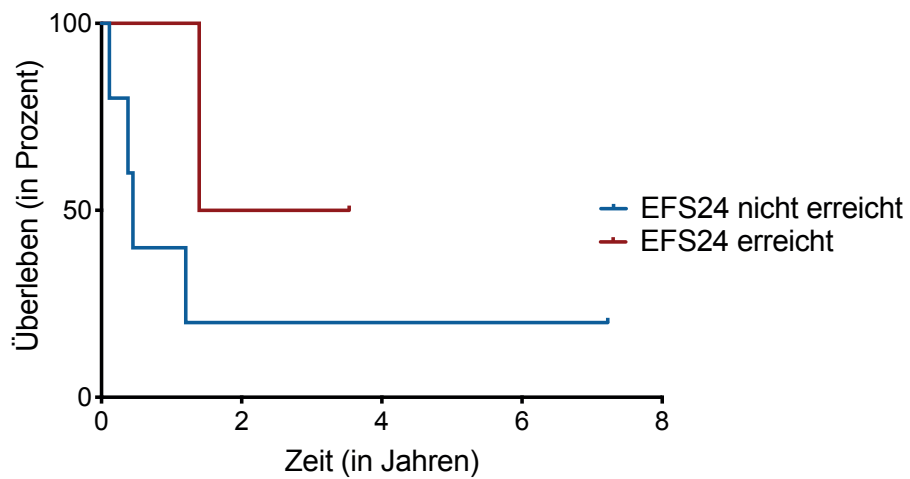
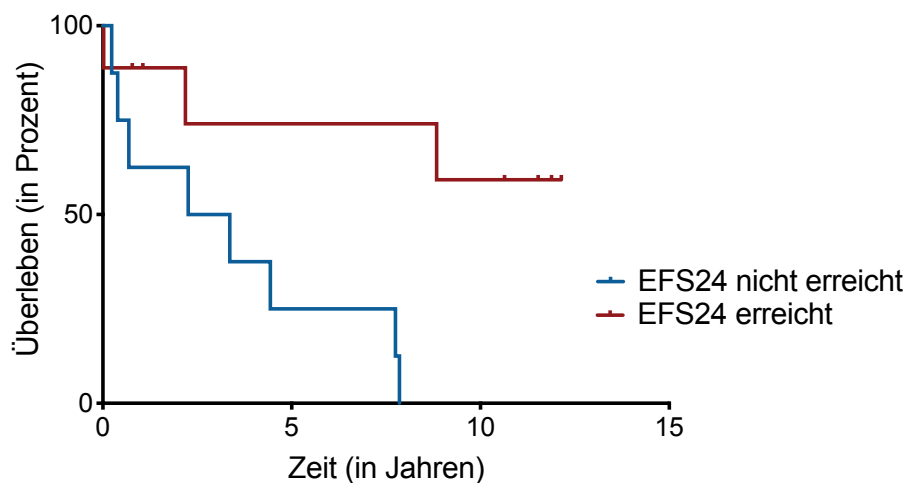


Abbildung 20: Nachfolgendes-Überleben AITL bei erreichtem/nicht-erreichtem EFS24



Bei den weiblichen Patientinnen blieben 47,4% ohne Ereignis in den ersten 24 Monaten. Im Vergleich dazu waren es bei den männlichen Patienten 42,0%. Bei den Frauen, die in den ersten 24 Monaten ein Ereignis hatten, lag das Überleben nach 5 Jahren bei 53,0%. Ohne Ereignis lag dieser Anteil bei den Frauen bei 62,3%. Besonders ungünstig war ein Rezidiv in den ersten 24 Monaten bei männlichen Patienten (5-Jahres-Gesamtüberleben 72,2% vs. 18,7%). Das Ereignis-freie-Überleben-24 lag bei Patienten mit Extranodalbefall bei 33,9% und bei Patienten ohne Extranodalbefall bei 51,6%. Das sich anschließende 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit einem Ereignis in den ersten 24 Monaten zeigte sich bei Extranodalbefall mit 19,6% niedriger als bei Patienten ohne Extranodalbefall (59,1%). Im Vergleich dazu war der Unterschied bei erreichtem EFS24 zwischen Patienten mit und ohne Extranodalbefall mit 69,3% und 61,0% geringer.

Alle erhobenen Werte finden sich in Tabelle 18.

Tabelle 18: Ereignis-freies Überleben-24 mit 5-Jahres-Gesamtüberleben

	EFS24	5-OS nach erreichtem EFS24	5-OS nach nicht erreichtem EFS24
alle Patienten	44,2%	68,5%	32,4%
PTCL-NOS	26,1%	66,6%	19,9%
AITL	46,8%	74,1%	25,0%
ALK-positive ALCL	71,1%	100,0%	60,0%
ALK-negative ALCL	33,3%	50%	20%
Männer	42,0%	72,2%	18,7%
Frauen	47,4%	62,3%	53,0%
Extranodalbefall	33,9%	69,3%	19,6%
Kein Extranodalbefall	51,6%	61,0%	59,1%

7.5 Therapien

7.5.1 Erstlinientherapie

In der für die Erstlinientherapie gewählten Chemotherapie zeigte sich, dass mit 90% das CHO(E)P-Schema die Standardtherapie für das PTCL und alle Subgruppen war.

Das CHOP-Schema wurde hierbei häufiger verwendet als das CHOEP-Schema. Eine Tatsache, die sich insbesondere auf Patientenfaktoren wie Erkrankungsalter, Komorbiditäten etc. zurückführen lässt, da CHOEP in der Regel nur bei Patienten bis zum Alter von 60 Jahren in gutem Allgemeinzustand eingesetzt wird.

Die genaue Verteilung sah folgendermaßen aus:

46,8% erhielten CHOP21, 22,8% CHOP14, 13,9% CHOEP21 und 11,4% CHOEP14. Von den mit CHO(E)P-behandelten Patienten wurden 6,3% in der Erstlinientherapie stammzelltransplantiert.

Vergleicht man die unterschiedlichen Therapieschemata bzgl. der Subgruppen, sieht man:

- Sowohl beim AITL als auch beim pTNOS wird CHOP21 am häufigsten eingesetzt (61,5% und 54,5%).
- Beim ALK-positiven ALCL verhält es sich umgekehrt, hier wird CHOP14 (50%) häufiger eingesetzt.
- Bei einem IPI von 2 oder 3 wird CHOP21 am häufigsten eingesetzt, in den anderen Risikogruppen findet sich eine homogenere Verteilung

Wie zu erwarten war das mediane Erstdiagnose-Alter bei zusätzlicher Gabe von Etoposid niedriger. Bei CHOEP 14 lag es bei 45,2 Jahren und bei CHOEP21 bei 44,3 Jahren. Im Vergleich dazu lag es bei den Etoposid-freien Schemata bei CHOP14 bei 51,4 Jahren und bei CHOP21 bei 59,2 Jahren.

Die Komplette-Remissions-Rate lag für alle mit CHO(E)P-behandelten Patienten inklusive der in der Erstlinientherapie stammzelltransplantierten Patienten bei 48,1%, bei denen ohne Stammzelltransplantation bei 44,6%. Die höchste CR-Rate erreichte die Behandlung mit CHOP14 (66,7%), die niedrigste Rate mit CHOEP14 (12,5%).

Das 5-Jahres-Überleben aller Patienten mit CHO(E)P als Erstlinientherapie lag bei 57,8% ohne Stammzelltransplantation und mit Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie bei 58,9%. Bei den verschiedenen CHO(E)P-Schemata erreichte das CHOEP21-Schema mit 69,3% das höchste 5-Jahres-Gesamtüberleben, während es beim CHOP21-Schema mit 55,0% am niedrigsten lag (s. Abbildung 21).

Abbildung 21: Gesamtüberleben CHO(E)P in der Erstlinientherapie

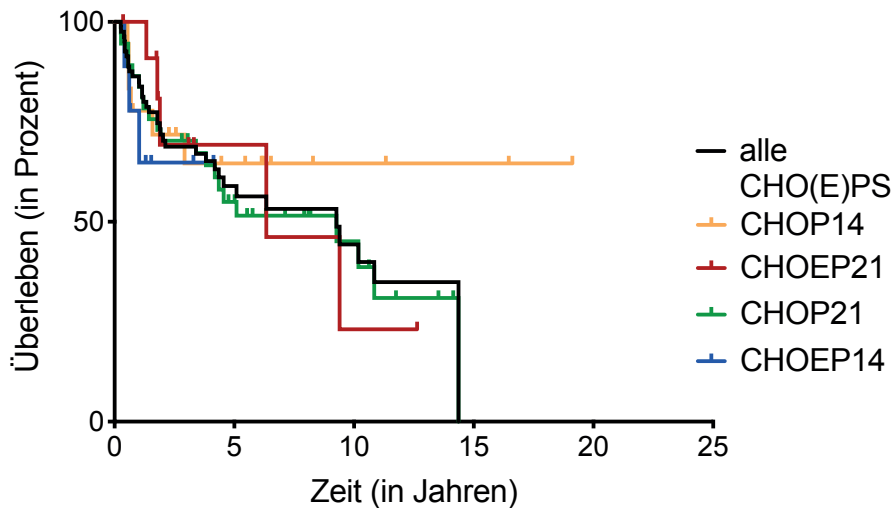
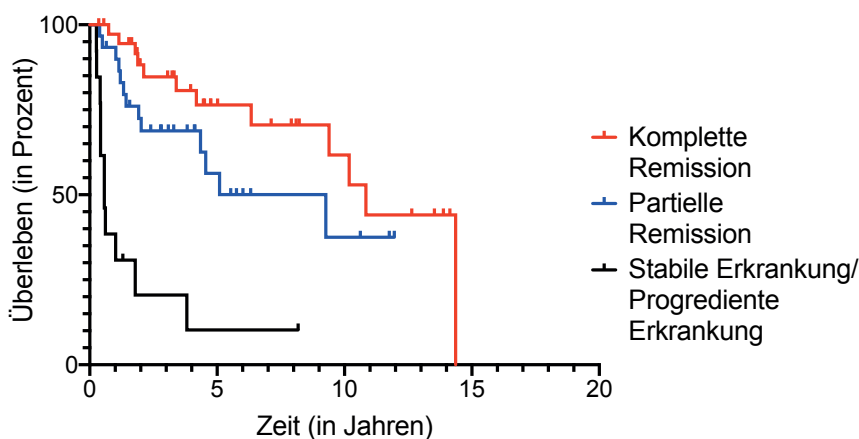


Tabelle 19: Vergleich 5-Jahres-Gesamtüberleben und Komplette-Remissions-Rate CHO(E)P

	alle CHO(E)P (inkl. Tx)	alle CHO(E) P (ohne Tx)	CHOP14	CHOP21	CHOEP14	CHOEP21
Anzahl der Patienten	81	76	18	37	9	12
Anteil			22,8%	46,8%	11,4%	13,9%
CR-Rate	48,1%	44,6%	66,7%	37,8%	11,1%	54,6%
5-Jahres-OS	58,9%	57,8%	64,6%	55,0%	64,8%	69,3%

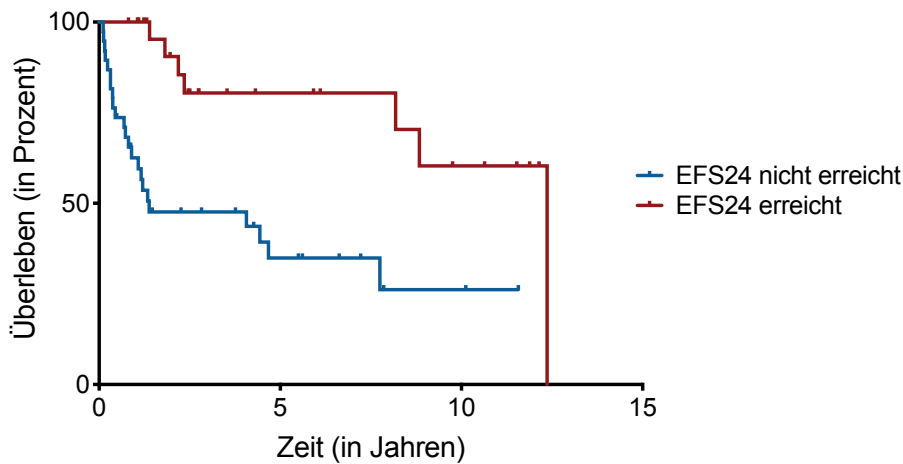
Es zeigte sich auch, dass bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine komplette Remission erreichten, das Gesamtüberleben höher war. Bei einer kompletten Remission in der Erstlinientherapie lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei 76,4%, bei einer partiellen Remission bei 56,3% und bei einer stabilen Erkrankung bzw. einer progredienten Erkrankung bei 10,3%.

Abbildung 22: Gesamtüberleben nach Ergebnis in der Erstlinientherapie



Betrachtet man alle mit CHO(E)P in der Erstlinientherapie behandelten Patienten lag das EFS24 bei 42,8%. Das sich anschließende 5-Jahres-Überleben lag bei Patienten mit Ereignis in den ersten 24 Monaten bei 34,9% (bei einem medianen Überleben von 1,4 Jahren) und bei Patienten ohne Ereignis bei 80,4% (bei einem medianen Überleben von 12,4 Jahren).

Abbildung 23 : Überleben aller Patienten nach erreichtem/nicht-erreichtem EFS24



Das höchste EFS24 erreichten Patienten mit CHOEP21 als Erstlinientherapie mit 60,6%. Bei diesen Patienten lag das sich anschließende 5-Jahres-Überleben bei Ereignis in den ersten 24 Monaten bei 0%, bei Patienten ohne Ereignis in den ersten 24 Monaten bei 100%.

Das niedrigste EFS24 wurde bei Patienten mit CHOEP14 beobachtet. 0% der Patienten blieben in den ersten 24 Monaten ohne Ereignis. Patienten mit Ereignis erreichten anschließend ein 5-Jahres-Überleben von 60% (Tabelle 20 und Abbildung 24-26).

Abbildung 24: Überleben bei CHOP14 nach erreichtem/nicht-erreichtem EFS24

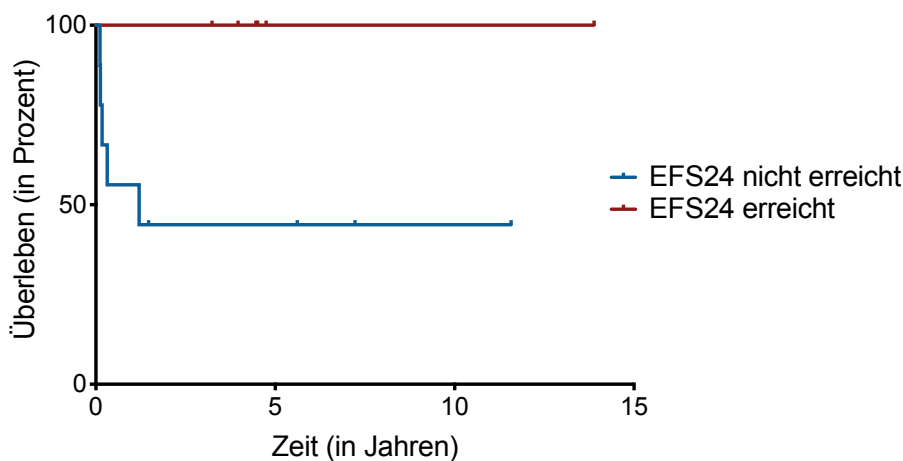


Abbildung 25: Überleben CHOP21 nach erreichtem/nicht-erreichtem EFS24

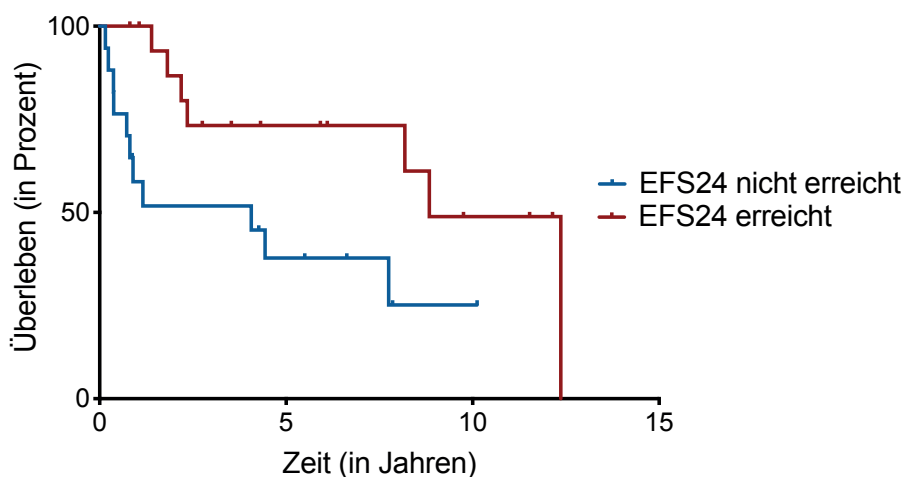


Abbildung 26: Überleben CHOEP21 nach erreichtem/nicht-erreichtem EFS24

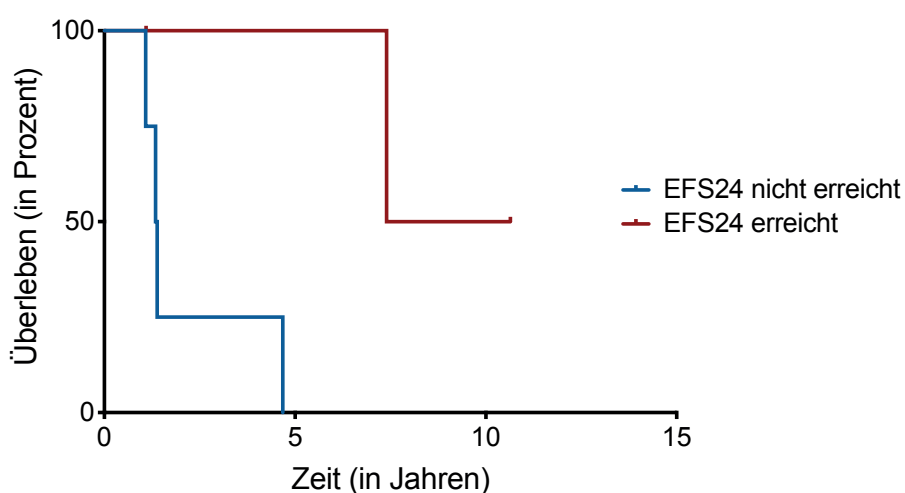


Tabelle 20: Ereignis-freies-Überleben-24 in der Erstlinientherapie

	Anzahl der Patienten	EFS24	5-OS nach erreichtem EFS24	5-OS nach nicht erreichtem EFS24
alle CHO(E)P	76	42,8%	80,4%	34,9%
CHOP14	18	42,8%	100%	44,4%
CHOP21	37	46,0%	73,3%	37,8%
CHOEP14	9	11,1%	zu wenig Fälle	60%
CHOEP21	12	60,6%	100%	0%

7.5.2 Stammzelltransplantation

Insgesamt wurden 40,9% aller Patienten in den ersten fünf Therapielinien stammzelltransplantiert.

Davon erhielten 50% eine autologe Stammzelltransplantation und 50% eine allogene Stammzelltherapie (von diesen Patienten erhielten 33,4% vor

der allogenen Transplantation eine autologe Transplantation in der gleichen Therapielinie). Von den allogenen Transplantierten hatte zuvor ein Drittel (27,8%) der Patienten in einer vorhergehenden Therapielinie eine autologe Stammzelltransplantation erhalten und daraufhin einen Progress oder ein Rezidiv entwickelt. Zur Vereinfachung der Auswertung und auf Grund der niedrigen Fallzahl (n=5) werden Patienten, die in der gleichen Therapielinie autolog und allogenen Stammzelltransplantiert wurden mit den Patienten, die in dieser Therapielinie „nur“ allogenen transplantiert wurden, zusammengefasst.

7.5.2.1 Histologische Subgruppen

Betrachtet man die Verteilung der Stammzelltransplantation in den einzelnen Subgruppen, erkennt man:

- Patienten mit einem AITL wurden am häufigsten transplantiert (55,2%), bei identischer Verteilung zwischen allogener und autologer Transplantation
- An zweiter Stelle stehen Patienten mit pTNOS (39,1%) mit einer ähnlichen Verteilung zwischen autologer und allogener Transplantation.
- ALCLs wurden mit ca. einem Viertel der Patienten am seltener Stammzelltransplantiert. Patienten mit ALK-positivem ALCL wurden zudem nur autolog transplantiert.

Tabelle 21: Stammzelltransplantationen in den verschiedenen histologischen Subgruppen

	Stammzelltransplantationen	Verteilung		
		auto Tx	allo Tx	1.auto Tx 2.allo Tx
pTNOS	39,1% (9)	44,4 % (4)	44,4% (4)	11,1% (1)
AITL	55,2% (16)	43,8% (7)	37,5% (6)	18,8% (3)
ALK-positiv ALCL	27,8% (5)	100% (5)	0%	0%
ALK-negativ ALCL	22,2% (2)	0%	50% (1)	50% (1)

Bei den Stammzelltransplantationen in der Erstlinientherapie zeigte sich:

- 80% der Patienten hatten ein AITL, 20% ein pTNOS
- alle Patienten waren jünger als 65 Jahre

Bei den Stammzelltransplantationen in der Zweitlinientherapie zeigte sich:

- Die Hälfte der transplantierten Patienten hatten ein AITL, ca. ein Viertel ein pTNOS.
- Während bei Patienten mit AITL, die eine Zweitlinientherapie erhielten, 73,3% Stammzelltransplantiert wurden, waren es in allen anderen histologischen Subgruppen deutlich weniger.

Eine ähnliche Verteilung fand sich in der Drittlinientherapie (s.Tabelle 22).

Betrachtet man den Zeitpunkt der Stammzelltransplantation, wurden AITL und pTNOS in früheren Therapielinien transplantiert als ALK-positive und ALK-negative ALCLs. Patienten mit AITL, pTNOS und ALK-positiven ALCL erhielten eine Stammzelltransplantation am häufigsten in der Zweitlinientherapie. Bei ALK-negativen ALCLs fand dies in der Drittlinientherapie statt.

Tabelle 22: Anteil an den jeweiligen histologischen Subgruppen, die jeweils pro Therapielinie stammzelltransplantiert wurden

	Erstlinientherapie	Zweitlinientherapie	Drittlinientherapie
pTNOS	4,8%	35,7% (40% allogene)	37,5% (66,7% allogene)
AITL	13,8%	73,3% (50% allogene)	30% (100% allogene)
ALK-positive ALCL	0%	42,9% (0% allogene)	33,3% (0% allogene)
ALK-negative ALCL	0%	14,3% (100% allogene)	25% (0% allogene)

Eine genaue Darstellung der prozentualen Verteilung der Therapien in den einzelnen Therapielinien findet sich in den nachfolgenden Abbildungen:

Abbildung 27: Verteilung der Therapien bei Patienten mit PTCL

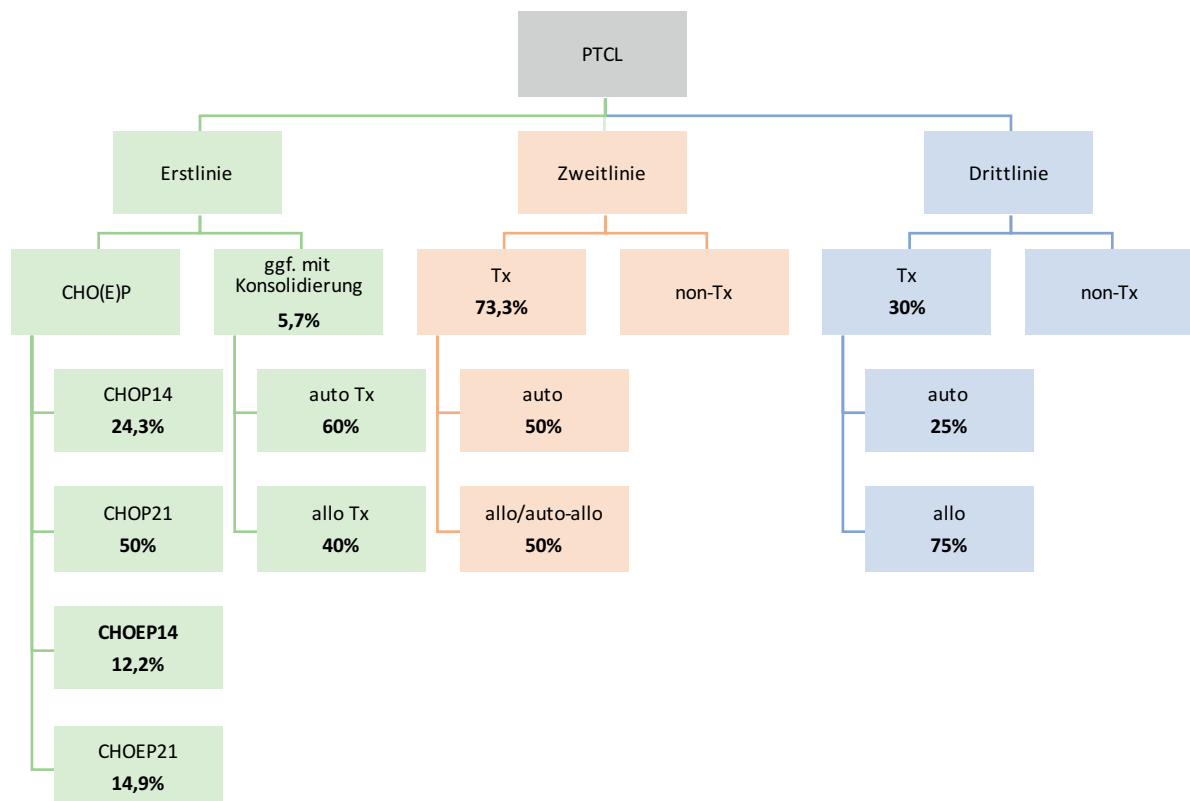


Abbildung 28: Verteilung der Therapien bei Patienten mit AILT

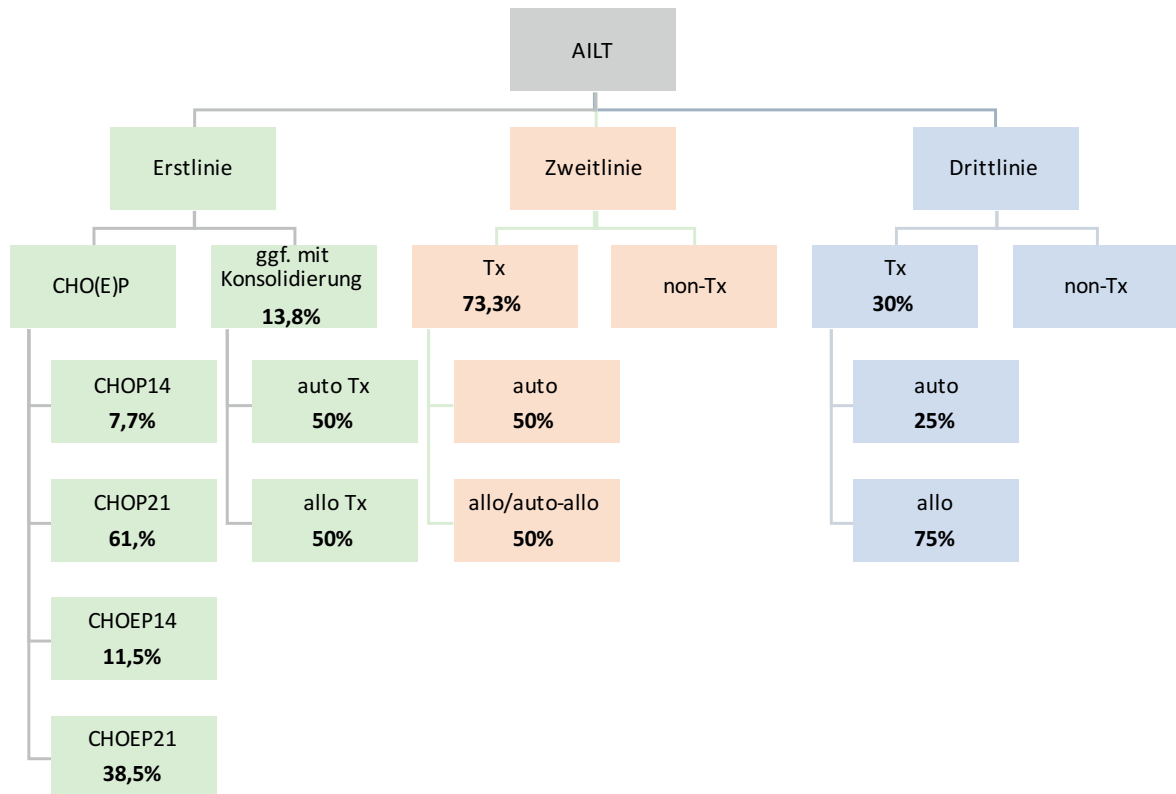


Abbildung 29: Verteilung der Therapien bei Patienten mit pTNOS

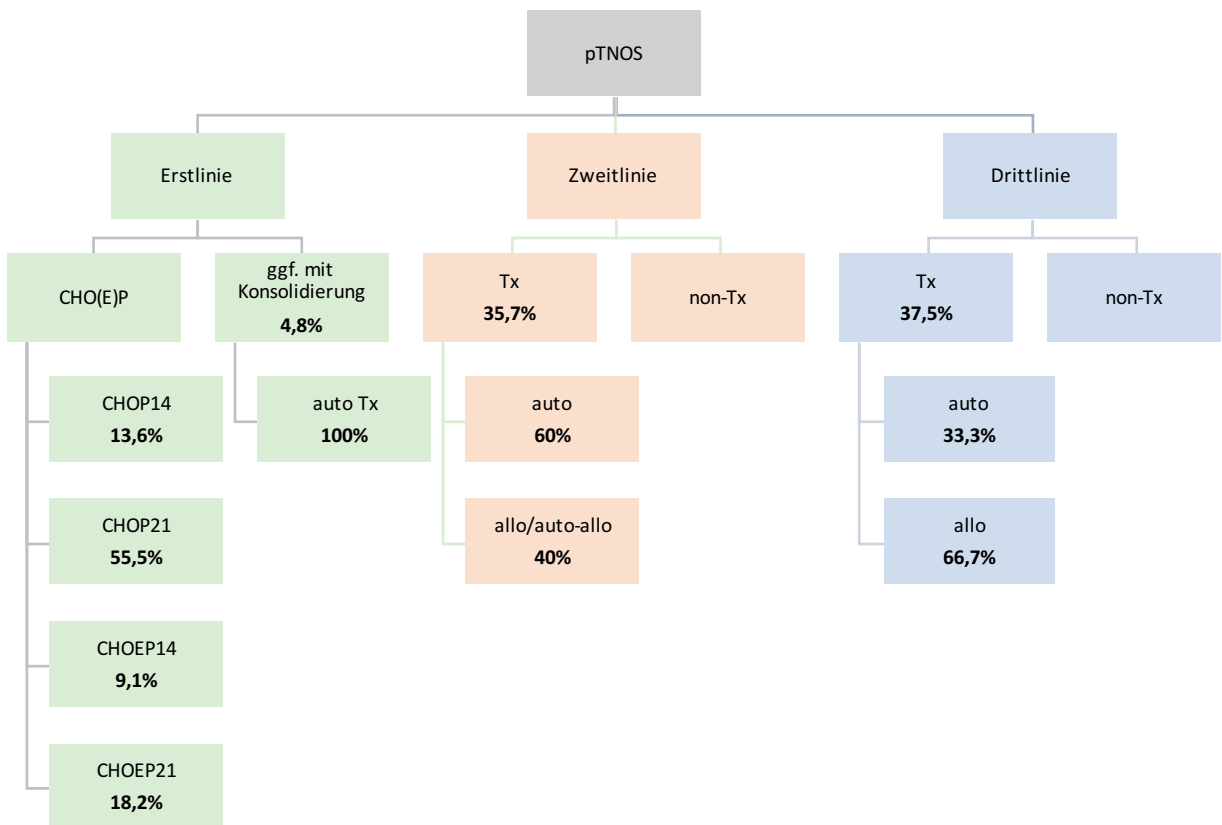


Abbildung 30: Verteilung der Therapien bei Patienten mit ALK-positivem ALCL

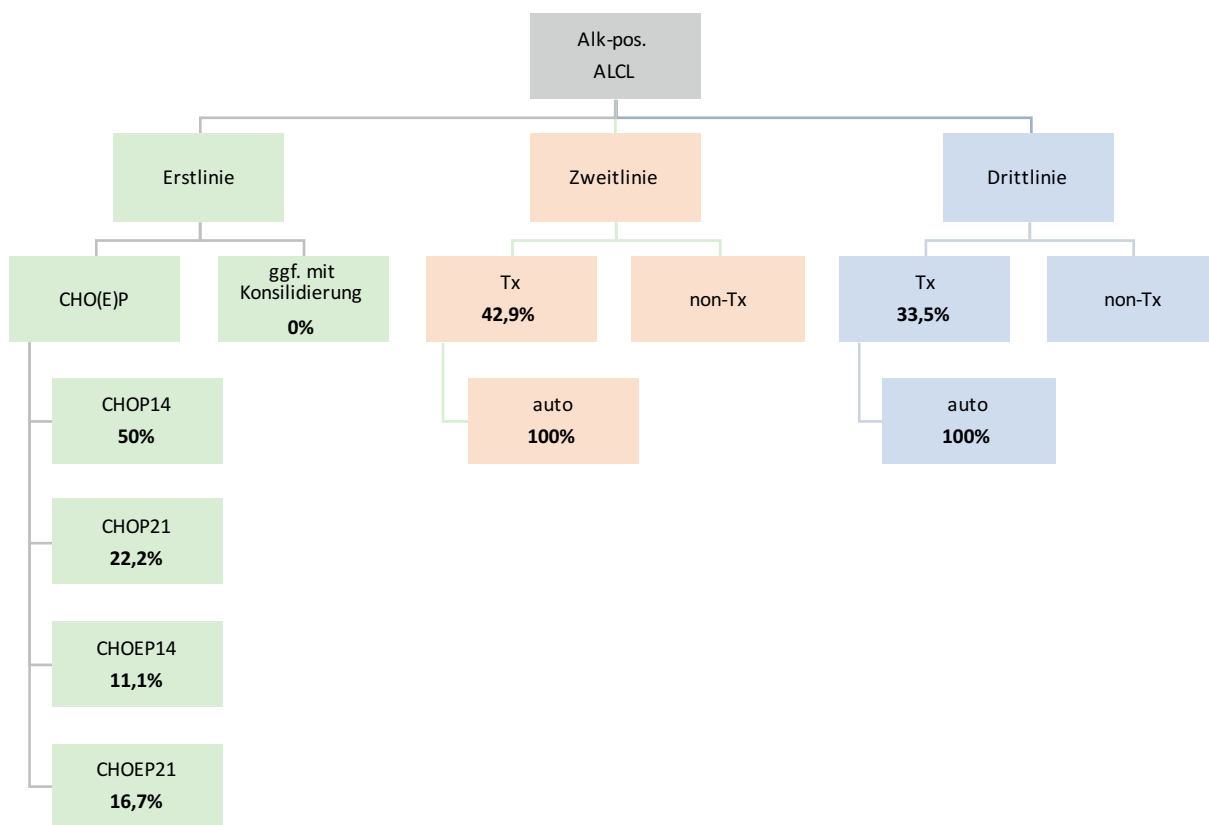
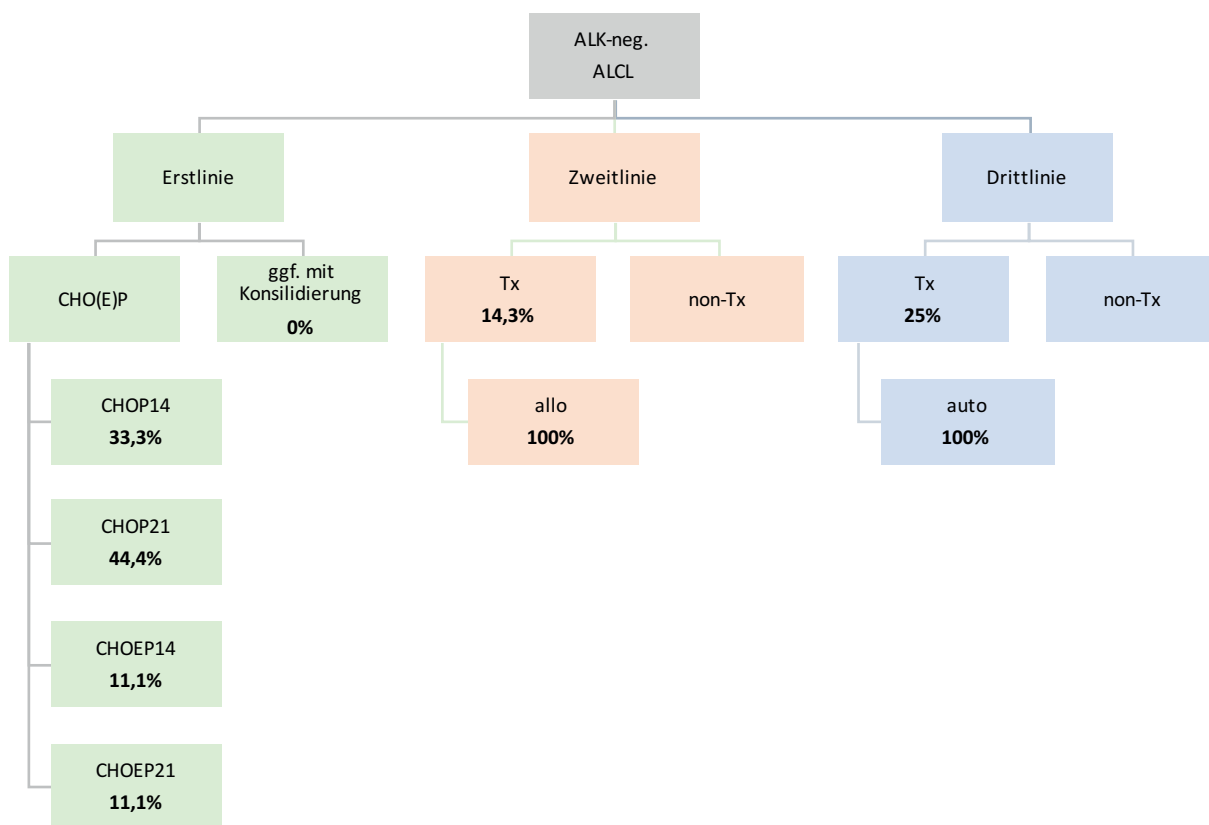


Abbildung 31: Verteilung der Therapien bei Patienten mit ALK-negativem ALCL



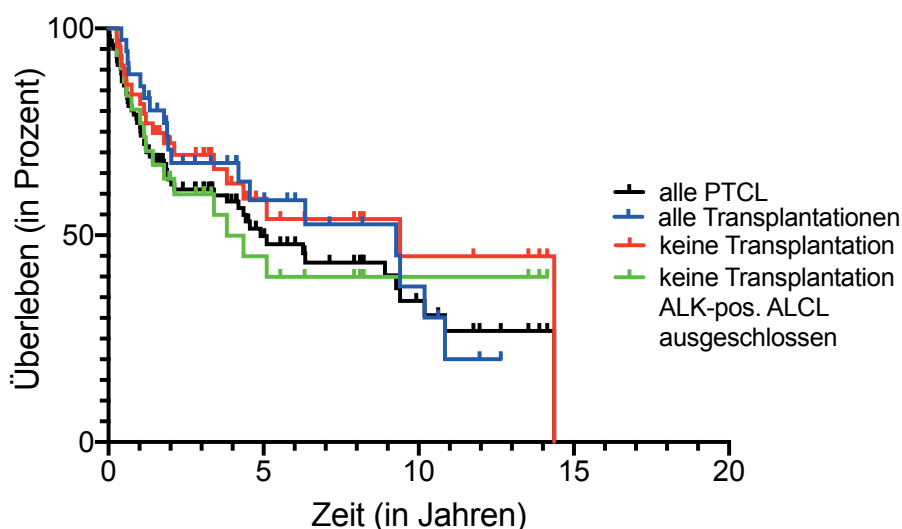
7.5.2.2 Gesamtüberleben und Ereignis-freies-Überleben 24

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben aller Stammzelltransplantierten aus allen Therapielinien lag bei 58,5%. Im Vergleich zur Gesamtgruppe der Patienten mit peripherem T-Zell-Lymphom ist dieser Wert günstiger. Wurden Patienten nicht stammzelltransplantiert und hatten kein ALK-positives ALCL, lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei 44,9%. Betrachtet man die p-Werte der Überlebenskurven der Transplantierten und Nicht-Transplantierten aber auch aller Patienten mit PTCL werden keine signifikanten Werte erreicht (Tabelle 23 und Abbildung 32).

Tabelle 23: 5-Jahres-Gesamtüberleben von transplantierten Patienten

	5-Jahres-Gesamtüberleben	p-Wert (zu allen Transplantierten)
alle PTCL		0,48
alle Transplantationen	58,5%	
alle Nicht-Transplantierten	52,4%	0,83
alle Nicht-Transplantierten, ALK- positive ALCL ausgeschlossen	44,9%	0,57

Abbildung 32: Gesamtüberleben Stammzelltransplantation

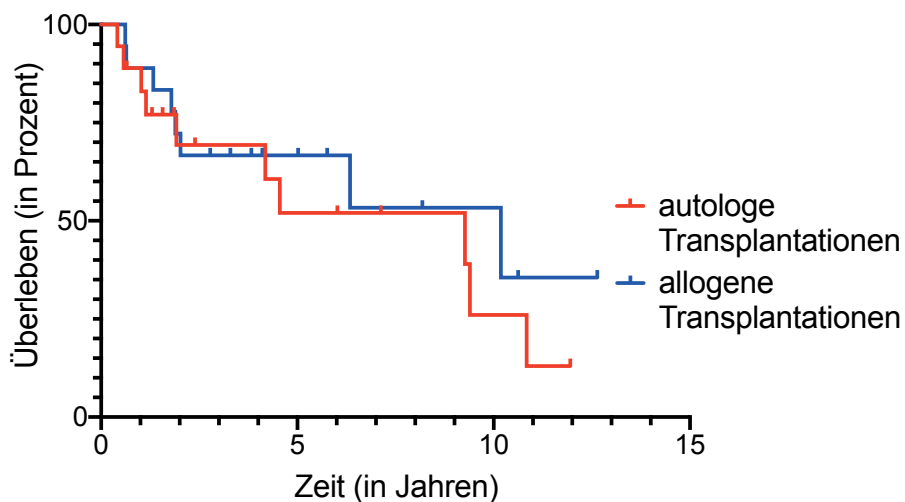


Betrachtet man die verschiedenen Formen der Stammzelltransplantation ist das 5-Jahres-Gesamtüberleben der Patienten, die allogene transplantiert wurden, mit 66,7% am höchsten. Bei den autolog Transplantierten lag dieser Wert bei 52,0% (Tabelle 22 und Abbildung 28). Die Fallzahl ist insgesamt jedoch zu niedrig um einen signifikanten Unterschied in dieser Analyse zu demonstrieren.

Tabelle 24: 5-Jahres-Gesamtüberleben der Stammzelltransplantationen

	Anzahl der Patienten	Anteil	5-Gesamt-Überleben	p-Wert
alle Transplantationen	36		58,5%	
autolog	18	50%	52,0%	0,53
allogen	18	50%	66,7%	

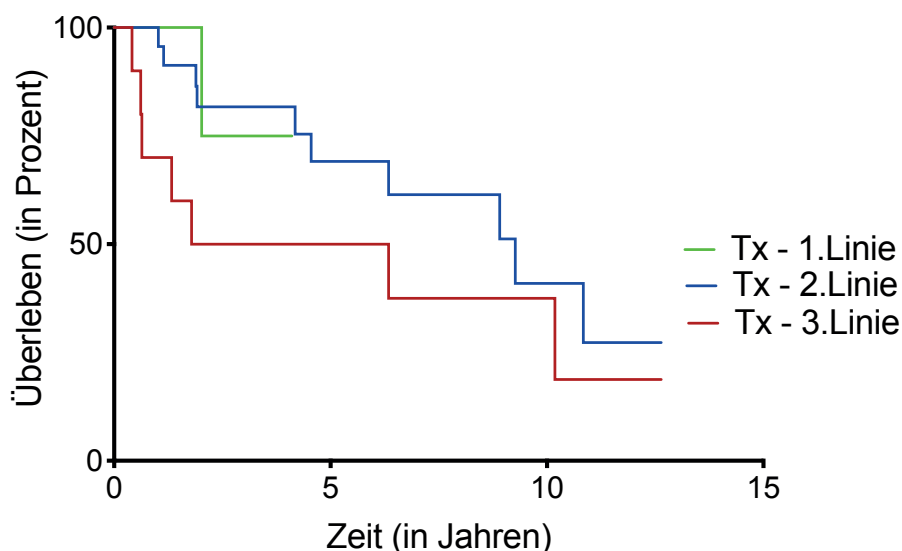
Abbildung 33: Gesamtüberleben nach Transplantations-Formen



In der **Erstlinientherapie** wurden 5 Patienten (5,7% aller Patienten) stammzelltransplantiert. Bei 3 Patienten (60%) wurde eine autologe Transplantation durchgeführt, die anderen 2 Patienten (40%) wurden allogen transplantiert. Alle Stammzelltransplantationen erfolgten bei Patienten, die sich in einer partiellen Remission befanden nachdem sie vorher 4-6 Zyklen CHOEP14/21 erhalten hatten. Alle Transplantierten erreichten durch die Therapie eine komplette Remission und das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 75%. Das Ereignis-freie-Überleben-24 lag bei 60%, ein Patient verstarb innerhalb des ersten Jahres an der Toxizität der Therapie und ein zweiter erlitt ein Rezidiv und wurde daraufhin allogen stammzelltransplantiert.

In der **Zweitlinientherapie** wurden insgesamt 51,1% aller Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhielten, transplantiert, davon erfolgten 65,2% autolog und 34,8% allogen (davon erhielten 50% der Patienten eine autologe Stammzelltransplantation in der gleichen Therapielinie).

Abbildung 34: Gesamtüberleben Stammzelltransplantation Erst-/Zweit-/Drittlinientherapie



Die beiden häufigsten Salvagetherapien in der Zweitlinientherapie waren Dexamethason und DHAP (jeweils 43,5%). 26,1% der Transplantationen erfolgten aus kompletter Remission nach Salvagetherapie, 43,5% aus partieller Remission und bei 17,4% wurde der Remissionsstatus vor Beginn der Transplantation nicht erhoben bzw. nicht dokumentiert.

73,9% der Stammzelltransplantationen führten zum Erreichen einer kompletten Remission. 87,5% der allogenen transplantierten Patienten und 66,7% der autolog transplantierten erreichten eine komplette Remission. Bei diesen Patienten kam es in 35,3% der Fälle zu einem Progress, Rezidiv oder einem Krankheitsbezogenem Todesereignis. Bis auf einen Patienten, der allogenen transplantiert worden war, waren alle diese Patienten autolog transplantiert worden.

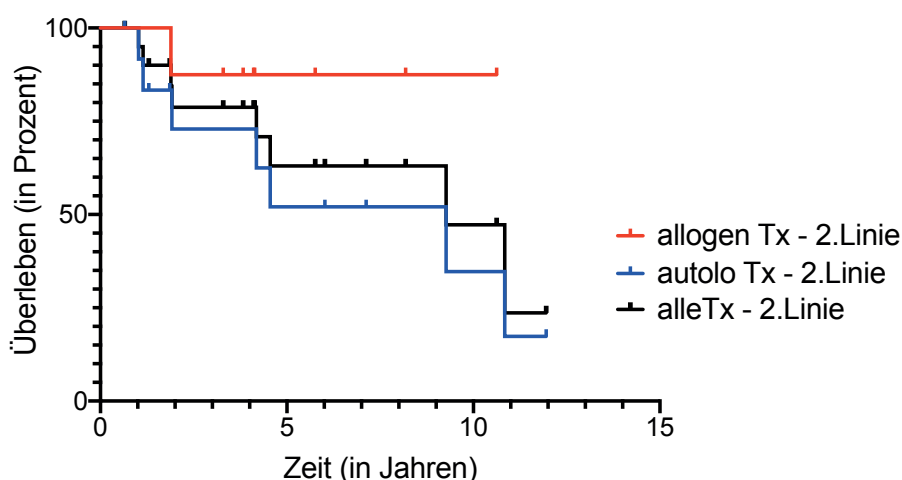
Das 5-Jahres-Gesamtüberleben, der in der Zweitlinientherapie Stammzelltransplantierten lag bei 69,1% (s. Tabelle 23 und Abbildung 30). Damit zeigte sich kein Unterschied zu dem 5-Jahres-Gesamtüberleben der in der Erstlinientherapie Stammzelltransplantierten (75%) (insbesondere wenn man die niedrige Fallzahl der Erstlinien-Transplantations-Gruppe betrachtet) aber ein deutlicher Unterschied zu dem 5-Jahres-Gesamtüberleben aller Patienten mit peripheren T-Zell-Lymphomen (51,8%). Vergleicht man diese Daten miteinander sollte jedoch eine Korrektur bezüglich des Alters und des Risikos erfolgen. Dies ist jedoch auf Grund des kleinen Datensatzes nicht möglich und muss daher als Einschränkungen miteinbezogen werden.

Autolog-transplantierte Patienten zeigten ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 52,8%, allogenen-transplantierte ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 87,5% bei univariater Betrachtung.

Tabelle 25: 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Stammzelltransplantation in der Zweitlinientherapie

	Anteil	CR-Rate	5-OS
alle Zweitlinien-Tx	(n=23)	73,9%	69,1%
autolog	65,2% (n=15)	66,7%	51,8%
allogen	34,8% (n=8)	87,5%	87,5%

Abbildung 35: Gesamtüberleben Stammzelltransplantationen Zweitlinientherapie



In der **Drittlinientherapie** wurden 10 von 25 (40%) der Patienten stammzelltransplantiert, davon 30% autolog und 70% allogen (davon 16,7% mit einer autologen Stammzelltransplantation in der gleichen Therapielinie). Die CR-Raten aller Stammzelltransplantationen lag in der Drittlinientherapie bei 50%. Die autologen Transplantationen erreichten zu 0% eine komplette Remission, die allogen zu 70,9%. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 55,6% und damit tendenziell niedriger als in der Zweitlinientherapie. Während sich bei den allogen Transplantationen ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 71,4% zeigte, lag es bei den autologen Transplantationen bei 0%.

Tabelle 26: 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Stammzelltransplantation in der Drittlinientherapie

	Anteil	CR-Rate	5-OS
alle Drittlinien-Tx	n=10	50%	50%
autolog	30% (n=3)	0%	0%
allogen	70% (n=7)	70,9%	71,4%

8. Ergebnisdiskussion

8.1 Vergleich mit internationalen Arbeiten

8.1.1 Epidemiologische Daten

Die meisten klinischen Forschungsergebnisse der letzten zwei Jahrzehnte stammen aus den Arbeiten des „Internationalen T-Cell-Lymphoma-Project“, dessen Ergebnisse erstmalig von Vose et al. 2008 veröffentlicht wurden, der Deutschen High-Grade-Non-Hodgkin-Lymphoma-Group, publiziert von Schmitz et al. 2010 und die von Maurer et al. 2017 veröffentlichten Daten [2, 23, 24]. Für alle diese Arbeiten wurden Patientendaten aus 12-14 Jahren ausgewertet. Während in den Kohorten von Maurer und Vose Institutionen weltweit eingeschlossen wurden, beschränkte sich die Arbeit von Schmitz auf Deutschland.

Vergleicht man die epidemiologischen Daten fällt auf (Vgl. Tab. 27) :

- AITL stellen in dieser Arbeit die größte histologische Subgruppe dar, PTCL-NOS kommen an zweiter Stelle. In allen anderen Arbeiten bilden PTCL-NOS die häufigste Subgruppe.
- bei Maurer et al. war der Anteil der PTCL-NOS mit 43% fast doppelt so hoch wie in allen anderen Studien, hier wurden ALK-positive ALCLs aber auch ausgeschlossen. Dadurch kann es zu einer prozentualen Verschiebung kommen.
- ALK- positive ALCLs waren in dieser Arbeit und bei Schmitz et al. im Vergleich zu Vose et. al. (18,4% und 24,4% vs. 6,4%) häufiger vertreten.
- Beim ALK-negativen ALCL fanden sich bei Vose et al. und den hier präsentierten Daten ähnliche Werte (5,5% und 8,2%), während sie bei Schmitz et al. und Maurer et al. höher lagen (35,3% und 21%).

Tabelle 27: Histologische Subgruppen-Verteilung in den Vergleichsarbeiten

	Anzahl Patienten	PTCL-NOS	AITL	ALK+	ALK-	NK-T-Zell
UM Mainz	102	22,5%	28,4%	17,6%	8,8%	8,8%
Vose et al. (Europa)	1314 (450)	25,9% (34,3%)	18,5% (28,7%)	6,6% (6,4%)	5,5% (9,4%)	10,4% (4,3%)
Schmitz et al.	343	21,9%	8,8%	24,4%	35,3%	5,9%
Maurer et al.	775	43%	20%	excluded	21%	

In allen Arbeiten wurde bestätigt, dass das periphere T-Zell-Lymphom (bis auf das ALK-positive ALCL, siehe unten) eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters darstellt. Jedoch lag das mediane Erkrankungsalter in beiden

deutschen Arbeiten 10 Jahre unter dem der internationalen Arbeiten.
(An dieser Stelle sollte ein gewisser Zentrumseffekt – dass ältere Patienten in einem reduzierten Allgemeinzustand nicht mehr zu einer Therapie an eine Universitätsklinik geschickt wurden - nicht außer Acht gelassen werden.)

Betrachtet man die Geschlechteraufteilung zeigte sich bei allen Studien ein geringfügig höherer Anteil an männlichen Patienten. Die Erstdiagnose wurde zum größeren Teil in Stadium III/IV gestellt. Einzige Ausnahme bilden die Daten der Deutschen High-Grade-Non-Hodgkin-Lymphoma-Group. Hier war die Erstdiagnose gleichmäßig auf Stadium I/II und III/IV verteilt.

In allen Arbeiten wurde der Internationale Prognostische Index bestimmt um das Risiko der Patienten abzuschätzen. Den größten Anteil bildeten sowohl in den hier präsentierten Daten als auch in den internationalen Daten Patienten mit einem IPI von 2 oder 3. Ein IPI von 4 oder 5 war am seltensten. Der PIT wurde in den anderen Studien nicht bestimmt.

In den Daten dieser Arbeit fand sich bei 60,9% der Patienten eine über den Normwert erhöhte Laktatdehydrogenase. Solch eine Erhöhung ließ sich auch bei Schmitz et al. (37,8%) und Maurer et al. (56%) feststellen, wenn auch nicht so ausgeprägt.

Tabelle 28: Deskriptive Faktoren in den Vergleichsarbeiten

	Medianes Alter	männlich	Stadium III/IV	KM-Befall	IPI 0/1	IPI 2/3	IPI 4/5	LDH erhöht
UM Mainz	52,8	56,9%	79,4%	25,5%	38,3%	53,0%	8,8%	60,9%
Vose et al.	62	52,1%	61,9%	16,3%	26,2%	n.a.	n.a.	n.a.
Schmitz et al.	50	61,6%	50,9%	n.a.	50,9%	40%	9,1%	37,8%
Maurer et al.	64	63%	74%	n.a.	28%	52%	20%	56%

Für den folgenden Vergleich der epidemiologischen Daten der einzelnen Untergruppen stehen nur die Daten aus den Arbeiten von Vose et al. und Schmitz et al. zur Verfügung. Alle Daten werden detailliert in den nachfolgenden Tabellen dargestellt, während in der Diskussion vor allem auffällige Werte herausgegriffen werden.

Betrachtet man die Daten aller drei Arbeiten zu den PTCL-NOS und den erhobenen Faktoren wie Geschlecht, Alter, IPI und LDH, sieht man, dass die Kohorten insgesamt gut vergleichbar waren. Als Unterschied zeigte sich in dieser Arbeit ein fortgeschritteneres Krankheitsstadium bei Erstdiagnose.

Tabelle 29: Deskriptive Faktoren PTCL-NOS

	Medianes Alter	männlich	Stadium III/IV	KM-Befall	IPI 0/1	IPI 2/3	IPI 4/5	LDH erhöht
UM Mainz	59,1	65,2%	78,3%	13,0%	26,1%	60,8%	13,0%	65,0%
Vose et al.	60	66%	69%	22%	28%	57%	15%	n.a.
Schmitz et al.	54	70,0%	52,9%	n.a.	45,7%	40,0%	14,3%	44,3%

Bei den Angioimmunoblastischen Lymphomen zeigte sich als Unterschied zwischen den Serien ein jüngeres medianes Erstdiagnose-Alter und ein niedrigerer Anteil an männlichen Patienten in den an der Universitätsmedizin Mainz erhobenen Daten.

Auffällig war in allen Arbeiten ein sehr hoher Anteil an Patienten mit mittlerem Risikoscore und einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, das sich deutlich von den anderen histologischen Subgruppen unterscheidet sowie ein vermehrter Knochenmarkbefall.

Tabelle 30 :Deskriptive Faktoren Angioimmunoblastisches Lymphom

	Medianes Alter	männlich	Stadium III/IV	KM-Befall	IPI 0/1	IPI 2/3	IPI 4/5	LDH erhöht
UM Mainz	53.0	41,4%	97%	44.8%	27,6%	58,6%	5,6%	72,0%
Vose et al.	65	56%	89%	29%	14%	59%	28%	n.a.
Schmitz et al.	64	53,6%	82,1%	n.a.	21,4%	53,6%	25,0%	67,9%

Bei den ALK-positiven ALCLs fanden sich in allen Serien dominant jüngere Patienten zwischen 32 und 37 Jahren, meist mit fortgeschrittener Diagnose, jedoch niedrigem Risikoscore. Außerdem war die LDH bei weniger Patienten erhöht. Bei Schmitz et al. waren dies aber immer noch ein Viertel und in unserem Patientenkollektiv knapp die Hälfte der Patienten.

Tabelle 31: Deskriptive Faktoren ALK-positives anaplastisches großzelliges Lymphom

	Medianes Alter	männlich	Stadium III/IV	KM-Befall	IPI 0/1	IPI 2/3	IPI 4/5	LDH erhöht
UM Mainz	32,9	72,2%	61%	0%	66,7%	27,7%	5,6%	46,7%
Vose et al.	34	63%	65%	12%	49%	37%	14%	n.a.
Schmitz et al.	37	56,4%	52,6%	n.a.	57,7%	39,7%	2,6%	26,9%

Beim ALK-negativen ALCL fand sich in dieser Arbeit ein deutlich höherer Anteil an männlichen Patienten als auch ein fortgeschritteneres Krankheitsstadium bei Erstdiagnose als in den anderen Serien. Im Vergleich zu den anderen histologischen Subgruppen zeigte sich ein geringerer Knochenmarkbefall und eine geringere LDH-Erhöhung.

Tabelle 32: Deskriptive Faktoren ALK-negatives anaplastisches großzelliges Lymphom

	Medianes Alter	männlich	Stadium III/IV	KM-Befall	IPI 0/1	IPI 2/3	IPI 4/5	LDH erhöht
UM Mainz	54.7	88,9%	67%	11,1%	44,4%	44,4%	11,1%	28,6%
Vose et al.	58	61%	58%	7%	41%	44%	15%	n.a.
Schmitz et al.	50	61,1%	43,4%	n.a.	56,6%	36,3%	7,1%	36,3%

8.1.2 Überlebensanalysen – 3/5-Jahres-Gesamtüberleben und Ereignis-Freies-Überleben-24

Ein wichtiger Parameter im Vergleich verschiedener Studien ist das Gesamtüberleben. Beim Vergleich der Werte des Gesamtüberlebens muss immer beachtet werden, dass die Verteilung von Risikofaktoren wie Alter, Komorbiditäten etc. nicht immer vergleichbar ist und es dadurch zu Ungenauigkeiten kommen kann. Während Vose et al. und Maurer et al. das Gesamtüberleben nach 5 Jahren bestimmt haben, wurde es von Schmitz et al. für drei Jahre angegeben.

Für alle Patienten mit einem peripheren T-Zell-Lymphom zusammen gibt es nur Werte aus der Studie von Maurer et al. zum Vergleich. Hier fand sich ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 37,9%, welches unter dem in dieser Arbeit erhobenen Wert von 51,8% liegt.

Vergleicht man die Gesamtüberlebensdaten der einzelnen histologischen Subgruppen, stellt man fest (Vgl. Tabelle 31):

- In allen Arbeiten weisen die PTCL-NOS die schlechtesten Gesamtüberlebenszeiten auf. Dies variiert zwischen einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 32% bei Vose et al. bis zu einem 3-Jahres-Gesamtüberleben von 53,9% bei Schmitz et al.
- Sowohl die ALK-positiven ALCLs als auch die AITLs unserer Kohorte zeigten ein besseres Gesamtüberleben als bei Vose et al. und Maurer et al.. Im 3-Jahres-Gesamtüberleben zeigten sich bei Schmitz et al. aber ähnlich günstige Werte. Generell fand sich bei den ALK-positiven ALCLs das günstigste Gesamtüberleben.
- Die von uns untersuchten ALK-negativen ALCLs zeigten im Vergleich zu den anderen Arbeiten eine geringfügig schlechtere Prognose.

Tabelle 33: 5-Jahres-Gesamtüberleben in den Vergleichsarbeiten

	alle	PTCL-NOS	AITL	ALK-pos	ALK-neg
UM Mainz	51,8%	33,2%	58,9%	88,2%	41,7%
Vose et al.	n.a.	32%	32%	70%	49%
Maurer et al.	37,9%	37,9%	35%	nicht eingeschlossen	44,7%

Tabelle 34: 3-Jahres-Gesamtüberleben in den Vergleichsarbeiten

	alle	PTCL-NOS	AITL	ALK-pos	ALK-neg
UM Mainz	64,0%	41,4%	74,9%	88,2%	55,6%
Schmitz et al.	n.a.	53,9%	67,5%	89,8%	62,1%

Ein weiterer wichtiger Parameter um Überlebensanalysen zu vergleichen, ist das Ereignis-freie-Überleben-24 und das darauffolgende Gesamtüberleben, unterteilt nach 24 Monaten mit und ohne Ereignis (Progress, Rezidiv etc.).

An dieser Stelle muss beachtet werden, dass die Erfassung eines Ereignisses nicht immer unter den gleichen Bedingungen erfolgt, sondern beispielsweise von der Häufigkeit der Kontrollen abhängig ist und damit auch der Zeitpunkt der ersten Erfassung eines Progresses oder eines Rezidivs (z.B. auf Grund von Kontrollen in kürzeren Abständen innerhalb eines Studienprotokolls) variieren kann. Genauer wäre es daher, die Zeit bis zur nächsten Behandlung (time to next treatment) zu erfassen.

Zum Vergleich steht nur die Arbeit von Maurer et al. zur Verfügung. Da die ALK-positiven ALCLs in der Arbeit von Maurer et al. ausgeschlossen sind, lässt sich an dieser Stelle keine Aussage für seine Daten über diese Subgruppe treffen.

Der Anteil an Patienten, die in den von uns dargestellten Daten 24 Monate ereignisfrei blieben, lag über den Werten von Maurer et al. Dies ist möglicherweise auf die günstigen Werte der ALK-positiven ALCLs zurückzuführen, die bei Maurer et al. fehlen. In der Kohorte der Universitätsmedizin Mainz zeigten Patienten mit ALK-positiven ALCLs sowohl beim Erreichen des Ereignis-freien Überlebens 24 als auch in den darauffolgenden Überlebensraten die günstigsten Werte. Schließt man diese jedoch aus, sieht man in beiden Studien, dass Patienten mit Angioimmunoblastischen Lymphomen im Vergleich zu den anderen Subgruppen mit 46,8% (UM Mainz) bzw. 31,7% (Maurer et al.) am häufigsten 24 Monate ereignisfrei bleiben, während Patienten mit PTCL-NOS mit 26,1% (UM Mainz) bzw. 30,7% (Maurer et al.) die schlechtesten EFS24-Raten haben.

Des Weiteren bestätigt sich auch durch die Arbeit von Maurer et al., dass Patienten die 24 Monate Ereignis-frei blieben, günstigere 3-Jahres Überlebensraten haben

als Patienten mit Rezidiv oder Progress in den ersten 24 Monaten. Dies bestätigte sich für alle Subgruppen. Bei den Angioimmunoblastischen Lymphomen betrug dieser Unterschied beispielsweise mehr als 70 Prozentpunkte.

Ein großer Unterschied zeigte sich im 3-Jahres-Gesamtüberleben aller PTCL-Patienten mit Progress bzw. Rezidiv in den ersten 24 Monaten. Mit 44,8% in unserer Kohorte und 16,2% bei Maurer et al. fand sich hier eine große Abweichung, welche jedoch durch den Ausschluss der ALK-positiven ALCLs bei Maurer et al. a.e. erklärbar ist. ALK-positive ALCLs zeigten im Vergleich die besten Überlebensraten, auch bei Patienten ohne EFS24. Mit 60,0% liegt das 3-Jahres-Überleben auch nach Progress über allen anderen Subgruppen und verbessert dadurch den Durchschnittswert aller peripheren T-Zell-Lymphome unserer Patientenserie.

Vergleicht man die anderen Subgruppen, fällt auf, dass das Gesamtüberleben der Patienten ohne Ereignis in den ersten 24 Monaten bei Maurer et al. besser ist, während das Gesamtüberleben bei den Patienten mit Ereignis in den ersten 24 Monaten in der Mainzer Kohorte günstiger ist.

Tabelle 35: Ereignis-freie-Überleben-24 der histologischen Subgruppen in den Vergleichsarbeiten

	alle	PTCL-NOS	AITL	ALK-pos	ALK-neg
UM Mainz	44,2%	26,1%	46,8%	71,1%	33,3%
Maurer et al.	36%	30,7%	31,7%	ex	46,7%

Tabelle 36: 3-Jahres-Gesamtüberleben der histologischen Subgruppen nach erreichtem und nicht-erreichtem Ereignis-freiem-Überleben-24 in den Vergleichsarbeiten

	alle		PTCL-NOS		AITL		ALK-pos		ALK-neg	
	EFS24	Kein EFS24	EFS24	Kein EFS24	EFS24	Kein EFS24	EFS24	Kein EFS24	EFS24	Kein EFS24
UM Mainz	73,4%	44,8%	66,6%	19,9%	74,1%	37,5%	100%	60,0%	50,0%	20,0%
Maurer et al.	85,0%	16,2%	84,6%	19,4%	89,4%	13,3%	ex	ex	78,7%	20,9%

Risikofaktoren wie der IPI, ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium und eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase über den Normwert haben in beiden Kohorten die gleiche Bedeutung (s.oben), im Gegensatz dazu findet sich jedoch ein deutlicher Unterschied beim medianen Erstdiagnosealter, das bei Maurer et al. mit

64 Jahren fast 12 Jahre über dem der Patienten der Uniklinik Mainz liegt. Weitere mögliche Ursachen für den Unterschied könnten die Art der Erstlinien- oder Zweitlinientherapie sein. Hierzu müssten Chemotherapieschemata, Häufigkeit von hämatopoetischen Stammzelltransplantationen, Komplikationen etc. miteinander verglichen werden. Diese Daten stehen aber nicht im Detail zur Verfügung. Letztendlich ist als wichtiger Faktor zudem die unterschiedliche Kohortengröße zu sehen. Auch Maurer et al. nennen dies als Kritikpunkt ihrer Arbeit. Diese Einschränkung liegt auch auf Grund des unizentrischen Charakters unserer Analyse bei Beurteilung unserer Daten vor.

Tabelle 37: Ereignis-freies-Überleben-24 verschiedener Subgruppen in den Vergleichsarbeiten

	männlich	weiblich	Stadium I/II	Stadium III/IV	IPI 0/1	IPI 2/3	IPI 4/5
UM Mainz	42,0%	47,4%	47,1%	43,4%	47,2%	46,5%	22,2%
Maurer et al.	33,4%	35,2%	52,0%	27,8%	55,1%	29,9%	19,1%

8.2 Beurteilung der Methoden

Die größte Einschränkung dieser Arbeit liegt im seltenen Auftreten des peripheren T-Zell-Lymphoms und dem dadurch sehr kleinen Patientenkollektiv. In den 13 Jahren Beobachtungszeitraum konnten die Daten von 102 Patienten mit peripheren T-Zell-Lymphomen, die an der Uniklinik Mainz behandelt wurden, verwendet werden. Im Vergleich zu häufigeren Krankheitsentitäten wie dem Hodgkin-Lymphom oder dem großzelligen B-Zell-Lymphom sind das geringere Zahlen.

Hinzukommen die vielen und inhomogenen Untergruppen des peripheren T-Zell-Lymphoms, die separat voneinander ausgewertet werden müssen, da ihr Verlauf und ihr Therapieansprechen sich als sehr unterschiedlich dargestellt haben. Dadurch fanden sich beispielsweise für eine seltenere Untergruppe wie das ALK-negative ALCL nur 9 Patienten zur Auswertung. Diese Tatsache und die damit einhergehende Problematik verschiedene Therapieoptionen nicht ausreichend beurteilen zu können, muss bei der Bewertung und Einordnung dieser Arbeit berücksichtigt werden. Hierbei handelt es sich jedoch um ein generelles Problem, das die klinische Forschung des T-Zell-Lymphoms begleitet und welches sich nur durch groß angelegte, multizentrische Studien lösen lässt.

Als weitere Schwäche dieser Arbeit muss die retrospektive Datensammlung angesehen werden. Retrospektiv erhobene Daten weisen in vielen Fällen eine

geringere Datenqualität auf als prospektiv gewonnene Daten, da man auf in der Vergangenheit dokumentierte Informationen angewiesen ist, die zu diesem Zeitpunkt aber nicht unbedingt für einen wissenschaftlichen Zweck dokumentiert wurden. Dadurch können Daten lückenhaft sein und die Dokumentation muss nicht einheitlichen Standards entsprechen. In diesem Fall wurden beispielsweise die Diagnosen nicht immer von einheitlichen Pathologie-Zentren gestellt und die Proben wurden nur in 47,2% von einem Referenzzentrum untersucht. Damit kann nicht garantiert werden, dass in allen Fällen einheitliche diagnostische Standards angewandt wurden. Diese Problematik der Diagnosestellung zeigte sich auch in anderen Arbeiten wie dem International T-Zell-Lymphoma-Project, bei der es nur bei 74-81% der Fälle zu einer Konsensus-Diagnose (3 von 4 Pathologen stimmen mit der Diagnose überein) kam. Bei den meisten Patienten wurden die Daten aus den Arztbriefen der behandelnden Ärzte gewonnen und nicht aus standardisierten Formularen, die ausschließlich für die zu untersuchende Fragestellung konzipiert wurden und alle benötigten Daten enthalten. Manche Daten waren dadurch nicht bei allen Patienten vollständig bzw. eindeutig.

Zudem fehlt an dieser Stelle eine Failure-to-transplant-Analyse, welche mit retrospektiv gewonnenen Daten nicht möglich ist. Dies macht den Vergleich mit retrospektiv gewonnenen Daten wiederum schwieriger und muss in der Beurteilbarkeit der Arbeit mit eingeschlossen werden.

Einige Patienten wurden aus anderen Institutionen (insbesondere kleineren, weniger spezialisierten Krankenhäusern) übernommen, sodass die Erstdiagnose primär nicht in der Universitätsmedizin Mainz gestellt wurde. Dies war bei 44% der Patienten der Fall. An dieser Stelle muss in die Bewertung miteinbezogen werden, dass Daten unvollständig waren bzw. die Standards unter denen sie gewonnen wurden sich von denen der Universitätsmedizin Mainz unterscheiden. Auch hier wurden die Daten vornehmlich aus Arztbriefen gewonnen.

Für diese Arbeit standen Daten aus der Behandlung von Patienten mit T-Zell-Lymphomen aus insgesamt 13 Jahren zur Verfügung. Dies bot die Möglichkeit Patienten über einen längeren Zeitraum zu beobachten. Im Vergleich zu einer prospektiven Untersuchung bieten retrospektive Daten daher schneller Daten mit längeren Beobachtungszeiträumen. Dies ist insbesondere für Überlebensanalysen günstig. Das längste Follow-up dieser Arbeit lag bei 13 Jahren, das mediane Follow-up bei 5,0 Jahren. Damit variieren die Zeiträume stark. Eine Tatsache, die zum einen auf das unterschiedlich lange Überleben der Patienten zurückzuführen ist, aber auch auf das Lost-to-follow-up der Patienten, die in anderen Zentren oder ambulant weiterbehandelt bzw. nachkontrolliert wurden. Auf Grund von Datenschutzbestimmungen ist es schwierig weitere Daten dieser Patienten zu sammeln.

In diesem Zusammenhang darf man nicht außer Acht lassen, dass sich in 13 Jahren auch Behandlungsstrategien beispielsweise in der supportiven Therapie im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantationen verbessert haben und dies auch das Überleben der Patienten verbessert hat. Betrachtet man außerdem die Häufigkeit von Stammzelltransplantationen in der Behandlung von Patienten mit peripheren T-Zell-Lymphomen, lässt sich in den letzten Jahren eine Zunahme beobachten. Dafür lassen sich verschiedene Gründe benennen. Zum einen stehen mit mehr als 16 Millionen typisierten Spendern weltweit mehr potentielle Spender zur Verfügung als jemals zuvor. Zum anderen konnten Konditionierungsschemata und die Behandlung von Komplikationen wie beispielsweise von Graft-versus-Host-Reaktionen optimiert werden, sodass hämatopoetische Stammzelltransplantationen von Patienten nebenwirkungsärmer vertragen werden, komplikationsärmer verlaufen und damit auch von älteren Patienten besser toleriert werden [39].

9. Zusammenfassung

Die hier vorliegende Arbeit untersucht Charakteristika, Therapien und Verläufe von Patienten mit der Erstdiagnose eines peripheren T-Zell-Lymphoms an der Universitätsmedizin Mainz in den Jahren 2003 bis 2015 und vergleicht sie mit den Daten aus nationalen und internationalen Arbeiten.

Zusammenfassend lassen sich hier ähnliche Ergebnisse finden:

Das periphere T-Zell-Lymphom ist eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters (medianes Erkrankungsalter 52,8 Jahre), welche tendenziell häufiger Männer als Frauen betrifft und im Vergleich zu anderen Lymphom-Entitäten eine schlechtere Überlebensprognose hat (5-Jahres-Gesamtüberleben 51,8%). Teil des Erscheinungsbildes bei Erstdiagnose sind B-Symptome (61,8%), eine Hepato- und/oder Splenomegalie (32,7%/46,4%), ein Knochenmarksbefall (24,6%), erhöhte LDH-Werte (61,7%), niedrige Hämoglobin-Werte und bei der Hälfte der Patienten ein Extranodalbefall.

Zur individuellen Risikogruppierung erfolgte die Einstufung mittels der Risikoscores IPI (International Prognostic Index) und PIT (Prognostische Index für PTCLs). In Bezug auf die Gesamtüberlebensdaten, fand sich hier eine Bestätigung der Risikoeinschätzung. Patienten, die in einer niedrigen Risikogruppe eingestuft waren, zeigten auch ein besseres Gesamtüberleben.

Als weitere sich positiv auf das Überleben auswirkende Faktoren, fanden sich zudem ein niedriges Erstdiagnose-Stadium, kein Extranodalbefall und das weibliche Geschlecht.

Wegweisend für die weitere Prognose zeigte sich das EFS-24. Patienten, die 24 Monate ohne Progress oder Rezidiv blieben, zeigten in den folgenden Überlebensanalysen ein besseres Outcome.

Patienten mit einem ALK-positiven ALCL hatten im Vergleich zu anderen histologischen Subgruppen das höchste, Patienten mit einem PTCL-NOS das niedrigste Gesamtüberleben.

Als Erstlinientherapie zeigte sich - wie in internationalen Leitlinien empfohlen- CHO(E)P als Standardtherapie bestätigt. In unserer Kohorte wurde CHOP21 am häufigsten in der Erstlinie eingesetzt. Erhielten Patienten in der Folgetherapie eine Stammzelltransplantation, hatte dies in dieser Arbeit einen positiven Effekt.

Insbesondere für Patienten mit Rezidiv oder Progress ist dies momentan die einzige kurative Therapie. Zum Vergleich der Stammzelltransplantation mit anderen Arbeiten fehlten hier die Daten. Die Stammzelltransplantation –sowohl autolog als auch allogene- bietet sich für geeignete Patienten ein Therapiepotential, welches weiter untersucht werden sollte.

Bisher haben sich bis auf wenige Ausnahmen kaum neue Therapieoptionen in den letzten Jahren eröffnet. Dazu gehören der CD30-Antikörper Brentuximab vedotin, der insbesondere in der Therapie des ALK-positiven ALCLs Anwendung findet und die bisher nur in den USA zugelassenen Histon-Deacetylase-Hemmer Romidepsin und Belinostat für therapierefraktäre oder rezidierte PTCLs. Weitere Zulassungen auf dem europäischen und amerikanischen Markt müssen abgewartet werden.

In dieser Arbeit nicht untersucht wurde die Relevanz des PET-CTs für PTCLs. In den Lugano-Kriterien ist das PET-CT als Teil des Stagings schon festgelegt und gilt international dementsprechend auch als Standard. In Deutschland fehlt jedoch die diesbezügliche Zulassung und es ist noch keine Regelleistung der gesetzlichen Krankenkassen. Trotzdem findet auch hier das PET-CT zum Staging und zur Therapieevaluation Verwendung und könnte in Zukunft ein Werkzeug sowohl zum Staging als auch zur Therapiesteuerung darstellen.

10. Literaturverzeichnis

1. Swerdlow S, C.E., Harris N, et al, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition. 2017. Volume 2.
2. Vose, J., J. Armitage, and D. Weisenburger, International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*, 2008. 26(25): p. 4124-30.
3. Harris, N.L., et al., A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 1994. 84(5): p. 1361-92.
4. Abouyabis, A.N., et al., Incidence and outcomes of the peripheral T-cell lymphoma subtypes in the United States. *Leuk Lymphoma*, 2008. 49(11): p. 2099-107.
5. Weisenburger, D.D., et al., Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood*, 2011. 117(12): p. 3402-8.
6. Swerdlow, S.H., et al., The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016. 127(20): p. 2375-90.
7. Weiss, L.M., et al., Morphologic and immunologic characterization of 50 peripheral T-cell lymphomas. *Am J Pathol*, 1985. 118(2): p. 316-24.
8. Rappaport, H., Angioimmunoblastic Lymphadenopathy with Dysproteinaemia *The Lancet*, 1974.
9. Federico, M., et al., Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol*, 2013. 31(2): p. 240-6.
10. Pileri, S.A., Follicular helper T-cell-related lymphomas. *Blood*, 2015. 126(15): p. 1733-1734.
11. Swerdlow SH, C.E., Harris NL, et al, WHO Classification of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008.
12. Al-Hamadani, M., et al., Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *Am J Hematol*, 2015. 90(9): p. 790-5.
13. Morton, L.M., et al., Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*, 2006. 107(1): p. 265-76.
14. Miranda, R.N., et al., Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol*, 2014. 32(2): p. 114-20.
15. Clemens, M.W., et al., Complete Surgical Excision Is Essential for the

- Management of Patients With Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2016. 34(2): p. 160-8.
16. Mélard, P., et al., Molecular alterations and tumor suppressive function of the DUSP22 (Dual Specificity Phosphatase 22) gene in peripheral T-cell lymphoma subtypes. *Oncotarget*, 2016. 7(42): p. 68734-68748.
 17. Hopfinger, G. and P. Staber, Aktuelle Standards in der Diagnostik und Therapie von peripheren T-Zell-Lymphomen. *Dtsch Med Wochenschr*, 2019. 144(20): p. 1400-1404.
 18. Schwab, U., et al., Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature*, 1982. 299: p. 65.
 19. Ferreri, A.J., et al., Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012. 83(2): p. 293-302.
 20. William, B.M. and J.O. Armitage, International analysis of the frequency and outcomes of NK/T-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2013. 26(1): p. 23-32.
 21. Haverkos, B.M., et al., Extranodal NK/T Cell Lymphoma, Nasal Type (ENKTL-NT): An Update on Epidemiology, Clinical Presentation, and Natural History in North American and European Cases. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 2016. 11(6): p. 514-527.
 22. Chihara, D., et al., Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol*, 2014. 164(4): p. 536-45.
 23. Schmitz, N., et al., Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*, 2010. 116(18): p. 3418-25.
 24. Maurer, M.J., et al., International Assessment of Event-Free Survival at 24 Months and Subsequent Survival in Peripheral T-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2017. 35(36): p. 4019-4026.
 25. Ellin, F., et al., Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood*, 2014. 124(10): p. 1570-7.
 26. Reimer, P., et al., Autologous Stem-Cell Transplantation As First-Line Therapy in Peripheral T-Cell Lymphomas: Results of a Prospective Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(1): p. 106-113.
 27. d'Amore, F., et al., Up-Front Autologous Stem-Cell Transplantation in Peripheral T-Cell Lymphoma: NLG-T-01. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. 30(25): p. 3093-3099.
 28. Le Gouill, S., et al., Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell

- lymphomas in adults: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *J Clin Oncol*, 2008. 26(14): p. 2264-71.
29. Corradini, P., et al., Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol*, 2004. 22(11): p. 2172-6.
 30. Doderer, A., et al., Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *Leukemia*, 2012. 26(3): p. 520-6.
 31. Corradini, P., et al., Intensified chemo-immunotherapy with or without stem cell transplantation in newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma. *Leukemia*, 2014. 28(9): p. 1885-91.
 32. Pro, B., et al., Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*, 2017. 130(25): p. 2709-2717.
 33. Pro, B., et al., Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. 30(18): p. 2190-2196.
 34. Horwitz, S., et al., Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 2019. 393(10168): p. 229-240.
 35. Coiffier, B., et al., Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol*, 2012. 30(6): p. 631-6.
 36. Piekarz, R.L., et al., Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood*, 2011. 117(22): p. 5827-34.
 37. O'Connor, O.A., et al., Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study. *J Clin Oncol*, 2015. 33(23): p. 2492-9.
 38. O'Connor, O.A., et al., Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol*, 2011. 29(9): p. 1182-9.
 39. Gratwohl, A. and D. Niederwieser, History of hematopoietic stem cell transplantation: evolution and perspectives. *Curr Probl Dermatol*, 2012. 43: p. 81-90.

11. Danksagung

Ich möchte mich besonders bei meinem Doktorvater für die gute Betreuung und die vielen, konstruktiven Ratschläge, mit denen er mir immer zur Seite stand, bedanken.

Zudem gilt mein Dank allen Mitarbeitern der III. Medizinischen Klinik, die mich so tatkräftig unterstützt haben.

Und zu guter Letzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich in jeder Situation so bedingungslos unterstützen. Ein extra Dank gilt der besonderen Person in meinem Leben, die sich um jede Zeile und jeden Absatz dieser Arbeit gekümmert hat und auch sonst jederzeit an meiner Seite ist.