

KEM.
Kompetenz.
Exzellenz.
Menschlichkeit.

 **KEM | KLINIKEN ESSEN-MITTE**
Evang. Huysens-Stiftung
Evang. Krankenhaus Essen-Werden
Knappschafts-Krankenhaus

10. Sommersymposium "Lymphome & Leukämien"

T- Zell-Lymphome

Peter Reimer

Klinik für Hämatologie, Intern. Onkologie und Stammzelltransplantation
Evangelisches Krankenhaus Essen-Werden



**Erklärung zu finanziellen und nicht-finanziellen Interessen
für Referenten und wissenschaftliche Leitung (Kursleiter)
(Vorsitzende/Moderatoren/Herausgeber/Autoren)**

Thema / Titel der Fortbildungsmaßnahme: 10. Sommersymposium „Lymphome & Leukämien“

Termin / Ort der Fortbildungsmaßnahme: 21.05.2022, 9:00 - 13:00 Uhr, virtuell

Name, Vorname Prof. Dr. Raimo, Peter

Nach der Fortbildungsordnung der nordrheinischen Ärztinnen und Ärzte sowie den Richtlinien zur Fortbildungsordnung und den Grundsätzen der Neutralität, Transparenz und Unabhängigkeit nach den Empfehlungen der Bundesärztekammer zur ärztlichen Fortbildung sind Interessenkonflikte offenzulegen.

Folgende Pflichtangaben werde ich zu Beginn meines Vortrages als Folie einfügen:

Bitte machen Sie Angaben zu insgesamt den letzten 5 Jahren und den nächsten 12 Monaten.

A. Erklärung zu finanziellen Interessen

I. Ich habe Forschungsförderung erhalten (persönlich oder zu meiner persönlichen Verfügung) unmittelbar finanziell oder in Form geldwerter Leistungen (Personal, Geräte usw.)

☒ Nein

☐ Ja von einem/den Sponsor(en) dieser Veranstaltung

☐ von einer anderen Institution (Pharma- oder Medizintechnikfirma usw.)

II. Ich bin Referent der o.g. Veranstaltung und habe als solcher in den letzten 5 Jahren ein Honorar oder geldwerte Vorteile, zum Beispiel eine Kostenerstattung (Reise-/Übernachungskosten) oder die Übernahme von Teilnehmergebühren als passiver Teilnehmer einer Veranstaltung erhalten oder werde dies in den kommenden 12 Monaten erhalten (hierzu zählt auch die Teilnahme an nicht für das Fortbildungszertifikat anerkannten Fortbildungen)

☐ Nein

☒ Ja von einem/den Sponsor(en) dieser Veranstaltung

☐ von einer anderen Institution (Pharma- oder Medizintechnikfirma usw.)

III. Ich bin bezahlter Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger o.ä. gewesen:

☐ Nein

☒ Ja von einem/den Sponsor(en) dieser Veranstaltung

☐ von einer anderen Institution (Pharma- oder Medizintechnikfirma usw.)

IV. Ich bzw. mein Ehepartner/Partner/Kinder halte(n) ein Patent/Geschäftsanteile/Aktien o.ä. (hierzu zählt auch, wenn ein Ehepartner/Partner/Kind Angestellte(r) einer solchen Firma ist, ausgenommen sind fondgebundene Beteiligungen)

1. an einer im Bereich der Medizin aktiven Firma, die aber nicht zu den Sponsoren dieser Fortbildung gehört bzw. deren Geschäftsinteressen nicht vom Thema dieser Fortbildung berührt werden.

☒ Nein

☐ Ja

2. an einer Firma, die zu den Sponsoren dieser Fortbildung gehört bzw. deren Geschäftsinteressen vom Thema dieser Fortbildung berührt wird

☐ Nein

☒ Ja

B. Weitere Erklärungen/Erklärung zu nicht-finanziellen Interessen

Name, Vorname Prof. Dr. med. Raimo, Peter

Bitte machen Sie Angaben zu insgesamt den letzten 5 Jahren und den nächsten 12 Monaten.

- Organisation, für die Sie tätig sind:
- Position in dieser Organisation:
- Mitgliedschaft und Position in wissenschaftlichen Gesellschaften/Berufsverbänden und ggf. anderen, für diese Fortbildungsmaßnahme relevanten Vereinigungen:

DGHO

Kongressreihe Nalpa Lymphom

GLA

EBMT

ASCO

ESMO

DGIM

DKG

(ggfs. Fortsetzung auf einem weiteren Blatt)

Ich werde die Erklärung zu nicht-finanziellen Interessen auf einer zusätzlichen Folie in meiner Präsentation darstellen (Pflicht)

Die Erklärungen zu finanziellen und nicht-finanziellen Interessen aller Beteiligten (Referenten/Vorsitzende/Moderatoren/Kursleiter/Herausgeber/Autoren) müssen dem Veranstalter vollständig ausgefüllt zum Zeitpunkt der Antragstellung auf Anerkennung einer Fortbildungsmaßnahme für das Fortbildungszertifikat vorliegen und der Ärztekammer auf Verlangen vorgelegt werden.

Ort Elm

Datum 30.03.2022

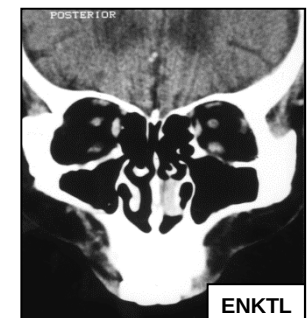
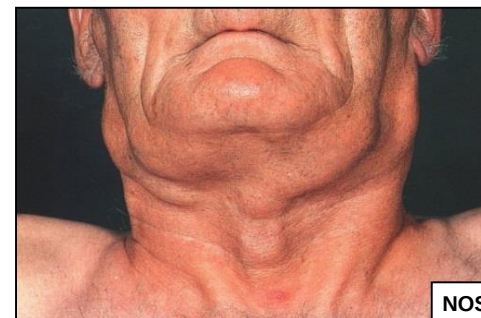
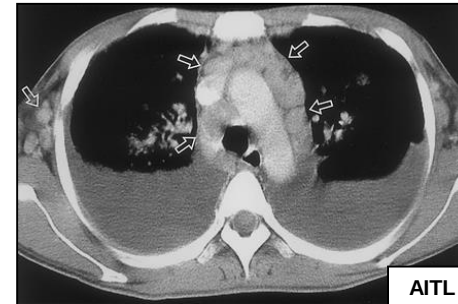
Unterschrift / Stempel

Nodal

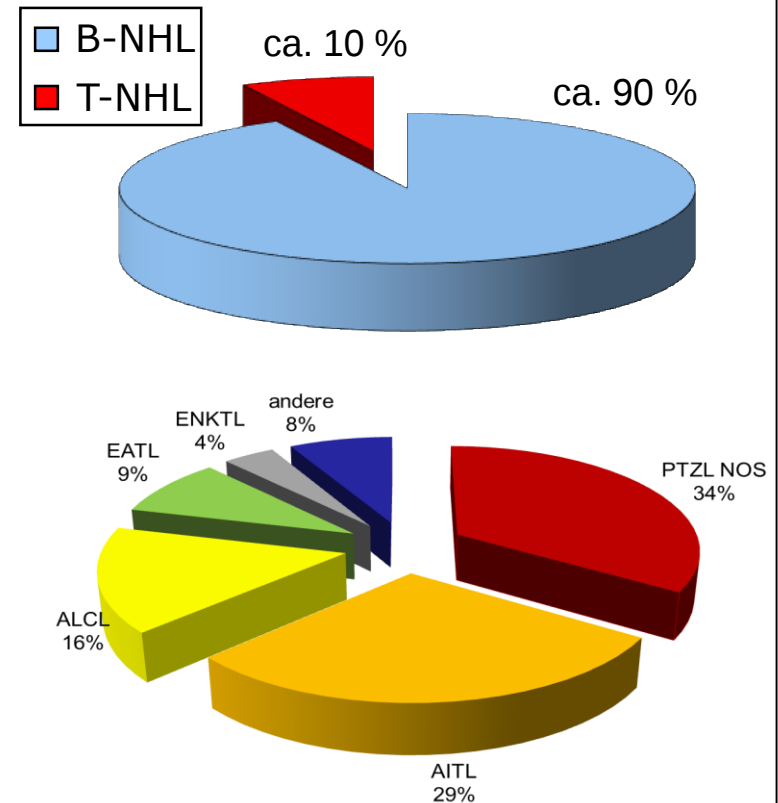
- Angioimmunoblastisches T-Zell Lymphom
- PTZL, unspezifiziert (NOS)
- Anaplastisches großzelliges Lymphom (ALK+)
- Anaplastisches großzelliges Lymphom (ALK-)

Extranodal

- Extranodales NK/T-Zell Lymphom, nasaler Typ
- Hepatosplenisches T-Zell Lymphom
- Enteropathie-assoziiertes T-Zell Lymphom
- Subkutanes T-Zell Lymphom vom Pannikulitis-Typ
- Monomorphes epitheliotropes intestinales T-Zell Lymphom



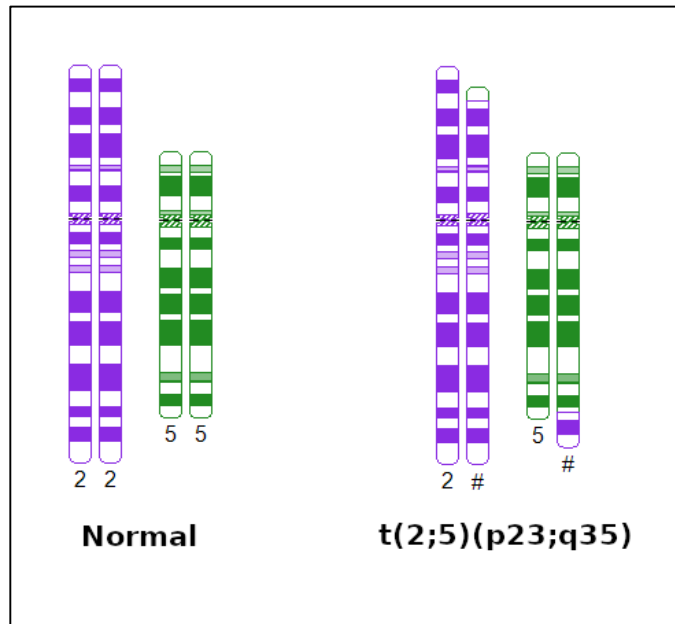
- selten, jährliche Inzidenz ca. 1:100.000
- Männer häufiger betroffen als Frauen (1,7:1)
- heterogenes klinisches Bild
- Diagnose: Erfahrene (Referenz-) Pathologie
- erhöhte Infektanfälligkeit
- schlechte Therapieergebnisse



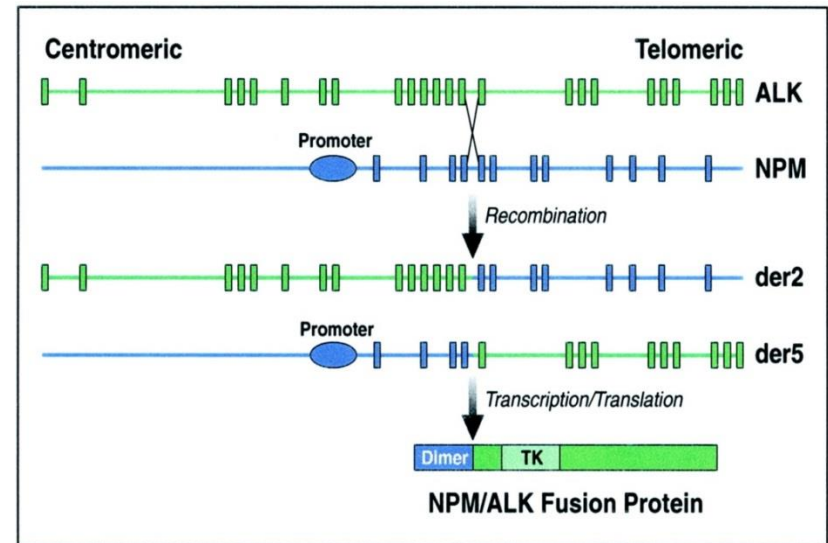
- sehr wenige voll publizierte prospektive randomisierte Phase-III-Studien!

Ätiopathogenese

- Assoziation mit bestimmten Viren: EBV, HTLV
- Assoziation mit Auto-/ Immunphänomenen: Sprue, Auftreten nach Transplantationen
- erworbene genetische Veränderungen: z. B. $t(2;5)(p23;q35)$



Translokation $t(2;5)$



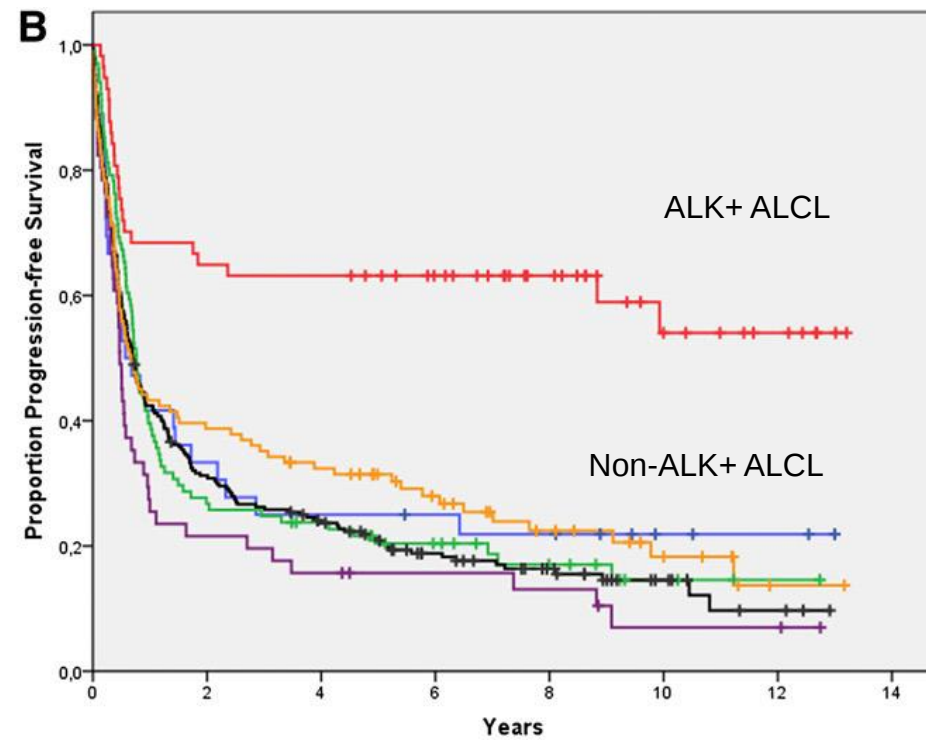
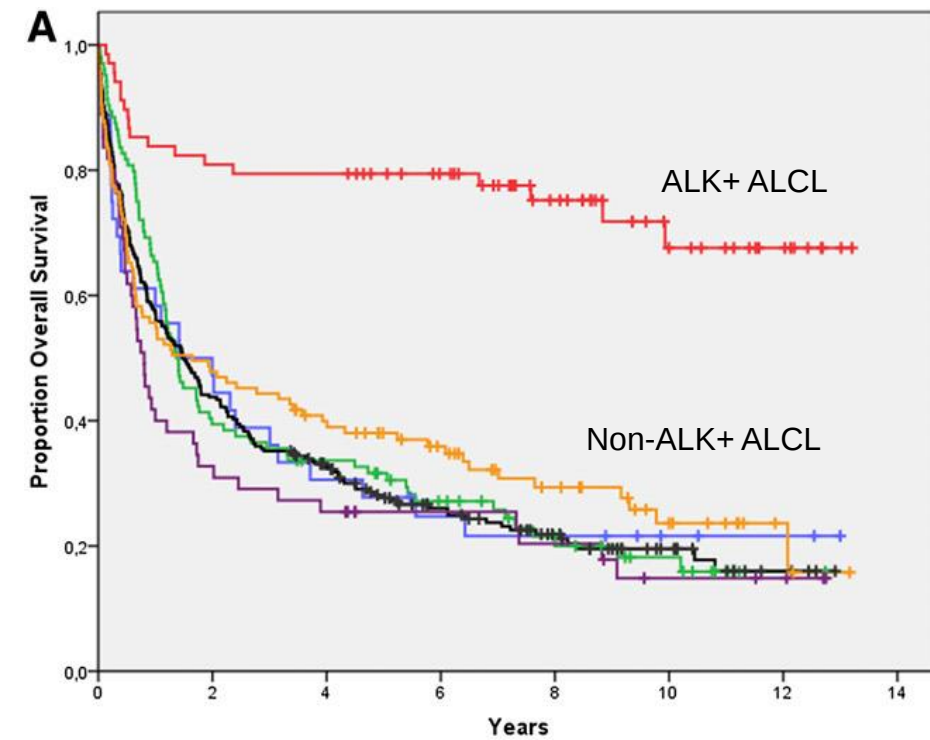
Anaplastische Lymphomkinase

PTZL Prognose

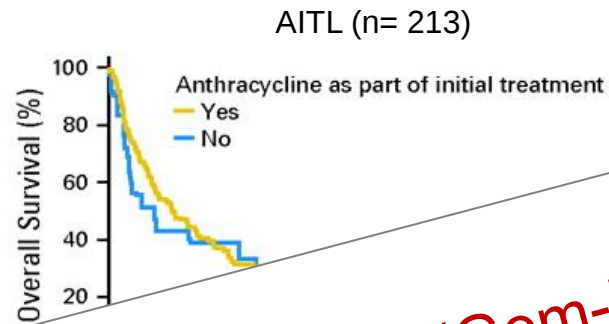
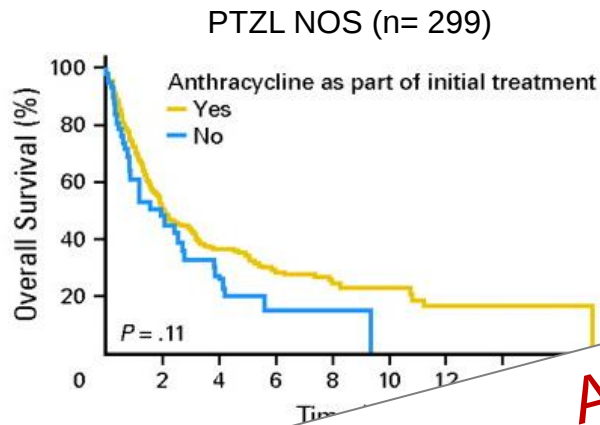
Swedish Lymphoma Registry
 PTZL (n= 755)

Prognosescores: IPI

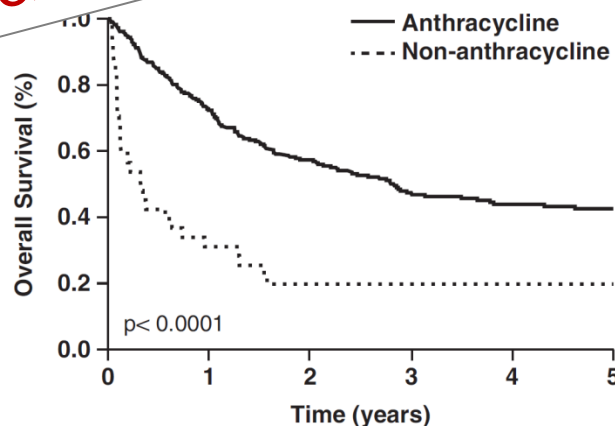
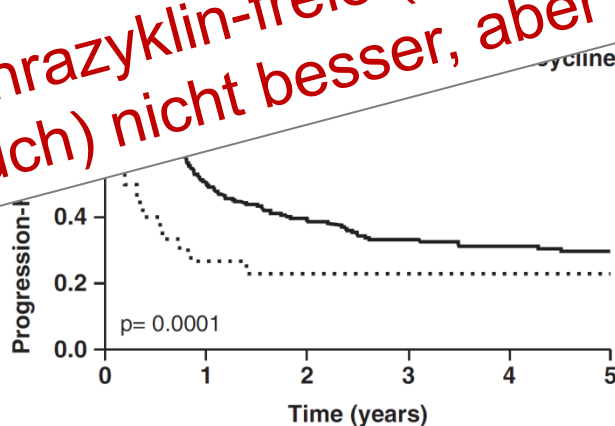
PIT: Allgemeinzustand
 Alter
 LDH-Erhöhung
 Knochenmarkbefall



Erstlinientherapie: CHOP/Anthrazykline



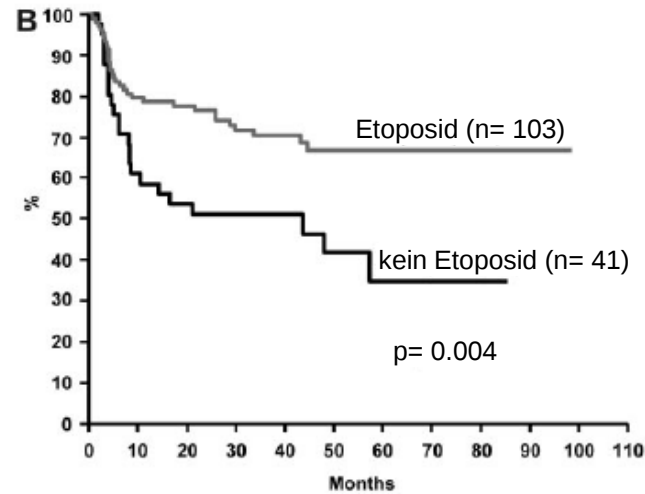
Aber:
 Anthrazyklin-freie (Platin-basierte) Regime (Gem-P) sind
 (auch) nicht besser, aber toxischer (Glesson et al. 2017)



PTZL

Etoposid

EFS



**NHL B1 und
Hi-CHOEP Studien
(nur PTZL)**

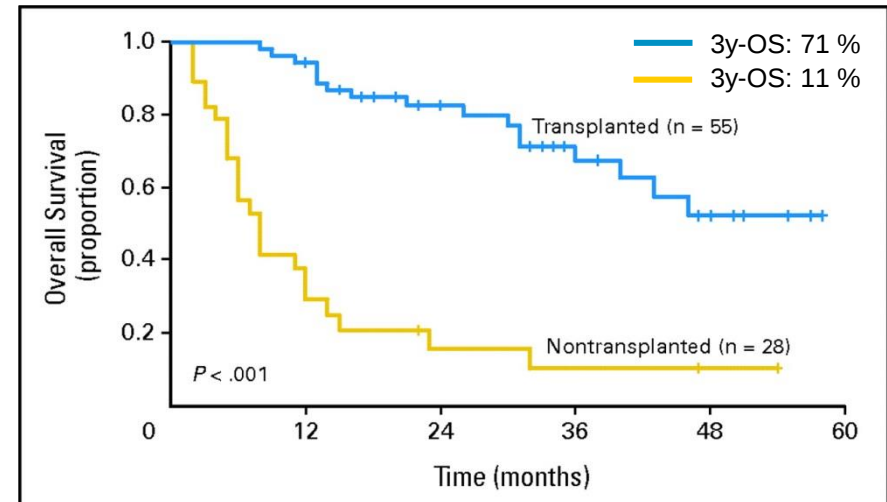
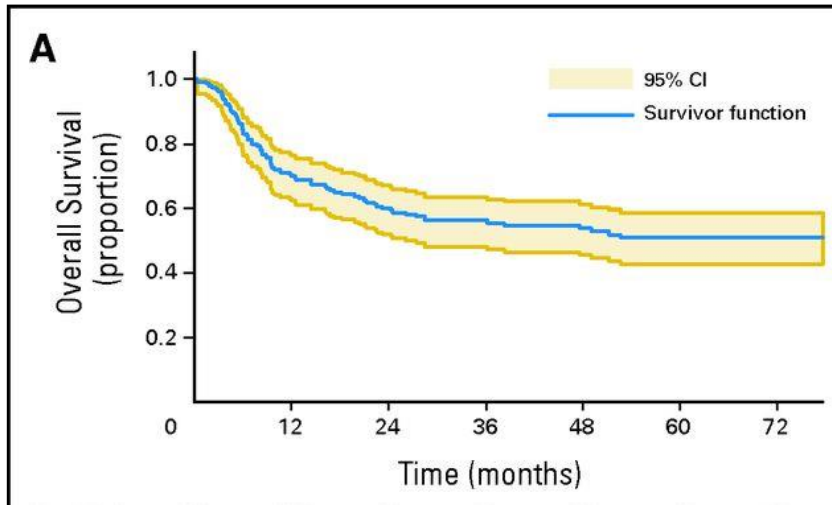
PTZL Etoposid

Swedish Lymphoma Registry

Table 3. Clinical characteristics among 252 patients with ALKneg ALCL, AITL, TCL U, and EATL up to age 70 treated with CHOP/CHOEP

	Auto-SCT ITT (n = 128)	Non-auto-SCT (n = 124)	P	CHOEP (n = 107)	CHOP (n = 145)	P
Median age (range), y	57 (24-68)	65 (18-70)	<.001	52 (24-69)	65 (18-70)	<.001
Male	87 (70)	87 (68)	.707	72 (67)	102 (70)	.604
B symptoms	83 (67)	79 (62)	.536	72 (67)	90 (62)	.414
Ann Arbor I	6 (5)	24 (19)		10 (9)	20 (14)	
II	35 (28)	18 (14)		26 (24)	27 (19)	
III	30 (24)	28 (22)	.999*	22 (21)	36 (25)	.867*
IV	53 (43)	57 (45)		49 (46)	61 (42)	
BM	22 (18)	29 (23)	.332	20 (19)	31 (21)	.600
Extranodal involvement >1	19 (15)	18 (14)	.778	17 (16)	20 (14)	.642
WHO PS >0	71 (57)	82 (64)	.176	63 (59)	90 (62)	.574
Bulky disease (>10 cm)	9 (7)	14 (11)	.292	7 (7)	16 (11)	.223
LDH > ULN	83 (69)	74 (60)	.233	67 (64)	90 (64)	.797
IPI 0-1	43 (35)	28 (22)	.024	39 (37)	32 (23)	.012
IPI 2-3	62 (50)	71 (56)	.385	57 (53)	76 (54)	.893
IPI 4-5	16 (13)	23 (18)	.266	7 (7)	32 (23)	.001
CHOP	42 (34)	103 (80)	<.001	—	—	—
CHOEP	82 (66)	25 (20)	—	—	—	—
PTCL NOS	44 (34)	65 (52)	—	41 (38)	68 (47)	—
ALKneg ALCL	31 (24)	21 (17)	—	27 (25)	25 (17)	—
AITL	27 (21)	20 (16)	—	18 (17)	29 (20)	—
EATL	20 (16)	14 (11)	—	17 (16)	17 (12)	—
TCL U	2 (2)	8 (6)	—	4 (4)	6 (4)	—
5-y OS (%)	48	26	—	47	30	—
5-y PFS (%)	41	20	—	40	23	—

AutoSZT – Prospektive Studien



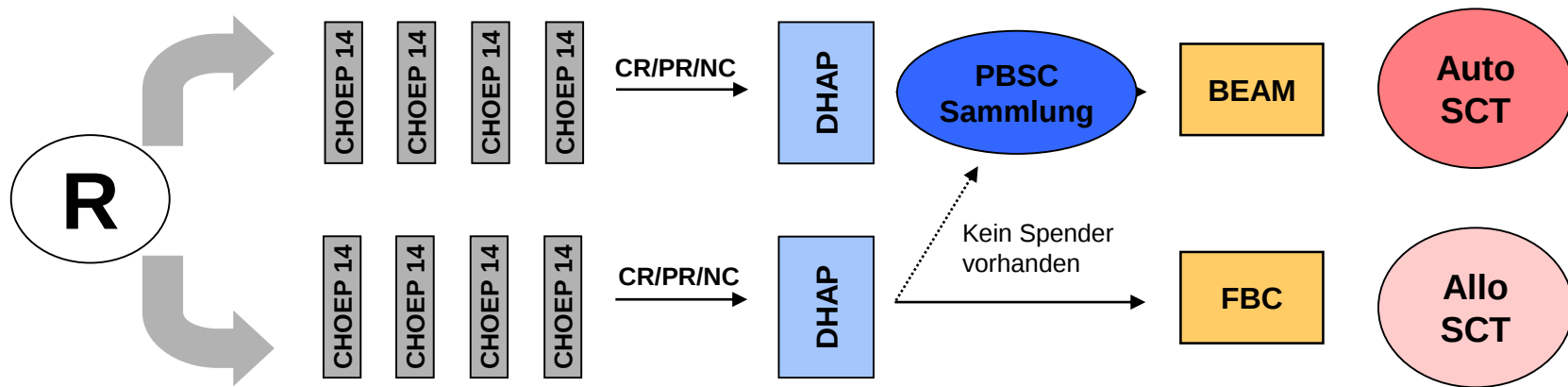
Corradini Rodriguez Mercadal Reimer D'Amore

Chemosensitive
disease/CR



n.d.

Allogene Stammzelltransplantation - randomisierte Phase III-Studie (AATT)



Einschlusskriterien:

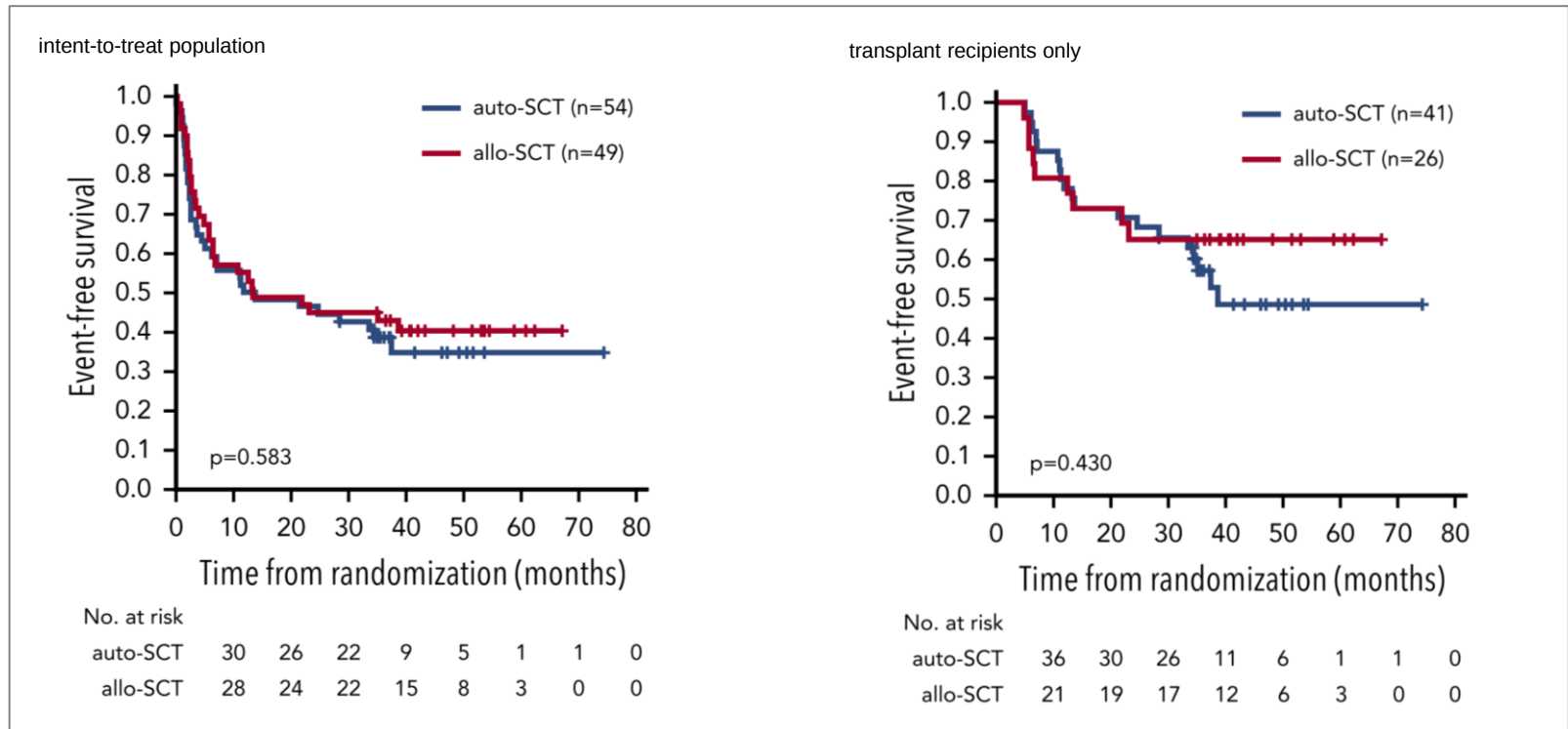
- Alter 18 - 60 Jahre
- Alle PTZL außer ALK+ ALCL
- Alle Stadien und IPI außer Stadium I mit aalPI 0

Primärer Endpunkt

- EFS

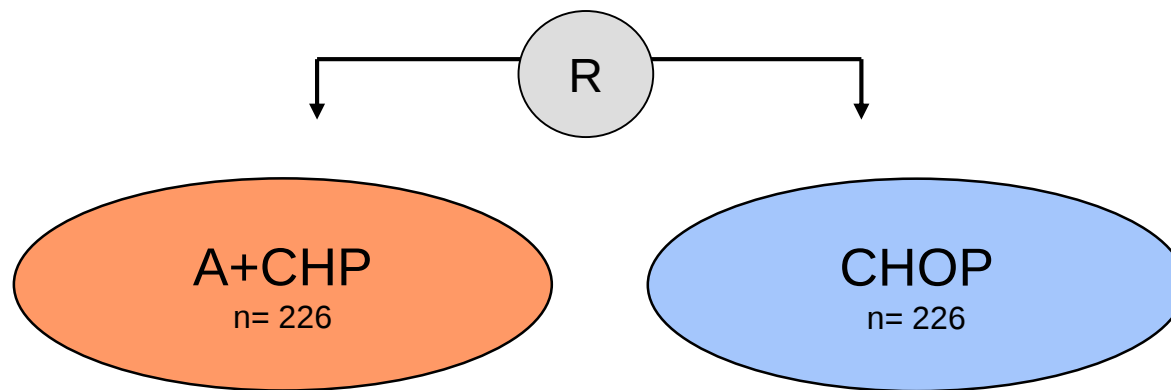
Allogene Stammzelltransplantation - AATT-Studie

EFS



Studie nach geplanter Interimanalyse von 58/104 Patienten vorzeitig beendet:

- hohe Rate an Pat., die keine Tx erhielten (38 %)
- hohe Toxizität nach/unter alloTx (TRM 21 %)
- erwartetes Ziel der Überlegenheit der alloTx (EFS + 25 %) nicht erreichbar



Brentuximab Vedotin: 1,8 mg/kgKG d1
 Cyclophosphamid: 750 mg/m² i.v. d1
 Doxorubicin: 50 mg/m² i.v. d1
 Prednison: 100 mg p.o. d1-5

alle 21 Tage x 6-8

Cyclophosphamid: 750 mg/m² i.v. d1
 Doxorubicin: 50 mg/m² i.v. d1
 Vincristin: 1,4 mg/m² (max. 2,0 mg) i.v. d1
 Prednison: 100 mg p.o. d1-5

alle 21 Tage x 6-8

Einschlusskriterien

- **ALCL (ALK+ und IPI ≥ 2 , ALK-), AITL, PTCL-NOS, ATLL, EATL, HSTL**
- CD30-Expression von $\geq 10\%$
- ≥ 18 Jahre

Primärer Endpunkt

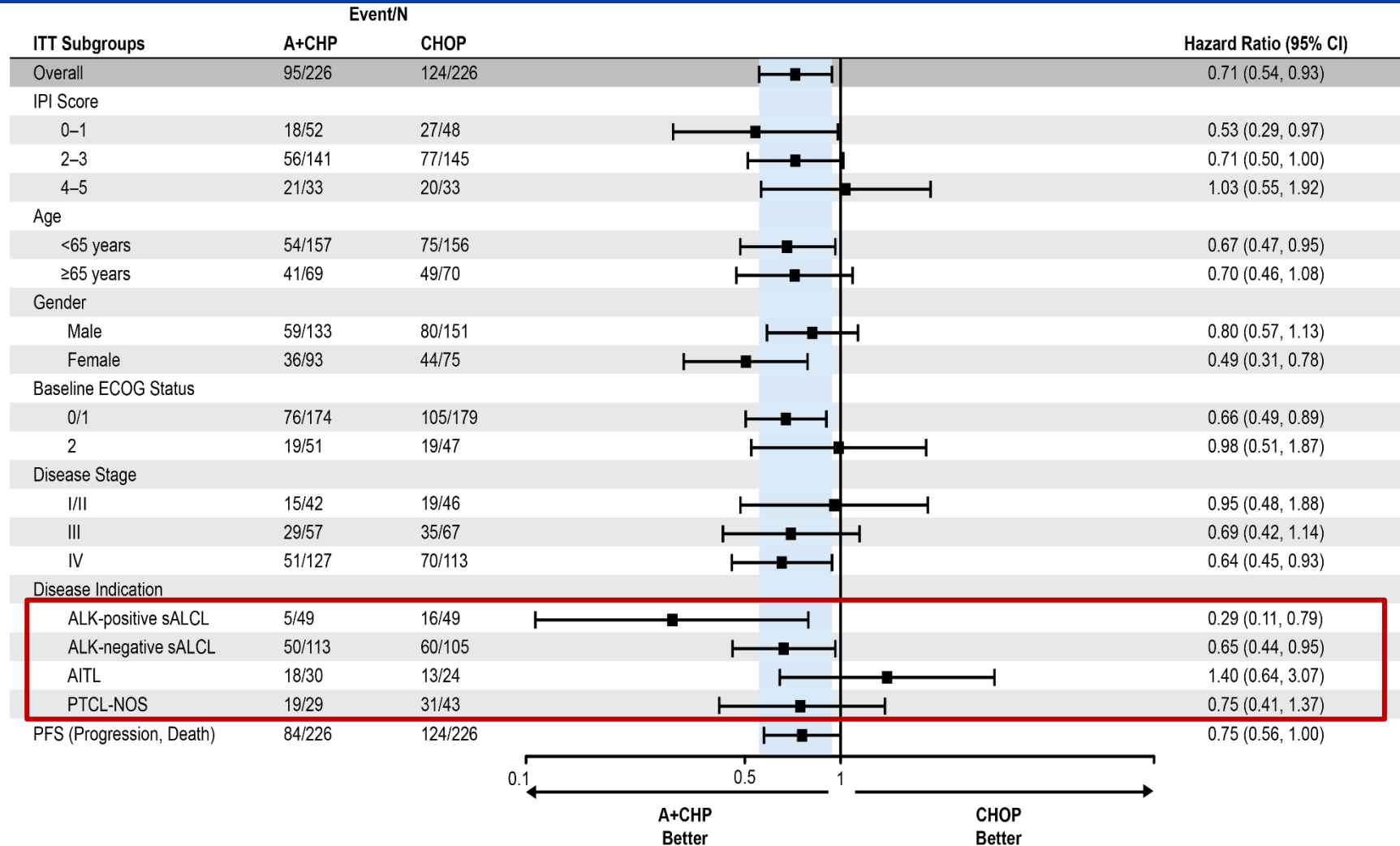
- PFS

Subtyp

ALK+ALCL	22 %
ALK- ALCL	48 %
PTZL, NOS	16 %
AITL	12 %
ATLL	2 %
EATL	1 %

PTZL

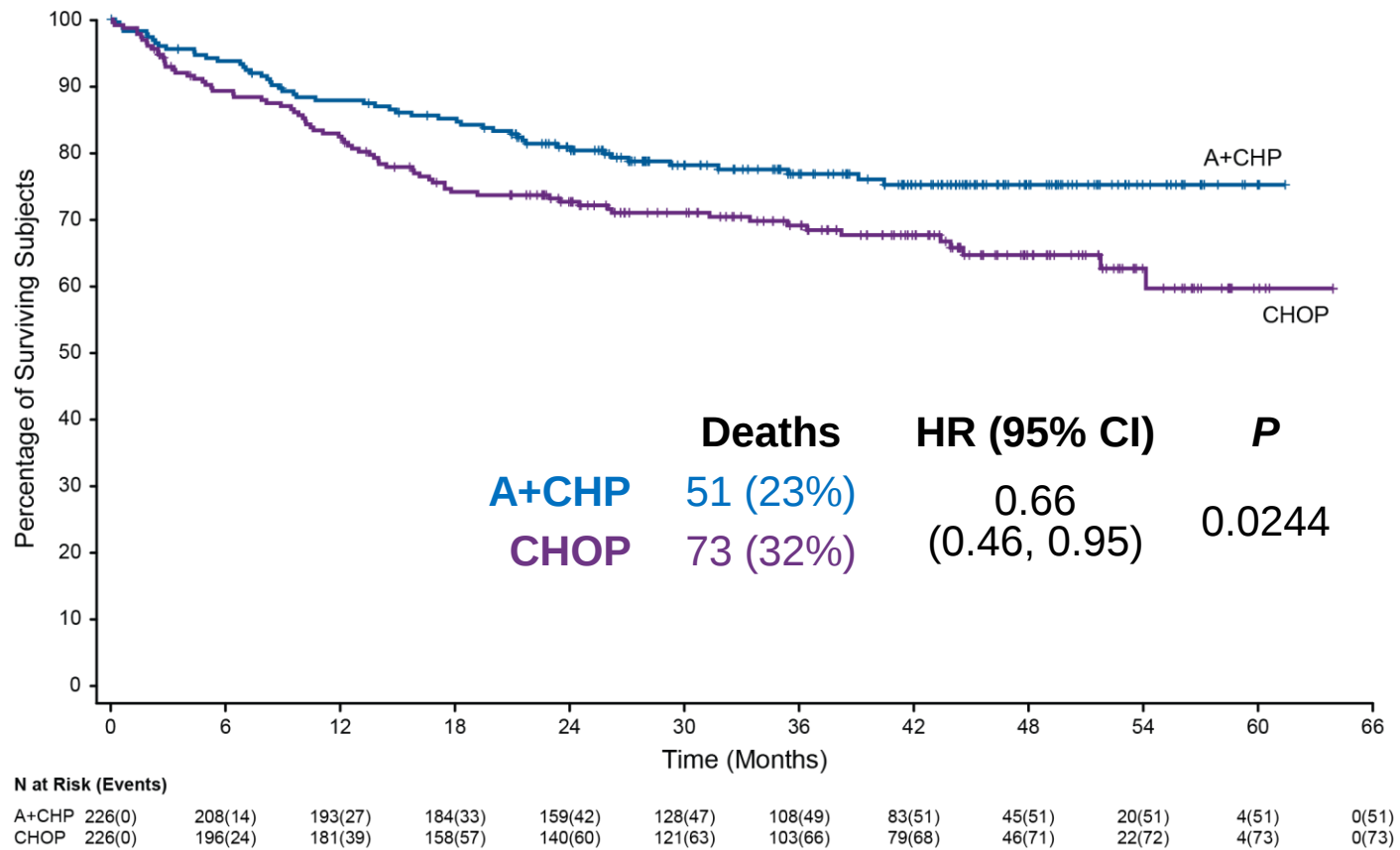
ECHELON-2-Studie



PTZL

ECHELON-2-Studie

OS



Extranodales NK/T-Zell Lymphom – frühe Stadien

Besonderheiten:



- Primärdiagnose bei 70 – 90 % in frühen Stadien (Ann Arbor I/II)
- Inzidenz regional sehr unterschiedlich
- kaum Ansprechen auf Anthrazykline (starke Expression von P-Glykoprotein mit Ausbildung einer “multidrug resistance (MDR)”)

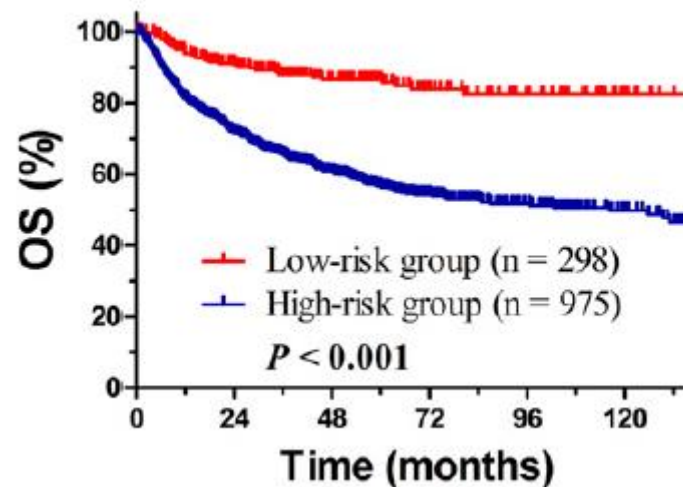
	n= 56	CR-Rate	5J-OS
Radiatio	n= 11	55 %	50 %
Radiatio/Chemotherapie	n= 27	74 %	59 %
Chemotherapie	n= 18	50 %	15 %

Extranodales NK/T-Zell Lymphom – frühe Stadien

Risiko-adaptierte Therapie bei frühen Stadien des extranodalen NK/T-Zell-Lymphoms:
 Analyse einer multizentrischen Studie (n= 1.273)

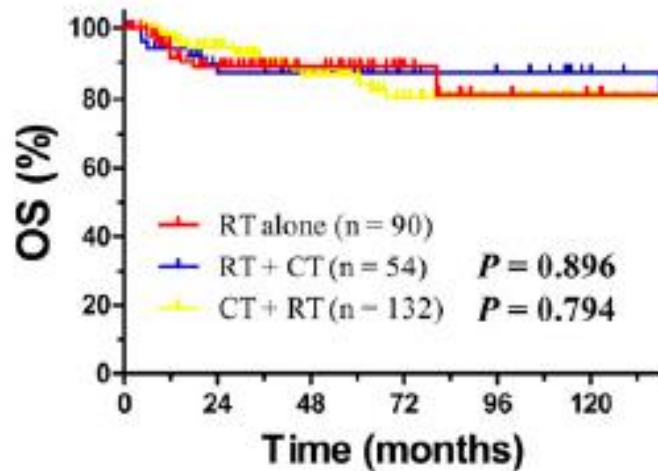
Variable	OS		
	HR	95% CI	P
Ann Arbor stage (II vs I)	1.551	1.258-1.912	<.001
PTI (yes vs no)	1.951	1.578-2.411	<.001
Age (>60 vs ≤60 y)	1.645	1.273-2.126	.002
Elevated LDH level (yes vs no)	1.240	1.013-1.518	.037
ECOG PS (≥2 vs 0-1)	1.935	1.401-2.671	.009

Low Risk: kein RF
 High risk: ≥ 1 RF



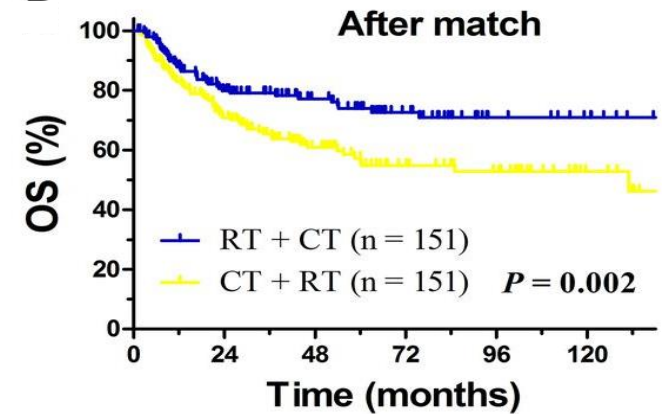
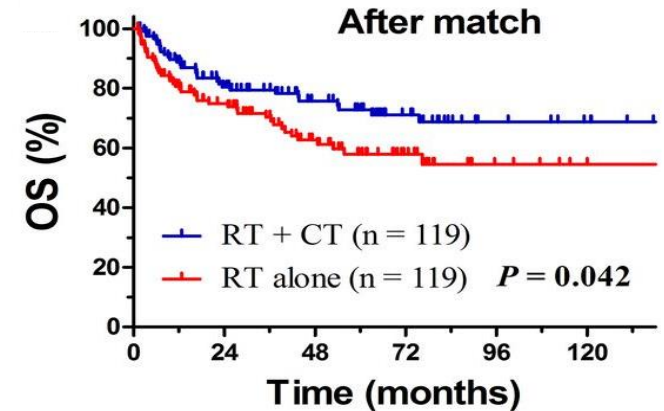
Extranodales NK/T-Zell Lymphom – frühe Stadien

Niedrigrisiko



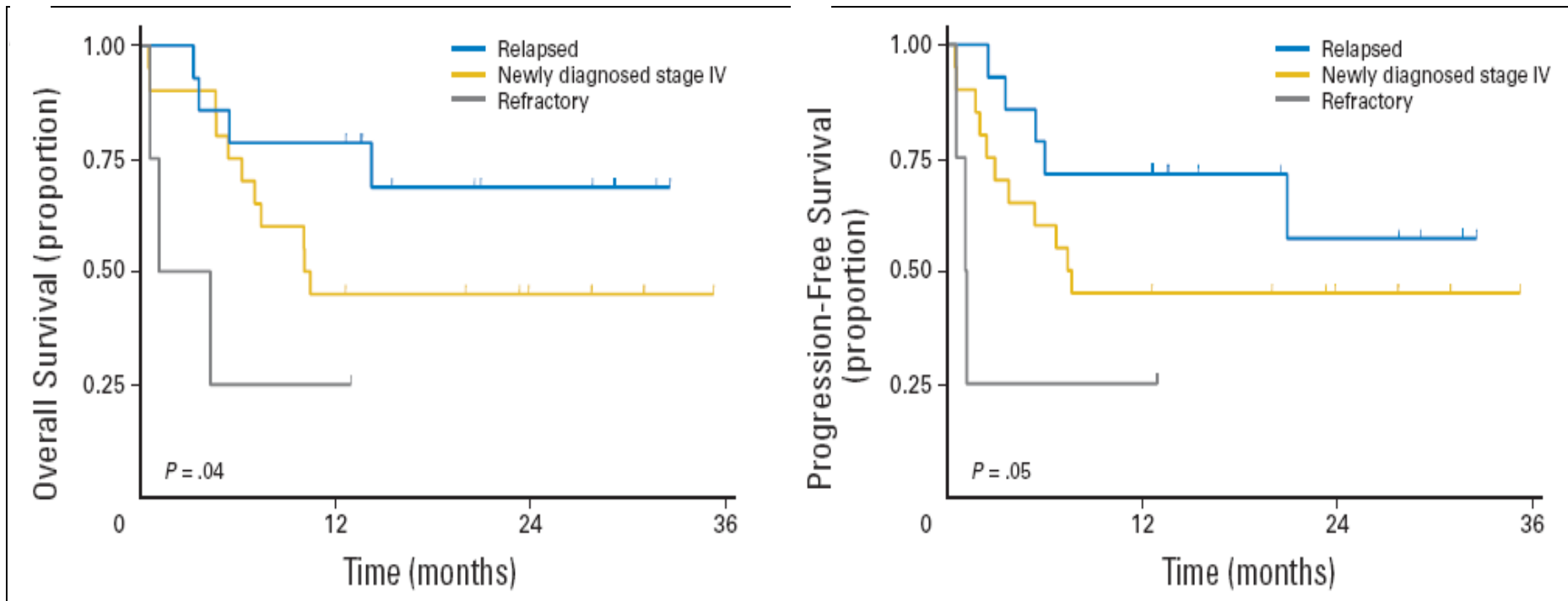
Zur Radiotherapie wird meist eine Platin- oder neuerdings auch eine Asparaginase-basierte Chemotherapie verabreicht.

Hochrisiko

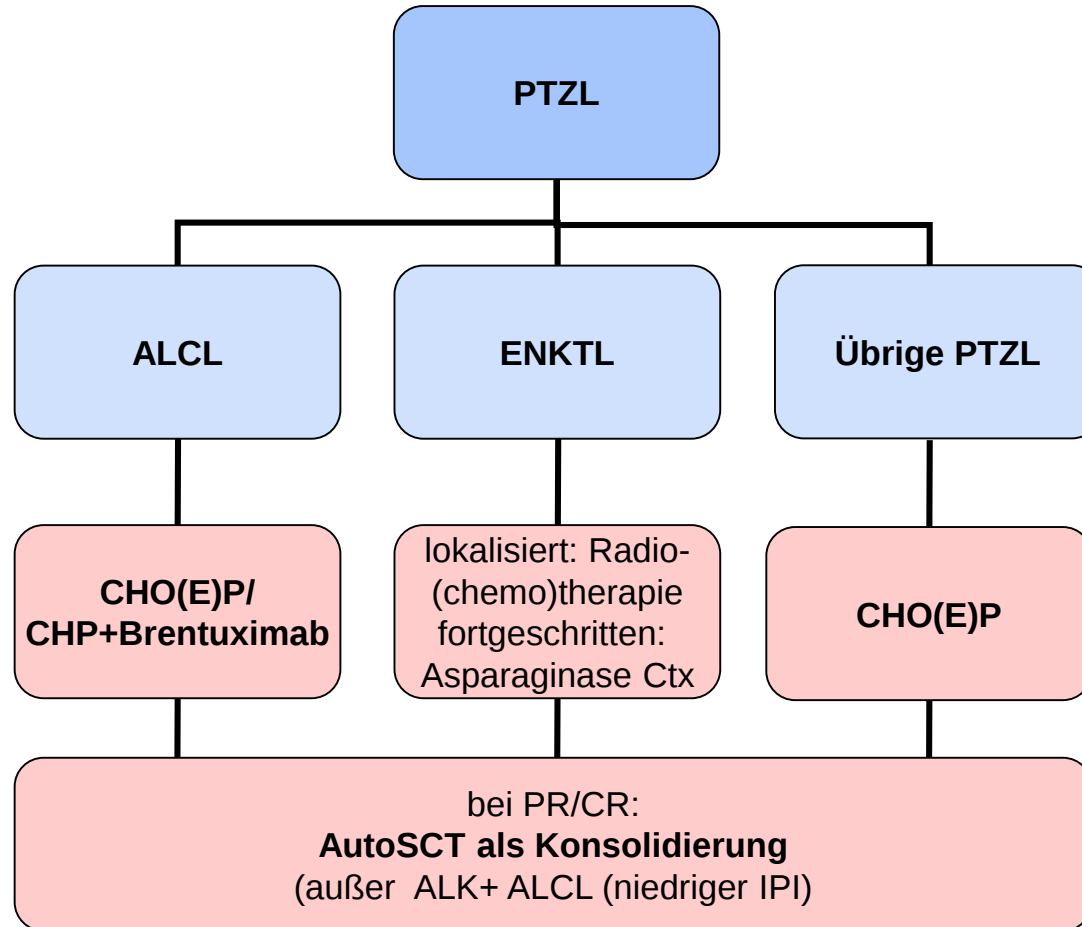


PTZL Chemotherapie – NK/T-Zell Lymphome – fortgeschrittene Stadien

Asparaginase-basierte Chemotherapie



Therapiealgorithmus – Erstlinientherapie



Retrospektive Studie

n= 153

Med. Alter 66 J. (18-60)

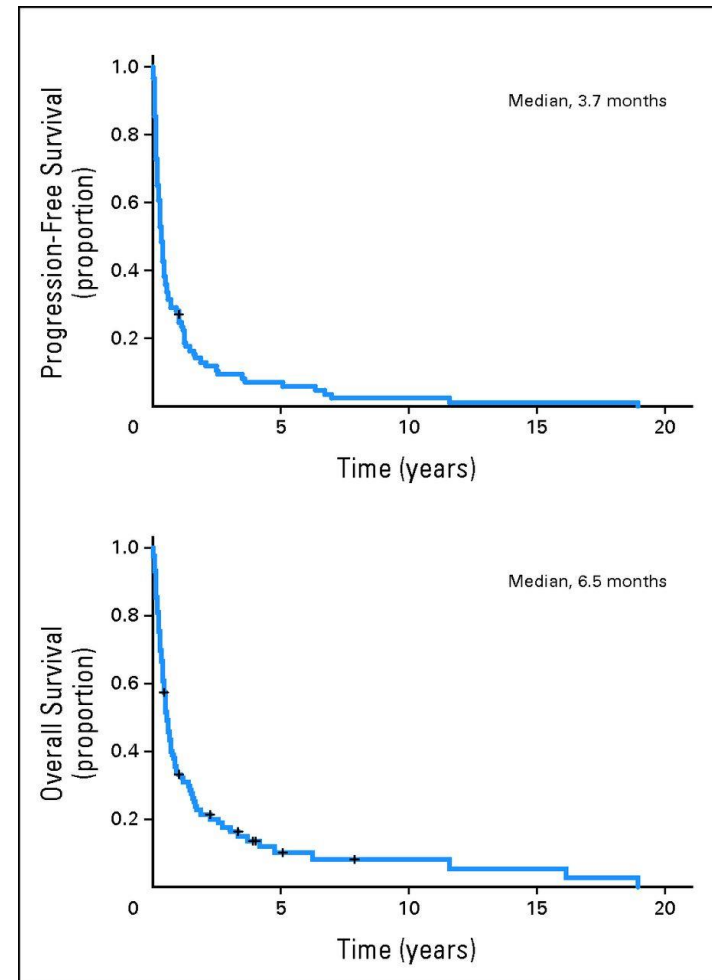
Therapie: n= 117

- davon Chemotherapie n= 91

BSC: n= 36

Kein signifikanter Unterschied zu BSC

Kein Unterschied für Subtypen



n= 77

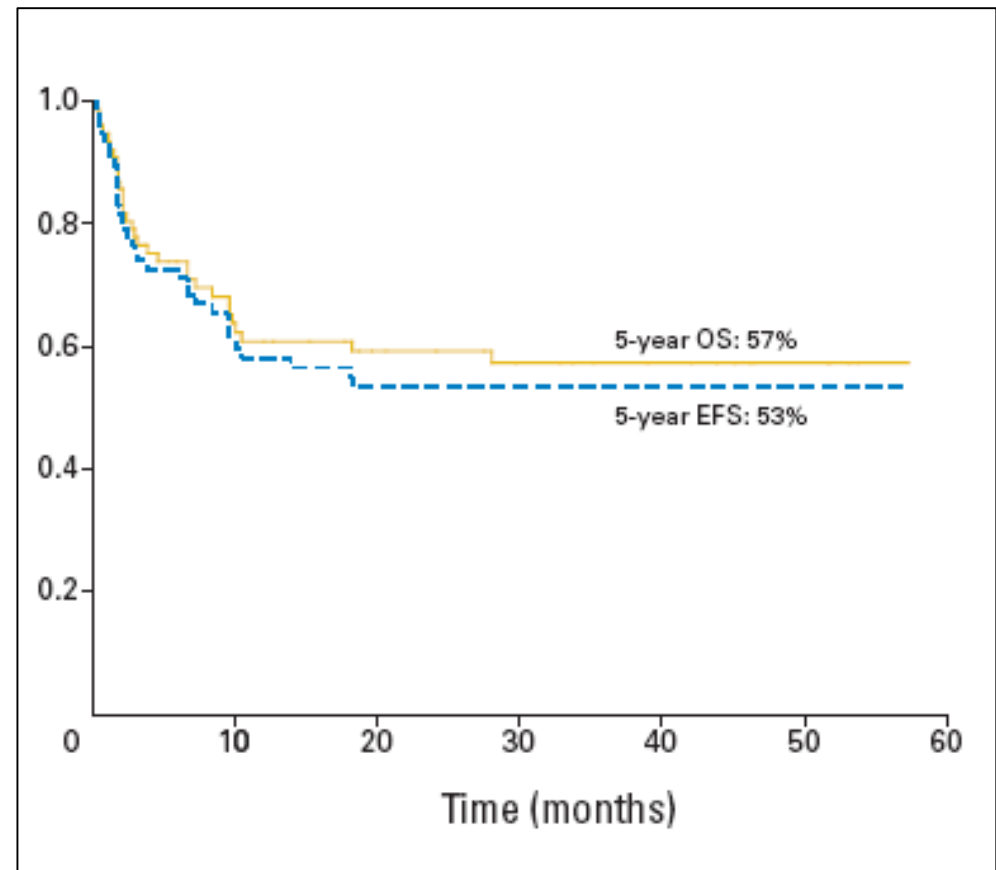
Konditionierung: n= 75% MAC
 n= 25% RIC

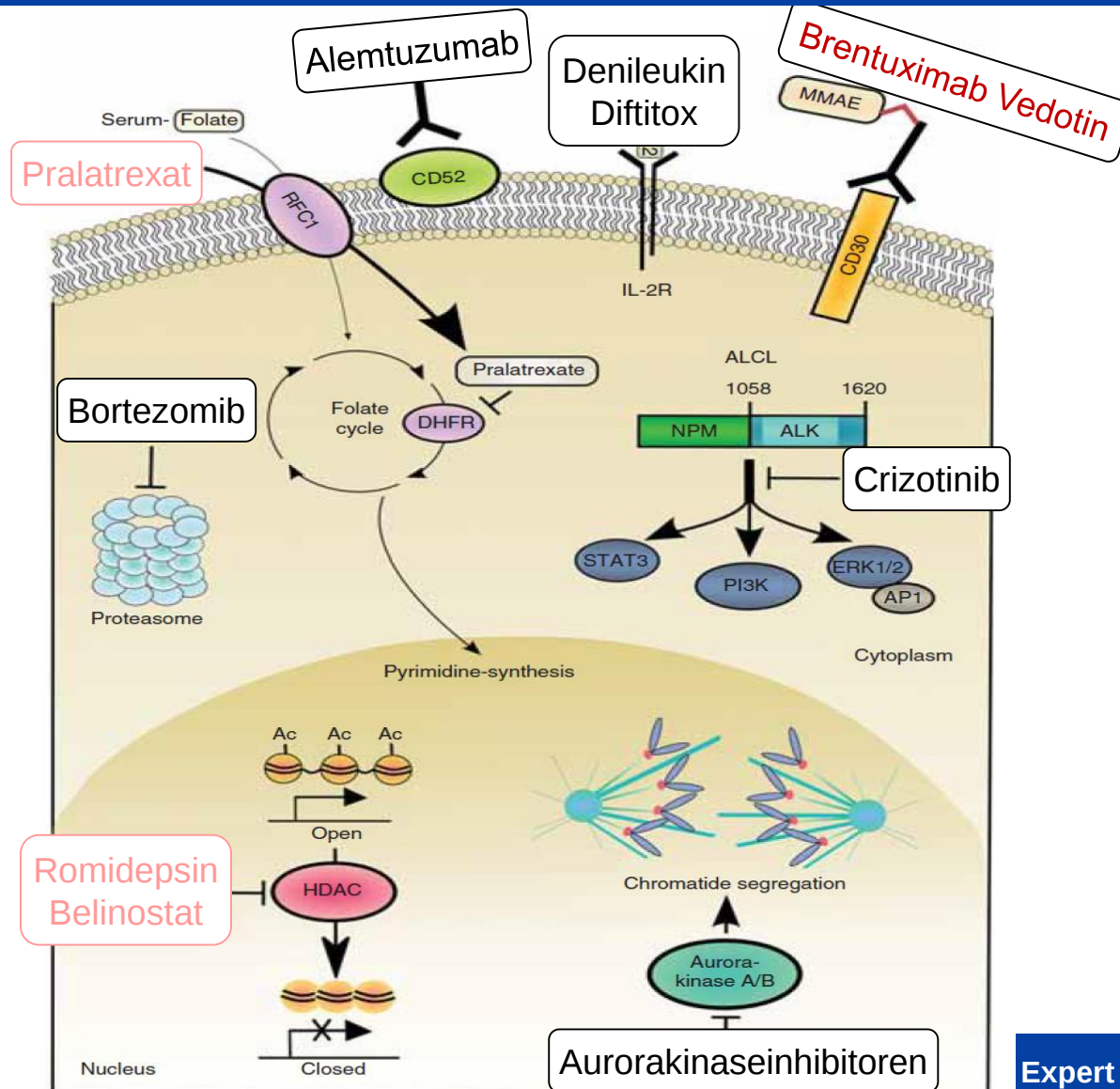
Medianes Alter: 36 J.

Ergebnisse:

- 23 Patienten in PR bei alloTx → 17 CR
- 23 Patienten in SD/PD/refr. → 13 CR

„Interestingly, two patients received donor lymphocyte infusions (DLIs) and both reached a second CR.
They were in continuous CR more than 2 years post-DLI.“



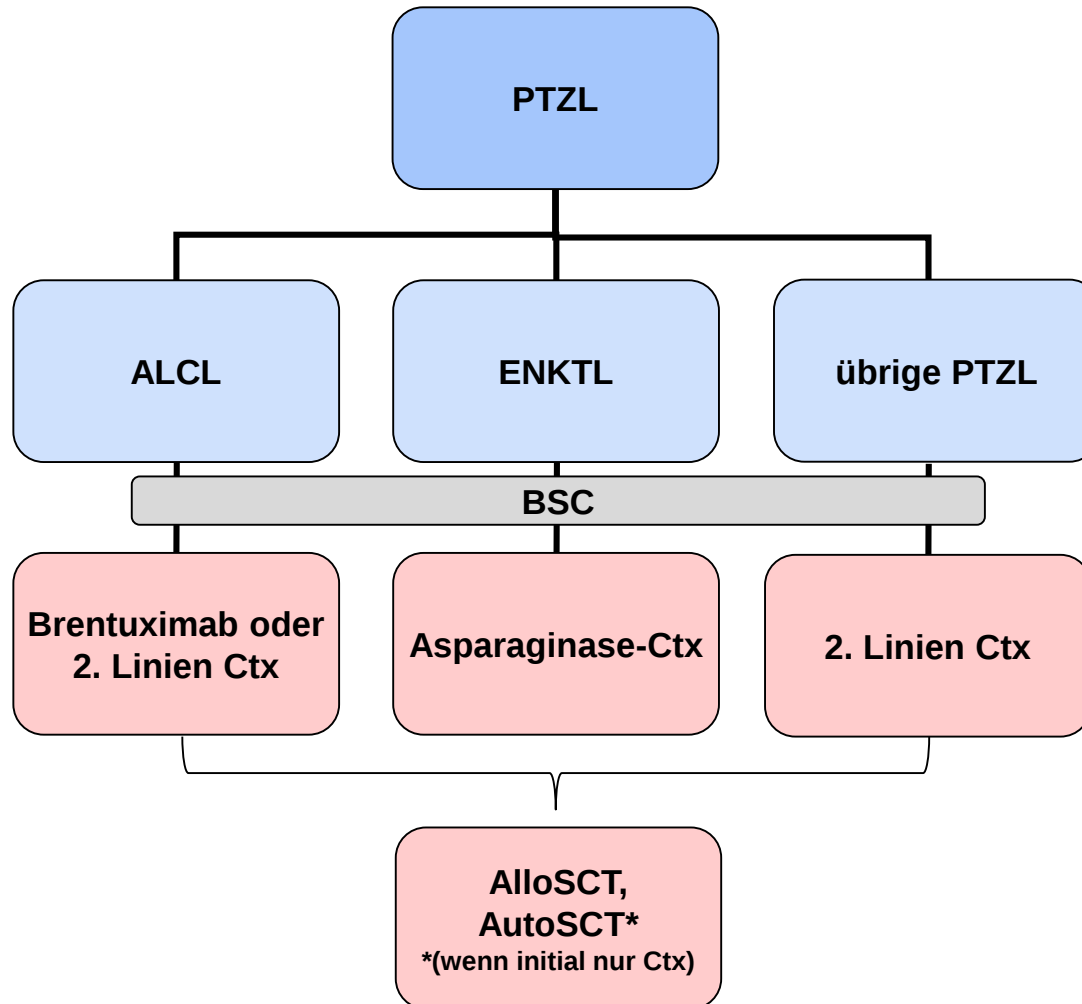


PTZL Rezidivtherapie **Neue Substanzen**

Substanz	Nebenwirkungen
Pralatrexate¹ FDA (2009)	Mukositis (Vit. B12 / Folsäure Suppl.), Myelosuppression , Nausea, Rash, Fatigue, Transaminasenerhöhung
Romidepsin² FDA (2011)	Thrombozytopenie, Neutropenie, Infekte , Nausea, Fatigue, Hypokalzämie,
Belinostat³ FDA (2014)	Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie , Dyspnoe, Fatigue
B-vedotin⁴ EMA (2012), FDA (2011)	Periphere Neuropathie , Übelkeit, Fatigue, Fieber, Durchfall, Rash, Thrombozytopenie

¹O`Connor et al. (2011) J Clin Oncol, <sup>2</sup>Coiffier et al. (2012) J Clin Oncol; <sup>3</sup>O`Connor et al. (2013) J Clin Oncol suppl, ⁴Pro et al (2012) J Clin Oncol

Therapiealgorithmus - Salvagetherapie



- Konventionelle CHO(E)P-Therapie außer beim ALK+ ALCL unbefriedigend, aber Referenzchemotherapie.
- Brentuximab in Kombination mit CHP verbessert die Ergebnisse bei ALCL.
- AutoSZT gute Option als Konsolidierung in Erstlinientherapie.
- ENKTL: Bestrahlung essenziell im Stadium I/II, zusätzliche Chemotherapie verbessert Ergebnisse bei Hochrisiko-Patienten.
Asparaginase-basierte Protokolle beim fortgeschrittenen/rezidierten ENKTL.
- AlloSZT für geeignete Patienten bei primär refraktärer Erkrankung oder bei Rezidiv (nach autoSZT).
- Brentuximab Vedotin ist einzig zugelassene Substanz für refraktäre/rezidierte ALCL.
- Studienteilnahme!?