

# 2017

Dansk Lymfomgruppe

Arbejdsgruppe om PTCL

[www.lymphoma.dk](http://www.lymphoma.dk)

**ANBEFALINGER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF**

## **PERIFERE T-CELLE LYMFOMER (PTCL)**

Nuværende version: 17.11.2016

Næste opdatering: 17.11.2019

## Indholdsfortegnelse

Afsnit	side
Forord	3
Introduktion	4
Patologi	5
Billeddiagnostik	7
Biokemi	8
Prognostiske indices	8
PTCL – Specifikke undertyper	10
PTCL-NOS	11
AITL	12
ALCL	15
Intestinale T-celle lymfomer	17
Hepato-splenisk T-celle lymfom	19
Extranodal T/NK-celle lymfom, nasal type	21
Subkutan panniculitis-like T-celle lymfom	23
Opfølgning af patienter i remission efter afsluttet primærbehandling	24

## Forord

Nærværende dokument er tænkt som en kortfattet samling rekommandationer for diagnostik og behandling af patienter med systemiske (ikke-kutane, ikke-leukæmiske) perifere T-celle lymfomer (PTCL) i Danmark. Dokumentet er ikke et fuldt dækkende referenceprogram, men bør snarere ses dels som en samling relevante oplysninger til brug og støtte i den kliniske hverdag, og dels som et grundlag for udarbejdelse af instrukser på de enkelte afdelinger. Den seneste version af dokumentet findes på DLGs hjemmeside [www.lymphoma.dk](http://www.lymphoma.dk).

### Medlemmerne af DLGs arbejdsgruppe for PTCL er:

Francesco d'Amore, Hæmatologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital (formand)

Peter H. Nørgaard, Patologiafdelingen, Herlev Hospital (patolog)

Peter de Nully Brown, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet

Jakob Madsen, Hæmatologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital

Bodil Mathisen, Hæmatologisk afdeling, Roskilde Sygehus

Jacob Haaber, Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital

Pär Lars Josefsson, Hæmatologisk afdeling, Herlev Hospital

## Introduktion

PTCL er en heterogen gruppe maligne lymfoproliferative sygdomme, der udspringer fra post-thymiske (perifere) T- eller NK-celler. De udgør ca 10-12% af alle tilfælde af non-Hodgkin lymfom i den vestlige verden. I Asien er forekomsten noget højere, især på grund af en endemisk forekomst af ekstranodal NK/T-celle lymfom, nasal type. Enteropati-associeret T-celle lymfom, er til gengæld hyppigere i Europa, hvor den korrelerer med forekomsten af cøliaki. Nedenstående tabel viser en oversigt over PTCL undertyperne iht den seneste (2008) WHO klassifikation af lymfoide neoplasier. I nærværende anbefalinger fokuseres kun på de primært nodale og primært ekstranodale PTCL undertyper. Bortset fra subkutant panniculitis-like PTCL ( $\alpha\beta$ -TCR rearrangeret) og systemisk anaplastisk storcellet PTCL (både alk-positiv og negativ), der har en relativ god prognose, er 5-års overlevelsen (overall) for de øvrige nodale og ekstranodale undertyper ca 35%-45%.

Tabel 1

<b>WHO 2008 (April 2016 revision): The mature T-cell and NK-cell neoplasms<sup>1,2</sup></b>	
T-cell prolymphocytic leukemia	Leukemic
T-cell large granular lymphocytic leukemia	
Chronic lymphoproliferative disorder of NK-cells (*)	
Aggressive NK cell leukemia	
<b>Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type</b>	Extranodal
<b>Enteropathy-associated T-cell lymphoma</b>	
<b>Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma</b>	
<b>Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract</b>	
<b>Hepatosplenic T-cell lymphoma</b>	
<b>Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma</b>	
Mycosis fungoides	Cutaneous
Sézary syndrome	
Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorder - Lymphomatoid papulosis - Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma	
<i>Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma (*)</i>	
<i>Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma</i>	
<i>Primary cutaneous small/medium CD4+ T-cell lymphoma (*)</i>	
<i>Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma</i>	Nodal
<b>Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified</b>	
<b>Angioimmunoblastic T-cell lymphoma</b>	
<b>Follicular TCL*</b>	

<b><i>Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype(*)</i></b>	
<b>Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK+</b>	
<b><i>Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK- (*)</i></b>	
<b><i>Breast-implant associated ALCL, ALK-</i></b>	Seroma-associated
<i>Systemic EBV+ T-cell lymphoproliferative disease of childhood</i>	Virus-associated
<i>Hydroa vacciniforme-like lymphoma</i>	
Adult T-cell leukemia/ lymphoma	
<b>Litteratur</b> 1) Swerdlow,S.H., Campo,E., Harris,N.L.J.E.S., Pileri,S.S.H., Thiele,J., & Vardiman,J.W. (2008) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4 edn, IARC, Lyon.  2) Swerdlow SH et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127(20):2375-90	

## Patologi – Generelt afsnit

(NB: for undertype-specifik patologi henvises til afsnittene vedr. de enkelte PTCL undertyper)

T-celle lymfom (TCL) klassificeres i henhold til "WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues", 4th edition, 2008. Gruppen er heterogen. Morfologien varierer betydeligt imellem de forskellige undergrupper og der kan være betydelige morfologiske, differentialdiagnostiske problemer overfor benigne, reaktive lymfoproliferative tilstande, som f.eks. akut EBV infektion. Påvisning af klonalt rearrangement af T-celle receptor kan være en hjælp hvis det er vanskeligt at stille en sikker malign diagnose. Ved immunhistokemisk analyse kan man fastslå T-celle fænotype i de fleste tilfælde, men bortset fra angioimmunoblastisk TCL (AITL) og anaplastisk storcellet lymfom (ALCL) ALK positivt, har man ikke karakteristiske immunfænotyper (således som ved B-celle lymfomer).

### Vævs- og knoglemarvs håndtering

Håndtering: Lymfomdiagnostik baseres på histopatologisk vurdering af biotisk materiale fra lymfeknuder, tonsiller, milt, knoglemarv eller andet afficeret organ. Det er derfor nødvendigt, at der udvises stor omhu i valg af organ, der bioteres, kirurgisk teknik og efterfølgende behandling af udtaget vævsmateriale. Der henvises i øvrigt til DLGs "Rekommandationer for Vævs- og cellehåndtering ved lymfomdiagnostik" på [www.lymphoma.dk](http://www.lymphoma.dk).

- *Lymfeknude*: Som hovedregel bør en patologisk/suspekt lymfeknude ekstirperes in toto, også i tilfælde, hvor forudgående FNA har rejst mistanke om malignt lymfom. Dette har særlig betydning ved diagnostik af PTCL. De morfologiske og immunfænotypiske forandringer i visse typer af PTCL giver særlige differentialdiagnostiske vanskeligheder

overfor inflammatoriske/reaktive tilstande og kræver vurdering af et større udsnit af en lymfeknude end man opnår ved grovnålsbiopsi. Som beskrevet nedenfor skal man i patologi-laboratoriet være opmærksom på valg af protokol til vævsprocessing. Finnålsaspirat er ikke anvendeligt til diagnostik af PTCL.

- *Knoglemarv*: Knoglemarvsundersøgelse inkluderer ideelt både cytologiske og histologiske præparater. Cytologiske præparater består af udstrygninger af perifert blod og marvaspirat samt imprint af knoglebiopsi. Histologiske præparater omfatter koagel af marvaspirat samt knoglebiopsi. Som beskrevet nedenfor skal man i patologi-laboratoriet være opmærksom på valg af afkalkningsprotokol.

### *Immunhistokemiske analyser*

Det immunhistokemiske panel til at etablere en PTCL diagnose består af 'primære' og 'sekundære' markører. De primære omfatter: CD3, CD5, CD10, CD20, CD21, CD30, CD45 og PAX5; de sekundære er: BCL6, Ki67, CD2, CD4, CD7, CD8, CD56, CD57, CD23, EBV, ALK-1, EMA, TIA, Granzyme-B, Perforin, TdT, CD279 og CXCL-13. Der henvises i øvrigt til NCCN Guidelines for professionals.

### *Molekylære analyser*

Etablrede molekylære analyser indenfor PTCL diagnostik omfatter klonalitätsanalyse, fluorescens 'in situ' hybridisering (FISH) og ikke-fluorescens, ikke-isotopisk 'in situ' hybridisering (ISH).

- *Klonalitätsundersøgelse*: Påvisning af klonalt T-celle receptor (TCR) rearrangement styrker diagnosen TCL (undtaget NK celle deriveret neoplasi), men det er vigtigt at påpege, at dette ikke er diagnostisk for TCL, idet klonalt rearrangerede TCR gener er beskrevet i B-celle lymfom og lymfom med "null-phenotype" samt i non-neoplastiske, f.eks. inflammatoriske tilstande. Påvisning foretages ideelt med PCR-baseret teknik, og kræver derfor, i teorien, kun meget lidt vævsmateriale. Undersøgelserne er dog så vanskelige at tolke at man anbefaler at klonalitätsbestemmelse ikke står alene, men sammenholdes med morfologisk – og immunhistokemisk analyse. Teknologien er i øvrigt udviklet til at fungere på DNA ekstraheret fra formalinficeret, paraffinindstøbt væv (BIOMED-2), og kræver derfor ikke nødvendigvis en frisk, ufixeret vævsprøve.
- FISH: Påvisning af ALK translokation: t(2;5) og varianter. Påvisning af rearrangementer svarende til DUSP22-IRF4 locus på kromosom 6p25.3
- ISH: EBER-ISH til påvisning af latent EBV forekomst i cellernes kerne.

Ved undersøgelse af DNA in situ eller ekstraheret fra knoglemarv skal man i patologi-laboratoriet være opmærksom på hvilken protokol der er anvendt til afkalkning af biopsien forud for paraffinindstøbning. Myresyre, som anvendes hyppigt, forårsager fragmentering af DNA og RNA (undtaget mikroRNA) i en sådan grad at det oftest er uanvendeligt til molekylære undersøgelser. EDTA forårsager ikke skade på DNA og RNA. Ved undersøgelse af DNA in situ eller ekstraheret fra

lymfeknuder eller andet "blødt væv" skal man være opmærksom på valg af protokol til vævsprocessering. Det er rapporteret, at visse protokoller som anvendes til fremskyndet vævsprocessering påvirker DNA og RNA således at det ikke kan anvendes til molekylære analyser. Forholdene er endnu ikke velkarakteriserede.

#### Litteratur

- 1) Swerdlow,S.H., Campo,E., Harris,N.L.J.E.S., Pileri,S.S.H., Thiele,J., & Vardiman,J.W. (2008) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4 edn, IARC, Lyon.
- 2) National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines for professionals; [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
- 3) Langerak AW et al. EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of IG/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations. Leukemia 2012; 26,2159-71.

### Billeddiagnostik

Der findes ingen definitiv evidens for hvilken billeddiagnostik, der skal anvendes ved T-cellelymfomer. Nyere publikationer på prospektive studiecohorte tyder dog på en værdi af PET evaluering, især ved nodale PTCL undertyper (1).

Diagnosetidspunktet: Billeddiagnostik bruges på diagnosetidspunktet til stadie inddeling. T-celle lymfomer viser oftest opladning ved FDG-PET scanning. Følsomheden er dog ikke så god som ved Mb.Hodgkin og DLBCL. Gennemsnitligt er ca 90% af T-celle lymfomer FDG-avide. Hyppigheden varierer for de forskellige subtyper. ALCL og EATCL er næsten altid positive ved FDG-PET, mens følsomheden er lavest ved AITL (78%)(2,3). PET-CT finder flere læsioner end CT, blandt andet uden for det scannede område på en typisk CT-scanning, for eks. læsioner på calvariet eller på ekstremiteter. Nogle patienter vil derfor få øget deres stadium efter PET-CT (2).

*Midtvejsscanning* udføres for at påvise effekt af behandlingen. Der er ikke påvist forskel i overlevelse mellem PET-positive og PET-negative ved midtvejs evaluering (3). Der foreligger således aktuelt ingen evidens for at ændre behandlingsstrategi baseret på et residualt PET/CT signal ved midtvejsscanning. Patienter med progression skal behandles som refraktær sygdom.

*Afsluttende responseevaluering* udføres efter afsluttet behandling. Der er ikke påvist forskel i overlevelse mellem PET-positive og PET-negative efter afsluttet behandling (4). Patienter med progression skal behandles som refraktær sygdom.

Billeddiagnostik bruges også i kontrolforløbet efter afsluttet behandling (se "kontrolforløb"). Respons bedømmes efter Cheson/ revised Cheson criteria (5).

#### Anbefalinger:

Diagnose tidspunkt:	PET-CT (med diagnostisk CT).
Midtvejsevaluering:	diagnostisk CT evt. med tillæg af PET
Slutevaluering:	PET-CT (med diagnostisk CT).
Kontrolforløb:	CT, (der eksisterer aktuelt ingen evidens-baserede rekommendationer. Se i øvrigt 'Follow-up' afsnit ang. scanningsfrekvens)

## NK/T lymfom nasal type lokaliseret til ansigtsskelet: Supplerende MR.

### Litteratur

- 1) Horwitz S et al. Utility of <sup>18</sup>fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for prognosis and response assessments in a phase 2 study of romidepsin in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2015 Apr;26(4):774-9.
- 2) Feeney J, Horwitz S, Gönen M, Schöder H. Characterization of T-cell lymphomas by FDG PET/CT. *Am J Roentgenol.* 2010 Aug;195(2):333-40
- 3) Zinzani PL. PET in T-Cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2011 Dec;6(4):241-4.
- 4) Cahu X, Bodet-Milin C, Brissot E, Maisonneuve H, Houot R, Morineau N, Solal-Celigny P, Godmer P, Gastinne T, Moreau P, Moreau A, Lamy T, Kraber-Bodere F, Le Gouill S. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography before, during and after treatment in mature T/NK lymphomas: a study from the GOELAMS group. *Ann Oncol.* 2011 Mar;22(3):705-11. Epub 2010 Aug 25
- 5) New staging and response criteria for non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma. *BD Cheson. Radiol Clin North Am.* 2008 Mar;46(2):213-23, vii.

### Biokemi

Ved sygdomsdebut anbefales at undersøge følgende parametre:

- Hæmatologiske kvantiteter (Hæmoglobin, leukocytter, differentialetælling, trombocytter, retikulocytter, hæmatokrit, MCV, MCHC)
- Lever-/galdetal (ALAT, LDH, basisk fosfatase, bilirubin)
- Nyretal og elektrolytter (kreatinin, carbamid, kalium, natrium, urat, Ca<sup>++</sup>, glukose)
- Koagulationstal (PP, APTT)
- Virusparametre (EBV-DNA PCR, CMV-DNA PCR, EBV-antistoffer, CMV-antistoffer, HIV-antistoffer, HBs antigen, anti-HBc, hepatitis C antistof. Hvis HbsAG eller anti-HBc er positive suppleres med HBV-PCR, og patienter skal have hepatitis profylakse under et evt. kemoterapiforløb)
- Specifikke proteiner (IgG, IgA, IgM, ferritin, albumin, TSH, beta-2 mikroglobulin, M-komponent i plasma, Coombs test, CRP, toxoplasmose-antistoffer)

### Prognostiske indices

Ved forskellige opgørelser har den Internationale Prognostiske Index for aggressive lymfomer (IPI) vist sig effektiv til prognostisering af PTCL (Ansell, ITCP). I de senere år er der også gjort et forsøg på at udvikle mere PTCL-specifikke indices, e.g. PIT score (Gallamini, Blood) og ITCPScore (Vose, JCO). PIT var specifikt udmøntet på PTCL-NOS og var initialt baseret på de samme parametre som IPI, men med tilføjelse af knoglemarvsinvolveringen. Sidstnævnte blev dog senere erstattet med Ki-67 proliferationsrate (JCO), som synes at have større prognostisk udsagnsstyrke end KM-involvering. ITCPS var også primært baseret på PTCL-NOS og tilføjer trombocytallet til en IPI-lignende baggrund af prognostiske faktorer. Hvad angår prædiktionsværdi synes hverken PIT eller ITCPS at adskille sig væsentligt fra IPI, som stadig bør anbefales til at risiko-stratificere PTCL patienter generelt og de tre nodale hovedgrupper (PTCL-NOS, AITL, ALCL) i særdeleshed. Fig.1



nedenfor viser IPI appliceret på en kohorte a ca 400 patienter fra det populations-baserede danske lymfomregister, LYFO.

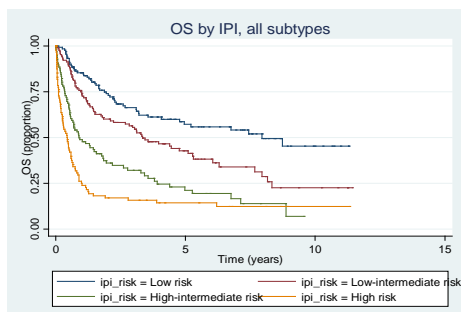


Fig.1 Pedersen MB et al. Annals Oncol 2013

I 2016 har et asiatsk-europæisk-amerikansk samarbejde ført til publikation af et specifikt prognostisk indeks for extranodalt NK/T-celle lymfomer (PINK) bestående af risikofaktorerne (i) alder >60 år, (ii) klisik stadie (Ann Arbor) III eller IV, (iii) fjern (ikke loco-regional) lymfeknudeinvolvering og (iv) ikke nasal sygdomsmanifestation og med tre risikogrupper: lavrisiko (ingen risikofaktorer), intermediær risiko (1 risikofaktor) og højrisiko (2 eller flere risikofaktorer). Desuden, blev detekterbar EBV viræmi (uanset niveau) også identificeret som en risikofaktor ledende til et udvidet indeks med EBV viræmi som en ekstra uafhængig prognostisk faktor (PINK-E). PINK-E indeholder risikogrupperinger lavrisiko (0-1 faktor), intermediær (2 faktorer), og høj (3 faktorer eller flere)(1) (Fig.2)

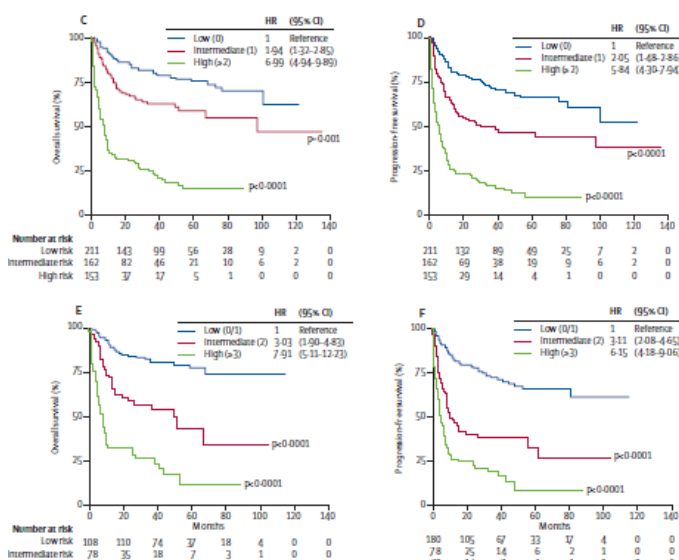


Fig.2. Overall og progressionsfri overlevelse iht PINK indekset (hhv. øvre venstre og øvre højre delbillede). Overall og progressionsfri overlevelse iht PINK-E indekset (hhv. nedre venstre og nedre højre delbillede), som inkluderer detekterbar EBV viræmia som en ekstra risikofaktor med uafhængig prognostisk udsagnsværdi.

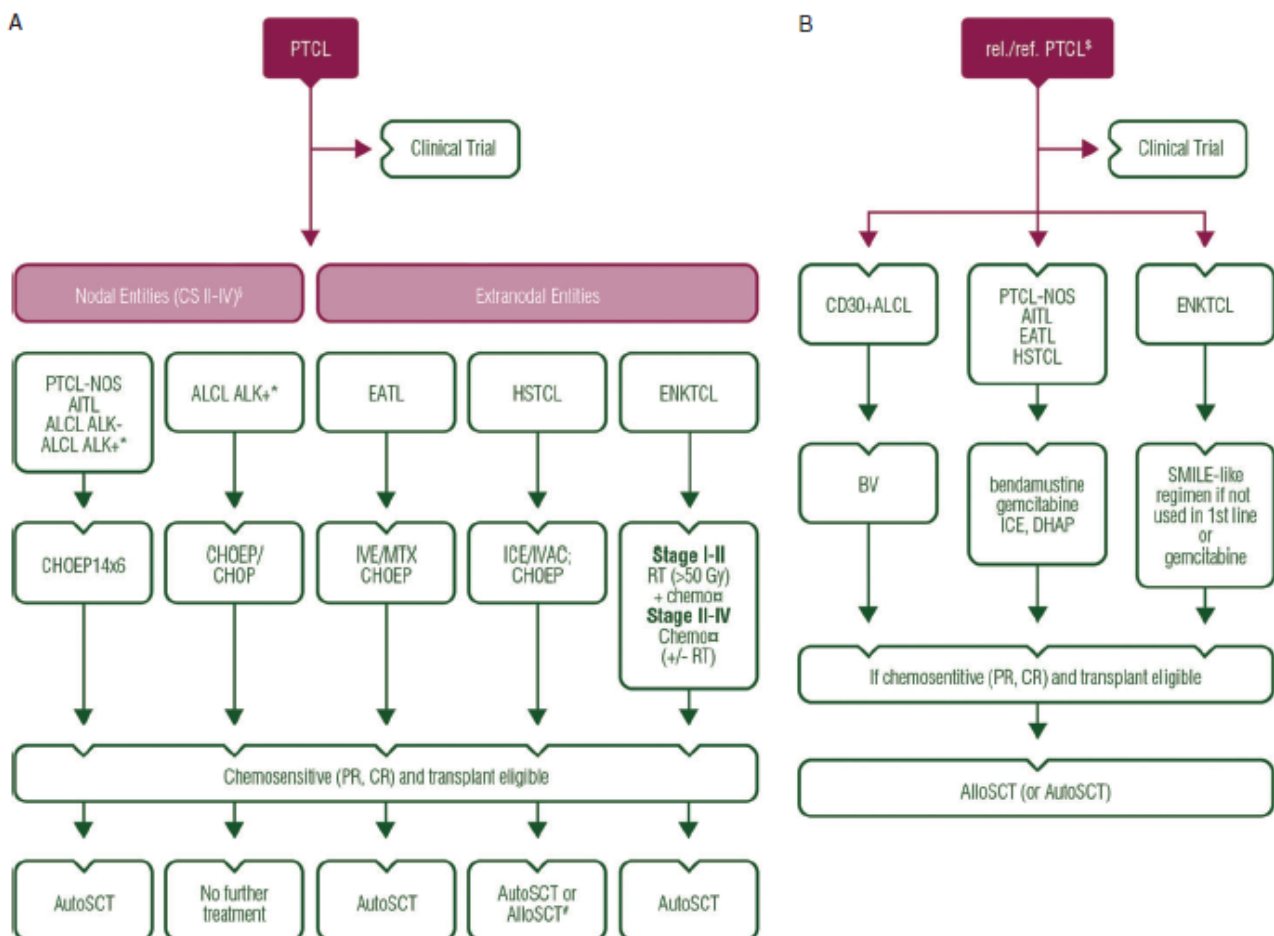
Litteratur:

- 1) Kim SJ et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncology* 2016; 17(3):389-400

## PTCL– SPECIFIKKE UNDERTYPER

### Generel kommentar:

De terapeutiske anbefalinger indeholdt i DLGs 2016-2017 retningslinier er anført ud for de enkelte PTCL undertyper og tager udgangspunkt i de europæiske ESMO guidelines for systemisk PTCL publiceret i Annals of Oncology i 2015 (1). Herunder er en oversigtstabel der sammenfatter ESMO anbefalingerne for voksen PTCL i både first-line og recidiv sammenhæng.



d'Amore et al Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, and treatment and follow-up. Ann Oncol 2015. 26(S5):v108-v115

## Perifert T-cell lymfom, not otherwise specified (PTCL-NOS)

### *Epidemiologi*

I den vestlige verden udgør PTCL-NOS ca 30-40% af alle PTCL tilfælde. Det forekommer overvejende i den voksne alder (median alder: 60-65 år) og hos mænd (M/F ratio 2:1) (1).

### *Klinisk præsentation*

Overvejende nodal præsentation og ofte (40-50% af tilfældene) ledsaget af B-symptomer (1). Paraneoplastiske fænomener med eosinofili, hudkløe og, i sjældnere tilfælde, hæmofagocytose, kan forekomme. Sygdommen er oftest dissemineret ved debut med forhøjet s-LDH og i over 1/3 af tilfældene med KM involvering (1). Diagnosen PTCL-NOS er en eksklusionsdiagnose, der stilles når kriterierne for en af de øvrige specifikke undertype-diagnoser ikke er opfyldte.

### *Patologi*

Histologisk heterogen gruppe af nodale og extranodale TCL som ikke tilhører nogle af de specifikt definerede TCL-klasser. Immunfænotypisk ofte afvigende T-celle fænotype med hyppig nedregulering af CD5 og CD7. TCR gener er klonalt rearrangeret i de fleste tilfælde (1).

### *Behandling*

Effekten af 1ste linie immunkemoterapi med alemtuzumab+CHOP efterfulgt af HDT i 1ste partielle eller komplette remission blev undersøgt i en nordisk fase III undersøgelse, hvor standardarmen består af samme strategi dog uden monoklonalt antistof. De endelige studieresultater (final analysis) af studiet forventes offentliggjort i 2017. Effekten af henholdsvis anti-CD30 targettering med brentuximab vedotin givet i kombination med CHOP og romidepsin givet i kombination med CHOP overfor CHOP alene er ligeledes genstand for randomiserede studier, hvis resultater forventes at foreligge i løbet af de kommende 2-3 år.

- *Primærbehandling (yngre/HDT kandidat)*  
CHOEP-14x 6 efterfulgt af BEAM konditionering og autolog stamcellestøtte (2,3). Patienter >60 år behandles med CHOP isf CHOEP (4).
- *Primærbehandling (ældre/ikke HDT kandidat)*  
Ældre patienter, og patienter som pga. betydelig komorbiditet ikke tåler ASCT, behandles traditionelt med CHOP-21 x 6-8 eller andre CHOP-lignende (antracyclinholdige) regimer. Resultaterne er generelt dårlige med en 5-årsoverlevelse på under 30% og en median overlevelse på omkring 18 måneder.
- *Recidivbehandling (yngre/kandidat til allogen stamcelletransplantation)*  
Reinduktion kan forsøges med for eks. DHAP eller ICE eller Bendamustin og, ved kemosensitivitet, konsolidering med RIC allogen stamcelletransplantation (5).
- *Recidivbehandling (ældre/ikke kandidat til allogen stamcelletransplantation)*

Prognosen er meget dårlig hos denne gruppe patienter. Også hos denne gruppe kan gives gemcitabin eller bendamustin, hvis almentilstanden tillader det (i så fald dosisreduceret). Hos meget gamle/svækkede patienter kan der evt. forsøges pallierende behandlinger med steroid eller anden peroral regime (der foreligger sparsomme data baseret på mindre fase II erfaringer med for eks. lenalidomid, givet som monoterapi eller i kombination med steroid).

### Litteratur

1. Savage K, Ferreri A, Zinzani P, Pileri S. Peripheral T-cell lymphoma--not otherwise specified. *Critical Rev Oncol Hematol* 2011; 79: 321-329
2. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3093-3099.
3. Schmitz N, Trümper L, 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;116:3418-3425.
4. Wunderlich A, Kloess M, Reiser M et al. Practicability and acute haematological toxicity of 2- and 3-weekly CHOP and **CHOEP** chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results from the NHL-B trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol* 2003; 14:881-893
5. **Corradini P**, Doderio A, Zallio F 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: 2172-2176.

## Angioimmunoblastisk T-celle lymfom (AITL)

### Epidemiologi

Angioimmunoblastisk T-celle lymfom (AITL) er et højmalignt lymfom af T-celle-fænotype som i den vestlige verden udgør 2% af non-Hodgkin-lymfomer hos voksne. Det er et af de hyppigste perifere T-cellelymfomer og udgør ca. 15-20% af disse. Lymfomet forekommer oftest hos midaldrende og ældre, og medianalderen ved sygdomsdebut er omkring 65 år og med lille overvægt af mænd (55-60%).

### Klinisk præsentation

AITL er ved sygdomsdebut typisk i fremskredent stadium. I et fransk studie fra 2008 omfattende 157 patienter, var 81% i stadium III-IV og 72% havde B-symptomer [1]. Ofte findes på debuttidspunktet universel lymfeknudesvulst, knoglemarvsinvolvering (anæmi), hepato-splénomegali og pleuraeffusion/ascites. Hyppigt findes involvering af mere end 2 ekstranodale organer [1]. En del patienter har endvidere polyarthritis/artralgi (16%), hududslet (44%) og hudkløe. Biokemisk ses ikke sjældent hæmolytisk anæmi med positiv Coombs test (33%), polyklonal hypergammaglobulinæmi (50%), eosinofili (32%), positive reumafaktorer, positive glat muskelcelleantistoffer og forhøjet LDH (66%) [1]. AITL patienter har ofte en svær immundefekt,

der kan medføre EBV reaktivering og, i sjældne tilfælde, resultere i et EBV-induceret B-celle lymfom (DLBCL, HL) eller plasmacytom.

### *Patologi*

Histologisk polymorft infiltrat med tydelig karproliferation, såkaldte "high endothelial venules" og follikulær dendritiske celler. AITL er formentlig deriveret fra "CD4+ follicular helper T-celler" TFH celler, og udtrykker samme proteiner BCL6, CD10, CD279 (PD-1) og CXCL13. TFH oprindelsen er også observeret i tilfælde der ellers opfylder de diagnostiske kriterier for PTCL\_NOS. Den nye 2016 revision af WHO klassifikation har derfor oprettet en 'provisional entity' der fremhæver netop TFH oprindelsen af tumorcellerne ('nodaleEBV-positive B-celler, CD30+) ses ofte i infiltratet men er ikke diagnostiske. TCR gener er klonale i de fleste tilfælde. Nylige molekylære studier har vist en hyppig forekomst af mutationer i epigentisk regulerende gener, man hidtil ellers havde fundet muteret overvejende i myeloide sygdomme. Det drejer sig om gener såsom IDH2, TET-2 og DNMT3. Desuden er der rapporteret hyppig forekomst af mutationer i RHOA genet. Disse molekylær-genetiske fund kan på sigt udgør relevante terapeutiske targets ved AITL. Fase 1-2 kliniske studier er aktuelt i gang mhp at vurdere den kliniske effekt af små molekyler rettet mod disse genetiske targets (fx anti-IDH2 molekyler).

### *Behandling*

Prognosen ved AITL er særdeles dårlig ved konventionelle kemoterapi-regimer, som har god virkning på B-celle lymfomer (CHOP og CHOP-lignende). 5-årsoverlevelsen i hele gruppen ligger uden højdosis behandling og efterfølgende stamcelletransplantation på under 30%.

#### ➤ *Primærbehandling (yngre/HDT kandidat)*

Pga. de utilfredsstillende resultater ved konventionel kemoterapi har flere studier forsøgt at supplere med autolog stamcelletransplantation (ASCT) som konsoliderende behandling i første komplette remission [2,3]. I en stor europæisk retrospektiv undersøgelse omfattende 146 patienter med AITL fandtes en 4-års progressionsfri overlevelse på 56% [2]. De fleste patienter i denne undersøgelse (83%) modtog antracyclinholdige regimer som 1. linjebehandling, og BEAM (74% af patienterne) som konsoliderende behandling før ASCT. I den største prospektive undersøgelse til dato omhandlende 160 patienter med PTCL, som modtog ASCT i første remission, fandtes en subgruppe på 30 patienter med AITL [3]. I denne gruppe er registeret en 5-års overlevelse og progressionsfri overlevelse på henholdsvis 52% og 49% [3]. Disse patienter blev behandlet med CHOEP-14 seks gange (>60 år CHOP-14 x 6), og størsteparten konsolideret med BEAM før ASCT. Igangværende, randomiserede undersøgelser må vise om alemtuzumab kombineret med CHOP og CHOP-lignende regimer og efterfølgende ASCT vil bedre primærbehandlingen yderligere hos disse patienter. Fremtidige undersøgelser må afklare om yngre patienter (og ældre egnede patienter) allerede i 1. komplette remission bør henvises til allogene stamcelletransplantation pga. den dårlige prognose. I en retrospektiv undersøgelse fra EBMT omfattende 45 patienter med AILT behandlet med myeloablativ (25 patienter) eller

mini alloSCT (20 patienter) fandtes en 3-års overlevelse og progressionsfri overlevelse i hele gruppen på henholdsvis 64% og 53% [4]. Hos patienter med kemosensitiv sygdom var 3-års OS og PFS henholdsvis 81% og 66%. 11 af patienterne i denne undersøgelse var tidligere autologt stamcelletransplanteret.

Med baggrund i de ovenstående data fra prospektive kliniske forsøg er den aktuelle terapeutiske anbefaling for yngre HDT-eguede AITL patienter: CHOEP-14 x6 (>60 år CHOP-14 x 6) med BEAM konsolidering i 1ste PR/CR/CRu før ASCT.

➤ *Primærbehandling (ældre/ikke HDT kandidat)*

Ældre patienter, og patienter som pga. betydelig komorbiditet ikke tåler ASCT, behandles traditionelt med CHOP-21 x 6-8 eller andre CHOP-lignende (antracyclinholdige) regimer. Resultaterne er generelt dårlige med en 5-årsoverlevelse på under 30% og en median overlevelse på omkring 18 måneder. Hos ældre svækkede patienter kan evt. forsøges mindre intensive behandlinger med steroid eller lenalidomid som monoterapi, evt. en kombination af disse.

➤ *Recidivbehandling (yngre/kandidat til allogen stamcelletransplantation)*

Prognosen er særdeles dårlig hos denne gruppe patienter. ASCT er indiceret hos ikke transplanterede patienter, men kan også forsøges igen, hvis der har været tale om længerevarende remission. Patienter som tidligere har modtaget ASCT og som responderer på salvage kemoterapi bør henvises til alloSCT jævnfør resultaterne fra [4]. Til patienter som findes uegnede til ASCT og alloSCT kan forsøges behandling med alemtuzumab, gemcitabin eller bendamustin evt. i forskellige kombinationer. I nogle opgørelser er fundet responsrater på over 35% med alemtuzumab hos tungt behandlede patienter. Monoterapi med bendamustin ved relaps og refraktær sygdom har i en nylig prospektiv fransk undersøgelse vist en responsrate på 50%, hvor 28% opnåede CR og 22% PR [5].

*Recidivbehandling (ældre/ikke kandidat til allogen stamcelletransplantation)*

Prognosen er meget dårlig hos denne gruppe patienter. Hvis der tidligere har været længerevarende remission efter CHOP, kan overvejes at gentage denne behandling (under hensyntagen til kumuleret antracyclindosis). Også hos denne gruppe kan gives bendamustin, hvis almentilstanden er rimelig god (jævnfør [5]). Dosisreduktion til 90→60 mg/m<sup>2</sup> og evt. indgift hver 4. uge (evt. kombineret med steroid) må overvejes hos denne gruppe. Hos ældre svækkede patienter kan evt. forsøges mindre intensive behandlinger med steroid eller lenalidomid som monoterapi, evt. en kombination af disse.

## Litteratur

- 1) Mourad N, Mounier N, Brière J et al. Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. *Blood* 2008; 111: 4463-4470.
- 2) Kyriakou C, Canals C, Goldstone A et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of outcome – Lymphoma Working Party of the European Group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26: 218-224.

- 3) d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3093-3099.
- 4) Kyriakou C, Canals C, Finke J et al. Allogenic stem cell transplantation is able to induce long-term remission in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the Lymphoma Working Party of the European Group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3951-3958.
- 5) Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K et al. Results from a prospective, open-labeled, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (published ahead of print).

## Anaplastisk storcellet T-celle lymfom (ALCL)

### *Epidemiologi*

Udgør ca. 13% af T-celle lymfomerne og 1-2% af alle non-Hodgkin lymfomer. ALCL er den 3. hyppigst forekommende gruppe af ikke kutane T-celle lymfomer. ALCL har to undergrupper der adskilles af forekomsten af "anaplastic lymphoma kinase" (ALK) i de maligne celler. ALCL(ALK+) rammer yngre (median 34 år), mens ALCL(ALK-) rammer ældre (median 54-61 år) Der er ikke kendte disponerende faktorer. Der er observeret en sammenhæng med brystimplantater, da der er beskrevet cases med ALCL(ALK-) i relation til sådanne. (1,2,3) Faktisk er 'Brystimplantat-associeret ALCL' nu inkluderet som 'provisional entity' i 2016 revisionen af WHO (for behandlingsrekommendationer til brystimplantat-associeret ALCL se nedenfor).

### *Patologi*

TCL som morfologisk oftest er opbygget af store celler med rigeligt cytoplasma og uregelmæssig, ofte hesteskoformet kerne, såkaldte "hallmark celler". ALCL udtrykker proteinet CD30 på cellemembran og i Golgizonen.

- ALCL ALK-*positiv*: Histologisk heterogent fraset tilstedeværelsen af "hallmark celler". Udtrykker CD30 og ALK og ofte EMA. Ofte afvigende T-celle fænotype med hyppig nedregulering af CD3, og tilfælde ses med såkaldt "null phenotype". TCR gener er klonale i de fleste tilfælde (uanset immunfænotype). ALK overekspression skyldes translokation t(5;2) eller variant translokationer som involverer ALK genet på kromosom 2. Disse kan detekteres ved molekulære undersøgelser men ALK protein ekspression (IHC) anvendes i rutine diagnostik.
- ALCL ALK-*negativ*: Kan ikke skelnes histologisk fra storcellet variant af ALCL ALK+, men udtrykker ikke ALK protein. De fleste tilfælde udtrykker T-celle antigener inklusive cytotoxiske markører. Til tider differentialdiagnostisk vanskeligt at adskille fra PTCL-NOS, cHL og anaplastiske CD30+ B-celle lymfomer. TCR gener er klonale i de fleste tilfælde (uanset immunfænotype). For nylig er der rapporteret tilfælde af ALK-neg ALCL karakteriseret ved gen-rearrangementer involverende DUSP22 genet og TP63 genet. Patienter med DUSP22 rearrangement er kendetegnet ved en særdeles favorabel overlevelse knyttet til en konventionel kemoterapi strategi. TP63 rearrangement har derimod vist sig at være forbundet med et særdeles aggressivt og behandlingsrefraktært forløb. Hvis bekræftet vil disse fund medføre ændret klinisk praksis i både diagnostik (behov for genetisk karakterisering af ALK-neg ALCL mhp at afklare forud for behandlingsstart deres DUSP22 og TP63 status) og behandling (ingen indikation for HDT



konsolidering for DUSP22 rearrangeret ALK-neg ALCL). Disse tiltag afventer dog bekræftelse af fundene i uafhængige kohorter inden man kan indføre dem på guideline-niveau.

- **Brystimplantat-associeret ALCL (ALK-neg):** Oftest cytologisk diagnose baseret på lymfomcelleholdigt peri-implantat med cytomorfologiske og fænotypiske egenskaber der ligner dem set ved systemisk ALK-neg ALCL.

### *Klinisk præsentation*

Oftest dissemineret sygdom på diagnosetidspunktet. Overvejende nodale manifestationer, men ekstranodale manifestationer ofte forekommende. B-symptomer almindelige.

### *Behandling*

- **Lokaliseret sygdom:** CHOP 14(21) x6 + IF-RT
- **Primærbehandling (yngre/HDT kandidat)**  
ALK-pos: CHOEP 14 x6 eller CHOP-14x6-8  
ALK-neg : CHOEP-14x6 efterfulgt af HDT-ASCT i 1ste PR/CR/CRu (NB!: gælder ikke primært kutane ALCL'er, som altid er ALK-neg, men som har en favorabel prognose med dermatologiske midler, evt. lokal radioterapi og/eller brentuximab vedotin).  
Brystimplantat-associeret ALCL (ALK-neg): Fjernelse af det afficerede brystimplantat (+lymfomcelleholdigt periimplantat-serom) og af det kontralaterale brystimplantat. Ingen yderligere intervention (fx systemisk kemo-, immuno- eller radioterapi) såfremt der ikke er tale om disseminering (normal KM biopsi og PET/CT). I de yderst sjældne tilfælde, der udviser tegn på disseminering behandles iht anbefalingerne for advanced stage ALK-neg ALCL (se ovenfor).
- Effekten af Brentuximab-Vetodin (CD30 antistof koblet med cytostatika) sammen med CHP undersøges i et randomiseret studie (ECHELON-2) hvis resultater forventes at foreligge om ca 2 år. Tolerabiliteten er god.
- **Primærbehandling (ældre/ikke HDT kandidat)**  
ALK-pos: CHOP-14(21) x6  
ALK-neg: CHOP-14(21) x6
- **Recidiv behandling:** Remissions inducerende behandling med ICE eller DHAP. Alternativt Brentuximab-Vetodin, der er godkendt til behandling af relaps eller refraktær CD30-positiv ALCL. Ved yngre patienter i god performance konsolidering med autolog transplantation (ALK+ og ALK-), hvis det ikke allerede er gennemført som led i 1ste linie-behandling. Transplantationsegne patienter, der recidiverer efter autolog SCT og har en immunogenetisk egnet donor, bør tilbydes RIC allogene transplantation .

### *Prognose*

Har den bedste prognose blandt T-celle lymfomer. ALK+ OS (5år) 70-93%, mens ALK- OS (5 år) 37-49%(2). For patienter <40 år er der dog ikke fundet forskel i OS på ALK+ og ALK- ALCL(4). Om den

umiddelbart bedre prognose for ALK+ end for ALK-ALCL er et resultat af forskellig aldersfordeling og forekomst af risikofaktorer, eller er direkte knyttet til ALK-ekspressionen er et åbent spørgsmål.

### Litteratur

- 1) Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Aug;83(2):293-302.
- 2) Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Feb;85(2):206-15.
- 3) Jewell M, Spear SL, Largent J, Oefelein MG, Adams WP Jr. Anaplastic large T-cell lymphoma and breast implants: a review of the literature. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Sep;128(3):651-61.
- 4) Sibon D, Fournier M, Brière J, Lamant L, Haioun C, Coiffier B, Bologna S, Morel P, Gabarre J, Hermine O, Sonet A, Gisselbrecht C, Delsol G, Gaulard P, Tilly H. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 10;30(32):3939-46

## **Intestinale T-celle lymfomer : Enteropati-associeret T-celle lymfom (EATL), Monomorft epiteliotrop Intestinalt T-celle lymfom og Indolente T-celle lymfoproliferative sygdomme af**

### *Epidemiologi*

EATL er associeret med cøliaki. Cøliaki forekommer hos ca. 1 % af befolkningen og sygdommen findes primært i Europa, men ses også i Mellemøsten, Asien og i Syd- og Nord Amerika. Trods glutenfri diæt udvikler 2-5% refraktær cøliaki som findes i 2 former: 'type 1 cøliaki', hvor der er en normal intraepithelial lymfocyt fænotype, eller 'type 2 cøliaki', hvor der er en ekspansion af en klonal intraepithelial lymfocytpopulation. Type 2 cøliaki er associeret med EATL. Incidensen er  $0,5 - 1 \times 10^6$  med stor variation. Den mediane alder ved diagnose af EATL er 60 år, uden større kønsforskel. Da cøliaki kun udvikles hos personer med HLA-DQ2 eller HLA-DQ8 vævstype, er denne vævstype også dominerende hos EATL patienter. Den tidligere såkaldte 'type 2 EATL' (WHO 2008) beskrevet hos patienter uden kendt ledsagende cøliaki, er i den nye reviderede WHO klassifikation (2016) omdøbt til 'monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma'. Den hidtidige terminologi af type 1 EATL (cøliaki-associeret) og type 2 EATL (ikke cøliaki-associeret) er således ikke længere anvendt i den seneste revision af WHO klassifikationen. WHO's 2016 revision inkluderer også en ny 'provisional entity' benævnt 'Indolent T-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract'. Disse er klonale tilstande ofte bestående af cytotoxiske CD8-positive T-celler og karakteriseres ved et indolent klinisk forløb. De kan forekomme multifokalt i gastrointestinalkanalen, men deres kliniske forløb er som regel særdeles indolent uden særlig kemosensitivitet men ligeledes uden aggressiv metastaseringsadfærd. De bør ikke håndteres med samme aggressive strategi som anbefalet for EATL og monomorft epiteliotrop intestinalt T-celle lymfom. Monitoreres endoskopisk.

### *Patologi*

Lokaliseret i tarmen sædvanligvis opbygget af store celler som infiltrerer kryptepitelet med ulceration, med inflammatorisk baggrund. I tilliggende tarmslimhinde ses morfologiske forandringer som ved cøliaki. Lymfomlæsionen har oftest aberrant cytotoxisk fænotype: CD4-, CD8+/-, CD56-. Monomorft epiteliotrop intestinalt T-celle lymfom: CD8+/-, oftest CD56+. TCR

gener er klonale i de fleste tilfælde (ofte gamma-delta). 'Indolent T-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract' er klonale, oftest cytotoxiske CD8-positive T-celle proliferationer, der kan forekomme multifokalt i gastrointestinalkanalene. De har lav proliferationsrate.

#### *Klinisk præsentation*

EATL manifesterer sig hos voksne patienter med cøliaki, som trods behandling med streng gluten fri diæt udvikler forværring af de klassiske symptomer på cøliaki, med mavesmerter, diarré, og uforklarligt vægttab ledsaget af feber og nattesved. B-symptomer ses hos 25-30%. Blodprøver viser ofte hypoalbuminæmi, anæmi og forhøjet LDH. Eosinofili kan forekomme, og diagnosen er ofte vanskeligere på grund af den lave specificitet af symptomerne. EATL diagnosticeres ofte på grund af en tarm perforation, obstruktion eller blødning. Op til 25% af tilfældene har en multifokal præsentation, og jejunum er ofte involveret. Ekstraintestinal manifestation ses sjældent, men kutan, neuromeningeal og pulmonal involvering er rapporteret og er oftere associeret med monomorft epiteliotrop intestinalt T-celle lymfom. Milt atrofi forekommer hyppigt hos patienter med cøliaki, og dermed også EATL. 'Indolent T-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract' kan forekomme multifokalt i gastrointestinalkanalene (duodenum, ileum og/eller colon). De har lav proliferationsrate og et særdeles indolent klinisk adfærd.

#### *Behandling*

Ingen subtype-specifik forskel mellem den terapeutiske strategi der anbefales for EATL vs den for monorft epiteliotrop intestinalt T-celle lymfom.

Lokaliseret sygdom: Vil ofte blive opdaget efter indledende kirurgi og kan, ved tilsyneladende radikal kirurgi, ikke kræve yderligere intervention. 'Sande' lokaliserede tilfælde er dog sjældne og der anbefales i tvivlstilfælde at give adjuverende behandling med for eks. 3 serier CHO(E)P-21.

##### ➤ 1.linie yngre/HDT kandidat

- ✓ CHOEP-14 x 6 efterfulgt af ASCT. I NLG-T-01 studiet indgik 21 EATL patienter, hvor 5-års overlevelsen var 48% og progressionsfri overlevelse 38%.
- ✓ CHOP x 1 + IVE/MTX x 3 efterfulgt af ASCT. I et retrospektivt studie fra Nord-England blev 26 patienter behandlet med dette regime. Fem-års overlevelsen var 60% og progressionsfri overlevelse 52%. Korteste follow-up tid i dette studie er ca 1 år.
- ✓ 'Indolent T-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract' kan forekomme multifokalt i gastrointestinalkanalene (duodenum, ileum og/eller colon) og har, som regel, et indolent klinisk forløb. En aggressiv kemoterapistrategi med ASCT er ikke indiceret hos disse patienter, der ofte kan følges med endoskopisk monitorering uden cytoreduktiv intervention ('wait and watch strategi')

##### ➤ 1.linie ældre/ikke HDT kandidat

Behandles som øvrige T-celle lymfomer: CHOP-14 x 6.

- Recidivbehandling/allo kandidat  
Gemcitabin + cisplatin, f.eks GDP
- Recidivbehandling/ikke allo kandidat  
Gemcitabin + cisplatin, f.eks GDP, eller Gemcitabin monoterapi.

#### *Litteratur*

1) d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, Holte H, Österborg A, Merup M, Brown P, Kuittinen O, Erlanson M, Østenstad B, Fagerli UM, Gadeberg OV, Sundström C, Delabie J, Ralfkiaer E, Vornanen M, Toldbod HE. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol.* 2012 Sep 1;30(25):3093-9.

2) Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, Chasty R, Davies J, Forsyth P, Jack F, Lyons S, Mounter P, Revell P, Proctor SJ, Lennard AL. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood.* 2010 May 6;115(18):3664-70.

3) Jantunen E, Boumendil A, Finel H, Luan JJ, Johnson P, Rambaldi A, Haynes A, Duchosal MA, Bethge W, Biron P, Carlson K, Craddock C, Rudin C, Finke J, Salles G, Kroschinsky F, Sureda A, Dreger P; Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT. *Blood.* 2013 Mar 28;121(13):2529-2532.

## **Hepatosplenisk T-celle lymfom (HSTCL)**

### *Epidemiologi*

Meget sjældent forekommende, mindre end 5% af gruppen af PTCL (<< 1% alle NHL). I den danske LYFO-database er 5 patienter registreret i perioden 2000-2011. Beskrevet første gang 1990 (Farcet et al.) og indgår som selvstændigt lymfom i WHO-klassifikationen fra 2008.

### *Klinisk præsentation*

Ekstranodal PTCL. Typisk længerevarende udredningsforløb grundet den parenchymale involvering fremfor lymfadenopati. B-symptomer er almindeligt. Forekommer overvejende hos mænd 30-40 år. Ofte associeret til langvarig immunosuppressiv behandling, incl. som Post-Transplantations Lymfoproliferativ Disorder og efter TNF- $\alpha$  hæmning og/eller Thiopurin-behandling (bl.a. mb. Chron).

Prognosen er meget dårlig, især når den unge population betænkes. I "International Peripheral T-Cell/NK Cell Lymphoma Study Lymphoma Study" fra 2008 var 5 års OS for patienter med HSTCL 7% og PFS 0%.

### *Patologi*

Sjælden, ekstranodal TCL neoplasie (lever, milt, KM) af cytotoxisk T-celler af gamma/delta linie. Intrasinusoidal infiltration med monotone, mellemstore lymfocytter i miltens røde pulpa og leveren. Immunfænotype: CD3+, CD4-, CD8-, TIA-1+. TCR gamma/delta klonal. Isokromosom 7q er karakteristisk (FISH).

### *Behandling*

Anbefalingen for behandling af HSTCL kan ikke baseres på randomiserede ensidige prospektive studier af HSTCL alene, men er baseret på behandling af PTCL som gruppe. Fire retrospektive opgørelser over behandlingsresultater ved HSTCL indgår i grundlaget for anbefalingen.

Weidmann et al beskrev 45 patienter med HSTCL i årene 1990-2000, hvoraf 1 modtog Hdt m. auto-stamceller (død efter 24 mdr.) og fire alloge KMT (død efter 1 og 24 mdr. og to levende 3+ og 12+ mdr.). På indberetningstidspunktet var 36 af disse patienter døde med en median OS på 8 mdr. Induktionsbehandlingen var varierende fra CHOP/CHOP-lignende til anden og tredielinie-induktionsbehandlings-regimer.

Belhadj et al fra Frankrig opgjorde i 2003 behandlingsresultatet for 21 patienter med HSTCL og Falchook et al. rapporterede i 2009 om 15 patienter med HSTCL. Fælles var, at patienterne overvejende havde fået CHOP/CHOP-lignende induktionsbehandling. Median OS var 13-16 mdr. trods konsolidering med Hdt og auto- eller allo-stamcellestøtte. Median OS for patienter som ikke modtog Hdt- konsolidering var 7,5 mdr. i sidstnævnte studie.

Konuma et al. opgjorde 17 kasuistikker i 2007 (heraf 3 børn, 8-10 år), behandlet med BMT / RIC-allo. 5 langtidsoverlevende i remission, incl. de tre børn (30-86 mdr., én oplyst) og 2 i remission ved 3 og 12 mdr. 5 TRM indenfor 3 uger - 9 mdr. og 5 PD og død indenfor 1-25 mdr.

Fra Memorial Sloan Kettering Cancer Center er 14 patienter beskrevet i 2013, hvoraf 7 blev langtidsoverlevende med ca. 66 mdr. median follow-up. 6 af de 7 patienter modtog ICE eller IVAC som induktionsbehandling og alle fik efterfølgende konsolidering med Hdt m. auto-stamcellestøtte (2 ptt.) eller alloge KMT (5 ptt.).

#### ➤ *Yngre*

Induktionsbehandling bør sigte mod CR og konsolideres med HDT med autolog stamcellestøtte eller, hos udvalgte patienter (for eks. med immunogenetisk egnet søskendedonor) alloge SCT. Induktionsbehandlingen har traditionelt været CHOP eller CHOP-lignende. Ingen sikker anbefaling for valg af induktionsbehandling er mulig, men udenfor protokol anbefales induktionsregimer som ICE, IVAC eller DHAP indtil CR.

#### ➤ *Ældre og yngre, hvor alloge KMT og auto-HDT skønnes kontraindiceret*

Behandles med induktionsbehandling uden afsluttende konsolidering. Se alternativt anbefalinger for PTCL-NOS.

#### ➤ *Relaps*

Hvis førstelinie-behandling indeholdt HDT med autostamcellestøtte tilstræbes reinduktion

og RIC-allogen KMT. Alemtuzumab kombineret med cladribine og pentostatin-monoterapi er beskrevet med effekt mod HSTCL i kasuistikker. Se tillige anbefalinger for PTCL-NOS.

### Litteratur

1. Weidmann et al. Hepatosplenic T cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990. *Leukemia* (2000) 14, 991–997.
2. Belhadj et al. Hepatosplenic  $\gamma\delta$  T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood*. 2003;102:4261-4269
3. Falchook et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. *Annals of Oncology* 20: 1080–1085, 2009.
4. Konuma et al. Allogeneic stem cell transplantation for hepatosplenic gammadeltaT-cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, 2007; 48(3): 630 – 632.
5. Voss et al. Intensive Induction Chemotherapy Followed by Early High-Dose Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Results in Improved Outcome for Patients with Hepatosplenic T-Cell Lymphoma: A Single Institution Experience. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, Vol. 13, No. 1, 2013

## Ekstranodal NK/T-celle lymfom, nasal type (ENKL)

### Epidemiologi

Sjældent forekommende ekstranodal NK/T-celle lymfom. I Danmark er der fra 2000-2011 i alt registreret 24 tilfælde, repræsenterende ca. 0,2% af alle NHL.

Prævalensen er højere i Asien, specielt Fjernøsten (Japan, Syd-Kina, Korea og Singapore) og Latinamerika. Den stærke association med EBV-infektion er dog uafhængig af patientens etniske oprindelse, hvilket tyder på en primær patogenetisk rolle af EBV. Lymfomaktiviteten kan desuden monitoreres ved måling af cirkulerende EBV partikler; et højt antal viruspartikler i blodet (EBV-DNA målt ved PCR analyse) er, som regel, korreleret til udbredt sygdom, manglende respons på behandling og dårlig prognose. ENKL forekommer primært i voksenalderen (median 50år) og oftere hos mænd (1).

### Patologi

ENKL er karakteriseret af et bredt cytologisk spektrum. Immunofænotypisk er ENKL typisk CD2+, CD56+, cytoplasmatisk CD3+ (overflade CD3-negative), TIA-1+, og granzyme B+. TCR og immunglobulin generne er typisk ikke klonalt rearrangeret. EBV er altid tilstede i tumorvævet (EBV-ISH eller LMP-1), og negativ EBV-ISH bør altid rejse mistanke om en alternativ diagnose.

### Klinisk præsentation

Primær ekstranodal sygdom, hvor den hyppigste kliniske præsentation er en destruerende tumor i cavum nasi eller svarende til midtlinjestrukturer i ansigtsskelettet. Symptomerne er ofte relateret til lokal tumorvækst med blandt andet nasal obstruktion og epistaxis. Tumoren kan vokse ekspansivt fx i rhinopharynx, paranasale sinus, orbita, orale kaviteter, ganen etc. Knoglemarvsinvolvering er ikke typisk. Der kan dog ses fjernmetastasering til fx cervikale lymfeknuder, hud, mave-tarm kanal, testis m.m. Hæmfagocytose kan forekomme og har, i så fald, en ugunstig prognose. Den primære ENKL læsion kan også forekomme udenfor det klassiske rhinopharyngeale område og er ofte beskrevet som "ekstranasal NK/T-celle lymfomer". Det kliniske debutbillede hos disse patienter afhænger, som regel, af det primært involverende organ. I de

fleste tilfælde er sygdommen dissemineret ved diagnosetidspunktet, ofte ledsaget af B-symptomer.

### *Behandling*

Stråleterapi (RT) er en essentiel del af behandlingen i st.I/II nasal eller ekstranasal ENKL. Stråledoser  $\geq 54$  Gy har vist bedre 5-års OS og sygdomsfri overlevelse end lavere doser. ENKL er associeret med en høj ekspresion af P-glykoprotein (multi-drug resistance), som menes at være årsag til den observerede dårlige respons på antracyclin-baseret kemoterapi (fx CHOP). En retrospektiv undersøgelse af pt. med lokaliseret st.I/II viste at RT alene er mere effektiv end kemoterapi alene (CR 83% versus 20%) (2). Flere studier har vist effekt af L-Asparaginase. In vitro studier har vist, at NK-celler mangler asparagin syntase aktivitet, hvilket gør at de ikke er i stand til at erstatte nedbrydningen af asparagin forårsaget af asparaginase med deraf følgende apoptose af de tumorale NK-celler. I et fase II studie af patienter med recidiverende/refraktær ENKL viste 3 serier L-asparaginase givet i kombination med metotrexate og dexamethason (AspaMetDex regime) en ORR på 78% og en CR på 61% (3). SMILE regimet (steroid/dexamethason, metotrexat, ifosfamid, L-asparaginase, etoposid) blev undersøgt i et fase II studie af patienter med nydiagnosticeret st.IV eller recidiverende/refraktær ENKL (4). Den samlede ORR og CR rate var henholdsvis 79% og 45%, OS og PFS var henholdsvis 55% og 53%. Hvad angår HDT med autolog stamcellestøtte, tyder retrospektive data på, at det primært er patienter, der opnår CR som følge af induktionsbehandlingen, der har gavn af denne strategi. Der er kun sparsomme data vedrørende effekten af allo gen transplantation. Enishi et al behandlede 12 patienter med refraktært dissemineret ENKL (5 af dem med navlestrengs-transplantation) og viste en ORR på 58% (median follow-up 13 måneder) (5).

Så vidt muligt anbefales at inkludere både nydiagnosticerede og recidiverende/refraktære ENKL patienter i ENKL-specifikke kliniske studier. Såfremt patienten ikke indgår i et klinisk studie anbefales:

- 1. Lokaliseret sygdom**

Ved st.IE uden risikofaktorer strålebehandling alene med rekommanderede tumordoser 50-60 Gy

- 2. 1.linie yngre/HDT kandidat**

ENKL st.I/II med risikofaktorer, st.IV og ekstranasal ENKL st.I-IV. På baggrund af de foreliggende fase II data anbefales kombinationen af strålebehandling med kombinationskemoterapi indeholdende L-asparaginase (for eks. SMILE regimet).

Overvej konsolidering med HDT for pt. i 1.CR.

- 3. 1.linie ældre/ikke HDT kandidat**

Som ved pkt.2, hvis gennemførligt, dog uden HDT konsolidering.

- 4. Recidivbehandling/allo kandidat**

Kombinationskemoterapi, L-Asparaginase-baseret (fx SMILE), allo gen KMT, hvis der foreligger en immunogenetisk egnet donor.

- 5. Recidivbehandling/ikke allo kandidat**

Kombinationskemoterapi (L-asparaginase-baseret) eller "best supportive care".

### *Prognose*

OS for patienter med st.I/II er, som forventeligt, bedre end for dem med dissemineret sygdom (median OS hhv 13 vs 42 mdr; 5-års OS hhv 20 og 65%). Følgende faktorer er knyttet til en ugunstig



prognose: høj IPI score taget som eet parameter eller som enkelte del-parametre, involvering af regionale lymfeknuder, lokalt invasiv tumorvækst (for eks. hud, knogler); høj Ki67 (>50%), høj EBV-DNA-titer ( $\geq 6,1 \times 10^7$  kopier/ml), anæmi og leukopeni. Prognosen er generelt dårligere for patienter med primært ekstranasal sygdom.

#### Litteratur

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO classification of tumours, volume 2: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4<sup>th</sup> ed. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2008.
2. Li Y-X, Yao B, Jin J et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:181-189.
3. Jaccard A, Gachard N, Marin B et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, A phase 2 study. *Blood* 2011;117:1834-1839.
4. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: The NK Cell Tumor Study Group study. *J Clin Onc* 2011;29:4410-6.
5. Ennishi D, Maeda Y, Fujii N et al. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation for advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1255-1261.

## Subkutant pannikulitis-like T-celle lymfom (SPTCL)

#### Epidemiologi

SPTCL er en sjældent forekommende PTCL undertype, som repræsenterer <1% af alle NHL'er. I Danmark er der i perioden 2000-2011 i alt registreret 3 tilfælde. SPTCL forekommer med en bred aldersfordeling, lidt hyppigere hos kvinder end hos mænd. Ca. 20% af alle tilfældene er under 20 år (median alder 35 år). Der er beskrevet en mulig sammenhæng med autoimmune sygdomme, oftest systemisk lupus erythomatosus (SLE) (1).

#### Patologi

Cellerne har en moden  $\alpha\beta$  T-celle fænotype (CD3+, CD4-, CD8+), med ekspresion af cytotoksiske markører som granzyme B, perforin, og T-celle intracellulært antigen 1 (TIA 1). Tumorcellerne udtrykker  $\beta$ F1 og er CD56-negative, hvilket adskiller dem fra de maligne celler karakteriserende de kutane  $\gamma\delta$ T-celle lymfomer.

TCR gener er klonale i de fleste tilfælde. Tumorcellerne er Epstein-Barr-virus (EBV) negative (1)

#### Klinisk præsentation

SPTCL med  $\alpha\beta$ -TCR rearrangement har oftest et indolent forløb. Det debuterer typisk med multiple subkutane noduli, oftest ved truncus og ekstremiteterne. Større noduli kan blive nekrotiske, dog ses ulcerationer sjældent. De kliniske symptomer er oftest relateret til de subkutane læsioner, dog kan systemisk sygdom forekomme hos op til 50% af patienterne. Op til 60% af patienterne udviser B-symptomer. Lymfadenopati er sjælden. Hæmofagocytisk syndrom (HPS) er beskrevet i 15-20% af tilfældene og korrelerer med en dårligere prognose. I tilfælde af HPS udvikler patienterne ofte feber, pancytopeni og hepatosplenomegali. HPS menes at være relaterede til cytokinproduktionen af de maligne celler (1).

#### Behandling



Pga sygdommens sjældenhed består litteraturen primært af case-reports og reviews. Vurderingen af effekten af forskellige behandlinger ersværes desuden af, at litteraturen delvis er inkomplet hvad angår blandt andet immunofænotypiske data til at differentiere mellem  $\alpha\beta$ -SPTCL og kutane  $\gamma\delta$  T-celle lymfomer, som har et generelt mere aggressivt forløb.

**1. lokaliseret sygdom**

Lokal stråleterapi har vist sig at være effektiv både som primær og recidivbehandling ved solitær/lokaliseret sygdom (2).

**2. 1.linie yngre/HDT kandidat**

Immunsuppressiv enkelt- eller flerstofsbehandling har vist sig effektiv ved patienter, som primært har indolent sygdom. Kontinuerlig prednisolon er den hyppigst anvendte behandling, enten som monoterapi eller i kombination med for eks. methotrexat eller cyclosporin A. Andre anvendte stoffer er chlorambucil, cyclophosphamid, interferon- $\alpha$  og gemcitabine. CHOP- eller CHOP-lignende kemoterapi er det mest anvendte systemisk behandlingsregime ved aggressiv sygdom med CR-rater fra 30-55%. HDT har vist sig effektiv ved kemosensitiv dissemineret sygdom.

**3. 1. linie ældre/ikke HDT kandidat**

som ved pkt.2.

**4. Recidivbehandling/allo kandidat**

Ved lokalrecidiv overvej strålebehandling. Få patienter er behandlet med alloge KMT, og mulig GvL-effekt ved minitransplantation er rapporteret (3).

**5. Recidivbehandling/ikke allo kandidat**

som ved pkt.4.

### Prognose

Prognosen er, som regel, gunstig med 5-års OS på ca. 80-90%, dog er forekomst af HPS ved diagnostidspunkt en dårlig prognostisk faktor og 5-års OS falder, i så fald, fra ca. 80-90% for patienter uden HPS til ca. 45% for patienter med HPS (2).

### Litteratur

1. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* 2008;111(2):838-845.
2. Go RS, Wester SM. Immunophenotypic and molecular features, clinical outcomes, treatments, and prognostic factors associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. A systematic analysis of 156 patients reported in the literature. *Cancer*. 2004;101:404-413.
3. Yuan L, Sun L, Bo J et al. Durable remission in a patient with refractory subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation through withdrawal of cyclosporine. *Ann Transplant*. 2011;16:135-8.

## Kontrol af patienter i CR efter afsluttet primærbehandling

Der foreligger beskeden dokumentation for hvor hyppigt der skal udføres klinisk og billeddiagnostisk kontrol efter afsluttet primærbehandling hos patienter med PTCL. Der anbefales klinisk kontrol og blodprøver gennemført hver kvartal i de første 2 år med supplerende CT-scanning af thorax, abdomen og bækken hver 2. gang, dvs hver 6.måned. Ved tilfredsstillende forhold i forbindelse med 2-års status, da overgang til halvårlige kontroller

med CT billeddiagnostik hver anden gang, dvs 1 gang om året., indtil 5-års kontrol. Derefter stillingtagen til afslutning eller fortsættelse af de årlige kontroller indtil 10 års tidspunktet. Ved long-term follow-up (median opfølgning 10.5 år, range 7-13 år) opførelse af det Nordiske fase 2 studie NLG-T-01 havde 17% af ptt et relapse efter 2 års tidspunktet fra afslutning af behandlingsforløbet.