

**Retrospektive Auswertung von  
Diagnostik und Therapie  
kutaner Lymphome**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Steiner, Daniel Patric**

**2015**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth  
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Yazdi  
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F.-A. Taran

**Meiner mich immer  
unterstützenden Familie  
gewidmet**



# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis .....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	V
1 Einleitung .....	1
1.1 Historische Klassifikationen .....	2
1.2 Die WHO-EORTC-Klassifikation .....	3
1.3 Epidemiologie .....	5
1.4 Diagnostik .....	6
1.5 Erkrankungen .....	7
1.5.1 Mycosis fungoides.....	7
1.5.2 CD30-positive lymphoproliferative Erkrankungen.....	8
1.5.3 Sézary-Syndrom .....	8
1.5.4 Marginalzonen B-Zell-Lymphom .....	9
1.5.5 Follikuläres B-Zell-Lymphom .....	9
1.5.6 Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, Bein-Typ .....	9
1.6 Therapieoptionen.....	10
1.6.1 Lokaltherapeutika.....	10
1.6.2 Phototherapie.....	11
1.6.3 Interferone .....	12
1.6.4 Orale Retinoide .....	12
1.6.5 Rexinoide .....	12
1.6.6 Extrakorporale Photopherese .....	13
1.6.7 Anti-CD20 Antikörper .....	13
1.6.8 Chemotherapeutika.....	13
1.6.9 Stahlerapie .....	14
1.6.10 Exzision.....	15
2 Fragestellung .....	16
3 Datenerfassung .....	17
4 Resultate .....	21
4.1 Kollektiv.....	21
4.2 Verteilung der Diagnosen.....	22
4.3 T-Zell-Lymphome .....	24
4.3.1 Mycosis fungoides.....	24
4.3.2 Sézary-Syndrom .....	30
4.3.3 Lymphomatoide Papulose .....	32
4.3.4 Anaplastisches großzelliges CD30-positives Lymphom.....	34
4.3.5 Aggressives epidermotropes CD8-positives Lymphom.....	39

4.3.6	sonstige T-Zell-Lymphome.....	40
4.4	B-Zell-Lymphome.....	43
4.4.1	Keimzentrumslymphom.....	43
4.4.2	Marginalzonenlymphom.....	47
4.4.3	Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom.....	50
4.5	Therapien.....	52
4.5.1	Therapie der Mycosis fungoides.....	52
4.5.2	Therapie von B-Zell-Lymphomen.....	56
4.6	Verlauf.....	60
4.6.1	Verlauf der Stadien.....	60
4.6.2	Verlauf der Diagnosen.....	61
4.6.3	Outcome.....	63
5	Diskussion.....	65
5.1	Schwierigkeit der Diagnosestellung.....	65
5.2	Alter der Patienten.....	67
5.3	Maligne Nebendiagnosen.....	67
5.4	Staging.....	69
5.5	Therapie.....	71
5.6	Prognose.....	73
6	Zusammenfassung.....	74
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	76
8	Literatur.....	77

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Geschlechterverteilung Kollektiv .....	21
Abbildung 2 - Zeiträume Kollektiv .....	21
Abbildung 3 - Diagnosen Kollektiv .....	22
Abbildung 4 - Diagnosen T-Zell-Lymphome .....	24
Abbildung 5 - Geschlechterverteilung Mycosis fungoides .....	25
Abbildung 6 - Zeiträume Mycosis fungoides.....	25
Abbildung 7 - Krankheitsstadien Mycosis fungoides .....	26
Abbildung 8 - Staginguntersuchungen Mycosis fungoides.....	30
Abbildung 9 - Geschlechterverteilung Sézary / LP / CD30-Lymphom .....	35
Abbildung 10 - Zeiträume Sézary / LP / CD30-Lymphom.....	35
Abbildung 11 - Nebendiagnosen CD30-Lymphom .....	38
Abbildung 12 - Staginguntersuchungen CD30-Lymphom .....	38
Abbildung 13 - Diagnosen B-Zell-Lymphome .....	43
Abbildung 14 - Geschlechterverteilung B-Zell-Lymphome .....	44
Abbildung 15 - Zeiträume B-Zell-Lymphome .....	45
Abbildung 16 - Staginguntersuchungen Keimzentrumslymphom .....	47
Abbildung 17 - Staginguntersuchungen Marginalzonenlymphom .....	49
Abbildung 18 - Therapien Mycosis fungoides .....	55
Abbildung 19 - Therapien B-Zell-Lymphom.....	59
Abbildung 20 - Outcome Mycosis fungoides und Lymphomatoider Papulose .....	64

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - WHO-EORTC-Klassifikation primär kutaner Lymphome.....	4
Tabelle 2 - Staging-Schema Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom .....	20
Tabelle 3 - Verteilung Diagnosen .....	23
Tabelle 4 - Nebendiagnosen Mycosis fungoides.....	28
Tabelle 5 - durchgeführte Therapien bei Mycosis fungoides.....	54
Tabelle 6 - Therapiewechsel Mycosis fungoides .....	55
Tabelle 7 - Outcome Mycosis fungoides und Lymphomatoider Papulose .....	63
Tabelle 8 - Verteilung Diagnosen .....	65

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALK-1	Activin Receptor-Like Kinase 1
CD	Cluster of Differentiation
CHOP	Cyclophosphamid, Adramycin, Vincristin, Prednisolon
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
COP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon
COPBLAM	Cyclophosphamid, Adramycin, Vincristin, Prednisolon, Bleomycin, Procarbazin
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
DNA	Deoxyribonucleic acid
ECP	Extrakorporale Photopherese
ED	Erstdiagnose
EM	Erstmanifestation
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
Gy	Gray
HPV	Humane Papillomviren
IE	Internationale Einheiten
Ig	Immunglobulin
ISCL	International Society for Cuaneous Lymphomas
LDH	Lactatdehydrogenase
LP	Lymphomatoide Papulose
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue
MF	Mycosis fungoides
MTX	Methotrexat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PCR	Polymerase-chain-reaction
PUVA	Psoralen-UVA-Lichttherapie
REAL	Revized-European-American Lymphoma
Re-PUVA	Retinoid-Psoralen-UVA-Lichttherapie
Tab.	Tabelle
UV	ultraviolet
WHO	World Health Organization

# 1 Einleitung

Maligne Lymphome beschreiben eine Gruppe lymphoproliferativer Erkrankungen, welche von B- bzw. T-Zellen ausgehende klonale Neubildungen des lymphatischen Gewebes darstellen. Unterschieden werden Hodgkin-Lymphome von Non-Hodgkin-Lymphomen, wobei die sogenannten Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen charakteristisch für ein Hodgkin-Lymphom sind.

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) werden in T-Zell- und B-Zell-Lymphome unterteilt und können entweder im Lymphknoten oder auch extranodal auftreten.

NHL sind meist primär nodale Lymphome, da initial häufig die Lymphknoten befallen sind. Später kann aber auch eine Ausbreitung über das Lymphsystem stattfinden, ein extranodaler Befall ist die Folge. In circa 30% der Fälle manifestiert sich ein Non-Hodgkin-Lymphom leukämisch.

Die häufigste Gruppe extranodaler NHL sind gastrointestinale Lymphome, gefolgt von den primär kutanen NHL als zweithäufigste Gruppe.

Primär kutane Lymphome sind definiert als Lymphome der Haut ohne extrakutanen Befall zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Abzugrenzen sind primär kutane Lymphome von systemischen Lymphomen, welche sekundär die Haut befallen, da das klinische Verhalten, die Prognose und die hiermit verbundene Therapie stark voneinander abweichen können.

Die Ätiologie dieser seltenen hämatologischen Erkrankungen ist bislang weitestgehend ungeklärt. Eine chronische Antigenstimulation, z.B. in Form einer Borrelien-Infektion bei B-Zell-Lymphomen, wurde als Auslöser diskutiert [1], jedoch konnte bislang kein Beweis erbracht werden. Vermutlich sind verschiedene exogene und endogene Faktoren an der Pathogenese beteiligt, die über eine chronische Entzündung zu einer klonalen Selektion der Lymphomzellen führen [2]. So kann die Parapsoriasis en plaques als chronisch entzündliche Vorstufe in ein kutanes T-Zell-Lymphom übergehen [2].

## 1.1 Historische Klassifikationen

Eine gängige Klassifikation für Maligne Lymphome aus dem Jahr 1974 ist die Kiel-Klassifikation [3]. Sie unterschied nach rein zytologischen Merkmalen und war primär für nodale Lymphome konzipiert. Rein morphologisch, ohne Korrelation mit dem biologischen Verhalten, wurde zwischen niedrigmalignen und hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen unterschieden. Allerdings korrelierte diese Einteilung nicht zwangsweise mit der Prognose [4], da hochmaligne Lymphome besser auf eine Chemotherapie ansprechen.

Im Auftrag der Weltgesundheitsorganisation WHO entwickelten 52 internationale Experten der „Society for Haematopathology“ und der „European Association of Haematopathology“ eine einheitliche Einteilung für Neubildungen des hämatologischen Systems [5]. Grundlage hierfür war die bereits 1994 erschienene REAL (Revised-European-American Lymphoma)-Klassifikation der „International Lymphoma Study Group“. Hierin wurde nach Linienzugehörigkeit zwischen T- und B-Zellen unterschieden, sowie nach Differenzierungsgrad in Vorläuferlymphome und reife Lymphome unterteilt [6]. 2001 wurde die neue WHO-Klassifikation mit dem Ziel erarbeitet, erstmals internationale Studienergebnisse miteinander vergleichen zu können und somit valide Therapieoptionen zu stratifizieren. In dieser Klassifikation fanden somit erstmals neben morphologischen auch klinische Kriterien Berücksichtigung.

Da zahlreiche Studien die schlechte Korrelation zwischen klinischem Verlauf nodaler und kutaner Lymphome der nach bisheriger Klassifikation identischen Entität nachwiesen [7] [8] [9], erstellte die „Cutaneous Study Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) 1997 eine erste Klassifikation exklusiv für kutane Lymphome. Sie beschrieb eine begrenzte Anzahl an Erkrankungsentitäten der T- und B-Zell-Reihe und definierte einige noch nicht exakt definierte Entitäten als provisorisch. Die EORTC-Klassifikation stellte somit die erste Klassifikation primär kutaner Lymphome ohne Analogie zu den nodalen Lymphomen identischer Histologie dar. Weiterhin unterschied sie zwischen indolentem, intermediärem und hoch aggressivem Verhaltensmuster [8]. Die Klassifikation stützte sich auf klinische Verlaufsdaten von über 1300 Patienten mit primär kutanen Lymphomen. Nicht berücksichtigt wurden Lymphome mit sekundärer kutaner Manifestation [10] [11] [12].

Da die parallele Verwendung unterschiedlicher, nicht immer kongruenter Klassifikations-Systeme für Histopathologen und Kliniker gleichermaßen verwirrend, missverständlich und unbefriedigend war, wurde angestrebt eine gemeinsame, weltweit anerkannte Systematik zu entwickeln. Den aktuellen Konsens dieser Bemühungen stellt aktuell die WHO-EORTC-Klassifikation dar.

## **1.2 Die WHO-EORTC-Klassifikation**

Bezüglich der Mehrzahl der Entitäten der primär kutanen T-Zell-Lymphome bestand Konsens zwischen der WHO-Klassifikation von 2001 und der EORTC-Klassifikation von 1997. Unterschiede bestanden hauptsächlich bei der Einteilung primär kutaner B-Zell-Lymphome.

Bei Treffen der Expertengruppen in Lyon 2003 und in Zürich 2004 konnten unter der Führung von Professor Rein Willemze diese Unterschiede in einem Konsens aufgelöst werden. Dabei stützt sich die Klassifikation auf Daten von 1905 Patienten aus niederländischen und österreichischen Registern für kutane Lymphome, was die klinisch-histopathologische Wertigkeit dieser Klassifikation nochmals betont [13].

Die Einteilung der Entitäten Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom und CD30-positiven lymphoproliferative Erkrankungen war eindeutig. Schwierigkeiten bereiteten die heterogenen, weitaus selteneren verbleibenden T-Zell-Lymphome, die zusammen aber weniger als 10% der kutanen T-Zell-Lymphome ausmachen.

Auch hinsichtlich der kutanen B-Zell-Lymphome konnte man sich auf eine einheitliche Einteilung einigen. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über alle Krankheitsentitäten der aktuellen WHO-EORTC-Klassifikation.

<b>Kutane T-Zell- und NK-Zell-Lymphome</b>
Mycosis fungoides
Mycosis fungoides - Varianten und Subtypen
▪ Follikulotrope Mycosis fungoides
▪ Pagetoide Retikulose
▪ Granulomatous slack skin
Sézary-Syndrom
Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphome
Primär kutane CD30-positive lymphoproliferative Erkrankungen
▪ Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom
▪ Lymphomatoide Papulose
Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom
Extranodales NK-/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ
Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, unspezifiziert
▪ Primär kutanes aggressives epidermotropes CD8-positives T-Zell-Lymphom (provisorisch)
▪ Kutanes gamma/delta-T-Zell-Lymphom (provisorisch)
▪ Primär kutanes CD4-positives klein- und mittelgroßzelliges pleomorphes T-Zell-Lymphom (provisorisch)
<b>Kutane B-Zell-Lymphome</b>
Primär kutanes Marginalzonen B-Zell-Lymphom
Primär kutanes Keimzentrumslymphom
Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, Bein-Typ
Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, andere
▪ intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom
<b>Hämatologische-Vorläufer Neoplasien</b>
CD4-positiv / CD56-positiv hämatodermische Neoplasie

Tabelle 1 - WHO-EORTC-Klassifikation primär kutaner Lymphome

[13]

## 1.3 Epidemiologie

Nach den gastrointestinalen Lymphomen sind die primär kutanen Lymphome mit einer geschätzten Inzidenz von 1/100 000 Einwohner / Jahr die zweithäufigste Gruppe extranodaler Non-Hodgkin-Lymphome [14]. Die größte Gruppe derer sind T-Zell-Lymphome mit einer Häufigkeit von 65%, gefolgt von B-Zell-Lymphomen mit 25%. Andere Formen sind mit zusammen weniger als 10% Häufigkeit als seltene Formen zu betrachten. [15]. Die Mycosis fungoides stellt unter der Gruppe der T-Zell-Lymphome die häufigste Entität dar.

Eine deutsche Auswertung von 998 Patienten zeigte eine leichte männliche Prädominanz [16], während eine Schweizer Auswertung von 263 Patienten eine Verteilung zwischen Männern und Frauen von 1:1,4 bei einem mittleren Erkrankungsalter von 56 Jahren ergab [17]. Allerdings ist das Spektrum der Altersverteilung mit einem Range von 12 – 93 Jahren sehr weit.

Die Prognose primär kutaner Lymphome ist sehr unterschiedlich und variiert stark; sie stellt sich jedoch zumeist günstiger dar als die der nodalen Lymphome gleicher Zytomorphologie.

So sind insbesondere bei der Mycosis fungoides jahrelange indolente klinische Verläufe beschrieben und vor allem in frühen Erkrankungsstadien kann die Krankheit ohne jeglichen Progress persistieren. Es ist jedoch ebenfalls eine maligne Transformation möglich, bei der extrakutane Organe befallen sein können. Die mittlere Überlebenszeit wird mit 10 bis 20 Jahren angegeben [18].

Das Sézary-Syndrom als erythroderme Variante eines kutanen T-Zell-Lymphoms ist durch eine leukämische Aussaat von Zellen ins periphere Blut definiert. Folglich ist die Prognose im Vergleich zu anderen T-Zell-Lymphomen wesentlich schlechter. Die 5-Jahresüberlebensrate wird mit unter 30% angegeben.

Die CD30-positiven T-Zell-Lymphome der Haut werden den niedrig-malignen Lymphomen zugeordnet mit einer entsprechend günstigen Prognose (5-Jahresüberlebensrate 90 %) [19].

Die B-Zell-Lymphome subgruppiert man in Marginalzonen-Lymphome, Keimzentrymlymphome und diffus großzellige Lymphome. Ihre Prognose ist mit einer 5-Jahresüberlebensrate von über 90% günstig. Die einzige Ausnahme hiervon bildet das hochmaligne diffus großzellige Lymphom der unteren Extremität mit lediglich 56% 10-Jahresüberleben [19].

## 1.4 Diagnostik

Die Diagnostik umfasst eine genaue Anamnese und klinische Beschreibung, wobei der Beginn, die Art und die flächenmäßige Ausdehnung der Hautveränderungen möglichst genau dokumentiert werden. Eine fotografische Dokumentation kann hilfreich sein, eventuell kann ein Tumor Burden Index angegeben werden [20]. Eine sich anschließende ausführliche körperliche Untersuchung schließt neben der Ganzkörperinspektion mit Inspektion der intertriginösen Räume die Palpation der Lymphknotenstationen ein. Apparativ kommen Lymphknoten- und Abdomen-Sonographie sowie Röntgen-Thorax als bildgebende Diagnostik zum Ausschluss eines extrakutanen Befalls zum Einsatz. Bei schlechten Untersuchungsbedingungen, hoch-malignen Lymphomen oder unklaren Befunden sollte eine Thorax-Abdomen-Becken-Computertomographie ergänzt werden. Bei klinisch oder sonographisch suspekten Lymphknoten werden diese biopsiert und histopathologisch untersucht.

Goldstandard der Diagnosestellung sowohl kutaner als auch extrakutaner Infiltrate ist die Histologie. Hier ist mit Routine-Färbungen eine eindeutige diagnostische Aussage meist nicht zweifelsfrei zu treffen, so dass immunhistologische Färbungen mit einer stetig wachsenden Anzahl monoklonaler und polyklonaler Antikörper zur Einteilung der Lymphominfiltrate beitragen. Auch molekularbiologische Methoden sind bei der Beurteilung der Dignität lymphozytärer Infiltrate nützlich. So kann beispielsweise eine Klonalitätsanalyse des T-Zell-Rezeptor Gens bei T-Zell-Dominanz durch eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder des schweren Immunglobulins ( $J_H$ ) bzw. der Leichtketten kappa und lambda bei B-Zell-Dominanz durch PCR oder Southern-Blot eine wertvolle Ergänzung zur Unterscheidung zwischen einem reaktiven und einem neoplastischen Geschehen darstellen [21].

Laborchemisch ist die Untersuchung von Differentialblutbild, Leberwerten (einschließlich LDH), Elektrolyten und Nierenwerten obligat. Insbesondere bei Erythrodermie und kutanen T-Zell-Lymphom wird die hämatologische Diagnostik durch einen Blutausstrich auf Sézary-Zellen, welche atypische T-Zellen im peripheren Blut darstellen, ergänzt. Ferner kann eine Immunphänotypisierung des peripheren Blutes einen Hinweis auf eine maligne Aussaat geben.

Im Falle eines B-Zell-Lymphoms sind Serumelektrophorese, Immunfixation und Bence-Jones-Proteine diagnostisch wegweisend, um eine extrakutane klonale Population im Blut

oder im Urin zu detektieren. Mittels Myelotomie sollte eine Beteiligung des Knochenmarkes ausgeschlossen werden, insbesondere bei hochmalignen B-Zell-Lymphomen. Da eine Assoziation zwischen einer Borrelien-Infektion und dem Auftreten von kutanen B-Zell-Lymphomen oder häufiger von kutanen Pseudolymphomen, vermutet wird, wird eine Borrelien-Serologie durchgeführt. Pseudolymphome sind klinische und histologische Imitatoren eines Lymphoms, die aber meist eine reaktive Ursache besitzen.

Die große Vielfalt der Einteilungen nach verschiedensten klinischen, zytologischen, immunologischen und molekularbiologischen Gesichtspunkten macht eine eindeutige Diagnosestellung oft nicht einfach. Letztendlich ist zur Diagnosestellung immer die Zusammenschau der klinischen, histopathologischen und molekularbiologischen Befunde obligat.

## **1.5 Erkrankungen**

### **1.5.1 Mycosis fungoides**

Die Mycosis fungoides (MF) ist mit 72% die häufigste Form der primär kutanen T-Zell-Lymphome [22], wobei Männer etwa doppelt so oft betroffen sind wie Frauen [23]. Ihren Ursprung hat die Erkrankung in einer monoklonalen Proliferation CD4-positiver T-Zellen.

Typischerweise verläuft die Erkrankung in drei Stadien: das Patch-Stadium ist gekennzeichnet durch erythematöse Maculae, die häufig eine Schuppung zeigen. Prädilektionsstellen sind hierbei sonnengeschützte Areale, wie zum Beispiel die Gesäßregion. Nach einer langsamen Progression – meist über Jahre bis Jahrzehnte – kann der Übergang in das Plaque-Stadium erfolgen. Charakteristischerweise treten hier Plaques mit einer vermehrten Infiltration der betroffenen Haut auf. Nur in wenigen Fällen schreitet die Erkrankung in das Tumorstadium fort. Die rötlichen, schnell größenprogredienten Tumore ulzerieren häufig. Typischerweise treten alle drei Stadien nicht sequenziell, sondern parallel nebeneinander auf, so dass anhand der Plaques im Tumorstadium meist bereits klinisch die Diagnose Mycosis fungoides vermutet werden kann.

### 1.5.2 CD30-positive lymphoproliferative Erkrankungen

Zur Gruppe der CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen zählen die Lymphomatoide Papulose und das CD30-positive großzellig anaplastische T-Zell-Lymphom. Eine Unterscheidung allein nach histologischen Kriterien ist insbesondere beim Typ C nach Willemze nicht möglich [24], so dass klinische Merkmale und Verlauf mit herangezogen werden müssen.

Die Lymphomatoide Papulose (LP) tritt meist durch disseminierte Papeln oder Knoten in Erscheinung, welche im Verlauf nekrotisieren können. Eine spontane Abheilung findet nach 3 bis 12 Wochen statt und hinterlässt meist oberflächliche Narben. Aufgrund dieser spontanen Abheilung wird die LP in den meisten Klassifikationen nicht als Lymphom, sondern als lymphoproliferative Erkrankung eingeordnet.

Das CD30-positive großzellig anaplastische T-Zell-Lymphom präsentiert sich meist mit solitären oder gruppierten Knoten oder Tumoren, welche oftmals ulzerieren. In 20% der Fälle treten die Läsionen multifokal auf. Extrakutane Manifestationen werden nur bei circa 10% der Patienten beobachtet und betreffen dann vor allem die regionalen Lymphknoten [13]. Das histologische Korrelat entspricht einer Infiltration der Dermis durch große, anaplastische, pleomorphe Tumorzellen, welche zu über 75% CD30-Antigen exprimieren [24].

### 1.5.3 Sézary-Syndrom

Das Sézary-Syndrom ist durch die Trias aus Erythrodermie, generalisierter Lymphadenopathie und neoplastischen T-Zellen in Haut, Lymphknoten und peripherem Blut definiert [25] und macht lediglich 2 bis 5% der primär kutanen T-Zell-Lymphome aus [22]. Zur Diagnosestellung fordert die International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) mindestens 1000 Sézary-Zellen / mm<sup>3</sup> im peripheren Blut, eine CD4/CD8-Ratio > 10, einen Verlust T-Zell spezifischer Antigene (CD2, CD3, CD4, CD5) oder den Nachweis eines T-Zell-Klons im peripheren Blut durch molekulargenetische Methoden [26].

Klinisch präsentiert sich die Erkrankung durch eine Erythrodermie, zum Teil mit Schuppung oder Lichenifikation, und generalisierter Lymphadenopathie.

### **1.5.4 Marginalzonen B-Zell-Lymphom**

Das primär kutane Marginalzonen B-Zell-Lymphom ist ein indolentes Lymphom, bestehend aus Marginalzonen-Zellen, plasmazytoiden Zellen und Plasmazellen, also kleinzelligen B-Lymphozyten. Sie werden in Analogie zu gastrointestinalen Lymphomen als kutane Form der MALT- (mucosa-associated lymphoid tissue) Lymphome angesehen. Klinisch imponieren diese Lymphome als rötlich bis livide Papeln, Plaques oder Knoten an Stamm oder oberen Extremitäten. Ein multilokuläres Erscheinungsbild wird im Gegensatz zu primär kutanen follikulären B-Zell-Lymphomen häufig beobachtet, jedoch ist eine systemische Disseminierung extrem selten [13]. Meist besteht die Tendenz zur spontanen Rückbildung mit hoher Rezidivneigung.

Bei einigen europäischen Fällen konnte eine Assoziation mit Infektionen durch *Borrelia burgdorferi* nachgewiesen werden [1].

### **1.5.5 Follikuläres B-Zell-Lymphom**

Das auch als Keimzentrumslymphom bezeichnete primär kutane follikuläre Lymphom ist definiert als Tumor aus neoplastischen Keimzentrumszellen mit follikulärem, follikulär diffusem oder diffusem Wachstumsmuster [13]. Prädilektionsstellen sind Kopf und Körperstamm. Hier zeigen sich einzelne oder gruppiert stehende Plaques oder Knoten, welche zum Teil von erythematösen Satellitenpapeln umgeben sind. Ein multilokulärer Befall ist selten und nicht mit einer Verschlechterung der exzellenten Prognose behaftet [27], eine systemische Manifestation ist ungewöhnlich.

### **1.5.6 Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, Bein-Typ**

Das vor allem bei älteren Frauen auftretende primär kutane diffus-großzellige B-Zell-Lymphom des Beines zeichnet sich durch dichte Infiltrate aus Zentroblasten und Immunoblasten aus. Die schnell wachsenden rötlich-lividen Tumore befallen meist beide Beine, in seltenen Fällen können auch andere anatomische Regionen betroffen sein. Häufiger

werden extrakutane Manifestationen beobachtet, die Prognose dieser Erkrankungsentität ist schlecht, wobei das Auftreten multilokulärer Läsionen die Prognose dramatisch negativ beeinflusst [28] [27].

## **1.6 Therapieoptionen**

Die primär kutanen Lymphome stellen bezüglich ihres Verlaufes und ihrer Prognose eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen dar. Es hat sich in der Vergangenheit gezeigt, dass frühe aggressive Therapieformen die Ansprechraten oder das Gesamtüberleben keineswegs erhöhen [29]. Daher wird eine möglichst stadienadaptierte Therapie angestrebt, um entweder eine Progression in ein höheres Krankheitsstadium zu verhindern, oder sogar eine Krankheitsremission zu erreichen. Hierfür stehen entweder hautgerichtete oder systemische Therapiemodalitäten zur Verfügung.

### **1.6.1 Lokaltherapeutika**

Die erste Therapieform stellen meist topische Therapeutika dar. Eine konsequent durchgeführte Hautpflege ist Grundlage jeglicher Therapie. Zum Einsatz kommen hier rückfettende harnstoff- oder polidocanolhaltige Externa. Diese haben einen positiven Einfluss auf den zum Teil quälenden Juckreiz, sind allerdings lediglich symptomatisch wirksam. Eine weitere lokale Therapieform stellen die topischen Glukokortikoide dar, welche vor allem bei frühen Formen der Mycosis fungoides zum Einsatz kommen und selten sogar zur Remission führen kann. Bei Erfolg muss hierbei allerdings auf eine ausschleichende Therapie geachtet werden, denn die Mycosis fungoides rezidiert nach lokaler Glukokortikoidtherapie häufig. Daher ist eine regelmäßige Nachsorge nötig.

## 1.6.2 Phototherapie

Die Phototherapie ist Therapie der Wahl zur Behandlung einer Mycosis fungoides oder eines Sézary-Syndroms. Zum Einsatz kommen hierbei UVB-Schmalspektrum mit 311nm, UVA<sub>1</sub>-Bestrahlungen und Kombinationen aus Psoralen und UVA.

Aktuell am häufigsten eingesetzt wird die Kombination aus UVA-Bestrahlung und 8-Methoxypsoralen (PUVA). Hierbei wirkt entweder die orale Einnahme oder die lokale Anwendung von Psoralen im Rahmen einer Creme- oder Bade-PUVA-Behandlung als photosensibilisierende Substanz. Es folgt die Bestrahlung mittels UVA-Licht. Dadurch bindet das angeregte Psoralen durch Einlagerung in die DNA-Helix kovalent und reversibel an Adenosin und Thymin [30]. Folge ist ein S-Phase-Arrest und ein entsprechend antiproliferativer Effekt auf bestrahlte Zellen. In T-Lymphozyten führt dies zur Apoptose der Zellen [31].

Die Bestrahlung mit Schmalspektrum UVB (311nm) ist eine Domäne der Frühstadien der Mycosis fungoides und führt in wenig infiltrativen Stadien oft zu einer kompletten Remission. Die photokarzinogene Potenz von UVB311 ist im Vergleich zur PUVA-Behandlung niedriger. Ob der therapeutische Effekt jedoch vergleichbar ist, wird derzeit in Studien evaluiert.

UVA<sub>1</sub>-Bestrahlungen entsprechen Wellenlängen von 340 bis 400nm mit Energiedosen bis zu 100J/cm<sup>2</sup>. Dies soll den programmierten Zelluntergang von CD4-positiven Lymphozyten herbeiführen [32]. Die Behandlung ist durch den Wegfall der Psoralen-Einnahme einfacher und unkomplizierter durchzuführen, allerdings bleibt offen, ob die Erfolge mit denen einer PUVA-Therapie gleichgestellt werden können.

### **1.6.3 Interferone**

Interferone besitzen pleiotrope Wirkungsmechanismen: sie wirken antiviral, antiproliferativ und immunmodulierend. Zur Therapie der primär kutanen Lymphome kommen vor allem Interferone der alpha-Gruppe zur Anwendung. Sie entfalten ihre Wirkung durch Bindung an ihren Rezeptor auf den Zielzellen. Die üblichen Dosierungen reichen von 3x 3 Mio IE bis 3x 9 Mio IE/Woche und werden oftmals in Kombination mit einer PUVA-Behandlung eingesetzt [33]. Auch eine intraläsionale Applikationsform ist möglich [34] [35].

### **1.6.4 Orale Retinoide**

Retinoide sind die Derivate des Vitamin A. Durch Bindung an eine Vielzahl von DNA-Abschnitten und nukleären Retinoid-Rezeptoren beeinflussen sie verschiedenste Stoffwechselprozesse und entfalten so ihre Wirkung auf Tumorgenese, Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Immunantwort. Es konnten gezeigt werden, dass unter Monotherapie mit oralen Retinoiden bei T-Zell-Lymphomen bis zu 30% der Patienten eine komplette Remission erzielen [36] [37]. Aufgrund der nur kurzen Remissionsdauer kommen sie allerdings häufiger in Kombination mit PUVA als sogenannte Re-PUVA zur Anwendung.

### **1.6.5 Rexinoide**

Zur Behandlung der primär kutanen Lymphome ist das spezifisch auf den Retinoid-X-Rezeptor wirkende Retinoid Bexaroten zugelassen. Es inhibiert das Wachstum von Tumorzellen und stimuliert apoptotische Zellvorgänge, wobei der genaue Mechanismus noch Thema aktueller Forschungsprojekte ist [38].

Auf die bekannten häufigen Nebenwirkungen Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, zentrale Hypothyreose und Leukopenie muss geachtet und entsprechend therapeutisch reagiert werden.

### **1.6.6 Extrakorporale Photopherese**

Bei der extrakorporalen Photopherese (ECP) werden durch Leukapherese aus peripherem Blut separierte Leukozyten zunächst mit 8-Methoxypsoralen versetzt und anschließend mit UVA-Licht bestrahlt. Danach erfolgt die Reinfusion der UV-behandelten Leukozyten. Da beim Sézary-Syndrom leukämische Zellen im peripheren Blut zirkulieren, eignet sich diese Lymphom-Entität besonders für eine ECP [39]. Ein Therapiezyklus umfasst zwei aufeinanderfolgende Tage und findet monatlich statt [40]. Auch hier ist der genau Wirkmechanismus nicht vollständig klar, die ECP scheint aber über die Kombination aus Apoptose-induzierenden und immunmodulatorischen Effekten zu wirken.

### **1.6.7 Anti-CD20 Antikörper**

Der chimäre monoklonale Antikörper Rituximab bindet an das von B-Lymphozyten auf deren Oberfläche exprimierte CD20, was zu einer verstärkten Phosphorylierung führt. Dadurch werden vermutlich direkte zytotoxische und proapoptotische Effekte vermittelt [41], die im Zelltod der CD20-positiven Zellen münden. In einigen Fällen konnten Ansprechraten von bis zu 71% bereits durch eine intraläsionale Applikation erreicht werden [42]. Rituximab kann somit sowohl intraläsional als auch intravenös appliziert als Therapiealternative bei primär kutanen B-Zell-Lymphomen in Betracht gezogen werden.

### **1.6.8 Chemotherapeutika**

Da in den vergangenen Jahren gezeigt wurde, dass aggressive Polychemotherapien bei frühen primär kutanen Lymphomen nur wenig effektiv sind, sollten diese Therapien fortgeschrittenen Krankheitsstadien vorbehalten bleiben [18]. Beispielsweise kann im Falle eines Sézary-Syndroms ein solcher Therapieversuch als Ultima-Ratio zum Einsatz kommen. Als gängige Chemotherapieschemata kommen hierbei Kombinationen aus Cyclophosphamid, Adramycin, Vincristin und Prednisolon (CHOP) oder Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon, Bleomycin, Adriamycin und Procarbazin (COPBLAM) zur Verwendung [43].

Für Monochemotherapeutika liegen inzwischen einige Daten zu den Purinanaloga Pentostatin [44], Fludarabin [45] und Cladribin [46] vor. Diese stören die DNA-Reparatur durch Interaktion mit Adenosin-D-Aminase und zeigen allesamt zufriedenstellende Ansprechraten, wobei Pentostatin bislang die besten Ergebnisse lieferte.

Der Folsäureantagonist Methotrexat (MTX) kann in einigen Fällen der Mycosis fungoides und des Sézary-Syndroms eingesetzt werden. In eher späteren Krankheitsstadien wird MTX als low-dose-Therapie mit bis zu 25mg / Woche verabreicht [47]. Diese Dosis entspricht somit eher der immunmodulierenden Dosis, die auch bei Psoriasis oder rheumatoider Arthritis angewandt wird und nicht der höher dosierten myelotoxischen Wirkung.

### **1.6.9 Stahlertherapie**

Bei der Radiotherapie primär kutaner Lymphome wird in zwei verschiedene Bestrahlungstechniken unterschieden: die lokale Radiatio betroffener Hautpartien und die Radiatio der gesamten Haut mit Elektronen als Ganzhautbestrahlung.

Bei der lokalen Radiatio werden einzelne Plaques oder Tumorareale mit weichen Röntgenstrahlen oder niedrigerenergetischen Elektronen bestrahlt. Die Gesamtdosis sollte ca. 30 Gy betragen, wobei eine Fraktionierung in 5x 2 Gy / Woche sinnvoll ist. Es zeigten sich Remissionsraten von über 90% [48]. Cotter et al. definierten jedoch in ihrer Arbeit nicht die Infiltrationsdicke oder die Lymphomentität, so dass die Ansprechrate schwierig zu bewerten ist. Bei primär kutanen B-Zell-Lymphomen und bei uniläsionalen Formen der T-Zell-Lymphome stellt die Bestrahlung mit niedrigerenergetischen Elektronen, insbesondere in inoperablen Fällen, die first-line Therapie dar.

Bei der Ganzhautbestrahlung mit Elektronen wird die Dosis durch verschiedene Bestrahlungsebenen gleichmäßig verteilt. Referenzdosen mit bis zu 36 Gy werden auf Applikationen von 4x / Woche mit je 1,5 Gy verteilt. Da die Eindringtiefe meist kleiner als 5mm ist, sind die Nebenwirkungen auf innere Organe nur gering ausgeprägt [49]. Allerdings wird diese Bestrahlungsform nur als späte Therapieoption bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien eines T-Zell-Lymphoms empfohlen [50].

### **1.6.10 Exzision**

Chirurgische Exzisionen kommen für einige ausgewählte Krankheitsentitäten in Frage: beim anaplastischen großzelligen CD30-positiven Lymphom und bei primär kutanen B-Zell-Lymphomen können unilokuläre Läsionen mit oft gutem Langzeitergebnis primär exzidiert werden.

## 2 Fragestellung

Ziel dieser retrospektiven Untersuchung ist es, die Verteilung der einzelnen Erkrankungsentitäten primär kutaner Lymphome zu untersuchen und eine Aussage über den benötigten Zeitraum bis zu einer endgültigen Diagnosestellung zu treffen. Weiterhin sollen die durchgeführten diagnostischen Maßnahmen erfasst und hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft bewertet werden. Im Anschluss sollen die zur Anwendung gekommenen Therapiemaßnahmen ausgewertet und mit den Krankheitsverläufen korreliert werden.

### 3 Datenerfassung

In diese retrospektive Analyse von Patienten mit primär kutanen Lymphomen wurden Patienten aufgenommen, welche mindestens einmal in der Lymphom-Sprechstunde der Universitäts-Hautklinik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen untersucht wurden. Die Auswahl wurde anhand des Arztbrief-Archivs des Krankenhausinformationssystems aus den Jahren 2004, 2005 und 2009 getroffen. Somit erhebt diese Auswertung keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit aller untersuchten Patienten der letzten acht Jahre, umfasst jedoch aufgrund regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen einen Großteil dieser.

Erfasst wurden folgende Daten, welche vor allem kodiert aufgenommen wurden:

Identifikationsnummer:	die Patienten werden fortlaufend durchnummeriert
Patientenname:	Nachname, Vorname des Patienten
Geschlecht:	m = männlich W = weiblich
Geburtsdatum:	Tag, Monat und Jahr
Erstmanifestation:	Monat, Jahr
Erstdiagnosedatum:	Monat, Jahr (Datum der histologisch gesicherten Diagnose)
Diagnose:	Diagnose nach den Kriterien der WHO-EORTC

Mycosis fungoides  
Follikulotrope Mycosis fungoides  
Pagetoide Retikulose  
(Granulomatous slack skin)  
Sézary-Syndrom  
Adulte T-Zell-Leukämie/-Lymphom  
Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom CD30+  
Lymphomatoide Papulose CD30+  
Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom  
Extranodales NK-/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ  
Primär kutanes aggressives epidermotropes CD8+ T-Zell-Lymphom  
Kutanes gamma/delta-T-Zell-Lymphom  
Primär kutanes CD4+ klein- und mittelgroßzelliges pleomorphes T-Zell Lymphom  
Primär kutanes Marginalzonen B-Zell-Lymphom  
Primär kutanes Keimzentrumslymphom  
Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, Beintyp  
Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, andere Typen  
Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom  
CD4+, CD56+ hematodermische Neoplasien

Stadium bei Erstdiagnose: 1 = I  
2 = II  
3 = III  
4 = IV

TNM-Klassifikation: nur bei Mycosis fungoides + Unterformen

Nebendiagnosen: weitere gesicherte Diagnosen + Datum der ED

Berichtszeitraum: ED / EM bis letzter Eintrag

Hautveränderungen: Makel/Ekzem  
Erythem  
Papel  
Plaques  
Ulzeration  
Erythrodermie  
Knoten  
Tumor: ab 3 cm

Prozent der befallenen Haut: 0 = unbekannt  
1 = 1-10%  
2 = 11-50%  
3 = 51-90%  
4 = >90%

(geschätzt nach 9er-Regel: Arme zus. 9%, Abdomen/Thorax 18%, Rücken 18%; je Bein 18%, Kopf 9%, Genitalregion 1%)

Lokalisation: 0 = Kopf und / oder  
1 = Thorax  
2 = Abdomen  
3 = Rücken  
4 = Arme und / oder Hände  
5 = Beine und / oder Füße  
6 = disseminiert

Histologienummer: Aufzählung der relevanten Histologienummern

Lymphknotenstatus: 0 = nicht palpiert  
1 = unauffällig / normal  
2 = vergrößert

Staging: Sonographie Abdomen  
Röntgen Thorax  
CT Thorax (mit Datum)  
CT Abdomen (mit Datum)  
0 = nicht durchgeführt  
1 = unauffällig / altersentsprechend  
2 = pathologisch lymphomspezifisch

- Myelotomie: 0 = nicht durchgeführt  
1 = nicht pathologisch  
2 = nur Klonalitätsnachweis  
3 = befallen im Sinne des Lymphoms/ Infiltration durch Lymphom
- Lymphknotenhistologie: 0 = nicht durchgeführt  
1 = nicht pathologisch  
2 = nur Klonalitätsnachweis  
3 = befallen im Sinne des Lymphoms/ Infiltration durch das Lymphom
- Blutausstrich Sézary-Zellen: 0 = nicht durchgeführt  
1 = unauffällig  
2 = pathologisch (ab <math>1000</math> Zellen/mm<sup>3</sup>)
- CD4 / CD8 -Ratio: 0 = nicht durchgeführt  
1 = unauffällig  
2 = pathologisch (ab <math>10</math>)
- Borrelienserologie: 0 = nicht durchgeführt  
1 = unauffällig  
2 = IgM: pathologisch  
3 = IgG: pathologisch  
4 = IgM + IgG: pathologisch
- B-Symptomatik: 0 = nein  
1 = ja (ungeklärter Gewichtsverlust von mehr als 10% innerhalb von 6 Monaten, Nachtschweiß und Fieber bis 38 Grad Celsius)
- Therapie  
Cortison lokal (topisch)  
Cortison systemisch  
UVB 311nm  
PUVA oral  
PUVA Bad  
Retinoide oral oder Re-PUVA  
Bexaroten  
Interferon systemisch  
extrakorporale Photopherese  
lokale Radiatio (falls ja, Gesamtdosis in Gray angeben)  
generalisierte Radiatio (falls ja, Gesamtdosis in Gray angeben)  
Monochemotherapie  
Polychemotherapie (incl. Schema?)  
Rituximab (Anti-CD20)  
Excision  
Knochenmarktransplantation  
keine Therapie

letzter Status:                    1 = Vollremission  
     2 = Teilremission  
     3 = Stillstand / Status idem  
     4 = Progression der Hautveränderungen  
     5 = Tod durch Lymphom  
     6 = Tod anderer Ursache

Kommentar:                        hier besteht die Möglichkeit, relevante oder interessante  
 Informationen                    hinzuzufügen  
     (z.B: Tod am Tag/Monat/Jahr durch Herzinfarkt/Apoplex)

<b>Stadium</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>I A</b>	1	0	0
<b>I B</b>	2	0	0
<b>II A</b>	1, 2	1, 2	0
<b>II B</b>	3	0 - 2	0
<b>III A</b>	4	0 - 2	0
<b>III B</b>	4	0 - 2	0
<b>IV A1</b>	1 - 4	0 - 2	0
<b>IV A2</b>	1 - 4	3	0
<b>IV B</b>	1 - 4	0 - 3	1

Tabelle 2 - Staging-Schema Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom

[17]

## 4 Resultate

### 4.1 Kollektiv

Insgesamt wurden 174 Patienten erfasst, wobei 102 Patienten männlich und 72 Patienten weiblich waren (Abb. 1), entsprechend einer Geschlechterverteilung von m:w = 1,42:1.

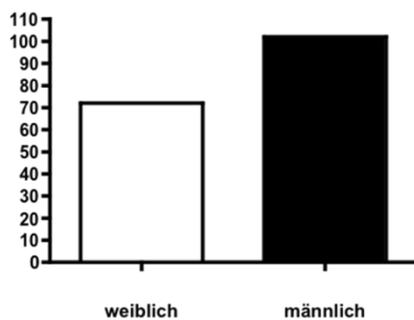


Abbildung 1 - Geschlechterverteilung Kollektiv

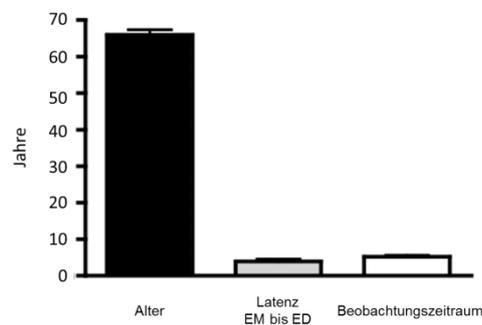


Abbildung 2 - Zeiträume Kollektiv

Das Durchschnittsalter bei Erstvorstellung betrug 66,5 Jahre (Median: 70,0 Jahre, Standardabweichung: 17,5 Jahre, minimales Alter: 11 Jahre, maximales Alter 102 Jahre), bei Erstdiagnose 57,1 Jahre (Median: 59,0 Jahre, Standardabweichung: 17,7 Jahre). Das Alter der Patienten reichte von 2 bis 89 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose.

Die Zeitspanne von Erstmanifestation bis Erstdiagnose wurde bei 132 Patienten erhoben und dokumentiert. Sie betrug durchschnittlich 4,5 Jahre (Median: 1,25 Jahre, Standardabweichung: 7,25 Jahre, minimale Zeitspanne: 0,7 Jahre, maximale Zeitspanne 45,33 Jahre) (Abb. 2).

## 4.2 Verteilung der Diagnosen

111 (63,8%) T-Zell-Lymphome, 48 (27,6%) B-Zell-Lymphome, 9 (5,2%) Pseudolymphome und eine (0,6%) Leukämia cutis wurden diagnostiziert; bei 5 (2,9%) Patienten konnte keine eindeutige Diagnose gestellt werden (Abb. 3).

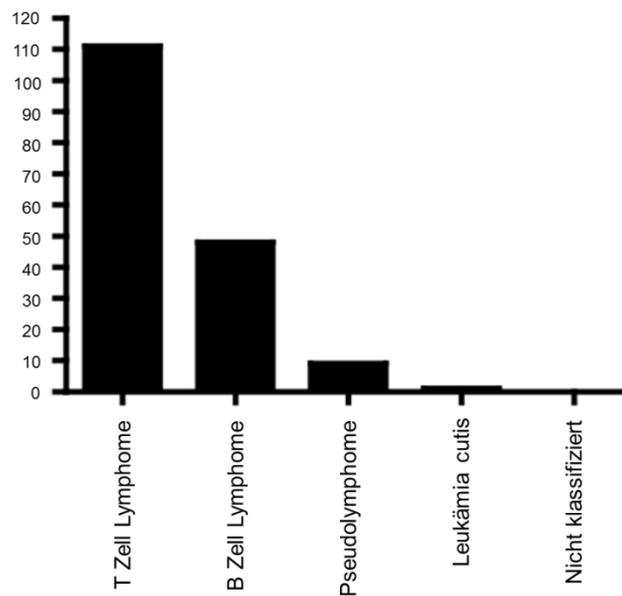


Abbildung 3 - Diagnosen Kollektiv

Die genauen histologischen Diagnosen nach Kriterien der WHO-EORTC-Klassifikation teilten sich folgendermaßen auf (Tabelle 3):

## Resultate

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b><u>Kutane T-Zell- und NK-Zell-Lymphome</u></b>		
Mycosis fungoides	71	40,8
Follikulotrope Mycosis fungoides	0	
Pagetoide Retikulose	1	0,6
Sézary-Syndrom	4	2,3
Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphome	0	
Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom CD30-positiv	8	4,6
Lymphomatoide Papulose CD30-positiv	13	7,5
Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom	2	1,1
Extranodales NK-/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ	0	
Primär kutanes aggressives epidermotropes CD8-positives T-Zell-Lymphom	3	1,7
Kutanes gamma/delta-T-Zell-Lymphom	0	
Primär kutanes CD4-positives klein- und mittelgroßzelliges pleomorphes T-Zell-Lymphom	3	1,7
<b><u>Kutane B-Zell-Lymphome</u></b>		
Primär kutanes Marginalzonen B-Zell-Lymphom	14	8,0
Primär kutanes Keimzentrumslymphom	22	12,6
Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, Bein-Typ	7	4,0
Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, andere	5	2,9
Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom	0	
Leukämia cutis	1	0,6
<b><u>Hämatologische-Vorläufer Neoplasien</u></b>		
CD4-positiv / CD56-positiv hämatodermische Neoplasie	0	
Pseudolymphome	15	8,6
keine eindeutige Diagnose	5	2,9

**Tabelle 3 - Verteilung Diagnosen**

## 4.3 T-Zell-Lymphome

Eine genaue Aufgliederung der T-Zell-Lymphome erbrachte folgendes Ergebnis (Abb. 4):

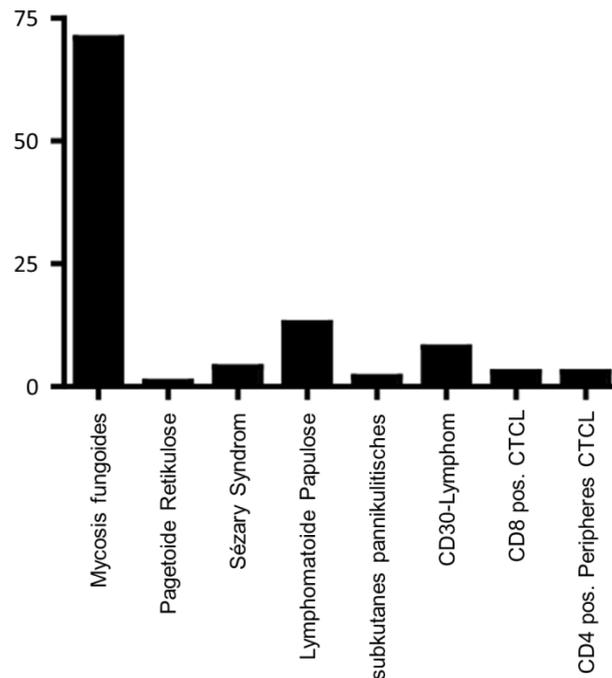


Abbildung 4 - Diagnosen T-Zell-Lymphome

### 4.3.1 Mycosis fungoides

#### Verteilung:

Bei 71 Patienten wurde eine Mycosis fungoides (MF) diagnostiziert, entsprechend 40,8 % aller analysierten Patienten. Hiervon waren 49 männliche und 22 weibliche Patienten (Abb. 5). Daraus ergibt sich eine Geschlechterverteilung von m:w = 2,2:1.

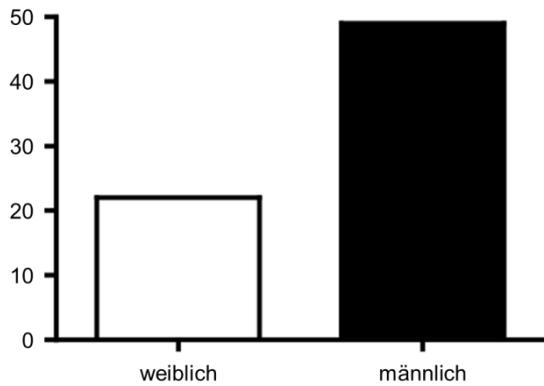


Abbildung 5 - Geschlechterverteilung Mycosis fungoides

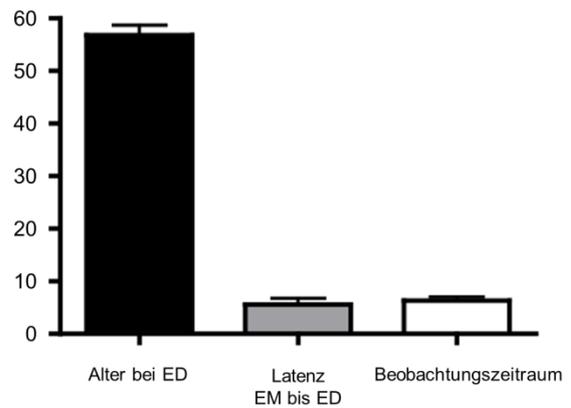


Abbildung 6 - Zeiträume Mycosis fungoides

### Diagnostik:

Das Alter bei Diagnosestellung betrug 56,8 Jahre (Median 57 Jahre, Standardabweichung 15,6 Jahre), wobei die Spanne von 6 Jahren bis 86 Jahren reichte.

Bei 57 Patienten konnte eruiert werden, wann sich die ersten Hautveränderungen zeigten, diese wurden als Zeitpunkt der Erstmanifestation erfasst (Abb. 6). Im Mittel waren die Patienten 51,6 Jahre alt, die früheste Erstmanifestation fand im 6. Lebensjahr, die späteste im 86. Lebensjahr statt (Median 52,9 Jahre, Standardabweichung 17,6 Jahre).

Aus den Differenzen zwischen Datum der ersten Hautveränderungen und Datum der Diagnosestellung wurde die Zeitspanne, die zur Diagnosestellung nötig war, berechnet (Abb. 6). Diese lag bei durchschnittlich 6,2 Jahren, im Minimum 0,1 Jahre, im Maximum 45,7 Jahre (Median 3,3 Jahre, Standardabweichung 8,7 Jahre).

### Krankheitsstadien:

In unserem Kollektiv befanden sich die meisten Patienten mit Mycosis fungoides im Stadium I, wofür das Nichtvorhandensein palpabler Lymphknoten und einer Beteiligung weiterer viszeraler Organe Voraussetzung ist: 16 Patienten befanden sich im Stadium Ia, sie waren also durch Maculae bzw. Plaques bis maximal 10% der Körperoberfläche betroffen. 15

Patienten im Stadium Ib, entsprechend einem Befall durch Maculae/Plaques von über 10% der Körperoberfläche. Bei fünf der analysierten Patienten wurde lediglich ein Stadium I dokumentiert. Somit befanden sich zum Diagnosezeitpunkt 36 Patienten, 50,7% aller Patienten mit Mycosis fungoides, in einem Stadium I.

Weitere neun Patienten präsentierten bei Diagnosestellung ein Stadium II: 3 von ihnen wurden bei Erstdiagnose in das Stadium IIa eingestuft, Maculae bzw. Plaques über 10% der Körperoberfläche und palpable Lymphknoten lagen also vor. Fünf Patienten wiesen Maculae/Plaques und Tumoren auf und wurden somit in das Stadium IIb eingestuft. Bei einem Patienten wurde wiederum nur ein Stadium II dokumentiert. Somit ergab sich hier ein prozentualer Anteil an allen Mycosis fungoides Patienten von 12,7%

Sechs Patienten wurden in ein Stadium III eingruppiert, sie litten also an einer Erythrodermie. Weitere Sechs Patienten befanden sich bei Diagnosestellung im Stadium IV, was bedeutete, dass histologisch der Befall mindestens eines Lymphknotens oder eines viszeralen Organs nachgewiesen wurde. Es ergab sich bei beiden Gruppen ein jeweiliger Anteil von 8,5%.

Bei den verbleibenden 14 Patienten wurde keine Eingruppierung in ein Erkrankungsstadium oder eine TNM-Klassifikation dokumentiert (Abb. 7).

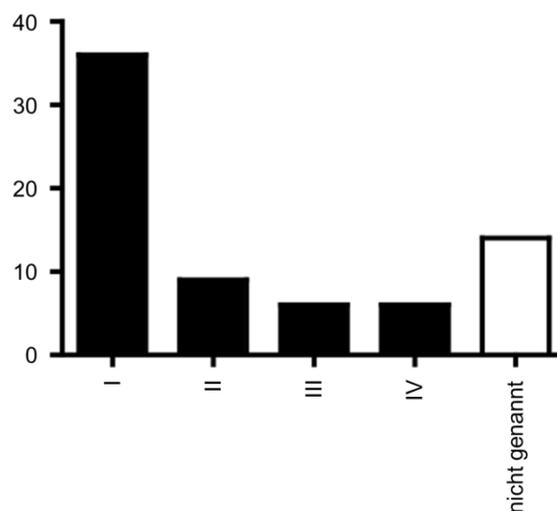


Abbildung 7 - Krankheitsstadien Mycosis fungoides

Beobachtungszeitraum:

Die Dauer der dokumentierten Nachbeobachtungszeit ergab sich aus der Zeitspanne vom Datum der Erstdiagnose bis zum letzten Erfassungszeitpunkt. Sie lag bei durchschnittlich 6,3

Jahren, wobei sich die Zeiträume von 1 Jahr bis 26 Jahren verteilten (Median 4,0 Jahre, Standardabweichung 5,5 Jahre).

Nebendiagnosen:

Bei der Analyse der Nebendiagnosen wurde ein besonderes Augenmerk auf weitere dermatologische Erkrankungen gelegt (Tabelle 4). So erkrankten fünf Patienten (7,0% aller erfassten Mycosis fungoides Fälle) an einem Basalzellkarzinom, einem epithelialen Hauttumor, dessen Auftreten durch kumulative Sonneneinstrahlung begünstigt wird:

Bei Patient Nr. 59 wurde die Diagnose circa sechs Jahre nach Erstdiagnose der Mycosis fungoides gestellt. Als Therapien bezüglich der Mycosis fungoides erhielt er PUVA, Retinoide/Re-PUVA und Exzision. Sein letzter dokumentierter Status war „Stillstand der Erkrankung“.

Patient Nr. 67 erhielt die Diagnose eines Basalzellkarzinoms lediglich drei Monate nach Erstdiagnose der Mycosis fungoides, die einzige MF-Therapie war PUVA, so dass hier eine kausale Rolle der UV-Therapie unwahrscheinlich scheint.

Bei Patient Nr. 101 wurde das Basalzellkarzinom ca. ein Jahr nach Erstdiagnose der Mycosis fungoides entdeckt. Vor der diagnostischen Sicherung des epithelialen Tumors wurde die Mycosis fungoides mit PUVA, lokale Radiatio, Exzision und Bexaroten therapiert. Im weiteren Verlauf wurde die Diagnose zu einem primär kutanen aggressiven epidermotropen CD8+ T-Zell-Lymphom geändert und er erhielt vier Zyklen Polychemotherapie nach dem CHOP-Protokoll und bei Exazerbation des kutanen Lymphoms eine Knochenmarktransplantation. Der Patient verstarb sechs Jahre nach Diagnosestellung der Mycosis fungoides.

Für Patient Nr. 135 konnte nicht dokumentiert werden, wann die Diagnose des Basalzellkarzinoms gestellt wurde. Die einzige erhaltene Therapie war PUVA über 17 Monate hinweg. Zuletzt befand sich der Patient in einer Vollremission.

Patient Nr. 142 erhielt die Diagnose Basalzellkarzinom fünf Jahre nach Erstdiagnose der Mycosis fungoides. Erhaltene Therapien waren bis dahin 14 Monate Retinoide/Re-PUVA und Monochemotherapie mittels Methotrexat, wobei die PUVA-Therapie aufgrund mangelnder Compliance abgebrochen wurde. Zudem wurde neun Jahre nach Erstdiagnose der MF ein Plattenepithelkarzinom festgestellt. Der letzte Status bezüglich des kutanen Lymphoms war ein „Stillstand der Erkrankung“.

Weitere dermatologische Nebendiagnosen waren drei Plattenepithelkarzinome (Patienten Nr. 7, Nr. 77 und Nr. 142), ein Lentigo Maligna Melanom (Patient Nr. 125), eine polymorphe Lichtdermatose (Patient Nr. 8) und eine solare Keratose als möglicherweise durch eine UV-Therapie mitverursachten Zweiterkrankungen (Patient Nr. 82). Die Interface-Dermatitis (Patient Nr. 14), ein Herpes glutealis (Patient Nr. 69), eine Acrodermatitis chronica atrophicans (Patient Nr. 82), eine Chondrodermatitis nodularis (Patient Nr. 84) und eine Psoriasis pustulosa (Patient Nr. 144) sind dagegen weder mit der Lymphomerkrankung noch mit einer Therapie kausal assoziiert.

Weitere maligne Erkrankungen waren ein Urethralkarzinom (Patient Nr. 7), ein Kolonkarzinom (Patient Nr. 14), eine B-CLL (Patient Nr. 48), ein hochmalignes NHL des Magens (Patient Nr. 62), zwei Prostatakarzinome (Patient Nr. 82 und Nr. 108) und ein papilläres Schilddrüsenkarzinom (Patient Nr. 163).

<b><u>Nebendiagnosen</u></b>	<b><u>Anzahl</u></b>
<u>dermatologisch</u>	
Basalzellkarzinom	5
Plattenepithelkarzinom	3
Lentigo Maligna Melanom	1
Interface-Dermatitis	1
Herpes glutealis	1
Acrodermatitis chronica atrophicans	1
Chondrodermatitis nodularis	1
Psoriasis pustulosa	1
<u>nicht dermatologisch, maligne</u>	
Urethralkarzinom	1
Kolonkarzinom	1
B-CLL	1
hochmalignes NHL	1
Prostatakarzinom	2
papilläres Schilddrüsenkarzinom	1

**Tabelle 4 - Nebendiagnosen Mycosis fungoides**

Staginguntersuchungen:

Bei 70 der analysierten Patienten wurde eine Tastuntersuchung der Lymphknotenstationen dokumentiert. Diese ergab in 49 Fällen ein unauffälliges Ergebnis, in 21 Fällen wurden vergrößerte Lymphknoten palpirt. Bei fünf dieser Patienten erfolgte eine histologische Untersuchung einer oder mehrerer Lymphknoten. Diese beschrieb zweimal einen Klonalitätsnachweis, bei einem Patienten konnte eine Infiltration durch das Lymphom nachgewiesen werden und zweimal war das Ergebnis ohne pathologischen Befund. Insgesamt wurden zehn histologische Untersuchungen an Lymphknoten durchgeführt, bei lediglich einem weiteren ergab sich ein pathologischer Befund in Form einer nodalen Infiltration durch das Lymphom.

58 Patienten wurden mit einer Ultraschall-Untersuchung des Abdomens auf suspekter Raumforderungen hin kontrolliert. Keine wies einen pathologischen Befund auf.

Unter den 57 veranlassten Röntgen-Thorax-Untersuchungen fanden sich lediglich zwei suspekter Raumforderungen, welche nicht weiter durch eine Computertomographie abgeklärt wurden, da sie nicht als lymphomspezifisch eingestuft wurden: bei Patient Nr. 119 stellten sich die Lungenhili prominent dar, bei Patient Nr. 162 zeigte sich ein COPD-Aspekt.

19 Computertomographieuntersuchungen des Thorax und Abdomens erbrachten einen unauffälligen Befund, wobei sich die maximale Anzahl an Untersuchungen pro Patient auf sieben beläuft. Bei acht Patienten wurde ein suspekter Befund erhoben, die maximale Untersuchungs-Anzahl war hierbei zwei.

Die histologische Untersuchung des Knochenmarks verblieb bei acht Patienten unauffällig, zweimal wurde ein Klonalitätsnachweis erbracht, ohne jedoch die histo-morphologischen Kriterien einer Lymphominfiltration zu erfüllen

Bei 51 Patienten ergab ein Blutausschrieb auf Sézary-Zellen keine erhöhte Anzahl zirkulierender malignomverdächtiger Zellen im peripheren Blut. Bei sechs Patienten war deren Anzahl erhöht, bei drei dieser Patienten wurde die Diagnose im Verlauf zu einem Sézary-Syndrom revidiert.

36 Patienten wurden hinsichtlich einer erhöhten CD4/CD8-Ratio untersucht, 10 mal war diese erhöht, bei zwei dieser Patienten (Patienten Nr. 19 und Nr. 82) wurde im Verlauf die Diagnose eines Sézary-Syndroms gestellt. 26 Untersuchungsergebnisse blieben unauffällig (Abb. 8).

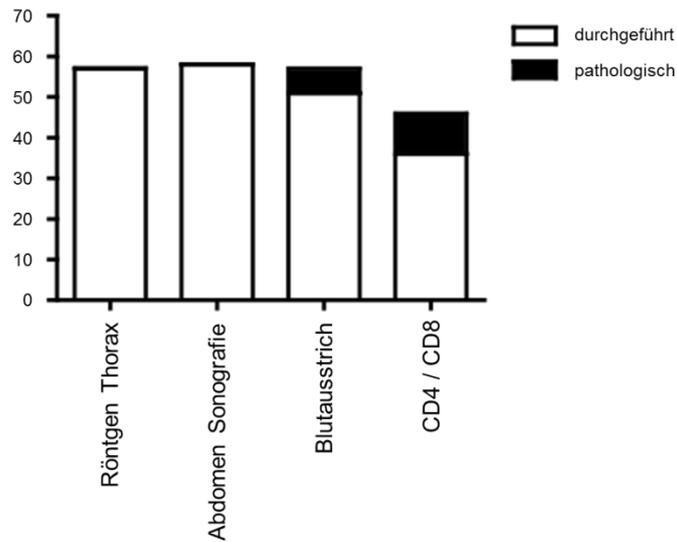


Abbildung 8 - Staginguntersuchungen Mycosis fungoides

Elf Borrelienserologien wurden indiziert. Nur zwei der Seren ergaben einen erhöhten IgM-Titer, neun Fälle waren ohne pathologischen Befund.

Einer der analysierten Patienten gab bei seiner Anamnese eine bestehende B-Symptomatik an, die weitere Staging-Diagnostik erbrachte jedoch keinen weiteren pathologischen Befund.

### 4.3.2 Sézary-Syndrom

#### Verteilung:

Unter den 174 analysierten Patienten befanden sich vier Patienten, bei welchen primär ein Sézary-Syndrom diagnostiziert wurde, dies entspricht 2,3% aller Patienten. Alle vier Patienten waren männlich (Abb. 9), zusätzlich wurden im Verlauf drei Patienten mit Mycosis fungoides in ein Sézary-Syndrom umklassifiziert.

#### Diagnostik:

Bei Diagnosestellung waren die vier Patienten zwischen 42 und 70 Jahren alt, im Mittel bedeutete dies 57,8 Jahre (Median 59,5, Standardabweichung 10,8 Jahre).

Ebenso konnten alle vier Patienten angeben, wann sich die ersten Hautmanifestationen zeigten: bei durchschnittlich 51,8 Jahren erstreckte sich dieses Alter von Minimum 35 Jahren bis Maximum 67 Jahren (Median 52,5 Jahre, Standardabweichung 12,8 Jahre)

Der Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose ließ sich somit ebenfalls feststellen: die Spanne zwischen 3,5 Jahren und 10,0 Jahren ergab einen Mittelwert von 6,0 Jahren (Median 5,3 Jahre, Standardabweichung 2,7 Jahre) (Abb. 10).

#### Beobachtungszeitraum:

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer war 5,0 Jahre, wobei die Zeiträume zwischen zwei und acht Jahren lagen (Median 5,0 Jahre, Standardabweichung 2,5 Jahre).

#### Nebendiagnosen:

Bei Patient Nr. 80 wurde elf Monate nach Erstdiagnose des Sézary-Syndroms ein superfiziell spreitendes Malignes Melanom am Rücken mit einer Tumordicke von 0,5 mm diagnostiziert. Therapeutisch erhielt er bis dahin Retinoide/Re-PUVA und Interferon systemisch. Später wurde eine extrakorporale Photopherese eingeleitet. Der letzte dokumentierte Status dieses Patienten lautete Teilremission.

Patient Nr. 83 wurde circa 1,5 Jahre nach Erstdiagnose des Sézary-Syndroms operativ ein Melanoma in situ, ebenfalls im Rückenbereich, entfernt. Therapeutisch wurden bei ihm Lichttherapie mittels UVB 311 nm und PUVA, sowie extrakorporale Photopherese eingesetzt. Außerdem waren bei diesem Patienten eine Nephrozirrhose, eine benigne Prostatahyperplasie, eine Steatosis hepatis, eine Cholezystolithiasis und ein Bauchaortenaneurysma bekannt.

Bei dem Patienten Nr. 79 und Nr. 81 waren keine weiteren malignen Erkrankungen festzustellen, bei Patient Nr. 81 stand jedoch kurzzeitig die Diagnose einer CLL im Raum. Diese wurde allerdings ausgeschlossen, da die Auffälligkeiten im Blutausschlag dem Sézary-Syndrom entsprachen.

#### Staginguntersuchungen:

Die Lymphknotentastuntersuchung wurde bei allen vier Patienten durchgeführt, zweimal mit unauffälligem Befund. Bei Patienten Nr. 80 und Nr. 83 waren vergrößerte Lymphknoten

tastbar, woraufhin beide mittels Computertomographie des Abdomens und Beckens untersucht wurden. Nur bei Patient Nr. 80 waren hierbei suspektere Raumforderungen aufgefallen, die durchgeführte Anzahl an Computertomographien beläuft sich auf fünf. In der histologischen Untersuchung des Lymphknotens zeigte sich eine Infiltration durch das Lymphom. Interessanterweise wurde bei den beiden Patienten mit suspektem Lymphknotenbefund im weiteren Verlauf ein Malignes Melanom diagnostiziert.

Die Ultraschall- und Röntgen-Thorax-Untersuchungen aller vier Patienten blieben ohne pathologischen Befund.

Bei drei Patienten wurde eine Knochenmarkpunktion vorgenommen, zweimal ohne pathologisches Ergebnis, bei Patient Nr. 80 mit Nachweis einer Infiltration durch das Lymphom.

Ein Blutaussstrich wurde von allen vier Patienten angefertigt. Entsprechend der Definition waren in allen Fällen Sézary-Zellen im peripheren Blut nachweisbar. Die CD4/CD8-Ratio wurde nur in zwei Fällen bestimmt, war aber zu 100% erhöht.

Klinisch zeigten alle Patienten eine Erythrodermie, aber ohne B-Symptomatik.

### **4.3.3 Lymphomatoide Papulose**

#### Verteilung:

Bei 13 Patienten wurde eine Lymphomatoide Papulose (LP) diagnostiziert, dies entspricht 7,5% des 174 Patienten umfassenden Kollektivs. Sechs dieser Patienten waren männlich, sieben waren weiblich. Daraus ergibt sich eine Geschlechterverteilung von m:w = 1:1,2 (Abb. 9).

#### Diagnostik:

Das mittlere Alter der Patienten bei Erstdiagnose betrug 42,5 Jahre, die Verteilung erstreckte sich von 2 Jahren bis zu 87 Jahren (Median 45,0 Jahre, Standardabweichung 25,8 Jahre). Bei zwei Patienten konnte kein Datum der Erstmanifestation ermittelt werden. Der Mittelwert des Alters bei Erstmanifestation der verbleibenden elf Patienten lag bei 37,7 Jahren, mit einer

Spanne von 2 bis 87 Jahren (Median 44 Jahre, Standardabweichung 26,5 Jahre). Aus diesen Zahlen ergab sich eine Latenzzeit von Erstmanifestation bis Erstdiagnose von durchschnittlich 2,4 Jahren (Abb. 10). Die kürzeste Dauer betrug lediglich 0,1 Jahre, die längste Dauer bis zur Diagnosefindung hingegen betrug 11,9 Jahre (Median 0,4 Jahre, Standardabweichung 4,2 Jahre).

### Beobachtungszeitraum:

Die Beobachtungszeiträume erstreckten sich von minimal einem Jahr bis maximal neun Jahren, entsprechend einem mittleren Beobachtungszeitraum von 5,8 Jahren (Median 7,0 Jahre, Standardabweichung 2,7 Jahre).

### Nebendiagnosen:

Bei 3 der 13 Patienten konnten andere maligne Erkrankungen festgestellt werden: Bei Patient Nr. 36 wurde ein Jahr vor Erstdiagnose der LP die Diagnose eines Merkelzellkarzinoms des Unterschenkels gestellt. Nach mehreren Exzisionen, vier Zyklen Polychemotherapie und lokaler Radiatio mit 40 Gy aufgrund des Merkelzellkarzinoms war sein letzter Erkrankungsstatus bezüglich der LP eine Vollremission.

Patient Nr. 47 musste aufgrund eines Prostatakarzinoms behandelt werden, zuletzt befand er sich hinsichtlich der LP in Teilremission. Patient Nr. 74 erkrankte acht Monate nach Erstdiagnose der LP an einem Kolonkarzinom. Bis dahin hatte er Cortison lokal und PUVA als Therapie erhalten. Der letzte Erkrankungsstatus war eine Vollremission.

In einem Fall (Patient Nr. 60) wurde eine Parapsoriasis diagnostiziert, welche als Vorstufe eines Zweitlymphoms eingestuft wurde. Therapeutisch kam hier Cortison lokal und PUVA zur Anwendung.

Staginguntersuchungen:

Bei 12 der 13 Patienten wurde eine Lymphknotentastuntersuchung dokumentiert, welche in acht Fällen ein unauffälliges Ergebnis erbrachte. Bei vier Patienten wurden vergrößerte Lymphknoten getastet, wobei keine histologische Untersuchung erfolgte.

Bei sonographischen Kontrolle der Abdominalorgane (11 Untersuchungen) und Röntgen-Untersuchungen des Thorax (10 Untersuchungen) ergab sich in keinem Fall ein pathologischer Befund.

Computertomographische Staginguntersuchungen verblieben bei allen fünf untersuchten Patienten ohne suspekte Raumforderungen. Die maximale Untersuchungsanzahl pro Patient belief sich auf acht. Bei Patient Nr. 36 wurde die CT aufgrund seiner Nebendiagnose Merkelzellkarzinom durchgeführt, bei Patient Nr. 54 aufgrund einer B-Symptomatik und einer bekannten Splenomegalie und bei den Patienten Nr. 38, 74 und 120 aufgrund der zu diesem Zeitpunkt noch nicht endgültig erfolgten diagnostischen Einordnung.

Eine histologische Untersuchung des Knochenmarks ergab bei allen vier untersuchten Patienten einen Normalbefund.

Bei lediglich einem Patient wurde ein vergrößerter Lymphknoten biopsiert und histologisch untersucht, wobei sich kein auffälliger Befund ergab.

Ebenso unauffällig blieben die Blutausstriche bei sieben untersuchten Patienten und zwei vorgenommene Untersuchungen der CD4/CD8-Ratio. Auch die bei drei Patienten durchgeführte Borrelien-Serologie ergab keine Pathologien.

Keiner der Patienten gab bei Anamnese eine B-Symptomatik an.

#### **4.3.4 Anaplastisches großzelliges CD30-positives Lymphom**

Verteilung:

Bei acht Patienten lautete die Diagnose anaplastisches großzelliges CD30-positives Lymphom, entsprechend 4,6% der erfassten Patienten. Sechs Personen waren männlich und zwei Personen weiblich. Daraus errechnet sich eine Geschlechterverteilung von m:w = 3:1 (Abb. 9).

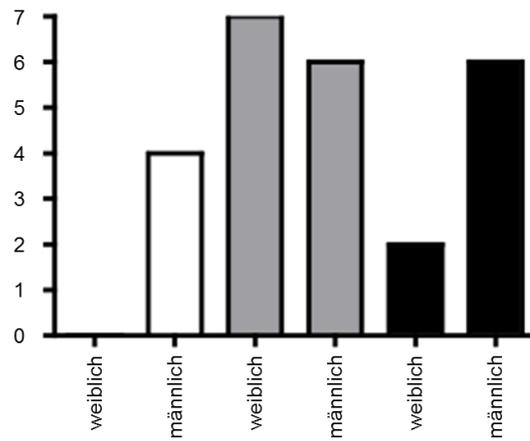


Abbildung 9 - Geschlechterverteilung Sézary / LP / CD30-Lymphom

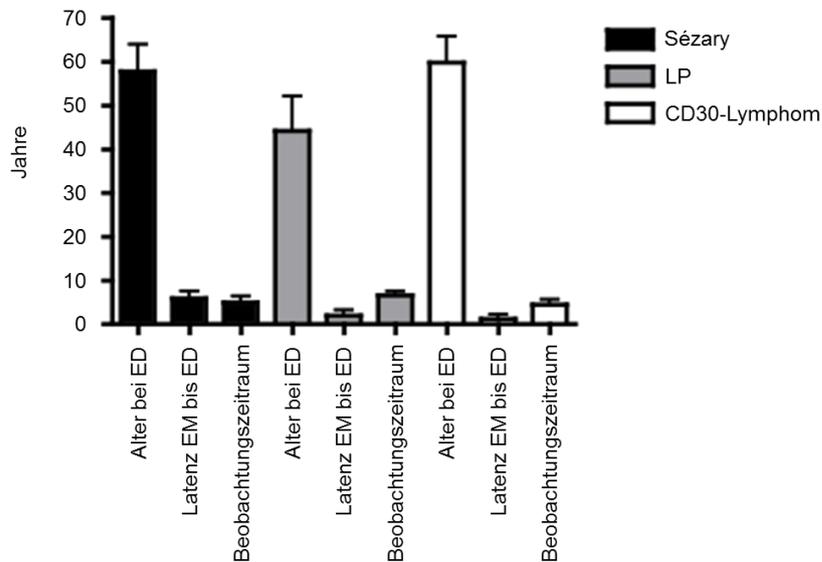


Abbildung 10 - Zeiträume Sézary / LP / CD30-Lymphom

Diagnostik:

Das minimale Alter bei Erstdiagnose betrug 29 Jahre, der älteste Patient war 78 Jahre, der Durchschnitt lag bei 55,9 Jahren (Median 63,0 Jahre, Standardabweichung 15,6 Jahre). Bei fünf Patienten konnte zusätzlich das Datum der Erstmanifestation erfragt werden, hier reichte die Spanne von 24 bis 77 Jahren, was einen Mittelwert von 52,8 Jahren ergab (Median 55,0 Jahre, Standardabweichung 18,0 Jahre) (Abb. 10). Die Differenz zwischen Erstdiagnose und

Erstmanifestation lag bei durchschnittlich 1,2 Jahren (Minimum 0,1 Jahre, Maximum 4,9 Jahre, Median 0,4 Jahre, Standardabweichung 1,8 Jahre).

Beobachtungszeitraum:

Die Dauer der Nachbeobachtung reichte von einem bis maximal 11 Jahren, bei einem Mittelwert von 4,6 Jahren (Median 4,5 Jahre, Standardabweichung 3,5 Jahre).

Nebendiagnosen:

Bei Patient Nr. 21 trat circa sechs Monate nach Erstdiagnose des kutanen Lymphoms ein Basalzellkarzinom auf (Abb. 11). In den durchgeführten Staginguntersuchungen war keine systemische Manifestation eines Lymphoms nachweisbar. Therapeutisch kamen bei ihm Exzision und lokale Radiatio bis 40 Gy Gesamtdosis zum Einsatz. Zuletzt zeigte der Patient eine Vollremission.

Ebenfalls ein Basalzellkarzinom wurde bei Patient Nr. 94 entdeckt, dieses bereits ein Jahr vor Diagnose des Lymphoms. Weitere zwei Jahre zuvor, war bei ihm bereits die Diagnose eines Adenokarzinoms der Siebbeinhöhle gestellt worden. Auch dieser Patient befand sich zuletzt in einer Vollremission, nachdem das Lymphom erfolgreich exzidiert wurde.

Auch Patient Nr. 103 litt an zwei weiteren Malignomen: 11 Jahre vor Erstdiagnose des Lymphoms wurde ein Rhabdomyosarkom entdeckt, fünf Jahre nach Erstdiagnose des Lymphoms ein Prostatakarzinom. Therapeutisch wurde das Hautlymphom exzidiert und mit 40 Gy bestrahlt.

Zusammenfassend litten somit zwei von acht Patienten mit CD30 positivem Lymphom an einem oder mehreren Zweitmalignomen und zwei weitere an einem Basalzellkarzinom als semi-maligner Hauttumor.

Staginguntersuchungen:

Die acht durchgeführten Lymphknotentastuntersuchungen waren in fünf Fällen unauffällig, bei drei Patienten konnte eine Vergrößerung getastet werden. Bei einem dieser Patienten (Nr. 21) wurde nach unauffälligen Abdomen-Sonographie und Röntgen-Thorax auf eine weitere Abklärung verzichtet. Die beiden anderen Patienten (Nr. 94 und Nr. 138) wurden mittels

Computertomographie untersucht, wobei sich nur bei Patient Nr. 138 suspekter Raumforderungen zeigten. Bei der anschließenden histopathologischen Diagnostik konnte hier ein Klonalitätsnachweis erbracht werden.

Die sieben durchgeführten Abdomen-Sonographien ergaben keine pathologischen Befunde. Unter den sieben angefertigten Röntgen-Thorax war lediglich ein suspekter Befund, welcher sich auch in einer Computertomographie bestätigte (Patient Nr. 103). Bei diesem Patient, der auch an zwei anderen Malignomen litt, trat drei Monate nach Exzision eines CD30-positiven, ALK-1-negativen T-Zell-Lymphoms der Haut eine Lymphknotenschwellung auf. Im Lymphknoten wurden histologisch CD30-positive anaplastische Zellen detektiert, so dass aktuell unklar bleibt, ob es sich um ein primär kutanes oder sekundär kutanes CD30-positives Lymphom handelt. Die fehlende Expression von ALK-1 und der zeitliche Verlauf deuten eher auf ein primär kutanes Lymphom hin, so dass der Patient Teil dieser Auswertung bleibt.

Die maximale Anzahl an CT-Untersuchungen belief sich bei zwei Patienten auf jeweils drei, wobei Patient Nr. 138 in etwa jährlichen Abständen untersucht wurde. Patient Nr. 140 wurde nach vier Jahren und nach sechs Monaten mittels Computertomographie kontrolliert, ohne dass Pathologika gefunden wurden.

Die fünf Ausstriche auf Sézary-Zellen und die beiden Untersuchungen der CD4/CD8-Ratio ergaben nur einen auffälligen Befund: Patient Nr. 103 hatte eine erhöhte CD4/CD8-Ratio, bei ihm zeigte sich auch die bereits beschriebene Beteiligung des Lymphknotens (Abb. 12).

Bei insgesamt sechs Knochenmarkpunktionen waren alle Ergebnisse blande. Weiterhin gab nur einer der Patienten eine B-Symptomatik an (Nr. 39), bei ihm waren jedoch alle weiteren Staginguntersuchungen ohne pathologischen Befund.

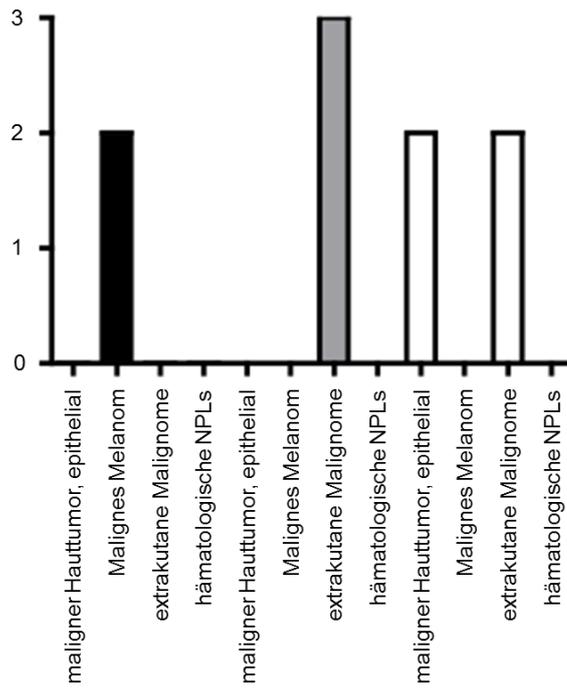


Abbildung 11 - Nebendiagnosen CD30-Lymphom

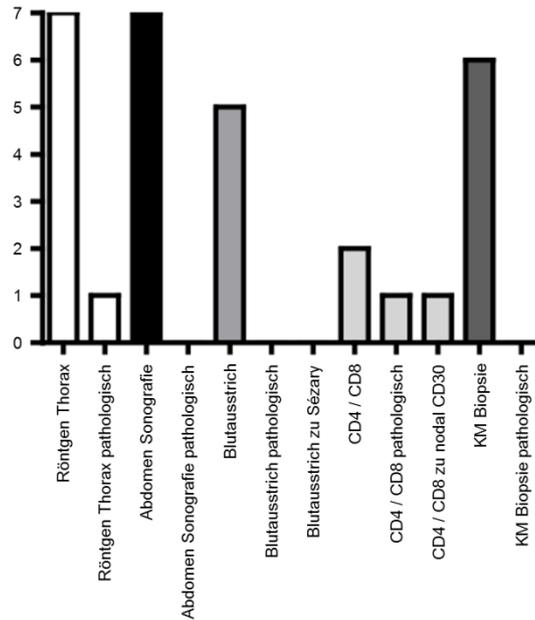


Abbildung 12 - Staginguntersuchungen CD30-Lymphom

### 4.3.5 Aggressives epidermotropes CD8-positives Lymphom

#### Verteilung:

Die Diagnose aggressives epidermotropes CD8-positives Lymphom wurde im beschriebenen Kollektiv dreimal gestellt: zwei Frauen und ein Mann waren betroffen. Der Anteil an allen 174 Patienten entspricht 1,7%.

#### Diagnostik:

Die Patienten waren bei Erstdiagnose 38, 39 und 77 Jahre alt (Mittelwert 51,3 Jahre, Median 39,0 Jahre, Standardabweichung 18,2 Jahre). Auch das Alter bei Erstmanifestation konnte eruiert werden: 35, 38 und 77 Jahre (Mittelwert 50,0 Jahre, Median 38,0 Jahre, Standardabweichung 19,1 Jahre). Hieraus errechneten sich folgende Latenzzeiten zwischen Erstdiagnose und Erstmanifestation: 0,3 Jahre, 1,0 Jahre und 2,5 Jahre. Im Mittel bedeutete dies 1,3 Jahre Latenz (Median 1,0 Jahre, Standardabweichung 0,9 Jahre).

#### Beobachtungszeitraum:

Die Beobachtungszeiträume lagen bei 4, 5 und 6 Jahren, entsprechend einem Mittelwert von 5,0 Jahren (Median 5,0 Jahre, Standardabweichung 0,8 Jahre).

#### Nebendiagnosen:

Bei Patient Nr. 110 wurde drei Jahre nach Erstdiagnose des Lymphoms ein Mammakarzinom entdeckt. Therapeutisch wurden gegen das Lymphom bis dahin Exzision und lokale Radiotherapie bis 36 Gy eingesetzt.

#### Staginguntersuchungen:

Alle drei Patienten wurden einer Lymphknotentastuntersuchung, einer Abdomen-Sonographie und einer Röntgen-Untersuchung des Thorax unterzogen, wobei keine Pathologien festgestellt wurden.

Patient Nr. 90 wurde einmalig computertomographisch untersucht, bei blandem Befund wurde diese durch eine Myelotomie und einen Blutausschrieb auf Sézary-Zellen ergänzt. Auch hierbei konnte keine systemische Beteiligung nachgewiesen werden. Lediglich die Borrelien-Serologie zeigte einen positiven Titer für IgM im Sinne einer frischen Infektion.

Auch Patient Nr. 97 wurde einmalig mittels Computertomographie kontrolliert. Genau wie ein Blutausschrieb auf Sézary-Zellen und die untersuchte CD4/CD8-Ratio, blieb die Ganzkörper-CT unauffällig.

Die umfangreichste Staginguntersuchung wurde bei Patient Nr. 110 vorgenommen. Eine Ganzkörper-CT wurde kurz nach Erstdiagnose des Lymphoms und zur Kontrolle nach weiteren zwei Jahren veranlasst. Es ergaben sich keine suspekten Raumforderungen, weitere Computertomographien im Rahmen der Nebendiagnose des Mammakarzinoms wurden nicht dokumentiert. Ebenso konnten Myelotomie, Borrelien-Titer, Blutausschrieb auf Sézary-Zellen und CD4/CD8-Ratio keine Pathologika aufdecken.

### **4.3.6 sonstige T-Zell-Lymphome**

#### Verteilung:

In dieser Kategorie wurden alle weiteren T-Zell-Lymphome zusammengefasst, darunter ein Patient mit Pagetoider Retikuloze, drei Patienten mit CD4+ klein- und mittelgroßzelligem pleomorphen T-Zell-Lymphom und zwei Patienten mit subkutanem pannikulitisartigen T-Zell-Lymphom. Zusammen machten diese sechs Patienten 3,4% des Gesamtkollektives aus.

#### Diagnostik:

Durchschnittlich 65,5 Jahre betrug das Alter bei Erstdiagnose (Minimum 53 Jahre, Maximum 81 Jahre, Median 64,0 Jahre, Standardabweichung 9,6 Jahre). 4 dieser Patienten konnten angeben, wann sich die ersten Hauterscheinungen zeigten: Das mittlere Alter lag bei 67,5 Jahren (Minimum 54 Jahre, Maximum 80 Jahre, Median 68,0 Jahre, Standardabweichung 10,1 Jahre), die errechneten Latenzzeiten waren entsprechend von 0,1 Jahren im Minimum bis

4,3 Jahren im Maximum verteilt, der Mittelwert lag bei 2,0 Jahren (Median 1,9 Jahre, Standardabweichung 1,6 Jahre).

### Beobachtungszeitraum:

Bei fünf Patienten konnten die Beobachtungszeiträume eruiert werden: bei 5,2 Jahren im Mittel reichte die Spanne von 1 bis 9 Jahren (Median 5,0 Jahre, Standardabweichung 3,4 Jahre).

### Nebendiagnosen:

Bei drei Patienten waren zusätzliche Nebendiagnosen dokumentiert: Patient Nr. 18 musste aufgrund eines Mammakarzinoms behandelt werden, eine systemische Lymphomtherapie wurde über 36 Monate mit Cortison durchgeführt.

Patient Nr. 11 litt nebenbefundlich unter einer makulären Amyloidose, Patient Nr. 30 wurde aufgrund einer Psoriasis capitis dermatologisch behandelt. Beide erhielten im Rahmen der Lymphomtherapie lediglich Exzisionen, so dass sämtliche Nebendiagnosen nicht therapieassoziiert sind.

### Staginguntersuchungen:

Keinerlei Auffälligkeiten bezüglich der Lymphome konnten die vorgenommenen Lymphknotentastuntersuchungen – bei allen sechs Patienten – und die vier Röntgen-Thorax Untersuchungen generieren.

In fünf Sonographien des Abdomens wurde eine suspektere Raumforderung gefunden (Patient Nr. 11). Die ausführlichen Kontrollen durch Computertomographie, Myelotomie, histologischer Untersuchung des Lymphknotens und Blutaussstrich auf Sézary-Zellen konnten jedoch keine systemische Manifestation des kutanen Lymphoms bestätigen.

Von vier Ganzkörper-CT war lediglich ein Befund pathologisch: bei Patient Nr. 18, bei dem im Verlauf ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde, konnte durch eine Knochenmarkhistologie und einen Blutaussstrich auf Sézary-Zellen eine systemische Manifestation des Lymphoms ausgeschlossen, er wurde weiterhin nach circa einem Jahr

computertomografisch kontrolliert. Pathologisch zeigte sich bei ihm außerdem eine erhöhte CD4/CD8-Ratio.

Insgesamt wurden vier histologische Untersuchungen von Lymphknoten veranlasst, wobei keiner dieser Patienten bei Erstdiagnose durch suspekta Befunde aufgefallen war. Zwei dieser Untersuchungen führten allerdings trotzdem zu einem Klonalitätsnachweis, die verbleibenden beiden waren histologisch, immunhistochemisch und molekulargenetisch unauffällig.

In nur einem Fall wurde eine Borrelien-Serologie veranlasst, welche bei Patient Nr. 11 einen positiven Titer für IgM ergab.

Keiner der Patienten gab auf Befragung eine B-Symptomatik an.

## 4.4 B-Zell-Lymphome

Die Diagnosen nach WHO-EORTC-Klassifikation teilten sich wie folgt auf (Abb. 13):

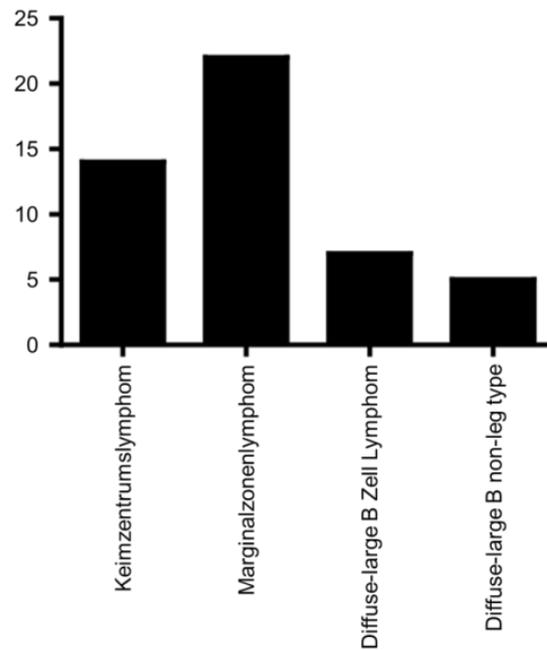


Abbildung 13 - Diagnosen B-Zell-Lymphome

### 4.4.1 Keimzentrumslymphom

#### Verteilung:

Unter allen 174 analysierten Patienten befanden sich 22 Patienten mit einem Keimzentrumslymphom, entsprechend 12,6%. Von ihnen waren 12 männlich und 10 weiblich; hieraus ergibt sich eine Geschlechterverteilung von m:w = 1,2:1 (Abb. 14).

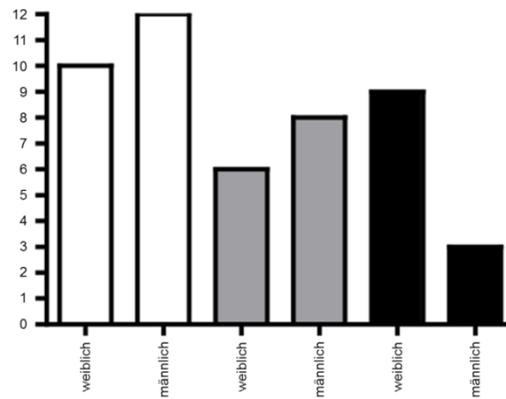


Abbildung 14 - Geschlechterverteilung B-Zell-Lymphome

### Diagnostik:

Bei Erstdiagnose waren die Patienten im Mittel 51,4 Jahre alt (Minimum 29 Jahre, Maximum 77 Jahre, Median 52,0 Jahre, Standardabweichung 15,2 Jahre). Die Erstmanifestation konnte bei 19 Patienten eruiert werden: das durchschnittliche Alter lag hier bei 50,5 Jahren (Minimum 28 Jahre, Maximum 77 Jahre, Median 50,0 Jahre, Standardabweichung 15,7 Jahre). Daraus ergibt sich eine Latenzzeit von 2,9 Jahre im Durchschnitt mit einer Spanne von 0,1 Jahren bis zu maximal 24,8 Jahren (Median 0,9 Jahre, Standardabweichung 5,7 Jahre).

### Beobachtungszeitraum:

Die Spanne der Beobachtungszeiträume klafft sehr weit auseinander: von einem Jahr bis zu 25 Jahren im Maximum. Der Mittelwert liegt damit bei 8,0 Jahren (Median 6,5 Jahre, Standardabweichung 6,2 Jahre) (Abb. 15).

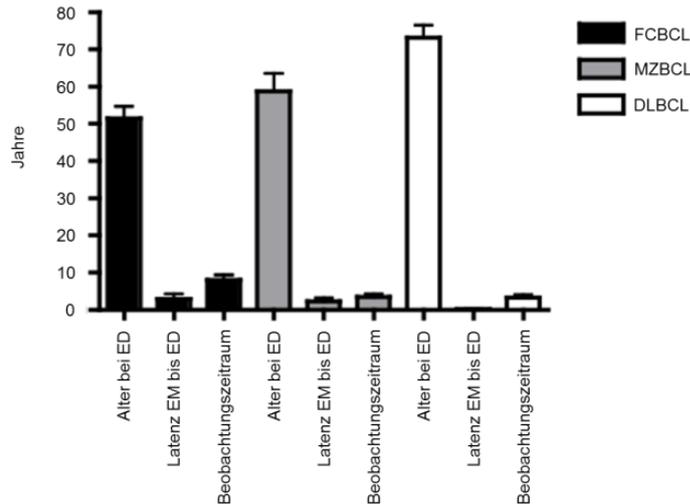


Abbildung 15 - Zeiträume B-Zell-Lymphome

Nebendiagnosen:

Unter allen Patienten mit einem Keimzentrumslymphom wurden bei 5/22 (22,7%) Patienten im Verlauf Malignome diagnostiziert: drei Patienten mit einem Basalzellkarzinom, ein Patient mit einem Superfiziell Spreitendem Malignem Melanom und ein Patient mit einem Nierenzellkarzinom.

Bei Patient Nr. 73 wurde 10 Jahre nach Erstdiagnose des Lymphoms ein Basalzellkarzinom im Gesicht diagnostiziert. Zwei Jahre zuvor wurde bereits ein Plattenepithelkarzinom der Lippe festgestellt. Bis dahin hatte der Patient drei unterschiedliche Lymphom-Therapien erhalten: eine lokale Radiatio (44 Gy Gesamtdosis), chirurgische Exzision und eine oral durchgeführte PUVA. Anzumerken ist, dass der primäre Lymphombefall als „disseminiert“ beschrieben wurde. Zuletzt wurde ein Progress der Erkrankung als Status dokumentiert.

Patient Nr. 106 war von einem Basalzellkarzinom im Abdominalbereich betroffen. Therapeutisch wurde gegen das Lymphom nur die Exzision eingesetzt, eine Lichttherapie wurde bei ihm nicht durchgeführt. Sein letzter Status war als Vollremission dokumentiert.

Sechs Jahre vor Erstmanifestation und -diagnose des Lymphoms war ebenfalls ein Basalzellkarzinom bei Patient Nr. 156 beschrieben worden. Im Verlauf kamen ebenfalls nur Exzisionen zum Einsatz, zuletzt zeigte sich die Lymphom-Erkrankung in Remission.

Ein Superfiziell Spreitendes Melanom 13 Jahre nach Erstdiagnose des Lymphoms wurde bei Patient Nr. 174 entdeckt. In diesem Zeitraum wurden mehrere Therapien durchgeführt: lokale

Radiatio bis 45 Gy und bis 36 Gy, Exzision und eine Anti-CD20 Therapie mittels Rituximab, allerdings keinerlei Lichttherapie. Auch bei ihm war zuletzt ein „stable disease“ dokumentiert.

Patient Nr. 148 musste circa ein Jahr nach Lymphom-Diagnose aufgrund eines Nierenzellkarzinom behandelt werden. Fünf Jahre später entwickelte sich eine zerebrale Metastase, auch der letzte Erkrankungsstatus bezüglich des Lymphoms war ein Progress. Die Lymphom-spezifische Therapie bestand lediglich in systemischen Cortison-Gaben.

### Staginguntersuchungen:

Die Lymphknotentastuntersuchungen waren in 17 Fällen unauffällig, fünfmal wurde eine Vergrößerung palpirt. Bei einem Patient bestätigte sich dieser Befund in einer Computertomographie, jedoch konnte in der Folge keine weitere systemische Manifestation nachgewiesen werden. Auch bei zwei von drei weiteren untersuchten Patienten wurden, in der CT suspekter Raumforderung beschrieben, die aber in keinem Fall durch weiterführende Diagnostik wie Myelotomie, Lymphknotenhistologie oder Blutaustich einer systemischen Beteiligung des kutanen Lymphoms entsprachen. Die maximale Anzahl an CT-Untersuchungen beläuft sich auf acht, wobei diese aufgrund des Nierenzellkarzinoms und nicht des Lymphoms indiziert wurden (Patient Nr. 148). Die CT-Abstände schwankten je nach Befund zwischen jährlichen Verlaufskontrollen und bis zu 5-jährigem Abstand.

21 durchgeführte abdominale Sonographien und 19 Röntgen-Thorax erbrachten keinen pathologischen Befund. Lediglich Patient Nr. 104 gab mit eine pathologischen Befundung seines Röntgen-Thorax Anlass zu weiterführender Diagnostik. In der CT Untersuchung zeigte sich jedoch ein unauffälliger Befund. Eine Infiltration durch das Lymphom wurde in keinem Fall nachgewiesen. Keiner der Patienten gab eine B-Symptomatik an.

Alle 20 durchgeführten Myelotomien blieben unauffällig, ebenso wie die neun Blutaustrieche auf Sézary-Zellen, die überraschenderweise trotz Vorliegen eines B-Zell-Lymphoms angeordnet wurden. In fünf Fällen war eine erhöhte CD4/CD8-Ratio nachweisbar, die aber keine Relevanz besitzt, da es sich um B Zell Lymphome handelt, die weder CD4 noch CD8 exprimieren.

Eine Borrelien-Serologie wurde in 17 Fällen (77% der Keimzentrumslymphome) veranlasst, wobei diese 14 mal ohne pathologischen Befund blieb. Bei drei Patienten (18%) konnte jedoch ein erhöhter IgG-Titer gemessen werden.

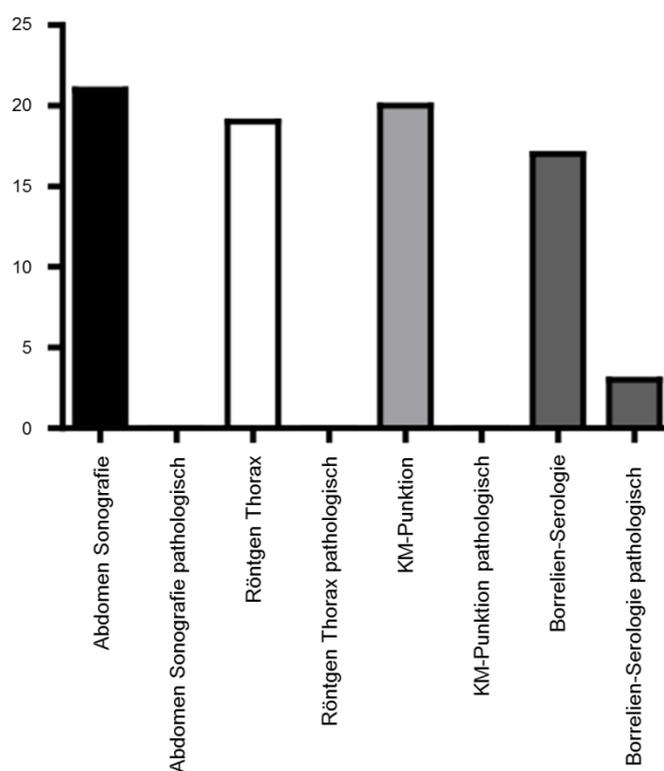


Abbildung 16 - Staginguntersuchungen Keimzentrumslymphom

#### 4.4.2 Marginalzonenlymphom

##### Verteilung:

14 Patienten (8,0%) mit Diagnose eines Marginalzonenlymphoms, darunter acht Männer und sechs Frauen, wurden erfasst. Die Geschlechterverteilung lautet daher m:w = 1,3:1 (Abb. 14).

##### Diagnostik:

58,7 Jahre betrug das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung, wobei das niedrigste Alter 13 Jahre waren, das höchste hingegen 78 Jahre (Median 65,0 Jahre, Standardabweichung 17,5 Jahre). Die Verteilung der 10 Patienten, welche eine Erstmanifestation angegeben hatten war ähnlich: 57,4 Jahre im Mittel (Minimum 13 Jahre, Maximum 77 Jahre, Median 64,5 Jahre,

Standardabweichung 19,9 Jahre). Daraus ergeben sich Zeiträume von Erstmanifestation bis Diagnosestellung von durchschnittlich 2,3 Jahren, bei minimal 0,1 Jahren und maximal 8,6 Jahren (Median 0,9 Jahre Standardabweichung 2,8 Jahre) (Abb. 15).

### Beobachtungszeitraum:

Die Beobachtungszeiträume erstrecken sich von 1 bis zu 11 Jahren, der Mittelwert liegt bei 3,5 Jahre (Median 2,5 Jahre, Standardabweichung 3,0 Jahre).

### Nebendiagnosen:

Bei drei Patienten wurden weitere malignen Erkrankungen eruiert: Bei Patient Nr. 65 wurde zwei Jahre nach Erstdiagnose des Lymphoms ein Morbus Bowen festgestellt und weitere acht Jahre darauf ein Merkelzellkarzinom. Therapeutisch waren Exzisionen ausreichend, so dass zuletzt eine Vollremission bestand.

Patient Nr. 28 befand sich circa ein Jahr nach Lymphom-Diagnose aufgrund eines Kolonkarzinoms in Behandlung. Die lymphomspezifische Therapie bestand bis dahin in einer 2-monatigen Rituximab-Gabe und Exzision. Auch nach der Therapie des Kolonkarzinoms wurde erneut exzidiert und eine Rituximab-Therapie einen Monat lang durchgeführt. Der Erkrankungsstatus lautete somit zuletzt „Teilremission“.

Die Diagnose eines Prostatakarzinoms wurde Patient Nr. 150 bereits fünf Jahre vor Erstdiagnose des kutanen Lymphoms gestellt.

### Staginguntersuchungen:

Eine Tastuntersuchung der Lymphknoten wurde bei allen 14 Patienten durchgeführt. Nur in zwei Fällen waren hier vergrößerte Lymphknoten aufgefallen, jedoch waren Kontrollen mittels Abdomensonographie, Röntgen-Thorax und Ganzkörpercomputertomographie unauffällig. Bei Patient Nr. 116 wurde allerdings im Verlauf ein suspekter Lymphknoten exzidiert, welcher tatsächlich durch das Lymphom infiltriert war. Nur einem weiteren Patienten (Nr. 28) wurde ein Lymphknoten entfernt und histologisch untersucht, hier konnte ein Klonalitätsnachweis erbracht werden. Die verdächtigen und entfernten Lymphknoten waren somit bei dieser Lymphomentität zu 100% mindestens durch einen dominanten Klon befallen.

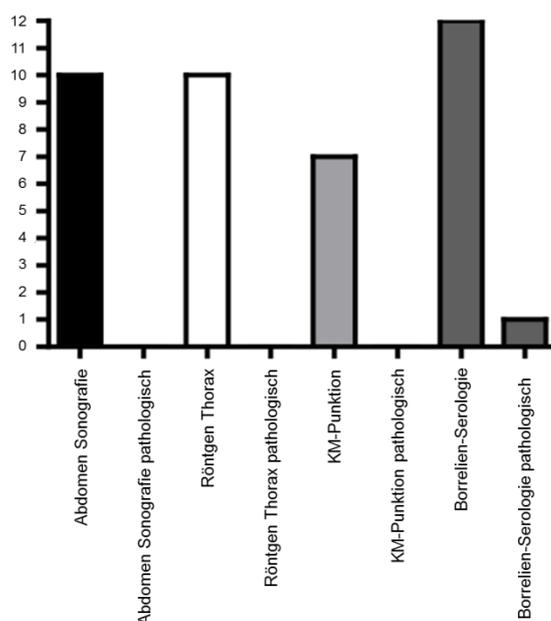
Zu keinen pathologischen Befunden führten alle zehn Abdomensonographien, alle zehn Röntgen-Thorax und alle acht CT-Untersuchungen. Lediglich ein Patient (Nr. 65) wurde im Verlauf ein zweites Mal computertomografisch untersucht, der Abstand betrug neun Jahre. Allerdings ist anzumerken, dass es sich hierbei um eine CT nach Diagnosestellung eines Merkelzellkarzinoms handelte.

Sieben Patienten wurden einer Knochenmarkpunktion unterzogen, wobei keine systemische Beteiligung nachgewiesen werden konnte.

Da bei dieser Erkrankungsentität, die durch B-Zell Infiltrate gekennzeichnet ist, von untergeordneter Bedeutung, wurden nur drei Blutausstriche auf Sézary-Zellen und zwei Untersuchungen der CD4/CD8-Ratio angefordert. Diese waren wie erwartet sämtlich unauffällig.

Bei 12 Patienten (86% der Marginalzonenlymphome) wurde eine Borrelien-Serologie dokumentiert: zehn mit blandem Befund, in einem Fall einem erhöhten Titer für IgM und in einem Fall einem erhöhten Titer für IgM und IgG. 17% der untersuchten Blutproben wiesen somit einen pathologischen Befund auf.

Eine B-Symptomatik wurde bei drei Patienten eruiert, jedoch wurde nur bei oben beschriebenem Patienten Nr. 116 im Verlauf ein befallener Lymphknoten festgestellt, alle anderen Kontrollen waren unauffällig.



**Abbildung 17 - Staginguntersuchungen  
Marginalzonenlymphom**

### 4.4.3 Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom

#### Verteilung:

In dieser Gruppe befanden sich 12 Patienten, also 6,9% des Gesamtkollektivs. Lediglich drei von ihnen waren männlich, die Geschlechterverteilung entsprach  $m:w = 1:3$  (Abb. 14). Weiterhin konnte unterschieden werden in die Diagnosen diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, Bein-Typ (7 Patienten) und in diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, andere (5 Patienten).

#### Diagnostik:

Die Altersverteilung bei Erstdiagnose erbrachte eine Spanne von 44 Jahren Minimum bis zu 86 Jahren Maximum mit einem Durchschnittswert von 73,2 Jahren. Ein Datum der Erstmanifestation konnte bei lediglich 7 Patienten eruiert werden: hier lag das mittlere Alter bei 70,7 Jahren (Minimum 43 Jahre, Maximum 85 Jahre, Median 76,0 Jahre, Standardabweichung 13,9 Jahre). Die Zeitdauer von Erstmanifestation bis Erstdiagnose war hierbei bemerkenswert kurz; 0,8 bis maximal 1,4 Jahre Dauer ergaben einen Mittelwert von lediglich 0,6 Jahren Dauer (Median 0,4 Jahre, Standardabweichung 0,4 Jahre).

#### Beobachtungszeitraum:

Die Patienten konnten zwischen einem und neun Jahre nachbeobachtet werden, der Mittelwert lag bei 3,3 Jahren (Median 2,5 Jahre, Standardabweichung 2,1 Jahre) (Abb. 15).

#### Nebendiagnosen:

Lediglich Patient Nr. 126 erhielt circa zwei Jahre nach Erstdiagnose des Lymphoms eine weitere maligne Diagnose, ein Basalzellkarzinom. Die einzigen bei ihm zum Einsatz gekommenen Lymphom-spezifischen Therapien waren Exzision und lokale Radiatio.

Staginguntersuchungen:

Von elf Lymphknotentastuntersuchungen waren lediglich zwei pathologisch. Bei Patient Nr. 123 waren die hierauf folgenden CT-Untersuchungen, Röntgen-Thorax, Abdomen-Sonographie, Myelotomie, Blutausstrich und Lymphknotenhistologie allesamt unauffällig und es konnte somit eine weitere systemische Beteiligung ausgeschlossen werden. Patient Nr. 141 zeigte jedoch in einer Ganzkörper-CT suspekte Raumforderungen, eine entsprechende histologische Untersuchung des Lymphknotens wurde durchgeführt und brachte einen Klonalitätsnachweis ohne Infiltrate des Lymphoms.

Keine der zehn Abdominalsonographien und elf Röntgen-Thorax-Untersuchungen deckte Pathologika auf.

Neben der bereits beschriebenen Computertomographie von Patient Nr. 141 wurden neun unauffällige und eine weitere, ein pathologisches Ergebnis liefernde, CT durchgeführt. Patient Nr. 165 bekam infolge der CT einen Lymphknoten entnommen, die histologische Untersuchung zeigte einen Befall durch das Lymphom. Die nach suspekter Computertomographie entnommenen Lymphknoten waren somit in 100% der Fälle betroffen. Zwei weitere Lymphknotenhistologien, ohne vorherige suspekte CT, waren unauffällig. Die maximale Anzahl an CT-Untersuchungen pro Patient betrug vier, wobei die Zeitabstände meist 1 – 2 Jahre betragen.

Bei elf Patienten (92% der diffus-großzelligen B-Zell-Lymphome) wurde eine Myelotomie durchgeführt, welche in allen Fällen einen unauffälligen Befund zeigte.

Erstaunlich häufig wurde ein Blutausstrich veranlasst. Alle neun Untersuchungen waren jedoch blande. Die sechs Untersuchungen der CD4/CD8-Ratio ergaben jedoch zwei physiologische und vier pathologische Befunde ohne Relevanz. Es erfolgte bei keinem der vier Patienten eine Diagnoseänderung.

Eine Borrelien-Serologie wurde nur bei 50% der Patienten untersucht. Diese zeigte in unserem Kollektiv je einen erhöhten Titer für IgM und einen für IgG.

Keiner der Patienten gab bei Erstdiagnose eine B-Symptomatik an.

## 4.5 Therapien

### 4.5.1 Therapie der Mycosis fungoides

#### First-line-Therapien

Die mit Abstand häufigste Therapie zur Behandlung einer Mycosis fungoides war die Phototherapie. 30 der 71 Patienten (42%) wurden primär mit einer PUVA-Therapie behandelt. Hierunter waren vor allem Patienten in niedrigen Erkrankungsstadien: 13 Patienten befanden sich in einem Stadium Ia, 6 in einem Stadium Ib und dreimal wurde Stadium I ohne weitere Dokumentation angegeben. Insgesamt befanden sich also 22 (73% der PUVA-behandelten Patienten) in einem Stadium I. Hinzu kamen ein Patient im Stadium IIa und zwei Patienten im Stadium IIb (10% der PUVA-behandelten Patienten). Lediglich Patient Nr. 84 wurde in ein Stadium IVa klassifiziert.

Eine weitere Form der Lichttherapie, die Bestrahlung mit UVB 311 nm, wurde bei sieben Patienten angewendet, nämlich bei einem Patienten im Stadium Ia, drei Patienten im Stadium Ib und einem Patienten im Stadium Ic, zusammen also 86% der UVB 311 nm-behandelten Patienten im Stadium I. Hinzu kam ein Patient im Stadium III.

Im Stadium I befanden sich zusammen also 27 Patienten, von denen 22 (81%) primär mittels PUVA und 5 (19%) primär mittels UVB 311 nm behandelt wurden.

Somit wurden 52% der Patienten (37/71 Mycosis fungoides Patienten) primär mittels UV-Therapie behandelt.

In 18 Fällen wurde eine Gabe von Retinoiden bzw. eine Kombination aus Retinoiden und PUVA als primäre Therapieoption gewählt (25% der Mycosis fungoides Patienten). Die Kombinationstherapie wurde bevorzugt in fortgeschritteneren Stadien eingesetzt, denn nur drei Patienten befanden sich im Stadium I, aber vier Patienten im Stadium II, vier Patienten im Stadium III und vier Patienten im Stadium IV.

Ferner wurden Tumorknoten bei vier Patienten primär exzidiert, wobei es sich bei drei dieser Patienten um eine unilokuläre Form der Mycosis fungoides handelte. Eine lokale Applikation von Cortison war bei sechs Patienten dokumentiert. Vermutlich wurden jedoch vor

Diagnosesicherung mehrfach topische Steroide angewandt, jedoch wurde diese Therapieform später nicht mehr explizit erwähnt.

### 2nd-line-Therapien

Am häufigsten zur Anwendung kam als Therapie zweiter Wahl eine systemische Gabe von Interferon, wobei alle diese Patienten im Verlauf ebenfalls eine PUVA-Therapie erhielten. 15 Patienten (21% der Mycosis fungoides Patienten) wurden mit Interferon-PUVA behandelt, die Verteilung nach Stadien war ausgeglichen: sechs Patienten im Stadium I, zwei Patienten im Stadium II, zwei Patienten im Stadium III und weitere drei Patienten im Stadium IV wurden therapiert. Als Vor-Therapien wurde 13 mal PUVA, eine Kombination aus Retinoiden plus PUVA oder Retinoide allein appliziert.

Eine PUVA-Therapie als sekundäre Therapiemöglichkeit fand in zehn Fällen Anwendung, wobei die Stadienverteilung etwa der bereits beschriebenen first-line-Therapie mittels PUVA entsprach: sieben Patienten im Stadium I, ein Patient im Stadium II und ein Patient im Stadium III.

Die dritthäufigste Therapie zweiter Wahl war eine lokale Radiatio. Hierbei wurden sieben Patienten (10% der Mycosis fungoides Patienten) mit Energiedosen von 30 bis 54 Gy bestrahlt. Außerdem wurden weitere vier Patienten (6% der Mycosis fungoides Patienten) mit einer Monochemotherapie im Form von Methotrexat oder der Kombination aus PUVA und Methotrexat behandelt.

### 3rd-line-Therapien

Im Rahmen der 3rd-line-Therapie kamen neun unterschiedliche Therapiemodalitäten zum Einsatz, wobei die systemische Applikation von Interferon die häufigste Therapieform darstellt (9 Patienten). Die Stadien teilten sich initial in dreimal Stadium I, viermal Stadium II und zweimal Stadium III auf. Auch die bereits beschriebenen Therapieoptionen der Kombination aus Retinoiden plus PUVA (4 Patienten) und eine alleinige PUVA-Therapie (ein Patient) waren hier zu finden.

Noch nicht zur Anwendung gekommene Therapiemodalitäten waren die Verschreibung von Bexaroten in acht Fällen (11% der Mycosis fungoides Patienten), eine Knochenmarktransplantation, eine Monochemotherapie mittels Bortezomib und eine Monochemotherapie mittels Gemzitabine (je 1% der Mycosis fungoides Patienten).

Außerdem wurde bei drei Patienten eine extrakorporale Photopherese eingeleitet, zwei von ihnen befanden sich nachweislich in disseminierten Erkrankungsstadien (Patient Nr. 98 im Stadium IVa, Patient Nr. 82 mit geänderter Diagnose Sézary-Syndrom).

Unterschiedliche Polychemotherapie-Protokolle wurden, zum Teil als Ultima-ratio, angewendet: drei Patienten erhielten jeweils mehrere Zyklen CHOP, ein Patient aufgrund seiner Vorerkrankungen das gering modifizierte COP-Schema und ein weiterer Patient zwei Zyklen Fludarabin plus Cyclophosphamid.

Untenstehende Tabelle und Abbildung gibt eine Übersicht über die Anzahl aller durchgeführten Therapien.

<b><u>First-line Therapie</u></b>	<b><u>Anzahl</u></b>
PUVA	30
UVB 311 nm	7
Retinoide oder Re-PUVA	18
Cortison lokal (soweit angegeben)	6
Exzision	4
<b><u>Second-line Therapie</u></b>	
Interferon systemisch	15
PUVA	10
lokale Radiatio	7
Monochemotherapie mit Methotrexat	4
<b><u>Third-line Therapie</u></b>	
Interferon systemisch	9
PUVA	1
Retinoide oder Re-PUVA	4
Bexaroten	8
Polychemotherapie	5
Extrakorporale Photopherese	3
Knochenmarktransplantation	1
Monochemotherapie mit Bortezomib	1
Monochemotherapie mit Gemzitabine	1

Tabelle 5 - durchgeführte Therapien bei Mycosis fungoides

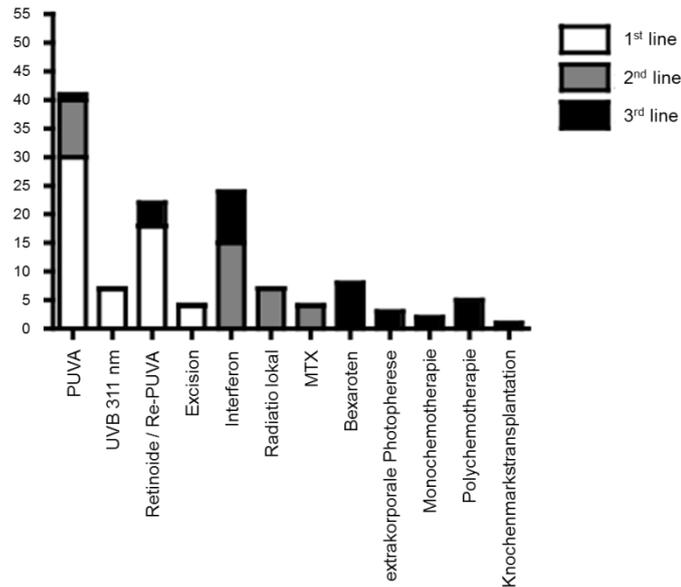


Abbildung 18 - Therapien Mycosis fungoides

### Anzahl der Therapiewechsel

Die untenstehende Tabelle zeigt die Anzahl der durchgeführten Therapien unabhängig vom Beobachtungszeitraum. Dieser schwankte zwischen einem und 26 Jahren.

<u>Therapiewechsel</u>	<u>Anzahl</u>
keine Therapie (watch and wait)	2
nur 1 Therapie	16
2 Therapien	21
3 Therapien	13
4 Therapien	8
5 Therapien	9
6 Therapien	1
7 Therapien	1
8 Therapien	1

Tabelle 6 - Therapiewechsel Mycosis fungoides

## 4.5.2 Therapie von B-Zell-Lymphomen

### Exzision:

Die bei primär kutanen B-Zell-Lymphomen am häufigsten angewandte Therapie war die Exzision. Sie wurde bei 31 Patienten, entsprechend 65% aller Patienten mit B-Zell-Lymphom, primär eingesetzt (13 Patienten mit einem Keimzentrumslymphom, 11 Patienten mit einem Marginalzonenlymphom und 7 Patienten mit einem diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom).

In 19 Fällen (40% aller B-Zell-Lymphome) war eine primäre Exzision die alleinige Therapie, in 16 Fällen (31% aller B-Zell-Lymphome) führte sie zu einer Vollremission, in einem Fall zu einer Teilremission. Lediglich drei Patienten zeigten einen Stillstand oder Progress der Erkrankung, wobei hier auf weitere Therapien verzichtet wurde.

Weitere sieben Patienten (15% aller B-Zell-Lymphome) wurden durch Exzision als zweite Therapieoption behandelt, fünf Keimzentrumslymphome und zwei Patienten mit einem Marginalzonenlymphom. In zwei Fällen konnte eine Voll- und in weiteren zwei Fällen eine Teilremission erreicht werden. Zwei weitere Patienten erhielten Exzisionen als dritte oder vierte Therapie: Patient Nr. 28 (Marginalzonenlymphom) erreichte hiermit eine Teilremission, Patient Nr. 132 (Keimzentrumslymphom) einen Stillstand der Erkrankung – er wünschte anschließend keine weitere Therapie.

Insgesamt wurden 38 Patienten, entsprechend 79% der Patienten mit B-Zell-Lymphom, mindestens einmal operativ versorgt, mit einer Ansprechrate von 63% im Sinne einer Voll- oder Teilremission.

### Radiatio

Die lokale Radiatio betroffener Areale war die zweithäufigste Therapiemethode. 12 Patienten (24% aller B-Zell-Lymphome) wurden primär bestrahlt, wobei Gesamtdosen von 30 bis 55 Gy appliziert wurden (Mittelwert 41,8 Gy). Unter ihnen befanden sich sechs Patienten mit einem Keimzentrumslymphom, fünf Patienten mit einem diffus-großzelligen Lymphom und ein Patient mit einem Marginalzonenlymphom. Nur in vier Fällen kam keine weitere Therapie zum Einsatz; zweimal Stillstand der Erkrankung und zwei Vollremissionen wurden so erreicht.

Therapie zweiter Wahl war die lokale Radiatio in sechs Fällen (12% aller B-Zell-Lymphome) mit Bestrahlungsdosen zwischen 30 und 46 Gy (Mittelwert 40,2 Gy). Die Erkrankungsentitäten verteilten sich auf fünf diffus-großzellige Lymphome und ein Keimzentrumslymphom. Bei je zwei Patienten mit diffus-großzelligem und Keimzentrumslymphom kam sie noch als dritte Therapie, mit Energiedosen von 18 bis 40 Gy (Mittelwert 33,5 Gy), zur Anwendung.

Zusammengefasst wurden 17 Patienten, also 35% aller Patienten mit B-Zell-Lymphom, mindestens einmal lokal bestrahlt. Vier von ihnen wurden sogar wiederholten Bestrahlungszyklen unterzogen. Es konnten hierbei sieben (41%) Patienten eine Voll- oder Teilremission erreichen. Eine Ganzhautbestrahlung kam im gesamten Kollektiv nie zum Einsatz.

### Rituximab

Eine Therapie mittels Rituximab wurde deutlich seltener angewandt, als die bisher beschriebenen Therapieoptionen. Zwei Patienten erhielten Rituximab als primäre Therapiemodalität, eine Patientin (Nr. 113) mit kutanem Keimzentrumslymphom als Monotherapie mit dem Ergebnis einer Teilremission und ein Patient (Nr. 28) mit Marginalzonenlymphom in Kombination mit chirurgischen Teilexzisionen ebenfalls mit dem Ergebnis einer Teilremission.

Am häufigsten wurde Rituximab als sekundäre Therapieform angewandt: vier Patienten (zweimal Keimzentrumslymphom, je einmal Marginalzonenlymphom oder diffus-großzelliges Lymphom) erhielten nach erfolgter Exzision Rituximab intraläsional; einer (Keimzentrumslymphom) nach lokaler Radiatio mit 50 Gy Energiedosis. Auffallend war, dass nur Patient Nr. 168 (Marginalzonenlymphom) eine Teilremission erreichte, alle anderen lediglich einen Stillstand oder Progress der Erkrankung.

Als dritte Therapieoption wurde Rituximab zweimal eingesetzt: der an einem Keimzentrumslymphom erkrankte Patient Nr. 45 konnte nach lokaler Radiatio bis 50 Gy, Exzision und sechs Monaten Rituximab-Therapie eine Vollremission erreichen. Bei Patient Nr. 112 hingegen wurde zuletzt ein Progress des Keimzentrumslymphoms dokumentiert, wobei er zuvor eine empfohlene Radiatio abgelehnt hatte.

Nur bei Patient Nr. 174 wurde Rituximab als vierte Therapie angewandt. Nach mehrmaligen Bestrahlungen und Exzisionen konnte zuletzt ein Stillstand des Keimzentrumslymphoms erreicht werden.

Zusammengenommen wurden zehn Patienten (20% aller B-Zell-Lymphome) einer Therapie mit Rituximab zugeführt. Die Ergebnisse waren hierbei ähnlich denen einer Therapie mittels lokaler Radiatio: 40% dieser Patienten konnten eine Voll- oder Teilremission erreichen.

### Chemotherapie

Im Rahmen der Polychemotherapie kamen entweder das CHOP-Protokoll, oder die Kombination aus dem monoklonalen Antikörper Rituximab und CHOP (R-CHOP) als Chemo-Immuntherapie zur Anwendung.

Als Therapie der ersten Wahl erhielt nur Patient Nr. 166 das R-CHOP-Schema, wobei es sich hierbei um eine Therapie des Non-Hodgkin-Lymphoms der Nasennebenhöhlen handelte. Im Verlauf stellte sich heraus, dass es sich bei den Hauterscheinungen um kutane Absiedlungen dieses Lymphoms handelt, eine Therapie mittels Exzision wurde in Folge durchgeführt.

Als Therapie zweiter Wahl wurden bei Patient Nr. 141 nach lokaler Radiatio 6 Zyklen CHOP verabreicht, zuletzt zeigte sich allerdings weiterhin ein Progress des diffus-großzelligen Lymphoms. Patient Nr. 112 erhielt nach Exzision fünf Zyklen des R-CHOP-Schemas, die Rituximab-Gabe wurde anschließend noch weitergeführt. Auch bei ihm konnte allerdings ein Progress seines Keimzentrumlymphoms bis zuletzt nicht beeinflusst werden. Die Patienten Nr. 123 und Nr. 165, beide an einem diffus-großzelligen Lymphom erkrankt, erhielten ebenfalls Therapien nach dem R-CHOP-Schema, allerdings als dritte Therapieoption. Letzter dokumentierter Staus war bei beiden Patienten genauso ein Progress der Erkrankung, wobei Patient Nr. 165 eine erneute Polychemotherapie ablehnte.

Nach mehreren lokalen Bestrahlungen erhielt Patient Nr. 26 als vierte Therapie vier Zyklen R-CHOP, allerdings ohne positiven Einfluss auf den Progress das diffus großzellige Lymphom.

Fünf Patienten mit primär kutanem B-Zell-Lymphom wurden also insgesamt einer Polychemotherapie unterzogen, was lediglich 10% aller B-Zell-Lymphome entspricht. Das Ansprechen war hierbei unbefriedigend: Bei keinem der fünf Patienten konnte ein Progress der Erkrankung aufgehalten werden.

Watch and wait

Nur bei Patient Nr. 173 wurde eine watch and wait Strategie favorisiert und auf Therapiemaßnahmen verzichtet. Nach mehrjähriger Nachbeobachtung wurde ein stabiler Krankheitsstatus dokumentiert. Weder ein Rückgang der Hauterscheinungen noch ein Progress konnte festgestellt werden. Nach Absprache mit dem Patienten wurde eine regelmäßige Nachsorge als ausreichend bewertet.

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die angewandten Therapien:

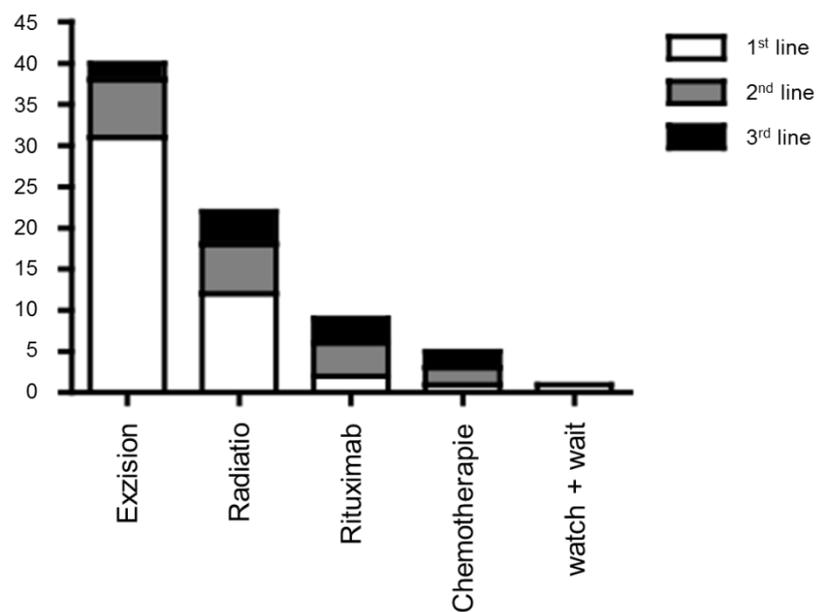


Abbildung 19 - Therapien B-Zell-Lymphom

## 4.6 Verlauf

### 4.6.1 Verlauf der Stadien

Im Patientenkollektiv der 71 Mycosis fungoides Patienten wurde bei lediglich fünf Patienten (7%) im Verlauf eine Progression in ein höheres Stadium beobachtet.

Patient Nr. 19 war zum Diagnosezeitpunkt 70 Jahre alt und mit disseminierten Erythemen aufgefallen. Die Fläche der befallenen Haut lag zwischen 11 und 50% der Körperoberfläche, entsprechend Stadium Ib. Während der 4-jährigen Beobachtungszeit wurde er mit lokalen Kortisonexterna, systemischen Interferon-Gaben und Retinoiden/Re-PUVA behandelt. Der Progress der Erkrankung mit generalisierter Erythrodermie erforderte vier Jahre nach Erstdiagnose eine Staginguntersuchung, wobei eine leukämische Aussaat von T-Lymphozyten nachgewiesen wurde. Aus diesem Grund wurde die Diagnose in ein Sézary-Syndrom korrigiert und das Erkrankungsstadium mit IVb angegeben.

Der ebenfalls bei Erstdiagnose 70-jährige Patient Nr. 82 wurde zu Beginn einem Erkrankungsstadium Ib zugeordnet. Es zeigten sich eine ähnliche Ausbreitungen der Hauterscheinungen wie bei Patient Nr. 19: disseminierte Maculae und Plaques ohne Erythrodermie, denn es waren nur bis 50% der Körperoberfläche befallen. Die PUVA und systemischen Interferon Therapien konnten einen Progress nicht verhindern. Bereits sechs Monate nach Erstdiagnose wurden maligne Zellen im peripheren Blut detektiert, so dass auch hier ein Sézary-Syndrom vorlag. Die eingeleitete extrakorporale Photopherese führte zuletzt nach 4-jähriger Beobachtungszeit zu einer Teilremission.

Auch der dritte Patient war bei Diagnosestellung 70 Jahre alt. Die Erkrankung äußerte sich zu diesem Zeitpunkt in Erythemen im Arm- und Handbereich, wobei nur maximal 10% der Körperoberfläche befallen waren (Stadium Ia). Trotz Therapie mit Retinoiden/Re-PUVA entwickelte sich innerhalb von 15 Monaten eine Erythrodermie und ein Blutausschlag auf Sézary-Zellen lieferte ein pathologisches Ergebnis. Nach Diagnoseanpassung zu Sézary-Syndrom und Stadienkorrektur zu Stadium IV, wurde die Therapie mit Bexaroten und systemischen Interferon-Gaben eskaliert. Der letzte Status nach vier Jahren Beobachtungsdauer lautete Teilremission.

Eine weitere Stadienanpassung musste bei Patient Nr. 62 vorgenommen werden. Der bei Erstdiagnose 59-jährige Patient wurde mit disseminierten Plaques auf 11 bis 50% Körperoberfläche einem Stadium Ib zugerechnet. Innerhalb von neun Jahren veränderte sich dieses hin zu einem Stadium III mit der Entwicklung von Tumorknoten. Therapeutisch waren bisher lokale Cortisonapplikationen, Retinoide/Re-PUVA, mehrere lokale Bestrahlungen bis 40 Gy und eine Monochemotherapie zum Einsatz gekommen. Diese führten nach 12-jähriger Beobachtungszeit leider nicht zu einer Verbesserung und so musste ein Progress als letzter Status dokumentiert werden.

Auch bei Patient Nr. 130 wurde das Krankheitsstadium im Verlauf korrigiert: bei Erstdiagnose im Alter von nur 35 Jahren litt er an disseminierten Erythemen von 51 bis 90% Körperoberfläche, erste Hauterscheinungen hatten sich jedoch schon fünf Jahre zuvor gezeigt. Das Erkrankungsstadium wurde zu diesem Zeitpunkt mit Stadium Ib angegeben. Im Verlauf der Erkrankung wurden diverse Therapien angewendet: insgesamt 66 Monate Retinoide/Re-PUVA, 40 Monate Interferon systemisch, 12 Monate Bexaroten, mehrere lokale Bestrahlungen mit je 36 Gy und eine Monochemotherapie. Circa elf Jahre nach Erstdiagnose wurde ein Progress der Erkrankung festgestellt und das Stadium zu IIIa angepasst. Der letzte dokumentierte Status lautete nach 13 Jahren Beobachtungszeit ebenso „Progress der Erkrankung“.

#### **4.6.2 Verlauf der Diagnosen**

In sechs Fällen wurde die Diagnose einer Mycosis fungoides oder einer Lymphomatoiden Papulose im Verlauf revidiert, entsprechend 7% der Patienten dieser beiden Erkrankungsentitäten.

Die Patienten Nr. 19, 82 und 98 wurden primär als Mycosis fungoides eingeordnet, welche dann teilweise im Zustand der Erythrodermie und nach leukämischem Befall des Blutes in ein Sézary-Syndrom korrigiert wurden. Die genaue Beschreibung der Kasuistiken erfolgte bereits im vorangegangenen Kapitel.

Die Diagnose einer Lymphomatoiden Papulose wurde Patient Nr. 55 im Alter von 22 Jahren gestellt. Die vorherrschenden Hauterscheinungen waren zu diesem Zeitpunkt disseminierte Knoten, die sich spontan teilweise zurückbildeten. Als sich diese drei Jahre später zu

Erythemen veränderten, wurde an einer Probebiopsie histologisch die Diagnose einer Mycosis fungoides gestellt. Die erfolgreiche Therapie durch Interferon systemisch über vier Monate und PUVA über 21 Monate führte dazu, dass sich der Patient nach 16 Jahren Beobachtungszeit noch immer in einer Vollremission befand.

Zunächst aufgrund einer Mycosis fungoides behandelt wurde Patient Nr. 93, der zum Zeitpunkt der Diagnose 57 Jahre alt war. Es zeigten sich bei Diagnosestellung Papeln im Bereich des Thorax auf unter 10% der Körperoberfläche und eine flache Plaque axillär. Histologisch wurde eine unilokuläre Mycosis fungoides und im Biopsat der Papeln eine Lymphomatoide Papulose diagnostiziert. Die unilokuläre Mycosis fungoides war CD30-negativ. Als nach Therapie durch Exzision und lokalem Cortison die flache Plaque verschwand, aber die Papeln keine Remission zeigten, wurden histologische Untersuchungen wiederholt, wobei die Diagnose einer Lymphomatoiden Papulose bestätigt werden konnte. Fünf Jahre später traten bei dem Patienten flache Plaques neben Knötchen und Papeln auf. Hier wurde nun histologisch die Diagnose einer Mycosis fungoides, CD30-negativ, bestätigt, so dass hier die Koinzidenz von Mycosis fungoides und Lymphomatoider Papulose vorliegt.

Im Alter von 63 Jahren wurde bei Patient Nr. 101 ebenfalls zunächst die Diagnose einer Mycosis fungoides gestellt, wobei er sich zu dieser Zeit bereits in einem Stadium IV befand. Die Hautveränderungen, welche seit circa einem halben Jahr bestanden, waren vorwiegend disseminierte Plaques von allerdings unter 10% der Körperoberfläche. Fünf Jahre nach Erstdiagnose des kutanen Lymphoms wurden erneut histologische Untersuchungen durchgeführt und die Diagnose eines aggressiven epidermotropen CD8-positiven T-Zell-Lymphoms gestellt. Nach Ausschöpfung der Therapiemöglichkeiten mit Retinoiden/Re-PUVA, lokaler Radiatio, Exzision, Bexaroten, vier Zyklen Polychemotherapie des CHOP-Schemas und einer Knochenmarktransplantation verstarb der Patient leider ein Jahr nach Änderung der Diagnose.

### 4.6.3 Outcome

Der klinische Verlauf der 84 Patienten mit Mycosis fungoides und Lymphomatoider Papulose CD30-positiv teilt sich wie folgt auf: 21 Patienten erreichten eine Vollremission (25,0%), 9 eine Teilremission (10,7%) und 24 eine gleichbleibende Erkrankungsaktivität (28,6%). In 18 Fällen musste ein Progress der Erkrankung beobachtet werden (21,4%). Lediglich bei drei Patienten (Nr. 19, Nr. 101 und Nr. 118) wurde die Todesursache direkt dem bestehenden Lymphom zugeordnet (3,6%). Weitere vier Patienten verstarben durch andere Ursachen (4,8%), wobei lediglich bei zwei Patienten eine Ursache dokumentiert war: die Patienten Nr. 125 und Nr. 144 verstarben an einer Sepsis. Der letzte Status von fünf Patienten (6,0%) konnte nicht geklärt werden (Tabelle 7 und Abb. 20).

<b>Outcome</b>	<b>Anzahl</b>
Vollremission	21
Teilremission	9
stable disease	24
Progress der Erkrankung	18
Tod durch Lymphom	3
Tod durch andere Ursache	4
unklar	5

Tabelle 7 - Outcome Mycosis fungoides und Lymphomatoider Papulose

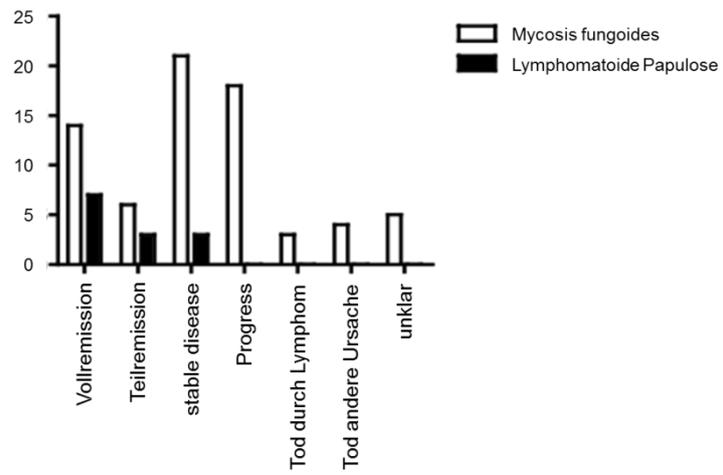


Abbildung 20 - Outcome Mycosis fungoides und Lymphomatoider Papulose

## 5 Diskussion

### 5.1 Schwierigkeit der Diagnosestellung

Verteilung unserer Diagnosen:

Eine Auswertung von 1905 Patienten der niederländischen und österreichischen Lymphomregister zeigte als häufigste Entität die Mycosis fungoides mit einer relativen Häufigkeit von 44% aller primär kutanen Lymphome [13]. Die vorliegende Arbeit konnte diese Zahlen in unserem Kollektiv bestätigen: 40,8% aller Patienten waren von einer Mycosis fungoides betroffen. Auch die prozentualen Verteilungen der weiteren Erkrankungsentitäten konnten großteils bestätigt werden. So nahmen das Sézary-Syndrom mit 2,3% im vorliegenden Kollektiv, bei von Willemze, Jaffe et al. 2005 beschriebenen 3%, und das aggressiv epidermotrope CD8-positive Lymphom mit hier 1,7%, bei einem mit unter einem Prozent nach Willemze, Jaffe et al. 2005 beschriebenem Wert, nahezu identische Werte an. Untenstehende Tabelle zeigt einen Vergleich der prozentualen Häufigkeiten in der vorliegenden Arbeit mit entsprechenden publizierten Kollektiven, so dass die von uns ausgewerteten Patienten im Vergleich mit den größeren österreichischen und niederländischen Kohorten repräsentativ sind.

<u>Diagnose</u>	<u>vorliegendes Kollektiv</u>	<u>Willemze, Jaffe et al. 2005</u>
<u>Kutane T-Zell-Lymphome</u>		
Mycosis fungoides	40,8%	44,0%
Sézary-Syndrom	2,3%	3,0%
anaplastisches großzelliges Lymphom CD30-positiv	4,6%	8,0%
Lymphomatoide Papulose CD30-positiv	7,5%	12,0%
aggressives epidermotropes CD8-positives Lymphom	1,7%	> 1,0%
<u>Kutane B-Zell-Lymphome</u>		
Marginalzonen B-Zell-Lymphom	8,0%	7,0%
Keimzentrumslymphom	12,6%	11,0%
diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom	6,9%	> 5,0%

**Tabelle 8 - Verteilung Diagnosen**

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist die exakte Diagnosestellung der primär kutanen Lymphome eine große Herausforderung für den Kliniker und Dermatohistopathologen. So konnte in unserem Patientenkollektiv bei 5 von 174 Patienten trotz ausführlichen Untersuchungen keine genaue Diagnose gestellt werden. Der prozentuale Anteil liegt damit bei 2,9%. Darüber hinaus stellten sich 15 Patienten in der dermatologischen Lymphomsprechstunde vor, welche nicht von einem primär kutanen Lymphom betroffen waren, sondern an einem Pseudolymphom litten.

### Schwierigkeit der Diagnosestellung: Erstmanifestation bis Erstdiagnose:

Auch die zum Teil lange Latenz von Auftreten der ersten Hautveränderungen bis zur gesicherten Diagnose dokumentiert die erschwerte Diagnosestellung. Die maximale Dauer betrug im Einzelfall sogar bis maximal 45,7 Jahre. Interessanterweise wurde diese Zeitspanne bei der Erkrankungsentität der Mycosis fungoides beobachtet, also der an häufigsten beobachtete Entität aller primär kutanen Lymphome. Auch die mit 6,2 Jahren im Durchschnitt längste Dauer bis zur Erstdiagnose wurde in dieser Entität ermittelt. Es scheint also auch in der am häufigsten gesehenen Gruppe keineswegs einfach zu sein, ein primär kutanes Lymphom anhand der Hauterscheinungen zu diagnostizieren, da zum Beispiel chronische Ekzeme oft eine Mycosis fungoides imitieren können. Vielmehr lenkt oftmals erst das schlechte therapeutische Ansprechen und ein chronisch rezidivierender Verlauf die Verdachtsdiagnose auf ein kutanes Lymphom und gibt Anlass zu weiterführenden Untersuchungen.

### Histologien und Klonalitätsanalysen notwendig:

Auch die histologischen Untersuchungstechniken sind oftmals nicht eindeutig, da die morphologischen Veränderungen zum Beispiel durch topische Glukokortikoidtherapien maskiert sein können, so dass immunhistologische Färbemethoden und molekularbiologische Klonalitätsanalysen herangezogen werden müssen. So konnte in unserem Kollektiv die Frage einer Lymphominfiltration der entnommenen Lymphknoten bei acht Patienten lediglich durch eine Klonalitätsanalyse positiv beantwortet werden.

## 5.2 Alter der Patienten

### Durchschnittliches Alter bei Erstdiagnose

Primär kutane Lymphome sind eine Erkrankung höherer Altersgruppen [16]. Auch in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv lag das durchschnittliche Erkrankungsalter aller Patienten bei 57,1 Jahren. Besonders die Mycosis fungoides ist gekennzeichnet durch ein Erkrankungsalter zwischen 55 bis 60 Jahren, kann allerdings auch selten im Kindes- und Jugendalter vorkommen [51] [52]. Diese Verteilung konnte in unserem Kollektiv bestätigt werden: das Erkrankungsalter entsprach nahezu genau den 56,8 Jahren im Kollektiv von Assaf et al. Analog zu van Doorn et al. stellten sich auch an der Universitäts-Hautklinik Tübingen junge Patienten bis zu einem minimalen Erkrankungsalter von sechs Jahren mit Mycosis fungoides vor, so dass auch bei Kindern an ein kutanes T-Zell-Lymphom differentialdiagnostisch gedacht werden muß. Ähnlich stellte sich die Altersverteilung der Patienten mit Lymphomatoider Papulose dar. Das etwas jüngere Erkrankungsalter von durchschnittlich 42,5 Jahren mit Vorkommen im Kindesalter wurde von Bekkenk et al. [53] verifiziert. Ausschließlich im Erwachsenenalter beobachtet wurde das Sézary-Syndrom als leukämische Varianten der Mycosis fungoides.

In der Gruppe der primär kutanen B-Zell-Lymphome wurden lediglich unter den Marginalzonenlymphomen junge Erkrankungsalter von im Minimum 13 Jahren beobachtet. Alle weiteren B-Zell-Lymphome zeigten eine deutliche Dominanz höherer Lebensdekaden.

## 5.3 Maligne Nebendiagnosen

### Anzahl maligner Nebendiagnosen

Ein besonderes Augenmerk wurde auf maligne Nebendiagnosen unter den 174 Patienten gelegt. So fanden sich 13 Patienten mit der Diagnose Basalzellkarzinom, was einer errechneten Prävalenz von 7.500/100.000 entsprechen würde. Verglichen mit der Prävalenz der Normalbevölkerung in Nord- und Mitteleuropa von 50/100.000 [54] bedeutet dies eine Steigerung um den Faktor 150. Als Ursachen für das Basalzellkarzinom werden, neben

genetischen Faktoren, vor allem exogene Noxen wie UV-Belastung und ionisierende Strahlung angegeben. Da eine UV-Therapie auch bei kutanen T-Zell-Lymphomen zum Einsatz kommt, wurde die Latenz zwischen Tumorentstehung und Phototherapie ermittelt. Lediglich 5 der 13 Patienten mit Basalzellkarzinom (38%) wurden mehr als zwei Monate mittels PUVA-Therapie behandelt und nur vier Patienten (31%) wurden mindestens einmal lokal bestrahlt. Somit kann das vermehrte Auftreten von Basalzellkarzinomen nicht ausschließlich iatrogen bzw. therapeutisch bedingt sein.

Das Plattenepithelkarzinom der Haut kommt circa 10-mal seltener vor als das Basalzellkarzinom wurde aber im vorliegenden Patientenkollektiv bei vier Patienten dokumentiert. Dies würde einer errechneten Prävalenz von 2.300/100.000 entsprechen. Pathogenetisch liegt dieser Erkrankung neben einer HPV-Infektion vor allem eine erhöhte kumulative UV-Belastung zugrunde. Bei unseren betroffenen Patienten zeigt sich, dass alle Patienten mittels PUVA-Therapie behandelt wurden und 3/4 Patienten mindestens einmal lokal bestrahlt wurden. Eine Assoziation zwischen Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms der Haut und durchgeführter UV- oder Radiotherapie scheint somit wahrscheinlich.

Weiterhin wurden drei Maligne Melanome unter den 174 analysierten Patienten beobachtet, was einer Prävalenz von 1.700/100.000 entspricht. Die in Deutschland untersuchte Prävalenz lag im Jahr 2004 allerdings lediglich bei 20/100.000 (Robert Koch Institut, 2010, Beitrag zur Gesundheitsberichterstattung), so dass auch hier ein erhöhter Wert um den Faktor 85 zu verzeichnen war.

Als häufigste nicht-dermatologische maligne Diagnose wurde das Prostatakarzinom mit fünf Fällen gefunden. Bei einer Gesamtzahl von 102 männlichen Patienten entspricht dies einer Prävalenz von 4.900/100.000 Männern. Im Jahr 2008 konnte anhand einer Studie von Yin et al. gezeigt werden, dass die Prävalenz des Prostatakarzinoms in Sektionspräparaten zufällig ausgewählter kürzlich verstorbener Patienten bei 12.000/100.000 liegt [55]. Somit zeigt sich im vorliegenden Patientenkollektiv kein erhöhter Wert, sondern eine erhöhte Detektionsrate, welche vermutlich auf die durchgeführten Staginguntersuchungen zurückzuführen ist, da dadurch klinisch inapparente Tumoren evident wurden.

Insgesamt wurden unter den 174 analysierten 37 Patienten gefunden, welche an mindestens einem weiteren Malignom erkrankt waren, was einer Häufigkeit von 21,3% entspricht. Ein

kausaler Zusammenhang zwischen der Erkrankung primär kutaner Lymphome und dem Auftreten von Zweitmalignomen ist bisher nicht beschrieben worden.

Bei genauer Betrachtung der einzelnen Erkrankungsentitäten der primär kutanen Lymphome ist die Rate an Zweitmalignomen der Patienten mit anaplastisch großzelligem CD30-positivem Lymphom besonders auffällig: hier wurde bei 3/8 Patienten ein Zweitmalignom beobachtet, entsprechend 37,5%. Bei einem Patient (Nr. 94) wurden zudem neben einem primär kutanen Lymphom ein Basalzellkarzinom und zusätzlich ein Adenokarzinom der Siebbeinhöhle beobachtet. Auch Patient Nr. 103 litt neben einem primär kutanen Lymphom an einem Rhabdomyosarkom und weiterhin an einem Prostatakarzinom. Einen direkten Zusammenhang zwischen erhöhter Tumorinzidenz bei Patienten mit CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen sehen wir jedoch nicht, da diese in unserem Kollektiv rein kutan auftretenden Entitäten keinen Einfluss auf eine extrakutane Tumorbildung haben sollten. Die hohe Prävalenz kann aber auch durch die recht kleine Fallzahl bedingt sein.

## 5.4 Staging

Im Rahmen der diagnostischen Empfehlungen sollen zum Ausschluss einer extrakutanen Beteiligung der primär kutanen Lymphome auch apparative Untersuchungsmethoden zum Einsatz kommen. So wird in der 2005 veröffentlichten Leitlinie explizit eine Abdomen- und Lymphknotenonographie, ein Röntgen-Thorax in zwei Ebenen sowie gegebenenfalls eine Thorax-Abdomen-Becken-Computertomographie als Staginguntersuchungen bei Erstdiagnose empfohlen. Unter den 174 in diesem Kollektiv untersuchten Patienten befanden sich 141 Patienten, welche mittels Abdomensonographie untersucht wurden. Hier konnten lediglich zwei pathologische Befunde (1,4%) gefunden werden. Nach weiteren computertomographischen Kontrollen stellte sich jedoch heraus, dass es sich hierbei um einen Normalbefund und eine Manifestation eines T-Zellreichen-B-Zell-Lymphoms handelte. Hinsichtlich einer systemischen Beteiligung der primär kutanen Lymphome blieben somit alle Untersuchungen ohne richtungsweisenden pathologischen Befund.

Die Zusammenschau der durchgeführten Röntgen-Thorax Untersuchungen lieferte ähnliche Resultate: insgesamt 136 Untersuchungen lieferten lediglich fünf pathologische Befunde

(3,7%), nur in einem Fall konnte eine systemische Beteiligung eines Lymphoms computertomografisch bestätigt werden.

Es muss somit in Frage gestellt werden, ob eine generelle Diagnostik aller Patienten mit primär kutanem Lymphom sinnvoll erscheint. Vielmehr scheint eine gezielte apparative Diagnostik nach eventuellen Auffälligkeiten in Anamnese und körperlicher Untersuchung richtig zu sein.

Deutlich zielgerichteter sind die computertomographischen Untersuchungen zum Einsatz gekommen. 89 durchgeführte Computertomographien lieferten 18 pathologische Befunde, in sechs Fällen wurde eine systemische Manifestation mittels Lymphknotenhistologie nachgewiesen. 5 der 18 Patienten mit pathologischem Befund befanden sich mindestens in einem Erkrankungsstadium III oder einem Sézary-Syndrom. Aufgrund der hohen Rate an Pathologika bei den in höheren Erkrankungsstadien bzw. bei hochmalignen Lymphomen durchgeführten Computertomographien, scheint hier eine dem Patientenzustand angepasste Diagnostik erfolgt zu sein.

Es wurden insgesamt 67 Knochenmarkbiopsien vorgenommen, lediglich zwei pathologische Befunde waren hierunter (3,0%). Beide Patienten befanden sich allerdings in einem Erkrankungsstadium IV. Diese invasive Untersuchungsmethode scheint somit nicht zur Routinediagnostik geeignet und sollte der Kontrolle höherer Erkrankungsstadien vorbehalten bleiben. Insbesondere bei den B-Zell-Lymphomen, bei denen eine Knochenmarkbiopsie bei Erstdiagnose leitlinienkonform ist, zeigten sich keine Pathologika.

Die Lymphknotenbiopsien lieferten 15 pathologische Ergebnisse bei 31 untersuchten Patienten und waren somit zufriedenstellend an den Patientenzustand angepasst. Es ist zu vermuten, dass sich dies durch die zumeist vorangehenden Untersuchungen wie Sonographien, Röntgen-Thorax und Computertomographien begründen lässt. Auch diese Methode scheint speziell in höheren Erkrankungsstadien sinnvoll zu sein, so befanden sich 6 der 15 pathologisch befundeten Patienten mindestens in einem Erkrankungsstadium III oder Sézary-Syndrom.

Zusammengefasst liefert keine apparative diagnostische Methode durchgehend pathologische Untersuchungsergebnisse. Es kann somit keine generelle Systematik zur Staginguntersuchung primär kutaner Lymphome ausgemacht werden, insbesondere scheint eine orientierende Stuserhebung bei Diagnosestellung Mycosis fungoides wenig sinnvoll. Vielmehr sollte die weiterführende bildgebende und invasive Diagnostik den Ergebnissen der Anamnese und der

körperlichen Untersuchung angepasst werden. Eine stadienadaptierte Staginguntersuchung ist wohl der beste Weg, dem betroffenen Patienten eine Reihe belastender Untersuchungen zu ersparen.

Die Borrelien-Serologie wird zur Routine-Diagnostik der primär kutanen B-Zell-Lymphome empfohlen, da eine Assoziation zwischen einer Borrelien-Infektion und dem Auftreten von kutanen B-Zell-Lymphomen vermutet wird. Insgesamt wurden im vorliegenden Patientenkollektiv 35 der 48 Patienten mit primär kutanem B-Zell-Lymphom dieser Untersuchung unterzogen. Hierunter konnten lediglich sieben pathologische Befunde detektiert werden: in zwei Fällen mit pathologisch erhöhtem IgM-Titer, in drei Fällen mit erhöhtem IgG-Titer und in zwei Fällen mit erhöhten IgM- und IgG-Titern. Somit kann in vier Fällen von einer akuten Infektion ausgegangen werden. Unabhängig davon, wurde allerdings in nahezu allen Fällen ein initialer Therapieversuch mittels Doxycyclin durchgeführt, welcher meist frustan blieb.

Die im Falle eines primär kutanen T-Zell-Lymphoms empfohlenen Blutausstriche auf Sézary-Zellen wurden bei 74 Patienten vorgenommen, lieferten allerdings nur in zehn Fällen ein pathologisches Ergebnis. Eine erhöht CD4/CD8-Ratio wurde in 14 von 61 Fällen festgestellt, so dass die Immunphänotypisierung weder spezifisch noch sensitiv zur Diagnosestellung Sezary Syndrom verblieb. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die positiven Blutbefunde zwar richtungsweisend, jedoch keinesfalls hinreichend für eine Diagnosestellung oder -änderung sind.

## 5.5 Therapie

### Mycosis fungoides

Zur Behandlung der Mycosis fungoides werden in frühen Erkrankungsstadien PUVA und UVB 311 nm -Lichttherapien oder deren Kombination mit Bexaroten empfohlen [56]. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde diese Empfehlung nahezu durchgehend umgesetzt: 37 Patienten wurden primär mittels Lichttherapie und 18 Patienten mittels Retinoiden bzw. Re-PUVA behandelt. Die entsprechende Verteilung der Erkrankungsstadien zeigte allerdings, dass Patienten im Stadium I primär eher Lichttherapie erhielten und die initiale Therapie

höherer Erkrankungsstadien stadienadaptiert meist aus einer Kombinationstherapie aus Lichttherapie und Retinoiden bestand.

Eine Eskalation der durchgeführten Therapie bestand am häufigsten aus einer systemischen Applikation von Interferon. Diese wird leitliniengerecht ab Stadium IIb bereits primär empfohlen, und kann bei frühen Erkrankungsstadien als Second-line-Therapie Anwendung finden. Die durchgeführten Therapien der Mycosis fungoides entsprachen somit der Deutschen Leitlinie Kutane Lymphome.

### B-Zell-Lymphome

Bezüglich der primär kutanen B-Zell-Lymphome empfiehlt die Deutsche Leitlinie Kutane Lymphome im Falle solitärer Läsionen eine Totalexzision oder Radiotherapie. Die in dieser Untersuchung durchgeführten 38 Exzisionen konnten gute Ansprechraten erzeugen: 63% der Patienten wurden in eine Voll- oder Teilremission überführt. Auch in diesem Patientenkollektiv scheint die Exzision also eine adäquate Therapieoption gewesen zu sein.

Gegenüber der Operation bevorzugt wurde bei 17 Patienten primär eine lokale Radiatio. Die dokumentierten Ergebnisse waren hierbei nicht so zufriedenstellend wie bei einer Therapie mittels Exzision: es konnten nur sieben Patienten eine Voll- oder Teilremission erreichen, also 41% der so therapierten Patienten. Hier ist zu bemerken, dass es sich bei der Radiatio oftmals um primär nicht R0-resezierbare Lymphomknoten mit multilokulärem Befall handelte, so dass die Ansprechraten der Exzision nicht mit der der Radiatio verglichen werden kann.

Die Ergebnisse der durchgeführten Rituximab-Therapien sind ähnlich denen der Therapie mittels lokaler Radiatio. Wie bereits beschrieben, konnten 40% der mittels Rituximab behandelten Patienten eine Voll- oder Teilremission erreichen. Die laut Leitlinien als Therapie zweiter Wahl genannte Rituximab-Applikation scheint somit eine gute Alternative darzustellen.

## 5.6 Prognose

Der überwiegende Teil des in dieser Untersuchung beobachteten Patientenkollektivs wurde als lost in follow-up deklariert. Auch Jenni, Karpova et al. konnten 2011 in einer Schweizer Untersuchung von 263 Patienten keinen lymphombedingten Todesfall unter Patienten mit Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom ausmachen [17]. Aus diesem Grunde richtet sich die Aufmerksamkeit auf die im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patienten:

Insgesamt verstarben in unserem Kollektiv drei Patienten an den Folgen ihres primär kutanen Lymphoms. Patient Nr. 19 litt initial an einer Mycosis fungoides und verstarb im Verlauf mit malignen Pleuraergüssen. Zwischenzeitlich war die Erkrankung als Stadium IVb eines Sézary-Syndroms neu eingestuft worden.

Patient Nr. 101 verstarb sechs Jahre nach Erstdiagnose seiner Mycosis fungoides an den Folgen einer hepatischen, mediastinalen, pulmonalen und perikardialen Infiltration des primär kutanen Lymphoms.

Ebenso verstarb Patient Nr. 118 an einer pulmonalen Infiltration, allerdings bereits zwei Jahre nach Erstdiagnose seiner Mycosis fungoides. Diese wurde bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in ein Stadium IV eingestuft.

Die Patienten Nr. 125 und Nr. 144 verstarben beide an den Folgen eines septischen Krankheitsbildes. Patient Nr. 125 verstarb bereits zwei Jahre nach Erstdiagnose, wobei auch dieser Patient initial mit einem Erkrankungsstadium IV beschrieben wurde. Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der bei beiden Patienten durchgeführten immunsuppressiven Therapie und dem beschriebenen septischen Krankheitsbild bestand, konnte nicht mit Sicherheit geklärt werden, ist aber zu vermuten.

Ebenso wurde ein septisches Krankheitsbild bei den Patienten Nr. 76 und Nr. 77 beschrieben. Die genaue Todesursache konnte jedoch in diesen Fällen nicht eruiert werden, da die Patienten in externen Krankenhäusern verstarben.

Patient Nr. 81 war an einem Sézary-Syndrom erkrankt und verstarb an einer Sepsis, welche nicht mit dem Krankheitsbild seines primär kutanen Lymphoms assoziiert war.

## 6 Zusammenfassung

Primär kutane Lymphome sind eine seltene Gruppe extranodaler Non-Hodgkin-Lymphome, deren Ätiologie noch nicht endgültig geklärt ist. Nach der aktuellen WHO-EORTC-Klassifikation werden sie in T-Zell-Lymphome und B-Zell-Lymphome mit verschiedenen Erkrankungsentitäten unterteilt. Die Diagnosestellung erfolgt üblicherweise durch histologische Routine-Färbungen, immunhistologische und molekularbiologische Methoden nehmen jedoch einen immer größer werdenden Stellenwert ein.

Die therapeutischen Strategien umfassen sowohl lokale Therapieformen in Form von topischen Externa als auch verschiedenen Schemata von Phototherapien. Immunmodulierende Substanzen, lokale Radiotherapien und chirurgische Exzisionen kommen bei ausgewählten Erkrankungsentitäten ebenfalls in Frage.

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden 174 Patienten mit primär kutanen Lymphomen hinsichtlich Diagnosestellung, Staginguntersuchungen, Therapie und Verlauf ausgewertet. Es fanden sich 63,8% der Patienten mit T-Zell-Lymphomen, 27,6% mit B-Zell-Lymphomen, 5,2% mit einem Pseudolymphom und 0,6% mit einer Leukämia cutis.

In der Diagnostik wurde die besondere Herausforderung der korrekten Diagnosestellung deutlich: trotz Zuhilfenahme aller diagnostischen Möglichkeiten konnte im vorliegenden Kollektiv bei fünf Patienten keine eindeutige Diagnose gestellt werden. Zudem konnte eine maximale Latenz zwischen Auftreten der ersten Symptome und Diagnosestellung von 45,7 Jahren festgestellt werden.

Ein besonderes Augenmerk wurde auf das Auftreten maligner Nebendiagnosen gelegt: Die Prävalenzen des Basalzellkarzinoms und des Plattenepithelkarzinoms waren deutlich erhöht, was unter Umständen mit einer durchgeführten UV- oder Radiotherapie in Verbindung zu bringen ist.

Hinsichtlich der Staginguntersuchungen konnte festgestellt werden, dass keine der leitlinienkonform durchgeführten diagnostischen Methoden durchgehend pathologische Untersuchungsergebnisse lieferte. Momentan kann somit keine generelle Systematik ausgemacht werden, eine stadienadaptierte Vorgehensweise scheint die beste Strategie darzustellen, um Patienten eine Reihe belastender und auch kostenintensiver Untersuchungen zu ersparen.

Die therapeutischen Vorgehensweisen im untersuchten Patientenkollektiv bestanden bei Mycosis fungoides vor allem in primärer Lichttherapie, welche bei höheren Erkrankungsstadien durch Retinoide und Interferon ergänzt wurde. Im Falle der B-Zell-Lymphome zeigte sich die chirurgische Exzision als effektivere Therapieoption gegenüber der lokalen Radiatio, wobei die Vergleichbarkeit bei oftmals nicht R0-operablen Lymphomknoten unter den primär bestrahlten Patienten als kritisch bewertet werden muss. Eine gute Therapiealternative stellt offenbar die Rituximab-Applikation dar.

## 7 Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt zu haben. Außer den angegebenen Quellen habe ich keine weiteren Hilfsmittel verwendet.

Die Konzeption der retrospektiven Auswertung von Diagnostik und Therapie kutaner Lymphome, sowie das zur Verfügung stellen der benötigten Daten geschah durch den Betreuer der Dissertationsarbeit Priv.-Doz. Dr. med. A. Yazdi. Die Daten-Recherche wurde durch mich allein durchgeführt. Die Erstellung der Tabellen und Abbildungen fand in Zusammenarbeit mit dem Betreuer statt.

Aidlingen, den 08.03.2015

Daniel Steiner

## 8 Literatur

1. Cerroni, L., et al., *Infection by Borrelia burgdorferi and cutaneous B-cell lymphoma*. J Cutan Pathol, 1997. **24**(8): p. 457-61.
2. Burg, G., et al., *From inflammation to neoplasia: mycosis fungoides evolves from reactive inflammatory conditions (lymphoid infiltrates) transforming into neoplastic plaques and tumors*. Arch Dermatol, 2001. **137**(7): p. 949-52.
3. Gerard-Marchant, R., *[Current nosologic concepts in malignant non-Hodgkin lymphomas]*. Ann Anat Pathol (Paris), 1974. **19**(2): p. 149-62.
4. Sander, C.A., et al., *The Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL): a new perspective for the classification of cutaneous lymphomas*. J Cutan Pathol, 1997. **24**(6): p. 329-41.
5. Isaacson, P.G., *The current status of lymphoma classification*. Br J Haematol, 2000. **109**(2): p. 258-66.
6. 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.
7. Santucci, M., N. Pimpinelli, and L. Arganini, *Primary cutaneous B-cell lymphoma: a unique type of low-grade lymphoma. Clinicopathologic and immunologic study of 83 cases*. Cancer, 1991. **67**(9): p. 2311-26.
8. Willemze, R. and C.J. Meijer, *EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: the best guide to good clinical management. European Organization for Research and Treatment of Cancer*. Am J Dermatopathol, 1999. **21**(3): p. 265-73.
9. Kaudewitz, P., et al., *Primary and secondary cutaneous Ki-1+ (CD30+) anaplastic large cell lymphomas. Morphologic, immunohistologic, and clinical-characteristics*. Am J Pathol, 1989. **135**(2): p. 359-67.
10. Willemze, R., et al., *EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer*. Blood, 1997. **90**(1): p. 354-71.
11. Grange, F., et al., *Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sezary syndrome. The French Study Group on Cutaneous Lymphomas*. Blood, 1999. **93**(11): p. 3637-42.
12. Fink-Puches, R., et al., *Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients*. Blood, 2002. **99**(3): p. 800-5.
13. Willemze, R., et al., *WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas*. Blood, 2005. **105**(10): p. 3768-85.
14. Groves, F.D., et al., *Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(15): p. 1240-51.
15. Dummer, R., et al., *[Cutaneous neoplasms]*. Praxis (Bern 1994), 2003. **92**(36): p. 1470-8.
16. Assaf, C., et al., *Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG)*. J Dtsch Dermatol Ges, 2007. **5**(8): p. 662-8.

17. Jenni, D., et al., *Primary cutaneous lymphoma: two-decade comparison in a population of 263 cases from a Swiss tertiary referral centre*. Br J Dermatol, 2011. **164**(5): p. 1071-7.
18. Dummer, R., M. Hess-Schmid, and G. Burg, *Cutaneous T-cell lymphomas: prognosis and quality-of-life issues*. Clin Lymphoma, 2000. **1 Suppl 1**: p. S21-5.
19. Stadler, R., *Treatment of cutaneous T cell lymphoma*. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol, 2002. **15**(3): p. 139-46.
20. Schmid, M.H., et al., *Tumor burden index as a prognostic tool for cutaneous T-cell lymphoma: a new concept*. Arch Dermatol, 1999. **135**(10): p. 1204-8.
21. Yazdi, A.S., et al., *Improved detection of clonality in cutaneous T-cell lymphomas using laser capture microdissection*. J Cutan Pathol, 2003. **30**(8): p. 486-91.
22. Criscione, V.D. and M.A. Weinstock, *Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002*. Arch Dermatol, 2007. **143**(7): p. 854-9.
23. Weinstock, M.A. and B. Gardstein, *Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality*. Am J Public Health, 1999. **89**(8): p. 1240-4.
24. Willemze, R. and R.C. Beljaards, *Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment*. J Am Acad Dermatol, 1993. **28**(6): p. 973-80.
25. Wieselthier, J.S. and H.K. Koh, *Sezary syndrome: diagnosis, prognosis, and critical review of treatment options*. J Am Acad Dermatol, 1990. **22**(3): p. 381-401.
26. Vonderheid, E.C., et al., *Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas*. J Am Acad Dermatol, 2002. **46**(1): p. 95-106.
27. Grange, F., et al., *Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study*. J Clin Oncol, 2001. **19**(16): p. 3602-10.
28. Vermeer, M.H., et al., *Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group*. Arch Dermatol, 1996. **132**(11): p. 1304-8.
29. Dummer, R., et al., *[Perspective of cutaneous lymphoma reserach]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2006. **4**(6): p. 492-5.
30. Gilchrist, B.A., *Methoxsalen photochemotherapy for mycosis fungoides*. Cancer Treat Rep, 1979. **63**(4): p. 663-7.
31. Johnson, R., et al., *PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes*. Photochem Photobiol, 1996. **63**(5): p. 566-71.
32. Zane, C., et al., *"High-dose" UVA1 therapy of widespread plaque-type, nodular, and erythrodermic mycosis fungoides*. J Am Acad Dermatol, 2001. **44**(4): p. 629-33.
33. Stadler, R., et al., *Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon -2a plus acitretin versus interferon -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II*. Blood, 1998. **92**(10): p. 3578-81.
34. Kutting, B., et al., *Borrelia burgdorferi-associated primary cutaneous B cell lymphoma: complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or intralesional injection of interferon alfa-2a*. J Am Acad Dermatol, 1997. **36**(2 Pt 2): p. 311-4.
35. Wolff, J.M., et al., *Intralesional interferon in the treatment of early mycosis fungoides*. J Am Acad Dermatol, 1985. **13**(4): p. 604-12.
36. Kessler, J.F., et al., *Isotretinoin and cutaneous helper T-cell lymphoma (mycosis fungoides)*. Arch Dermatol, 1987. **123**(2): p. 201-4.

37. Molin, L., et al., *Retinoids and systemic chemotherapy in cases of advanced mycosis fungoides. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group.* Acta Derm Venereol, 1987. **67**(2): p. 179-82.
38. Zhang, C., et al., *Induction of apoptosis by bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action.* Clin Cancer Res, 2002. **8**(5): p. 1234-40.
39. Gottlieb, S.L., et al., *Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alfa: a 10-year experience at a single institution.* J Am Acad Dermatol, 1996. **35**(6): p. 946-57.
40. Heald, P., et al., *Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photochemotherapy.* J Am Acad Dermatol, 1992. **27**(3): p. 427-33.
41. Jazirehi, A.R., et al., *Rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) inhibits the constitutive nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway in non-Hodgkin's lymphoma B-cell lines: role in sensitization to chemotherapeutic drug-induced apoptosis.* Cancer Res, 2005. **65**(1): p. 264-76.
42. Penate, Y., et al., *Intralesional rituximab in the treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: an epidemiological observational multicentre study. The Spanish Working Group on Cutaneous Lymphoma.* Br J Dermatol, 2012. **167**(1): p. 174-9.
43. Akpek, G., et al., *Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma.* Cancer, 1999. **86**(7): p. 1368-76.
44. Dearden, C., E. Matutes, and D. Catovsky, *Pentostatin treatment of cutaneous T-cell lymphoma.* Oncology (Williston Park), 2000. **14**(6 Suppl 2): p. 37-40.
45. Quaglino, P., et al., *Treatment of advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome with fludarabine and potential adjunctive benefit to subsequent extracorporeal photochemotherapy.* Br J Dermatol, 2004. **150**(2): p. 327-36.
46. Kong, L.R., et al., *2-Chlorodeoxyadenosine in cutaneous T-cell lymphoproliferative disorders.* Leuk Lymphoma, 1997. **26**(1-2): p. 89-97.
47. Zackheim, H.S., M. Kashani-Sabet, and S.T. Hwang, *Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients.* J Am Acad Dermatol, 1996. **34**(4): p. 626-31.
48. Cotter, G.W., et al., *Palliative radiation treatment of cutaneous mycosis fungoides--a dose response.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1983. **9**(10): p. 1477-80.
49. Siegel, R.S., et al., *Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concepts.* J Clin Oncol, 2000. **18**(15): p. 2908-25.
50. Jones, G.W., et al., *Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group.* J Am Acad Dermatol, 2002. **47**(3): p. 364-70.
51. van Doorn, R., et al., *Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients.* Arch Dermatol, 2000. **136**(4): p. 504-10.
52. Kim, Y.H., et al., *Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression.* Arch Dermatol, 2003. **139**(7): p. 857-66.
53. Bekkenk, M.W., et al., *Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment.* Blood, 2000. **95**(12): p. 3653-61.

54. Stern, R.S., *The mysteries of geographic variability in nonmelanoma skin cancer incidence*. Arch Dermatol, 1999. **135**(7): p. 843-4.
55. Yin, M., et al., *Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors*. J Urol, 2008. **179**(3): p. 892-5; discussion 895.
56. Rogalski, C., R. Dummer, and G. Burg, *Immunomodulators in the treatment of cutaneous lymphoma*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 1999. **13**(2): p. 83-90.