

Kutane Lymphome

3.1 Primär kutane T-Zell-Lymphome (CTCL) – 102

- 3.1.1 Mycosis fungoides (MF) – 102
- 3.1.2 Follikulotrope MF – 107
- 3.1.3 Pagetoide Retikulose – 107
- 3.1.4 Granulomatous slack skin (elastolytisches T-Zell-Lymphom) – 108
- 3.1.5 Sézary-Syndrom – 109
- 3.1.6 Primär kutane CD30⁺ lymphoproliferative Erkrankungen – 111
- 3.1.7 Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom (ATLL, HTLV-1⁺) – 112
- 3.1.8 Seltene Entitäten – 113
- 3.1.9 Diagnostik kutaner T-Zell-Lymphome – 115
- 3.1.10 Therapeutika bei CTCL – 117
- 3.1.11 Polychemotherapie-Schemata – 127

3.2 Primär kutane B-Zell-Lymphome (CBCL) – 128

- 3.2.1 Niedrig-maligne primär kutane B-Zell-Lymphome – 129
- 3.2.2 Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome – 131
- 3.2.3 Diagnostik kutaner B-Zell-Lymphome – 133
- 3.2.4 Therapeutika bei CBCL – 133

3.3 CD4⁺ /CD56⁺ hämatodermische Neoplasien (HN) – 137

- 3.3.1 Plasmozytoides dendritisches Lymphom/dendritische Zell-Leukämie – 137

Literatur – 138

■ ■ Definition und Einteilung

Kutane Lymphome (cutaneous lymphomas: CL) umfassen die Gruppe der kutanen T-Zell-Lymphome (cutaneous T-cell lymphomas: CTCL), kutanen B-Zell-Lymphome (cutaneous B-cell lymphomas: CBCL) und die sog. hämatodermischen Neoplasien (HN). CL gehören zur Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und stellen in der Subgruppe der extranodalen NHL die zweithäufigste Gruppe hinter den gastrointestinalen Lymphomen dar (Jaffe et al. 2009). Man unterscheidet zwischen primären und sekundären CL. **Primäre CL** haben ihren Ursprung in der Haut und bleiben in der Regel darauf auch längere Zeit beschränkt, während **sekundäre CL** kutane Manifestationen von primär nodalen oder extranodalen Lymphomen darstellen (Willemze 2005). Die primären CL unterscheiden sich hinsichtlich klinischem Verlauf, Therapieoptionen und Prognose erheblich von nodalen und extrakutanen Lymphomen. So zeigen z. B. die primär kutanen CD30⁺-Lymphome einen gutartigen Verlauf, wogegen die nodalen Varianten als aggressiv eingestuft werden. Da die CL zumeist weniger aggressiv sind, werden sie weniger aggressiv behandelt.

Primäre CL stellen eine morphologisch und histologisch heterogene Gruppe lymphoproliferativer Neoplasien dar, die sich durch das klinische Verhalten und die Prognose teils erheblich voneinander unterscheidet. Unterschiedliche Nomenklaturen und Klassifikationen wurden 2005 in einer gemeinsamen **WHO-EORTC-Klassifikation** vereinheitlicht, die gutartige sowie aggressive Lymphome nicht nur anhand der Zytomorphologie, sondern auch anhand des klinischen Verlaufs differenziert (Willemze et al. 2005; Slater et al. 2005). Etwa 95% der CL lassen sich damit erfassen. Die größte Gruppe stellen dabei die **spezifizierten CTCL** mit 65% der Fälle dar, 25% machen die **CBCL** aus und 10% die Gruppe der **nicht-spezifizierten CTCL** sowie der **hämatodermischen Neoplasien** (HN; Assaf et al. 2007a; Stadler et al. 2008). CTCL entwickeln sich durch Proliferation klonaler T-Lymphozyten – je nach Lymphomtyp T-Helferzellen, Killerzellen oder zytotoxische T-Zellen (■ Tab. 3.1) –, CBCL aus klonalen B-Lymphozyten, die dann in der Haut akkumulieren. Die CD4⁺/CD56⁺-HN gehen von plasmazytoiden dendritischen Zellen aus.

WHO-EORTC-Klassifikation der kutanen Lymphome (Willemze 2005)

- **Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL)**
 - Mycosis fungoides (MF)
 - Mycosis-fungoides-Varianten und Subtypen
 - Follikulotrope MF
 - Pagetoide Retikulose (lokalisierter Typ)
 - Elastolytisches Lymphom (granulomatous slack skin)
 - Sézary-Syndrom (SS)
 - Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom (ATLL)
 - Primär kutane CD30⁺-lymphoproliferative Erkrankungen
 - Primär kutanes anaplastisches CD30⁺-großzelliges Lymphom (PCALCL)
 - Lymphomatoide Papulose (LyP)
 - Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom (α/β, SPTCL-AB)
 - Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ
 - Primär kutane periphere T-Zell-Lymphome, nicht genauer spezifiziert (NOS)
 - Primär kutanes aggressives CD8⁺-epidermotropes T-Zell-Lymphom (provisorisch)
 - Kutane γ/δ-T-Zell-Lymphome (provisorisch)
 - Primär kutanes klein- bis mittelzelliges CD4⁺-pleomorphes T-Zell-Lymphom (provisorisch)
- **Kutane B-Zell-Lymphome (CBCL)**
 - Primär kutanes Keimzentrumslymphom (follikuläres B-Zell-Lymphom)
 - Primär kutanes Marginalzonenlymphom
 - Primär kutane großzellige Lymphome
 - Primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom der unteren Extremität (Beintyp)
 - Primär kutane diffuse großzellige B-Zell-Lymphome, andere Typen
 - Primär kutanes intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom

■ **Tab. 3.1** Kutane T-Zell-Lymphome (WHO 2005) – Prognose und zugrunde liegender Zelltyp

Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL)	T-Zell-Typ	Prognose (5-Jahres-Überlebensrate*)
Mycosis fungoides (MF)	T-Helferzellen (CD3 ⁺ , CD4 ⁺)	Stadienabhängig (88%)
Mycosis-fungoides-Varianten und Subtypen – Follikulotrope MF – Pagetoide Retikulose (lokalisierter Typ) – Elastolytisches Lymphom (granulomatous slack skin)	T-Helferzellen (CD3 ⁺ , CD4 ⁺)	Stadienabhängig (follikulotrope MF 80%; andere 100%)
Sézary-Syndrom (SS)	T-Helferzellen (CD3 ⁺ , CD4 ⁺)	Schlecht (24%)
Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom (ATLL)	T-Helferzellen (CD3 ⁺ , CD4 ⁺)	Schlecht
Primär kutane CD30 ⁺ -lymphoproliferative Erkrankungen – Primär kutanes anaplastisches CD30 ⁺ -großzelliges Lymphom (PCALCL) – Lymphomatoide Papulose (LyP)	T-Helferzellen (CD3 ⁺ , CD4 ⁺)	Gut (PCALCL 95% ; LyP 100%)
Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom (α/β, SPTL-AB)	Zytotoxische T-Zellen (CD3 ⁺ , CD8 ⁺)	Gut (82%)
Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ	Killerzellen (CD56 ⁺)	Schlecht
Primär kutane periphere T-Zell-Lymphome, nicht genauer spezifiziert (NOS) – Primär kutanes aggressives CD8 ⁺ -epidermotropes T-Zell-Lymphom (provisorisch) – Kutane γ/δ-T-Zell-Lymphome (provisorisch) – Primär kutanes klein- bis mittelzelliges CD4 ⁺ -pleomorphes T-Zell-Lymphom (provisorisch)	Meist T-Helferzellen (CD4 ⁺ , CD30 ⁻)	Schlecht (16%)
	Zytotoxische T-Zellen (CD3 ⁺ , CD8 ⁺)	Schlecht (18%)
	Killerzellen (CD56 ⁺)	Schlecht
	T-Helferzellen (CD3 ⁺ , CD4 ⁺)	Gut (75%)

* Daten des holländischen und österreichischen Lymphomregisters 1986–2002 (n = 1905)

■ CD4⁺/CD56⁺-hämatodermische Neoplasien (HN)

- Plasmazytoides dendritisches Zell-Lymphom/dendritische Zell-Leukämie (vormals fälschlich blastäres NK-Zell-Lymphom)

der Inzidenz von malignen NHL, im Gegensatz zu den Hodgkin-Lymphomen, und zwar um jährlich 4,2%. Dabei ist die Zunahme deutlicher bei den extranodalen als bei nodalen Lymphomen. Als ursächlich scheinen im Wesentlichen alterungsbedingte Prozesse, z. B. chromosomale Mutationen, chronische Infektionen oder Kanzerogene eine Rolle zu spielen.

■ Epidemiologie

Die Inzidenz kutaner Lymphome wird mit etwa 1 Neuerkrankung pro 100.000 Einwohner und Jahr angegeben (Weinstock 1994). Bei den CTCL sind es 0,6/100.000 bei den Männern und 0,3/100.000 bei den Frauen; bei CBCL sind es 0,4/100.000 bei den Männern und 0,3/100.000 bei den Frauen. Seit den 1970er Jahren findet sich eine deutliche Zunahme

■ Therapieziel

Da die CTCL in der Regel über lange Zeit wenig aggressiv verlaufen, sehr selten zum Tod führen, die Patienten meist älter sind und kurative Therapien nicht zur Verfügung stehen, ist es das Therapieziel längere Remissionen zu erzielen bei optimaler Erhaltung der Lebensqualität. Eine frühe aggressive Therapie bei einem wenig aggressiven Lymphom

erhöht weder die Ansprechrate noch das Gesamtüberleben. Da aufgrund der Lymphomerkkrankung bei den meisten Patienten eine Immunsuppression vorliegt, sollten zytotoxische Therapien (die sich auch auf gesunde Lymphozyten auswirken) möglichst zurückhaltend eingesetzt werden. Es gilt, das Ungleichgewicht der sich zunehmend entwickelnden Th2-Immunantwort in Richtung einer Th1-dominierten zu überführen.

3.1 Primär kutane T-Zell-Lymphome (CTCL)

Innerhalb der primär kutanen CTCL unterscheidet man zwischen Mycosis fungoides (MF) – mit den Sonderformen folliculotrope MF, pagetoide Retikulose und granulomatous slack skin –, dem Sézary-Syndrom, den CD30⁺-Lymphomen und seltenen Entitäten.

3.1.1 Mycosis fungoides (MF)

■ ■ Epidemiologie

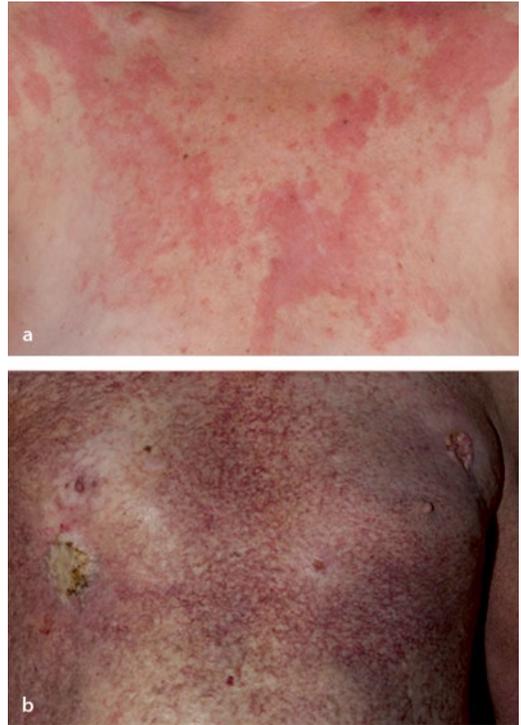
Häufigstes CTCL: macht fast 50% aller CTCL aus; Auftreten ≥ 50 . Lebensjahr (Median 55–60 Jahre, $m > w$ (m:w=1,6–2:1)).

■ ■ Klinik

Die Erkrankung manifestiert sich zumeist an nicht-lichtexponierten Körperstellen (Stamm, insbesondere Flanken), selten uniläsional (Alsaleh et al. 2004). Die klassische MF verläuft in 3 Stadien (Abb. 3.1):

- Ekzem-/Patchstadium: erythematöse, ekzematöse oder poikilodermatische Hautveränderungen, häufig quälender Pruritus
- Plaquestadium: plattenartige Infiltrate
- Tumorstadium: ein bis mehrere Tumorknoten, die sich auf einer Plaque, innerhalb einer Erythrodermie oder – sehr selten – auf gesunder Haut entwickeln und zur Ulzeration neigen, häufig reduzierter Allgemeinzustand, Fieber

Verlauf Langsame Progression über Jahre oder Jahrzehnte; im fortgeschrittenen Stadium buntes Bild aus Patches, Plaques und Tumoren (oft auch



■ ■ Abb. 3.1 a,b Mycosis fungoides. a Ekzem-/Patchstadium. b Tumorstadium mit ulzerierten Tumoren auf poikilodermatischen Hautveränderungen

Ulzerationen, Abb. 3.1b). Beteiligung von Lymphknoten, inneren Organen (insbesondere Milz) oder Knochenmark ist in fortgeschrittenen Stadien möglich. Die Transformation in ein diffuses großzelliges CD30⁺- oder CD30⁻-Lymphom ist meist mit einem aggressiven klinischen Verlauf und einer schlechten Prognose assoziiert.

Besondere Erscheinungsbilder Mucinosis follicularis (durch Infiltration folliculäre Papel- oder Knotenbildung mit muzinöser Degeneration des Haarfollikels mit nachfolgender Alopezie), Hyper-/Hypopigmentierungen.

■ ■ Prognose

Abhängig vom Stadium der Erkrankung, Art und Ausdehnung der Hautläsionen und dem Vorhandensein von extrakutanen Manifestationen. Durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate: ca. 90% (Tab. 3.1); mittlere Überlebenszeit 10–20 Jahre.

- Patch-/Plaquestadium <10% KOF: 97–98 % 10-Jahres-Überlebensrate (wie bei Altersgenossen)
- Patch-/Plaquestadium >10% KOF: 83% 10-Jahres-Überlebensrate
- Tumorstadium: 42 % 10-Jahres-Überlebensrate, bei Lymphknotenbefall 20% (Willemze et al. 2005)

Bei ausgedehntem Lymphknoten- oder viszeralem Befall oder Übergang in ein großzelliges CD30⁺/⁻-CTCL insgesamt aggressiver Verlauf mit schlechter Prognose.

■ ■ Histopathologie

- Ekzem/Patchstadium: schwer zu diagnostizieren: nur geringe Infiltration von klein- bis mittelgroßen T-Lymphozyten mit zerebriformen Zellkernen
- Plaquestadium: Epidermotropismus (Aufsteigen der atypischen Lymphozyten in die Epidermis), »Lining up« (linienartige Gruppierung der atypischen Lymphozyten an der Basalmembran), pathognomonische »Pautrier-Mikroabszesse« (Ansammlung von mehreren atypischen Lymphozyten in der Epidermis)
- Tumorstadium: zunehmender Verlust des Epidermotropismus, zunehmend diffuse oder noduläre dermale Infiltrate und Übergang der atypischen Lymphozyten in große, blastäre zerebriforme Zellen mit prominenten Nuclei

■ ■ Immunhistologie

In den meisten Fällen weisen die Tumorzellen einen Phänotyp reifer Memory-T-Zellen vom Helfertyp (CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD45RO⁺, TCRβ⁺, CD8⁻, CD30⁻) auf. In seltenen Fällen können sie auch CD4⁻ und CD8⁺ sein.

■ ■ Molekularbiologie

Fast immer gelingt per PCR der Nachweis des T-Zell-Klons über ein klonales T-Zell-Rezeptor-Rearrangement; häufig Mutationen im p53-Gen.

■ ■ Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung der MF und des Sézary-Syndroms wird die TNM-Klassifikation verwendet (■ Tab. 3.2). Je nach klinischem Bild mit Angabe

zur Ausdehnung des Hautbefalls, evtl. sekundären Lymphknotenbefall, Beteiligung des Blutes und viszeraler Organe wird das Stadium bestimmt, welches eine Aussage bezüglich Prognose und stadienadaptierter Therapie erlaubt. Die aktuelle Stadieneinteilung für MF/SS wurde von der International Society of Cutaneous Lymphoma (ISCL) und der EORTC (Olsen et al. 2007) erstellt. Sie löst die bisherige TNM-Klassifikation der Cooperative Group für Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom (MFCG; Bunn et al. 1979) ab.

Für andere Lymphomtypen ist diese TNM-Klassifikation schlecht geeignet.

Dabei wurde die histopathologische Stadieneinteilung der Lymphknoten, die Blutbeteiligung entsprechend der Subgruppen und das Vorhandensein eines klonalen TCR-Gen-Rearrangements in Blut-T-Zellen (sofern das klonale TCR-Gen-Rearrangement mit dem in der Haut identisch ist) als prognostisch relevante Kriterien identifiziert. Die beiden wesentlichen Klassifikationen zur histopathologischen Stadieneinteilung von Lymphknoten sind die holländische Dutch-Klassifikation und die NCI-VA-Klassifikation (■ Tab. 3.3).

Eine hohe Blutbeteiligung (B2) hat prognostische Signifikanz, unabhängig von der weiteren Klassifizierung. Theoretisch kann also ein Patient in ausgeprägtem Ekzemstadium ohne Lymphknoten- oder weiteren Metastasen durch entsprechende Blutbeteiligung bereits im Stadium IV sein.

Voraussetzung für die Kategorisierung als viszerale Beteiligung (IVB; ■ Tab. 3.4) ist die Dokumentation eines einzigen befallenen Organs außerhalb von Haut, Lymphknoten oder Blut. Die ISCL/EORTC definiert dabei eine durch bildgebende Verfahren diagnostizierte Splenomegalie als viszerale Beteiligung auch ohne bioptische Sicherung. Der Verdacht einer Beteiligung weiterer Organe (insbesondere Leber, Lunge) sollte dagegen vor einer M-Kategorisierung entsprechend bioptisch gesichert werden. In zukünftigen Erhebungen und Studien sollte diese überarbeitete Stadieneinteilung Anwendung finden.

■ ■ Therapie

Die stadiengerechte Therapie ist in den aktuellen Leitlinien berücksichtigt (■ Tab. 3.5; Trautinger

■ Tab. 3.2 TNMB-Klassifikation der ISCL/EORTC (Olsen et al. 2007)

Kategorie	Definition
<i>T: Haut</i>	
T1	Makeln, Papeln und/oder Plaques <10% der Hautoberfläche a) Makel, b) Plaque ± Papel
T2	Makeln, Papeln und/oder Plaques ≥10% der Hautoberfläche a) Makel, b) Plaque ± Papel
T3	Ein oder mehrere Tumoren (≥1 cm Ø)
T4	Erythrodermie (≥80% der Körperoberfläche)
<i>N: Lymphknoten</i>	
N0	Klinisch keine abnormalen Lymphknoten, Biopsie nicht erforderlich
N1	Klinisch abnormale periphere Lymphknoten*; histologisch kein Anhalt für ein T-Zell-Lymphom (Dutch Grad 1, NCI-LN ₀₋₂) a) Klon negativ, b) Klon positiv**
N2	Klinisch abnormale periphere Lymphknoten; histologisch Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms, nodale Architektur erhalten (Dutch Grad 2, NCI-LN ₃) a) Klon negativ, b) Klon positiv
N3	Klinisch abnormale periphere Lymphknoten; histologisch Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms mit partieller oder vollständiger Auflösung der nodalen Architektur (Dutch Grad 3–4, NCI-LN ₄) Klon positiv oder negativ
Nx	Klinisch abnormale periphere Lymphknoten; keine histologische Bestätigung
<i>B: peripheres Blut</i>	
B0	Keine atypischen Lymphozyten im peripheren Blut (<5%) a) Klon negativ, b) Klon positiv
B1	Atypische Lymphozyten*** im peripheren Blut (>5%) a) Klon negativ, b) Klon positiv
B2	Hohe Tumorlast (≥1000/µl Sézary-Zellen oder >20%) oder CD4/CD8-Ratio >10 oder CD4+-Zellen mit Verlust von CD7/CD26 mit positivem Klon
<i>M: viszerale Organe</i>	
M0	Keine Beteiligung viszeraler Organe
M1	Histologisch gesicherte viszerale Beteiligung mit Organspezifisierung
* transversaler Durchmesser ≥5 cm sowie jeder palpable auffällige Lymphknoten, ungeachtet dessen Größe	
** T-Zell-Klon mittels PCR oder Southern Blot des T-Zell-Rezeptorgens nachgewiesen	
*** sog. Sézary-Zellen mit hyperkonvolutierten, zerebriformen Kernen	

et al. 2006, Stadler et al. 2012). Keine der Therapieansätze ist kurativ, zum Teil können jedoch lang anhaltende Remissionen erreicht werden. Prinzipiell richtet sich die Therapie nach dem Stadium der Erkrankung, d. h. unter Berücksichtigung der Ausdehnung und der Art des Befalles. In frühen, auf die Haut begrenzten Stadien greift man zu to-

pischen Therapien, bei fortgeschritteneren Stadien oder größerer Ausdehnung eher zu systemischen oder Kombinationen aus topischer und systemischer Therapie. Prinzipiell sollte immer der Einschluss der Patienten in laufende nationale wie internationale Studienprojekte erwogen werden. Bei den Externa sind v. a. Klasse-III/IV-Steroide

■ **Tab. 3.3** Histopathologische Stadieneinteilung der Lymphknoten bei MF/SS

ISCL/EORTC-Stadieneinteilung	Dutch-Klassifikation	NCI-VA-Klassifikation
N1	Grad 1: dermatopathische Lymphadenopathie	LN ₀ : keine atypischen Lymphozyten
		LN ₁ : einzelne und isolierte atypische Lymphozyten, keine Cluster
		LN ₂ : viele atypische Lymphozyten oder 3–6 Zellcluster
N2	Grad 2: initialer Befall	LN ₃ : aggregierte atypische Lymphozyten, nodale Architektur erhalten
N3	Grad 3: partielle oder Grad 4: vollständige Auflösung der Lymphknoten-Architektur durch atypische Lymphozyten	LN ₄ : partielle oder vollständige Auflösung der nodalen Architektur durch atypische Lymphozyten

■ **Tab. 3.4** TNMB-Stadieneinteilung für MF/SS. (Nach Olsen et al. 2007)

Stadium	T	N	M	B
IA	1	0	0	0, 1
IB	2	0	0	0, 1
IIA	1,2	1,2	0	0, 1
IIB	3	0–2	0	0, 1
III	4	0–2	0	0, 1
IIIA	4	0–2	0	0
IIIB	4	0–2	0	1
IVA1	1–4	0–2	0	2
IVA2	1–4	3	0	0–2
IVB	1–4	0–3	1	0–2

wirksam (Zackheim et al. 1998). Topische Retinoide (Bexarotengel) können für Einzelläsionen und in seltenen Fällen von CTCL im jugendlichen Alter verwendet werden (Farol u. Hymes 2004). Topisches Mechlorethamine (Senfgas) oder Chlormustine (BCNU) wurde früher mehr eingesetzt.

Zunächst wird PUVA und wenn nicht ausreichend PUVA in Kombination mit Interferon- α (IFN- α) oder Retinoiden eingesetzt. Wenn die Erkrankung progredient ist, kann mit PUVA + IFN- α + Retinoiden behandelt werden oder mit PUVA + Methotrexat (MTX) in Kombination mit entweder IFN- α oder Retinoiden (Dummer et al. 1996a). Die

Ansprechrate von PUVA versus PUVA + IFN- α ist vergleichbar hoch (80%), in der Kombination wurden jedoch signifikant geringere UVA-Dosen bis zur Remission benötigt und es fanden sich signifikant verlängerte Remissionszeiten im Vergleich zur Monotherapiegruppe (Roenigk et al. 1990). IFN- α erhöht demnach nicht die Remissionsrate, führt aber zu einer rascheren Abheilung und einer Verdopplung der rezidivfreien Zeit (Trautinger et al. 2006). IFN- α (9 Mio. I.E. 3 \times pro Woche s.c.) in Kombination mit PUVA ist wirksamer als IFN- α in Kombination mit Acitretin (Neotigason[®], Acicutan[®]; Rate kompletter Remission 70% versus 38,1%; Stadler et al. 1998). Eine weitere Therapieoption ist PUVA + IFN- α in Kombination mit Röntgenweichstrahltherapie (6–8 \times 200 cGY, 50 kV, 2x wöchentlich; Hönigsmann et al. 1984; Kuzel et al. 1995; Dummer et al. 1996a; Jones et al. 1999).

Im Stadium III ist die extrakorporale Photopherese (ECP; ► Abschn. 3.1.10) ein weiterer gut verträglicher Therapieansatz, der mit IFN- α , MTX oder Retinoiden kombiniert werden kann (Knobler et Girardi et al. 2001; Olsen et al. 2011). Bei Progredienz sollte eine Chemotherapie erfolgen mit dem Knospeschema (Prednison + Chlorambucil; Lansigan et al. 2010) oder – wenn hierauf kein Ansprechen – mit CHOP-Polychemotherapie (Fierro et al. 1998; ► Abschn. 3.1.12). Die Radiotherapie stellt eine Alternative und Ergänzung dar.

Das Retinoid-X-Rezeptor-spezifische Retinoid **Bexaroten** (Targretin[®]) kann über alle Stadien des CTCL als Monotherapie eingesetzt werden

■ **Tab. 3.5** Therapieempfehlungen bei MF und Sonderformen. (Nach Trautinger et al. 2006, Stadler et al. 2012)

Stadien	Empfohlene Therapie First line	Empfohlene Therapie Second line	Kommentar
IA	Topische Steroide (Klasse III–IV) PUVA/ UVB 311 nm	Topisch BCNU/ Carmustin	PUVA in Europa bevorzugt
Uniläsio- nale MF Pagetoide Retikulose	Radiotherapie (5×/Woche; Gesamtdosis 20–40 Gy)	Topische Steroide (Klasse III–IV) Creme PUVA	Diese Krankheitsbilder sind als besondere Präsen- tationsformen eines CTCL im Stadium IA zu werten
IB–IIA	PUVA (systemisch)	PUVA + IFN- α Bexaroten PUVA + Bexaroten Ganzhautelektronenbestrahlung	
IIB	PUVA \pm IFN- α Bexaroten Zusätzlich für Tumore: Radiotherapie oder Exzision	Low-dose Methotrexat Bexaroten Gemcitabin Liposomales Doxorubicin Ganzhautelektronenbestrahlung Denileukin diftitox HDAC-Inhibitor (SAHA, Romidepsin)	
III*	PUVA \pm IFN- α \pm ECP Bexaroten + PUVA Extrakorporale Photopherese (ECP) \pm IFN- α ECP \pm Bexaroten	siehe St. IIB	
IVA	PUVA \pm IFN- α Bexaroten Zusätzlich für Tumore: Radio- therapie oder Exzision	siehe St. IIB	
IVB	PUVA \pm IFN- α Bexaroten Knospe-Schema (Chlorambucil/ Steroid) Radiotherapie für Tumoren	siehe St. IIB CHOP-Polychemotherapie Alemtuzumab Cladribin, Fludarabin, Cyclophos- phamid	Eventuell Erhaltungsthe- rapie mit PUVA + IFN- α bei Erreichen einer Remission

* erythrodermatische MF
Radiotherapie: Röntgenweichstrahlen oder schnelle Elektronen

mit Ansprechraten bis zu 50%. Ähnlich den älteren Retinoiden setzt die Wirkung mit zeitlichem Verzug ein. Bexaroten wird in einer Dosierung von 300 mg/m²/d als Monosubstanz eingesetzt, aber auch deutlich geringere Dosen sind nach ersten Erfahrungen als effektiv anzusehen. Da dieses Molekül durch Heterodimerbildungen den Lipid- und Schilddrüsenstoffwechsel beeinflusst, ist eine initiale Begleitmedikation mit einem Fibrat und L-Thyroxin-Substitution zwingend erforderlich (Duvic et al. 2001a,b; Abbott, et al. 2009; ► Abschn. 3.1.10).

► **Bexaroten ist aufgrund seines Wirkprofils ein idealer Kombinationspartner in der Therapie der kutanen Lymphome und wurde in Kombination mit PUVA, extrakorporaler Photopherese, IFN- α und Denileukin diftitox erfolgreich eingesetzt (Farol u. Hymes et al. 2004).**

Methotrexat (MTX; ► Abschn. 3.1.10) wird in niedriger Dosierung zwischen 15 und 25 mg 1×/Woche s.c. oder p.o. verabreicht. Wirkungseintritt ab der

3. bis 8. Woche, bis zum Eintritt der vollen Wirkung können 3 Monate vergehen. Es kann auch kombiniert werden mit PUVA oder ECP (Dummer et al. 1996a).

Liposomal verkapseltes Doxorubicin (Caelyx[®], Myocet[®]) wird in einer Dosierung von 20 mg/m² 14-tägig i.v. appliziert und zeigte in einer retrospektiven Multicenterstudie Ansprechraten von über 80% (Wollina et al. 2003). In fortgeschrittenen Tumorstadien kann hiermit auch ein sog. Debulking erfolgen. Hierzu wird 14-tägig zwei- bis dreimal liposomal verkapseltes Doxorubicin infundiert, um nachfolgend mit PUVA oder Bexaroten als Erhaltungstherapie fortzufahren (Wollina et al. 2001; Dummer et al. 2007).

Das Fusionstoxin **Denileukin diftitox** (Ontak[®]; siehe Kap. 3.1.10.12) ist aus dem humanen IL-2-Protein und Anteilen des Diphtherietoxins zusammengesetzt. Es führt über den CD25-Rezeptor mit Freisetzung von Diftitox zur Zerstörung von T-Lymphozyten. Die Nebenwirkungen sind teilweise erheblich. Bexaroten erhöht die Empfindlichkeit des IL-2-Rezeptors gegenüber Denileukin diftitox. In den USA hat Ontak[®] die Zulassung für therapieresistente CTCL erhalten, in Europa ist es dagegen nicht zugelassen. Es wird in einer Dosierung von 9 bzw. 18 µg/kg KG/d i.v. für 5 Tage mit Wiederholung alle 3 Wochen eingesetzt. Unter 8–14 mg wurde über Ansprechraten von 30–50% berichtet (Olsen et al. 2001), kombiniert mit Bexaroten in einer Phase-I-Studie über Ansprechraten von 67% (Foss et al. 2005).

In Erprobung befindliche Therapeutika Im Stadium III der MF sowie beim Sézary-Syndrom haben sich Purinanaloga (**Pentostatin**), die nicht in den Leitlinien integriert sind, als Monochemotherapeutika bewährt. Pentostatin (Nipent[®]) ist zur Therapie der Haarzell-Leukämie zugelassen. Es wird über Ansprechraten von bis zu 60% bei einer Dosierung von 5 mg/m² i.v. über 3 Tage berichtet (Foss et al. 2003). Ebenso wurde **Alemtuzumab** (MacCampath; ▶ Abschn. 3.1.10), ein Anti-CD52-Antikörper, eingesetzt. **Vorinostat** (Zolinza[®]; ▶ Abschn. 3.1.10), ein Histondeacetylaseinhibitor, wurde Ende 2006 für die Therapie des kutanen T-Zell-Lymphoms in den USA zugelassen (Mann et al. 2007; Kavanaugh et al. 2010), die Zulassung wurde jedoch wieder

zurückgezogen, da ein etwaiger Nutzen die festgestellten Risiken (Thrombozytopenien als auch in Einzelfällen thromboembolische Komplikationen) nicht überwog. **Bortezomib**, ein Proteasom-Inhibitor (▶ Abschn. 3.1.10), ist für das multiple Myelom zugelassen und wird bei CTCL erprobt. Weitere Substanzen, die in Studien bei Patienten mit CTCL untersucht werden, wie der Purin-Nukleotid-Phosphorylase-Hemmer Forodesin oder der Anti-CD4-Antikörper Zanolimumab sind noch nicht zugelassen.

3.1.2 Follikulotrope MF

Variante der MF mit perifollikulären Infiltraten von malignen T-Lymphozyten und dadurch bedingten gruppierten follikulären Papeln (■ Abb. 3.2a) und indurierten Plaques (seltener Tumoren), insbesondere an Kopf und Hals. In vielen Fällen kommt es zur muzinösen Degeneration des Haarfollikels (Mucinosis follicularis), häufig begleitet von einem Verlust der Behaarung (Alopezie der Augenbrauen als charakteristisches Merkmal) (■ Abb. 3.2b).

■ ■ Klinik

Der Juckreiz ist häufig stark ausgeprägt und gilt als guter Parameter bei Krankheitsprogression. Bakterielle Superinfektionen sind häufig. Durch den tiefen follikulären Befall sind oberflächliche Therapien meist nicht effektiv.

■ ■ Therapie

Radiotherapie oder PUVA + IFN-α (3–9 Mio. IS s.c. 3× wöchentlich).

3.1.3 Pagetoide Retikulose

Variante der MF mit rein intraepidermaler Proliferation der malignen T-Zellen (pagetoider Epidermotropismus).

■ ■ Klinik

Gewöhnlich zeigen sich überwiegend an den Extremitäten, meist akral, einzelne psoriasiforme oder hyperkeratotische Patches oder Plaques mit langsamer Größenprogredienz, die später bogen- oder

mit bereits bestehender MF entwickeln. Der Verlauf ist langsam progredient, insgesamt eher benigne, ein extrakutaner Befall ist selten. Die Prognose ist prinzipiell gut, wird jedoch durch das Auftreten von Zweitlymphomen (in 1/3 der Fälle, zumeist Hodgkin-Lymphome) beeinflusst.

■ Therapie

Röntgenweichstrahlen. Nach Exzision rasche Rezidive.

3.1.5 Sézary-Syndrom

Das Sézary-Syndrom (SS) wird oft als leukämische Variante der MF bezeichnet.

■ Epidemiologie

Sehr selten. Betroffen sind ausschließlich Erwachsene, meist ältere Menschen in der 6. und 7. Lebensdekade.

■ Klinik

Beginnt meist mit einer Erythrodermie (Rötung, ekzematöse oder psoriasiforme Herde, Infiltration, oft ödematöse Schwellung, mehr oder weniger ausgeprägte generalisierte Schuppung), zeigt typischerweise einen Befall der Handflächen und der Fußsohlen (palmoplantare Hyperkeratosen), Alopezie und Onychodystrophie. Daneben häufig generalisierte Schwellung der Lymphknoten (Vonderheid et al. 2002). Durch Eiweiß- und Wärmeverlust, verbunden mit quälendem Juckreiz, stellt eine lymphombedingte Erythrodermie bei den meist älteren Patienten einen sehr schweren Krankheitszustand dar (■ Abb. 3.3).

Früher wurde die Diagnose anhand der Trias Erythrodermie, Lymphadenopathie und dem Nachweis atypischer Lymphozyten gestellt, nach ISCL-Konsens 2007 durch eine Erythrodermie und dem Nachweis von Tumorzellen im peripheren Blut (Olsen et al. 2007). Zur Erfassung der hämatologischen Beteiligung sollte dabei mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- ein zytomorphologischer Nachweis von **Sézary-Zellen** im Blutausstrich (über 10% oder 1000/µl absolut) oder im Buffy coat mittels Elektronenmikroskopie
- oder ein immunphänotypischer Nachweis:

- 1. CD4/CD8-Ratio >10 und/oder
- 2. vermehrte CD4⁺ mit Verlust der CD7 oder CD26-Expression
- **und** der molekularbiologische Nachweis eines **T-Zell-Klons** mittels PCR oder Southern Blot, des T-Zell-Rezeptorgens (der gleiche Klon in Haut und Blut; Vonderheid et al. 2002).

➤ Die Kombination eines T-Zell-Klons mit einem der genannten zytomorphologischen oder immunphänotypischen Kriterien ist die Voraussetzung für die Diagnose eines Sézary-Syndroms.

Die Unterscheidung zwischen MF im Stadium T4 (III) und dem klassischen SS fällt häufig schwer, da Übergangsformen beschrieben sind. Ein möglicher Zusammenhang zwischen beiden Entitäten wird daher diskutiert, ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

■ Prognose

Der klinische Verlauf ist aggressiver als bei der MF und die Patienten versterben im Rahmen eines Organbefalls oder einer Sepsis. 5-Jahres-Überlebensrate ca. 25%; medianes Überleben zwischen 2 und 4 Jahren (Vonderheid et al. 2002).

■ Histopathologie

Ähnlich wie MF, monomorphe Infiltrate, Epidermotropismus kann fehlen, Histopathologie kann unspezifisch sein. Befallene Lymphknoten zeigen monomorphes Infiltrat aus Sézary-Zellen mit Aufhebung der normalen Lymphknotenarchitektur.

■ Immunhistologie

Die neoplastischen Zellen haben einen CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁻-Phänotyp, oft zeigt sich ein Verlust weiterer T-Zell-Antigene (CD2⁻, CD5⁻, CD7⁻, CD26⁻).

■ Stadieneinteilung

■ Tab. 3.2.

■ Therapie

Als Therapie der ersten Wahl werden die nebenwirkungsarme extrakorporale Photopherese (ECP) als Mono- oder Kombinationstherapie mit IFN-α



■ **Abb. 3.3 a–c** Sézary-Syndrom. **a** Erythrodermie. **b** Palmoplantare Hyperkeratosen. **c** Alopezie

(3×3 Mio. I.E. bis höchstens 3×9 Mio. I.E. s.c.; Heald et al. 1992; Stevens et al. 1999; Russel et al. 2000) als auch die PUVA als Monotherapie oder in Kombination mit IFN- α \pm ECP empfohlen (Stadler et al. 2008; ■ Tab. 3.6). Als Alternativen stehen Methotrexat (15–50 mg/Woche; Zackheim et al. 1989), Bexaroten und in ausgesuchten Fällen das Fusionstoxin Denileukin diftitox zur Verfügung. In Spätstadien kann auch eine palliative Chemotherapie versucht werden, sichere Effekte auf die Überlebenszeit sind damit jedoch nicht nachgewiesen, bei weiterer Immunsuppression.

Neben der täglichen Verabreichung von Chlorambucil (2–4 mg/d) und Prednison (10–20 mg/d)

(sog. Winkelmann-Schema) hat sich die Puls-therapie nach dem Knospe-Schema durchgesetzt mit insgesamt gutem Ansprechen bei verringerter kumulativer Dosis sowie guter Verträglichkeit (Chlorambucil 10–12 mg (ca. 0,4–0,7 mg/kg KG) an 3 aufeinander folgenden Tagen, Fluocortolon (Ultralan[®]) 75, 50 und 25 mg an 3 aufeinander folgenden Tagen; Knospe et al. 1974; Coors et al. 2000). Beim Knospe-Schema sollten die Therapiezyklen $3 \times$ 2-wöchentlich, $3 \times$ 3-wöchentlich und dann 4-wöchentlich erfolgen. In Abhängigkeit vom klinischen Verlauf können die Intervalle weiter ausgedehnt werden. Zusätzlich kann die Therapie durch eine klassische PUVA-Therapie \pm IFN- α

■ **Tab. 3.6** Therapieempfehlung beim Sézary-Syndrom. (Nach Stadler et al. 2008)

Therapie erster Wahl	Therapie zweiter Wahl
PUVA	Bexaroten (Targretin [®])
Extrakorporale Photopherese (ECP)	Chlorambucil/Prednison (Winkelmann/Knospe)
PUVA + IFN- α	Low-dose Methotrexat
ECP + IFN- α	CHOP- Polychemotherapie
PUVA + IFN- α + ECP	Denileukin diftitox (Ontak [®])
	Ganzhautradiatio – schnelle Elektronen
	Alemtuzumab (anti-CD52; Mab Campath [®])
	Vorinostat (Zolinza [®])

ergänzt werden. Viele Studien zur Therapie des Sézary-Syndroms beinhalten jedoch keine präzisen Angaben zur Diagnostik und Stadieneinteilung, was einen Vergleich der therapeutischen Optionen erschwert (Evidenzlevel IV).

3.1.6 Primär kutane CD30⁺ lymphoproliferative Erkrankungen

Unter dieser Gruppe werden das CD30⁺-anaplastisch großzellige Lymphom und die lymphomatoide Papulose zusammengefasst, die mit zusammen 30% die zweithäufigste Gruppe unter den CTCL darstellen. Sie sind charakterisiert durch das Kommen und Gehen der Hautveränderungen und durch eine gute Prognose. Histologische Kriterien allein sind häufig nicht ausreichend, um zwischen den Varianten zu unterscheiden.

CD30⁺-primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom (PCALCL)

■ Epidemiologie

Typischerweise beim Erwachsenen, vorwiegend bei Männern.

■ Klinik

Meist einzelne oder gruppierte, oft ulzerierte Knoten von 1–15 cm in einem anatomischen Areal, selten multifokale Ausbreitung (20%), spontane Regression bei 40% der Patienten, die typischerweise mit einer Narbenbildung verbunden ist (■ Abb. 3.4). Extrakutane Beteiligung in 10% der



■ **Abb. 3.4 a,b** Primär kutane CD30⁺-lymphoproliferative Erkrankungen. **a** CD30⁺-primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom. **b** Lymphomatoide Papulose

Fälle, meist in Form von Lymphknotenbefall, welcher aber nicht mit einer ungünstigeren Prognose verbunden ist (Bekkenk et al. 2000).

■ Prognose

Gute Prognose (im Gegensatz zu den primär nodalen CD30⁺-Lymphomen und der in ein CD30⁺-Lymphom transformierten MF), 10-Jahres-Überlebensrate >90%, auch für Patienten mit multifokalem Hautbefall oder Befall einer Lymphknotenregion!

■ Histopathologie

Diffuses, nicht epidermotropes Infiltrat, welches die gesamte Dermis umfasst, mit großen CD30⁺-anaplastischen Zellen.

■ Immunhistologie

Meist aktivierter CD4⁺-T-Zell-Phänotyp, mit mehrheitlicher Expression des CD30-Antigens

■ Tab. 3.7 Therapieempfehlungen bei CD30⁺-lymphoproliferativen Erkrankungen

Ausdehnung	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Solitäre oder lokalisierte Läsionen	Beobachtung (Lymphomatoide Papulose) Exzision ± Radiotherapie	Topische Steroide
Multifokale Läsionen rezidivierend mit spontaner Remission	Beobachtung (Lymphomatoide Papulose) PUVA (+ IFN-α) Methotrexat bis 20 mg/Woche	IFN-α IFN-α + Retinoid Bexaroten (Targretin®)

und partiellem bis totalem Verlust von CD2⁻, CD3⁻ und/oder CD5.

■ ■ Therapie

Bei solitären Veränderungen, nach zunächst u. U. abwartendem Verhalten (spontane Regression) operative Entfernung oder Radiotherapie. Bei multifokalen Veränderungen orales Low-dose-Methotrexat (5–20 mg/Woche), Radiotherapie (20–40 Gy mit Einzeldosen à 2 Gy; ■ Tab. 3.7).

Lymphomatoide Papulose (LyP)

■ ■ Epidemiologie

Kann in jedem Alter auftreten, auch im Kindesalter (durchschnittliches Manifestationsalter 45 Jahre).

■ ■ Klinik

Spontanes und rasches Auftreten von Papeln bis hin zu Knoten, teils mit pityriasiformer Schuppung, teils nekrotisch und ulzerierend, vorwiegend an Stamm und Extremitäten, die innerhalb von 3–12 Wochen unter Narbenbildung spontan abheilen. Typischerweise zeigen sich die Hautveränderungen in unterschiedlichen Entwicklungsstadien.

■ ■ Prognose

Gutartige Erkrankung mit jedoch oftmals chronischem, aber meist selbstlimitierendem Verlauf. Die Krankheitsdauer variiert von wenigen Monaten bis mehreren Jahrzehnten. Bei ca. 10% jedoch Entwicklung assoziierter Lymphome (MF, CD30-positives großzelliges Lymphom oder Morbus Hodgkin), daher sind regelmäßige Kontrollen anzuraten.

■ ■ Histopathologie

Dermales knotiges gemischtzelliges Infiltrat aus atypischen Lymphozyten. Abhängig von deren

Größe und Anzahl werden drei histologische LyP-Typen unterschieden, die jedoch keine prognostische Relevanz haben (Typ A und Typ C mit vorwiegend großen, CD30-positiven Blasten, beim Typ A mit zahlreichen Entzündungszellen. Typ B mit Epidermotropismus und vorwiegend kleinzelligen zerebriformen lymphoiden Zellen und einzelnen, aber stets nachweisbaren CD30⁺-Blasten).

■ ■ Immunhistologie

Aktivierte T-Helfer-Zellen (CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD30⁺, CD8⁻, CD15⁻).

■ ■ Therapie

Je nach Schwere und Symptomatik der Läsionen; insgesamt aufgrund der Benignität der Erkrankung sehr zurückhaltend – »wait and see«; PUVA; Low-dose-Methotrexat (5–20 mg/Woche), Exzision schmerzhafter oder störender Läsionen (■ Tab. 3.7).

3.1.7 Adulte T-Zell-Leukämie/ Lymphom (ATLL, HTLV-1⁺)

■ ■ Epidemiologie

Wird durch das humane T-Zell-Leukämie-Virus 1 (HTLV-1) hervorgerufen. Endemisch in Japan, Afrika und in der Karibik, in Europa sehr selten.

■ ■ Klinik

4 klinische Varianten: akuter Typ, Lymphom-Typ, chronischer Typ, Smoldering-Typ.

Beim Lymphomtyp bei ca. 50% der Patienten Hautveränderungen ähnlich einer MF, ferner Lymphadenopathie sowie ein leukämisches Blutbild mit atypischen Lymphozyten mit multilobulären Kernen (»flower cells«).

■ ■ Prognose

Chronische und Smoldering-Formen sind meist auf die Haut beschränkt und haben einen protrahierten Verlauf, beim akuten und Lymphom-Typ ist das mittlere Überleben 2 Wochen bis 1 Jahr.

■ ■ Histologie/Immunhistologie

Die leukämischen Infiltrate sind CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻ und stark CD25⁺ (T-Helfer-Zellen).

■ ■ Therapie

Polychemotherapie bei akutem und Lymphom-Typ, stadienabhängig beim chronischen Typ.



■ ■ **Abb. 3.5** Subkutanes pannikulitisartiges α/β -T-Zell-Lymphom (SPTCL-AB)

3.1.8 Seltene Entitäten

Für die meisten seltenen primären kutanen Lymphome existieren keine größeren Studien und daher auch keine darauf beruhenden Therapieempfehlungen. Zudem wurden einige Entitäten erst in den letzten Jahren erkannt und klassifiziert. Therapeutisch wurde bisher bei allen seltenen Entitäten eine aggressive Polychemotherapie empfohlen. Allerdings sind das subkutane pannikulitisartige α/β -T-Zell-Lymphom und das primär kutane klein- bis mittelzellige CD4⁺-pleomorphe T-Zell-Lymphom mit einer sehr guten Prognose assoziiert, so dass hier konservative bzw. milde Therapieformen indiziert erscheinen.

Subkutanes pannikulitisartiges α/β -T-Zell-Lymphom (SPTCL-AB)

In der aktuellen WHO-Klassifikation (Willemze et al. 2008) wird nur noch die klinische Manifestation mit α/β -T-Zell-Rezeptorketten-Rekombination als subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom eingeordnet (SPTCL-AB, ■ ■ Abb. 3.5). Diese zeigt im Gegensatz zu den subkutanen Lymphomen mit einem γ/δ -Phänotyp eine gute Prognose. Vor der Unterscheidung zwischen dem α/β - und γ/δ -Phänotyp waren subkutane pannikulitisartige TCL als aggressive Lymphome definiert.

■ ■ Epidemiologie

Betroffen sind Erwachsene, selten auch Kinder (durchschnittliches Manifestationsalter 45 Jahre)

■ ■ Klinik

Einzelne bis mehrere Knoten und Plaques, ähnlich einem Erythema nodosum, ein bis mehrere Zentimeter groß, an den Extremitäten und am Stamm, pannikulitisartige Veränderungen können viele Jahre vorausgehen. Extrakutane Manifestationen sind selten, B-Symptomatik in der Hälfte der Fälle. Bei 19% finden sich assoziierte Autoimmunerkrankungen (Willemze et al. 2008).

■ ■ Prognose

5-Jahres-Überlebensrate: 80%. Sehr selten ist Spontanremission beschrieben. In 17% der Fälle hämophagozytisches Syndrom (HPS) mit dann schlechter Prognose (5-Jahres-Überlebensrate 46%).

■ ■ Histopathologie

Subkutane, pannikulitisartige dichte Infiltrate von pleomorphen zytotoxischen T-Zellen und Makrophagen. Epidermis und Dermis sind typischerweise nicht betroffen.

■ ■ Immunhistologie

CD3⁺, CD4⁻, CD8⁺, CD30⁻, CD45RO⁺, CD56⁻.

■ ■ Therapie

Bei lokalisierten Läsionen Exzision oder Radiotherapie, bei multiplen Läsionen Steroide bzw. Cyclosporin p.o., Methotrexat p.o. oder IFN- α s.c.. Viele der Patienten können Studien zufolge über einen längeren Zeitraum mit systemischen Kortikosteroiden kontrolliert werden. Nur in seltenen Fällen eines HPS ist ggf. eine Doxorubicin-basierte Chemotherapie zu erwägen (Go u. Wester 2004; Reznia et al. 2007).

Extranodales natürliches Killerzell-/T-Zell-Lymphom (NK/T-Zell-Lymphom), nasaler Typ (EBV⁺)

■ ■ Epidemiologie

Das Lymphom geht von NK-Zellen oder zytotoxischen T-Zellen aus. Betroffen sind meist Erwachsene aus Asien, Zentral- und Südamerika. Fast immer ist eine Epstein-Barr-Virus-Infektion assoziiert (andere T-Zell-Lymphome sind dagegen EBV-negativ, während B-Zell-Hodgkin- und Non-Hodgkin-(Burkitt-)Lymphome ebenfalls EBV-assoziiert sind).

■ ■ Klinik

Neben einem destruktiv wachsenden Tumor im Gesicht (Nasenhöhle, Nasopharynx) zeigen sich multiple ulzerierende Plaques und Tumoren an der Haut, insbesondere an oberem Stamm und Extremitäten. Die Haut kann primär oder sekundär befallen sein. Der Verlauf ist sehr aggressiv mit Fieber, Gewichtsverlust und extrakutaner Ausbreitung.

■ ■ Prognose

Medianes Überleben <12 Monate.

■ ■ Histopathologie

Meist EBV⁺, dichte Infiltrate aus kleinen, mittelgroßen und großen Lymphozyten in der Dermis und Subkutis, Epidermotropismus möglich. Gefäßdestruktion und Nekrosenbildung.

■ ■ Immunhistologie

Immunhistologisch zeigen sich die Infiltrate meist CD3⁻, CD4⁻, CD8⁻, CD56⁺ (Killerzellen) und exprimieren zytotoxische Proteine, wie Granzyme, Perforin, TIA-1.

■ ■ Therapie

Anthrazyklinbasierte Polychemotherapie (CHOP), ggf. in Kombination mit Strahlentherapie, bis hin zu allogener Knochenmarkstransplantation, jedoch schlechtes Ansprechen (Rezania et al. 2007).

Primär kutane periphere T-Zell-Lymphome, nicht genauer spezifiziert (NOS)

Alle kutanen CD4⁺-, CD30⁻-T-Zell-Lymphome mit mittelgroßen- bis großen meist pleomorphen

oder immunoblastenartigen Zellen, die in keine andere provisorische Kategorie eingeordnet werden können.

■ ■ Klinik

Es zeigen sich zumeist generalisierte Plaques oder Knoten, oft systemischer Befall.

■ ■ Prognose

Die Prognose ist schlecht mit einer 5-Jahres-Überlebensrate <20% (Rezania et al. 2007).

■ ■ Therapie

Chemotherapie (Gemcitabin), Polychemotherapie (CHOP/Radiotherapie), Denileukin diftitox, Alemtuzumab (Rezania et al. 2007).

Primär kutanes aggressives epidermotropes CD8⁺-T-Zell-Lymphom (provisorisch)

Vermutlich entspricht dieses Lymphom der disseminierten Variante der pagetoiden Retikuloze (Ketrion-Goodman).

■ ■ Epidemiologie

Betroffen sind meist ältere Erwachsene (durchschnittliches Manifestationsalter 53 Jahre).

■ ■ Klinik

Rasch wachsende lokalisierte oder disseminierte rötlich-livide und hämorrhagische Papeln und Knoten mit Ulzeration und Nekrose neben hyperkeratotischen Makeln und Plaques. Häufig Mitbeteiligung von Knochenmark, Schleimhaut und viszeralen Organen (Lunge, Hoden, ZNS), Lymphknoten zumeist nicht betroffen. Aggressives klinisches Verhalten.

■ ■ Prognose

Mediane Überlebenszeit von <3 Jahren.

■ ■ Histopathologie

Ausgeprägter Epidermotropismus, nekrotische Keratinozyten, Invasion und Destruktion von Adnexstrukturen und Gefäßinvasion. Ulzerationen, manchmal Blasenbildung.

3.1 • Primär kutane T-Zell-Lymphome (CTCL)

■ ■ Immunhistologie

Die Tumorzellen sind CD2⁻, CD3⁺, CD4⁻, CD5⁻, CD8⁺ mit Expression von Granzyme, Perforin und TIA-1.

■ ■ Therapie

Anthrazyklinbasierte Polychemotherapie (CHOP), ggf. in Kombination mit Strahlentherapie, bis hin zu allogener Knochenmarkstransplantation (Berti et al. 1999).

Kutanes γ/δ -T-Zell-Lymphom (CGD-TCL; provisorisch)

■ ■ Epidemiologie

Betroffen sind Kinder bis Erwachsene mittleren Alters.

■ ■ Klinik

Meist an den Extremitäten (Arme) auftretende disseminierte oft ulzerierte Plaques und/oder Knoten. Schleimhautbeteiligung und extrakutane Manifestationen (Leber, Lunge, Niere, ZNS) sind häufig, Beteiligung von Lymphknoten, Milz oder Knochenmark ist selten. Aggressives klinisches Verhalten. In 50% der Fälle hämophagozytisches Syndrom (HPS) mit schweren Störungen des Allgemeinbefindens, Fieberschüben, Hepatosplenomegalie und Leukopenie bis Panzytopenie.

■ ■ Prognose

Die Prognose ist unabhängig vom HPS und einer Behandlung sehr schlecht zugänglich mit einem schlechten Ansprechen auf Chemo- und Radiotherapie und einem mittleren Überleben von 15 Monaten (5-Jahres-Überlebensrate 11%). Foudroyante Verläufe kommen vor.

■ ■ Histopathologie

Dermale und epidermale Beteiligung bei vorwiegend subkutanen Infiltraten mittel- bis großzelliger T-Zellen, Apoptose, Nekrose und Gefäßinvasion. Dies steht im Gegensatz zum α/β -Phänotyp ohne dermale und epidermale Beteiligung.

■ ■ Immunhistologie

Gewöhnlich charakterisiert als CD2⁺, CD3⁺, CD4⁻, CD5⁻, CD8⁻, CD56⁺, mit in allen Fällen Expression zytotoxischer Proteine, wie z. B. Granzyme, Perfo-

rin, TIA-1, und dadurch bedingter epidermaler Beteiligung mit Ulzeration.

■ ■ Therapie

Anthrazyklin-basierte Polychemotherapie (Reznia et al. 2007).

Primär kutanes CD4⁺ klein-/mittelzelliges pleomorphes T-Zell-Lymphom (provisorisch)

■ ■ Klinik

Meist einzelne nur langsam wachsende Plaques oder Knoten, insbesondere im Gesicht, an Hals und oberem Stamm.

■ ■ Prognose

Gute Prognose mit 5-Jahres-Überlebensrate von 75%.

■ ■ Histopathologie

Dichte, diffuse oder knotige Infiltrate von kleinen bis mittelgroßen pleomorphen T-Zellen in der Dermis bis in die Subkutis reichend. Epidermotropismus möglich.

■ ■ Immunhistologie

Die Tumorzellen sind CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻, CD30⁻, zytotoxische Proteine werden nicht exprimiert.

■ ■ Therapie

Exzision einzelner Läsionen, ggf. in Kombination mit lokaler Radiotherapie, bei multifokalem Geschehen in seltenen Fällen Cyclophosphamid Monotherapie oder IFN- α (von den Driesch u. Coors et al. 2002).

3.1.9 Diagnostik kutaner T-Zell-Lymphome

Die Diagnosestellung bei kutanen Lymphomen erfordert neben anamnestischen Angaben und dem klinischen Befund, histologische und immunhistologische Analysen, den **Klonalitätsnachweis** in läsionaler Haut und ggf. im Blut sowie bildgebende Verfahren zum Ausschluss von nodalen und weiteren extranodalen Manifestationen (■ Tab. 3.8). Da ein molekularbiologischer Klonalitätsnachweis auch bei entzündlichen Erkrankungen auftreten

■ **Tab. 3.8** Diagnostik bei CTCL (nach ISCL/EORTC 2007)

	Untersuchungen
Anamnese	Dauer, Art und Ausdehnung der Hautmanifestationen B-Symptomatik
Klinische Untersuchung	Bestimmung der prozentual befallenen KOF Bei Tumoren Bestimmung der Größendurchmesser (≥ 1 cm) Lymphknotenstatus (palpable Lymphknoten) Palpation von Leber und Milz
Apparative Diagnostik	Lymphknotenultraschall (LK mit $\geq 1,5$ cm transversaler Durchmesser) Abdomensonographie Röntgenthorax in 2 Ebenen CT/PET-CT (ab Stadium IIA und bei allen aggressiven Lymphomtypen)
Laboruntersuchungen	Komplettes Routinelabor (BSG, Differenzialblutbild, Leberenzyme, Nierenwerte, LDH, Elektrolyte) Ab Stadium IB: CD4/CD8-Ratio, Bestimmung der CD4 ⁺ /CD7 ⁻ -Zellen (FACS-Analyse) Ab Stadium III/bei Verdacht auf systemische Beteiligung/aggressiven Lymphomen: $\beta 2$ -Mikroglobulin, Blutausstrich auf Sézary-Zellen Bei zugewanderten Patienten oder Auslandsaufenthalten mit näherem Kontakt: HTLV-Serologie Bei Verdacht auf aggressives ulzerierendes CTCL: EBV-Serologie Bei nachgewiesener Klonalität in der Hautbiopsie: TCR-Klonalitätsnachweis im Blut (PCR) Ab B2 (nachgewiesene Klonalität/hohe Tumorlast) oder auffälligen Blutbefunden: Beckenkamm-biopsie
Hautbiopsie	Initial Biopsie von 3 verschiedenen Stellen; Biopsie der am stärksten induzierten Läsion: Histologie/Immunhistologie Molekularbiologische Untersuchungen: PCR (TCR- γ -PCR) für die T-Zellrezeptor- γ -Kette
Lymphknotenbiopsie	Exzisionsbiopsie bei klinisch suspekten Lymphknoten (palpabel/sonographisch $\geq 1,5$ cm) bzw. positivem Uptake im FDG-PET Bei mehreren auffälligen Lymphknoten in präferentieller Reihenfolge: zervikal > axillär > inguinal: Histologie PCR (TCR-Genanalyse) Eventuell zusätzlich Biopsien von vergrößerten bzw. suspekten Organen (außer Milz)

kann, besteht bei ungenügender Berücksichtigung des klinischen Bildes auch die Gefahr der Überbewertung molekularbiologischer Befunde (Wood et al. 1994). Im Zweifel sollte daher die Klonalitätsanalyse wiederholt durchgeführt werden, um eine Pseudoklonalität auszuschließen.

Eine **bioptische Sicherung** eines Lymphknotens sollte bei palpablen bzw. sonographisch abnormalen peripheren Lymphknoten zur genauen Stadieneinteilung stets erfolgen (Olsen et al. 2007). Die ISCL/EORTC empfiehlt dabei die Exzisionsbiopsie, da die Feinnadelbiopsie nicht geeignet ist, die für die N-Stadieneinteilung wesentliche nodale Architektur histopathologisch zu beurteilen. Hierbei sollte der größte periphere Lymphknoten, der ein betroffenes Hautareal drainiert, und/oder ein Lymphknoten mit intensivem Uptake im FDG-PET exzidiert werden. Bei mehreren auffälligen

Lymphknoten gilt die Priorität: zervikal > axillär > inguinal, da zervikale Lymphknoten eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, einen Lymphhombefall zu zeigen, als andere Regionen.

Die Durchführung einer Knochenmarksbiopsie bei Patienten mit MF/SS wird im Fall einer B2-Blutbeteiligung (hohe Tumorlast, $\geq 100/\mu\text{l}$ Sézary-Zellen, positiver Klon) oder auffälligen Blutbefunden empfohlen.

Bei **aggressiven CTCL** (MF im Tumorstadium, erythrodermische MF, Sézary-Syndrom, γ/δ -T-Zell-Lymphom, aggressives CD8⁺-T-Zell-Lymphom) empfiehlt sich primär die Computertomographie (CT Thorax/Abdomen) zur Beurteilung einer Systembeteiligung. Voraussetzung für die Kategorisierung als viszerale Beteiligung (Stadium IVB) ist die Dokumentation zumindest eines einzigen befallenen Organs außerhalb von Haut,

Lymphknoten oder Blut. Während eine allein durch bildgebende Verfahren diagnostizierte Splenomegalie bereits als viszerale Beteiligung auch ohne bioptische Sicherung gilt, sollte der Verdacht einer Beteiligung weiterer Organe vor einer M-Kategorisierung entsprechend bioptisch gesichert werden.

3.1.10 Therapeutika bei CTCL

PUVA (Psoralen + UVA)

■ ■ Indikationen

CTCL Stadium I-IV

■ ■ Anwendung

Je nach Ausdehnung/Stadium: Stamm/Extremitäten: Bade-PUVA; Gesichtsbeteiligung: systemische PUVA; palmoplantar: Creme-PUVA/Pinsel-PUVA.

- 3 oder 4 Behandlungen pro Woche (Mo–Mi–Fr oder Mo–Di–Do–Fr)
- Bade-PUVA: 1 mg/ml 8-Methoxy-Psoralen-Lösung 8-MOP Lösung (100 ml Meladinine-Lösung® 0,15%) auf ein Vollbad/Folie, Bad über 20 min); Bestrahlung sofort nach dem Bad; 2 h nach Anwendung erhöhte Lichtempfindlichkeit
- Creme-PUVA: 1 h vor der Behandlung Creme auf die zu behandelnden Areale auftragen. Kontakt mit Augen und Schleimhäuten vermeiden. Nach dem Auftragen Areale vor dem Sonnenlicht schützen. 3–4 h nach Anwendung erhöhte Lichtempfindlichkeit
- Pinsel-PUVA: 0,15% 8-MOP Lösung wird auf betroffene Stellen aufgetragen. Nach 20 min werden die Stellen bestrahlt
- Systemische PUVA: 5-Methoxy-Psoralen 5-MOP (Psoraderm®; 1,2 mg/kg KG; Bestrahlung nach 3 h) oder 8-Methoxy-Psoralen 8-MOP (Meladinine®; 0,6 mg/kg KG; Bestrahlung nach 2 h, Oxsooralen®; 0,4 mg/kg KG Bestrahlung nach 1 h) für beste Absorption nüchtern einnehmen; bei Nebenwirkungen evtl. zusammen mit einer kleinen Mahlzeit oder Milch; bis 12 h nach Anwendung erhöhte Lichtempfindlichkeit. Verordnung einer PUVA-Brille
- Beginn UVA Dosis je nach Hauttyp (■ Tab. 3.9 und ► Anhang) oder nach Erythemschwelle (Anfangsdosis = halbe minimale phototoxi-

■ **Tab. 3.9** PUVA-Energiedichte für Hauttyp I, II. Bei Hauttyp III und IV kann individuell angepasst schneller gesteigert werden

PUVA	Dosis Hauttyp I (J/cm ²)	Dosis Hauttyp II (J/cm ²)
Anfangsdosis	0,5	1
Steigerung	0,5	0,5
Max-Dosis	2,5	4,5
Steigerung	Jedes 2. Mal	Jedes 2. Mal

sche Dosis = MPD/2); Erhaltungsdosis unterhalb der minimalen Erythemdosis (MED)

■ ■ Wirkung

Entzündungshemmend.

■ ■ Ansprechrate

80% mit lang andauernden Remissionen bis zu mehreren Jahren (Roening et al. 1990). Die PUVA-Therapie gilt als effektivste und schonendste Behandlung der MF. Ein Drittel der Patienten entwickelt Rezidive.

■ ■ Nebenwirkungen

- Juckreiz
- Rötung und anschließende Bräunung der Haut, Dermatitis solaris
- Systemische PUVA: Katarakt (PUVA-Brille!), Übelkeit (v. a. Oxsooralen), Leberwerterhöhung; Hautalterung; Risiko für die Entstehung von Hauttumoren

■ ■ Wechselwirkungen

- Antibiotika
- Johanniskrautpräparate

■ ■ Kontraindikationen

- Solariumsbesuche
- Schwangerschaft

Extrakorporale Photopherese (ECP)

■ ■ Indikationen

CTCL Stadium III (first line).

■ ■ Prinzip/Wirkung

Nach oraler Einnahme von 8-Methoxypsoralen erfolgt eine Ex-vivo-UVA-Bestrahlung der durch

Leukapherese gewonnenen korpuskulären Bestandteile des Blutes (Rook et al. 1999; Stevens et al. 1999). Durchführung alle 2–4 Wochen.

Die ECP bewirkt ein DNA-Crosslinking in Leukozyten und damit einen Zellzyklus-Arrest und Apoptose. Nach Phagozytose der Leukozyten kommt es über dendritische Zellen (DCs) zur Induktion zellulärer Immunreaktionen gegen apoptotische Tumorzellen (Berger et al. 2001), so dass die ECP hier als aktive spezifische Immuntherapie wirkt.

■ ■ Ansprechrate

50–75% bei CTCL, Remissionsbeginn nach durchschnittlich 5–6 Monaten (Russell et al. 2000). Die ECP sollte rechtzeitig begonnen werden.

Verbessertes Ansprechen bei:

- Kombinationstherapie mit IFN- α , Methotrexat oder Targretin
- Kurze Erkrankungsverläufe (<2 Jahre)
- Fehlende vorangegangene Chemotherapie
- Primäre Erythrodermie
- Normale CD8-Lymphozytenzahlen bzw. CD4/CD8-Ratio niedrig bis normal (McGirt et al. 2010)
- Depletion des CD7-Antigens ist negatives Prognosekriterium (Knobler u. Girardi et al. 2001)

Interferon- α

Interferon- α 2a = Roferon A[®], Interferon- α 2b = Intron A[®].

■ ■ Pharmakokinetik, Wirkung, Nebenwirkungen

► Kap. 2.10.1.

■ ■ Indikationen

- Zugelassen: Interferon- α 2a (Roferon A[®]) für CTCL (ab Stadium IB), follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom (► Kap. 2.10.1, ► Kap. 4.6)

■ ■ Anwendung

- 3–9 Mio. I.E. s.c. 3× wöchentlich (maximal 18 Mio. I.E.)
- Man beginnt mit 3 Mio. I.E. und steigert bei guter Verträglichkeit über 6 Mio. bis hin zu 9 Mio. I.E.

- Die Erhaltungsdosierung wird 3× wöchentlich weitergeführt über mindestens 8, vorzugsweise 12 Wochen.
- Nach Evaluation des Ansprechens Weiterführen der Therapie für mindestens 12 Monate (bis maximal 40 Monate).

■ ■ Ansprechrate

Ca. 60% der Patienten mit CTCL zeigen ein Ansprechen. Ein partielles Ansprechen zeigt sich im Allgemeinen innerhalb von 3 Monaten, ein vollständiges Ansprechen innerhalb von 6 Monaten. Gelegentlich kann es mehr als 1 Jahr dauern, bis das beste Behandlungsergebnis erreicht ist.

Retinoide

■ ■ Onkologische Indikationen

- Off-label: Isotretinoin (Isotretinoin[®], Aknenormin[®]), Acitretin (Neotigason[®]) bei CTCL als Re-PUVA und zur Hauttumorprävention bei Patienten mit Basalzellnävussyndrom, Xeroderma pigmentosum oder bei Organtransplantierten
- Zugelassen:
 - Bexaroten: CTCL (ab Stadium IIB; in den USA ab Stadium IB, wenn mindestens eine systemische Behandlung nicht angesprochen hat)
 - Alitretinoin lokal (Panretin Gel 0,1%[®]): Kaposi-Sarkom
 - Tretinoin (Vesanoid[®]): Promyelozytenleukämie

■ ■ Anwendung

- Isotretinoin (Isotretinoin[®], Aknenormin[®]): 1 mg/kg KG/d p.o.
- Acitretin (Neotigason[®]): 50 mg/d p.o.; zunächst 0,3–0,5 mg/kg KG/d z. B. 30 mg, evtl. steigern bis 0,8 mg/kg KG
- Bexaroten (Targretin[®]): 150 mg/m²/d p.o., nach 2–4 Wochen 300 mg/m²/d p.o. ggf. steigern bis maximal 650 mg/m²; bei Kombinationstherapien (mit PUVA, MTX, IFN- α , Denileukin difitox oder liposomalem Doxoubicin) ggf. reduzieren auf 150 mg/m²/d p.o. (Scarlsbrick et al. 2013)

Retinoide allgemein:

- Bei Niereninsuffizienz Dosisreduktion
- Zu den Mahlzeiten einnehmen (gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht die Bioverfügbarkeit der Retinoide)
- Multiple Wechselwirkungen (► Fachinformation), kein Tetrazyklin (intrakranielle Drucksteigerungen; Pseudotumor cerebri), Methotrexat (Hepatotoxizität) oder zusätzliches Vitamin A einnehmen

Bexaroten:

- Hochrisikopatienten bezüglich Hyperlipidämie prophylaktisch behandeln mit Fenofibrat (nicht Gemfibrozil wegen Gefahr der Pankreatitis); ggf. Omega-3 Fettsäuren (Omacor®); Beginn einer lipidsenkenden Behandlung (Triglyceride) bereits 1 Woche vor Therapiebeginn (Fenofibrat = Lipidil® 145–200 mg/d p.o.).
- Bei Erhöhung von LDL-Cholesterin vor Therapie -> Kardiologisches Konsil und Gabe von Atorvastatin (Sortis®)
- Nicht-Risikopatienten behandeln sobald Erhöhung, zusätzlich körperliche Bewegung günstig
- Zu Beginn wöchentliche Kontrollen von Triglyceriden und Cholesterin im Nüchternblut
- Wegen Gefahr der Hypothyreose infolge Bexaroten-bedingter zentraler TSH-Suppression Therapie mit L-Thyroxin (Euthyrox® 50 µg/d p.o.) zu Therapiebeginn
- Wegen Gefahr der Leukopenie im ersten Monat wöchentliche Kontrolle des Differenzialblutbilds, dann monatlich
- Zu den Mahlzeiten einnehmen (gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht die Bioverfügbarkeit der Retinoide)
- Multiple Wechselwirkungen (► Fachinformation), kein Tetrazyklin (intrakranielle Drucksteigerungen; Pseudotumor cerebri), Methotrexat (Hepatotoxizität) oder zusätzliches Vitamin A einnehmen

■ ■ Pharmakokinetik

- Verabreichung p.o., topisch
- Bioverfügbarkeit p.o. stark schwankend (bei Aufnahme mit der Nahrung doppelt so hoch wie im nüchternen Zustand)

- Elimination vorwiegend renal
- Embryotoxisch und fetotoxisch

■ ■ Kontraindikationen

- Schwangerschaft
- Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
- Manifeste Diabetes
- Pankreatitis in der Anamnese ist eine Kontraindikation für Bexaroten

■ ■ Wirkung

Retinoide sind topisch bzw. systemisch applizierte Vitamin-A (Retinol)-Derivate, die durch Bindung an 2 intranukleäre Rezeptoren (Transkriptionsfaktoren) wirken: **RAR** = retinoid acid receptor, Retinoidrezeptoren und **RXR** = Retinoid-X-Rezeptor, Rexinoidrezeptoren.

Die Medikamente binden an folgende Rezeptoren:

- RAR (pro Differenzierung): systemisch: Tretinoin (Vesanoind®), Isotretinoin (Isotretinoin®, Aknenormin®), Acitretin (Neotigason®), lokal: Adapalen (Differin®), Tazaroten (Zorac®)
- RAR + RXR: Alitretinoin (systemisch: Toctino®, lokal: Panretin®)
- RXR (proapoptotisch): Bexaroten (Targretin®)

Durch Bindung an die RAR- und RXR-Rezeptoren kommt es zur Dimerisierung mit Aktivierung weiterer nukleärer Transkriptionsfaktoren, wodurch zahlreiche Stoffwechselwege, insbesondere zur Regulation der Zellproliferation und -differenzierung, beeinflusst werden. Die antitumorale Wirkung der Retinoide beruht im Wesentlichen auf einer differenzierungsstimulierenden, proliferationshemmenden und proapoptotischen Wirkung. Während RAR vor allem die Differenzierung unterstützt, induziert RXR Apoptose.

- Stimulation der Differenzierung, Hemmung der Promotion von präkanzerösen in maligne Zellen (RAR)
- Hemmung der Immortalisierung der Zellen durch Hemmung der Telomerasen (RAR)
- Hemmung der Zellproliferation und des Zellzyklus, Förderung der Reparatur des Genoms über Interaktion mit p53 (RAR, RXR)
- Induktion der Apoptose (durch Hemmung von bcl-2 und NFκβ und Induktion von FAS/CD95 und TRAIL) (RXR)

Tab. 3.10 Typische Nebenwirkungen von Isotretinoin/Acitrein

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Hauttrockenheit/Desquamation	Gute Rückfettung von Lippen, Körper
Teratogen	Effiziente Kontrazeption (bei Isotretinoin bis 4 Wochen, bei Acitrein bis 2 Jahre nach Therapie)
Transaminasen-/Bilirubinanstieg	Kontrolle vor Therapie, dann alle 4 dann alle 8 Wochen
Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie	Kontrolle vor Therapie, dann alle 8 Wochen

- Immunmodulation (Freisetzung von IL-2 und IFN- γ , Hochregulation von MHC-I-Molekülen und IL-2-Rezeptor), Funktion als Immune-Response-Modifier mit Überführung der beim CTCL vorherrschenden Th-2- in eine Th-1-Immunantwort (RXR)

RXR bilden im Gegensatz zu den RAR Heterodimere auch mit weiteren Rezeptoren der Steroid-Thyroid-Familie, was auch das Nebenwirkungsprofil von Bexaroten begründet.

■ Ansprechrare

- Isotretinoin/Acitrein in Kombination mit PUVA: bis 68% (Kessler et al. 1987)
- Bexaroten: 45% (Duvic et al. 2001a, b), bei Dosierung $>300 \text{ mg/m}^2$ 55%, Remissionsbeginn nach ca. 8–12 Wochen

■ Nebenwirkungen

- Isotretinoin/Acitrein (Tab. 3.10)
 - Trockenheit von Haut und Schleimhäuten (Xerostomie, Cheilitis, Xerophthalmie)
 - Haarausfall, Paronychien
 - Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie, Anstieg der Leberwerte, Hepatitis
 - Depression
 - Vorzeitiger Epiphysenschluss
 - Teratogenität (Isotretinoin: vor, während und bis 4 Wochen nach der Therapie Schwangerschaft ausschließen, Acitrein:

Tab. 3.11 Typische Nebenwirkungen von Bexaroten

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression (Anämie, Leukopenie)	Im 1. Monat wöchentliche Blutbildkontrollen, dann monatlich
Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie	Therapie mit Fenofibrat und ggf. Omega-3 Fettsäuren; Bewegung; im 1. Monat wöchentliche Kontrollen, dann monatlich
Hypothyreose	Therapie mit L-Thyroxin; monatliche Kontrolle
Teratogen	Effiziente Kontrazeption (bis 4 Wochen nach Therapie)
Transaminasen-/Bilirubinanstieg	Im 1. Monat wöchentliche Kontrollen, dann monatlich; bei 3-facher Erhöhung → Aussetzen der Therapie

Antikonzeption bis 2 Jahre nach Therapie, da Alkohol zur Bildung von Etreinat führt, mit HWZ von 120 Tagen)

- Retinsäuresyndrom (RAS): Fieber, Dyspnoe, Lungeninfiltrate, Pleuraerguss, Hypotonie, Ödeme, Hyperleukozytose, Leberversagen (Therapie sofort mit Dexamethason 10 mg alle 12 h)
- Bexaroten (Tab. 3.11)
 - Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie
 - Hypothyreose (durch falsches Feedback erniedrigter TSH-Wert führt zu verminderter Spiegel an freiem T4/Thyroxin)
 - Kopfschmerzen, Pruritus, exfoliative Dermatitis
 - Übelkeit, Diarrhö
 - Leukopenie
 - Teratogenität (vor, während und bis 4 Wochen nach der Therapie Schwangerschaft ausschließen bzw. Kontrazeption)

■ Wechselwirkungen

! Keine gleichzeitige Einnahme von Tetracyklinen, Methotrexat oder Vitamin A zusammen mit Retinoiden!

- Hemmung von Cytochrom-P-450:
 - Erythromycin, Omeprazol, Ketokonazol, Grapefruit erhöhen die Wirkung
 - Glukokortikoide, Barbiturate, Cimetidin reduzieren die Wirkung
- Verstärkung einer Hypoglykämie bei gleichzeitiger Einnahme oraler Antidiabetika bzw. Insulingabe
- Gleichzeitige Einnahme von Alkohol verlängert die HWZ auf 120 Tage!

Methotrexat

■ ■ Onkologische Indikationen

- Zugelassen: Plattenepithelkarzinom, Leukämien, Non-Hodgkin-Lymphome, Bronchialkarzinom, Mamma-, Ovarial- und Zervixkarzinom, Kopf-Hals-Tumoren, ZNS-Tumoren
- Off-label: CTCL, metronomische Chemotherapie

■ ■ Anwendung

- 7–20 mg/m², 1×/Woche (CTCL) p.o. oder s.c.
- Metronomische Chemotherapie: 2 × 2,5 mg/d, d1–4 (wöchentlich)
- 1–5 mg Folsäure 24 h nach Methotrexat-Gabe (Minderung der Nebenwirkungen, Gefahr der Minderung der Wirkung)
- Vorher: Hepatitis B/C- und HIV-Serologie; Tbc-Ausschluss (Quantiferon-Test, Röntgen-Thorax); BB, GOT, GPT, γ -GT, Bilirubin, Kreatinin, K, U-Status
- Cave Patienten mit Pleuraerguss, Azites, Niereninsuffizienz → Dosisanpassung und regelmäßige Kreatininkontrolle
- Keine Lebendimpfungen, kein Alkohol

➤ **Patienten ausdrücklich darauf hinweisen, dass die Anwendung von Methotrexat nur einmal pro Woche erfolgt (außer niedrigere Dosen bei metronomischer Chemotherapie).**

■ ■ Wirkung

- Folsäureantagonist, wirkt zellzyklusspezifisch in der S-Phase. Vermindert durch Hemmung der Dihydrofolatreduktase (DHFR) die Purin- und Pyrimidinsynthese und damit den Aufbau der DNA (Antimetabolit). Blockiert dabei die DHFR in Tumorzellen wesentlich früher als in

gesunden Zellen. Um letztere vor Zerstörung zu schützen, erfolgt daher nach Gabe des Folsäureantagonisten 24 h später das Antidot Folsäure/Folinsäure. Methotrexat ist das einzige Zytostatikum, für das ein Antidot zur Verfügung steht, mit dem die zytostatische Wirkung sofort vollständig aufgehoben werden kann.

■ ■ Ansprechrate

58% bei CTCL (CR 41%; Zackheim et al. 1996).

■ ■ Pharmakokinetik

Methotrexat reichert sich in flüssigkeitsgefüllten Räumen (Pleuraerguss, Aszites, Ödeme) an, was zur Verlängerung der HWZ und erhöhter Toxizität führt.

- Verabreichung p.o., i.v., i.m., s.c., intrathekal
- Bioverfügbarkeit p.o. 24–90%, nahrungsunabhängig
- P-HWZ: 8–16 h (erhöht bei Aszites, Pleuraerguss »3. Raum«)
- Hepatische Inaktivierung durch Hydroxylierung zu 7-Hydroxy-Metabolit
- Elimination vorwiegend renal
- Zytostatisch wirksame Liquorspiegel nach hochdosierter Anwendung

■ ■ Kontraindikationen

- Niereninsuffizienz (Kontraindikation bei Kreatinin ≥ 2 mg/dl)
- Schwere und bestehende Infektion; Immunschwäche
- Gastrointestinale Ulzerationen/Gastritis; Stomatitis
- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Myelosuppression
- Alkoholabusus
- Schwangerschaft, Stillzeit

■ ■ Nebenwirkungen (■ Tab. 3.12)

- Myelosuppression (Leukopenie, Thrombopenie) – Nadir 7–10 d, Erholung nach 2–3 Wochen
- Hepatotoxizität (transiente Leberwerterhöhung, Leberfibrose, -zirrhose)
- Nephrotoxizität (tubuläre Schädigung, Retentionswerterhöhung, akutes Nierenversagen)
- Neurotoxizität (Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Depression, Leukenzephalopathie)

■ **Tab. 3.12** Typische Nebenwirkungen von Methotrexat

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression	Blutbildkontrollen vor Therapie und Woche 1, 3, 5; dann alle 4 Wochen
Hepatotoxizität	Kontrolle von Transaminasen, γ -GT und AP vor Therapie und Woche 1, 3, 5; dann alle 4 Wochen
Nephrotoxizität	Kreatininkontrollen vor Therapie und Woche 1, 3, 5; dann alle 4 Wochen
Pulmonale Toxizität	Bei Husten und Dyspnoe soll sich der Patient beim Arzt melden; dann Röntgen-Thorax
Überdosierung	Patienten Anwendungsschema gut erklären; Antidot: Kalziumfolinat (Leucovorin®)

- Pulmonale Toxizität (Pneumonitis/Alveolitis, Lungenfibrose)
 - Nausea/Erbrechen (minimal emetogen; akut + verzögert [selten])
 - Alopezie, Exanthem, Urticaria
 - Mukositis, Stomatitis, Ulzerationen der Mundschleimhaut und des Magen-Darm-Traktes (nach 3–7 Tagen, bei hoher und bei Überdosierung)
 - Hyperurikämie
 - Immunsuppression, Infektionen, Induktion von Zweitneoplasien
 - Infertilität
- **Wechselwirkungen**
 - Erhöhung der Toxizität von Methotrexat durch: Aspirin, NSAR, Penicillin, Cephalosporine, Sulfonamide, Omeprazol, Retinoide, Alkohol
 - Methotrexat verstärkt die Antikoagulation durch Marcumar
 - **Überdosierung**
 - Bei Überdosierung (>100 mg/m² Methotrexat) möglichst innerhalb 12–24 h Kalziumfolinat (Leucovorin®): 15 mg i.v. alle 6 h über 72 h, dann oral (Alkalisierung des Urins, Flüssigkeitszufuhr, Kontrolle der Nierenfunktion)

Gemcitabin (Gemzar®, Ribozar®)

- **Pharmakokinetik, Wirkung, Nebenwirkungen**

► Kap. 2.9.16

- **Indikationen**

— Off-label: CTCL (Stadium IIB–IV) und andere Non-Hodgkin-Lymphome, M. Hodgkin

- **Anwendung**

- 1000–1250 mg/m² Gemcitabin als Kurzinfusion über 30 min, d1, d8, d15, dann alle 4 Wochen in der Monotherapie
- 800–1000 mg/m² Gemcitabin i.v. in der Kombinationstherapie
- Infusionsgeschwindigkeit 10 mg/m²/min (30 min), Verlängerung der Infusionszeit erhöht die Myelosuppression
- Cave: Nieren- und Leberfunktionsstörung (Dosisreduktion)

- **Ansprechrate**

50–75% bei CTCL, Ansprechdauer 10 Monate – 10 Jahre (Zinzani et al. 2010; Marchi et al. 2005; Jidar et al. 2009).

Anthrazykline

Doxorubicin (Adriamycin®, Adriblastin®)

- **Pharmakokinetik, Wirkung, Nebenwirkungen**

► Kap. 2.9.10

- **Indikationen**

— Off-label: Non-Hodgkin-Lymphome/kutane Lymphome (CHOP)

- **Anwendung**

- CHOP (► Abschn. 3.1.12): 50 mg/m² i.v. d1, alle 4 Wochen
- Langsamer Push oder Kurzinfusion (50 ml), Lichtprotektion

! **Leberfunktionsstörungen, Monitoring für Herzrhythmusstörungen und Kardiomyopathie (EKG), EKG und Herzecho vor Therapiebeginn und vor jedem Zyklus, bei Paravasat gewebsnekrotisierend.**

Pegyliertes liposomal verkapseltes Doxorubicin (Caelyx[®], Myocet[®])

■ Pharmakokinetik, Wirkung, Nebenwirkungen

► Kap. 2.9.9

■ Indikationen

– Off-label: CTCL (ab Stadium IIB)

■ Anwendung

- Caelyx[®]: 20 mg/m² i.v. d1 + 15, alle 4 Wochen (30-min-Infusion in 250 ml 5% Glukose – keine Bolusinjektion!)
- Myocet[®]: 60–75 mg/m², alle 3 Wochen (Infusionsdauer >1 h zur Vermeidung von Hypersensitivitätsreaktionen)
- Vor Therapiebeginn Messung der Herzleistung (Herzecho, linksventrikulären Ejektionsfraktion), regelmäßige Wiederholung ab einer kumulativen Dosis von 450 mg/m²
- Dosisreduktion bei erhöhtem Serumbilirubin (25% bei Bilirubin 1,2–3,0 mg/dl, 50% bei Bilirubin >3,0 mg/dl)
- Keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz
- Life time dose: 450–550 mg/m²

■ Ansprechrate

88% bei CTCL, 43% CR, medianer Remissionsbeginn 3 Monate, mediane Ansprechdauer 1,5 Jahre (Wollina et al. 2003). In einer Phase-II-Studie bei fortgeschrittenen CTCL ab dem Stadium IIB zeigte sich, dass eine Dosisescalation auf 40 mg/m² Caelyx[®] die Toxizität, nicht jedoch die Effektivität erhöht. (Queux et al. 2008).

Cyclophosphamid (Endoxan)

■ Onkologische Indikationen

– Off-label: Merkelzellkarzinom, metronomische Chemotherapie

■ Anwendung

- Stoßtherapie: 400–600 mg/m² Cyclophosphamid i.v., alle 2–4 Wochen; Gabe vormittags unter starker Hydratation, Uromitexan (Mesna[®]) 400 mg/m²/d i.v. zuvor, nach 4 h und 8 h zur Komplexierung von Akrolein für verringerte Harnwegstoxizität
- Dauertherapie: 30–100 mg/m²/d p.o. (50–200 mg/d)

- CHOP: 750 mg/m²/d i.v., alle 3 Wochen
- Metronomische Chemotherapie: 50 mg/d p.o.
- Dosismodifikation bei Leber- oder Niereninsuffizienz
- Ausreichend trinken, kein Grapefruitsaft

■ Pharmakokinetik

- Verabreichung p.o., i.v. (Bioverfügbarkeit >75% p.o.)
- P-HWZ: 4–8 h
- Prodrug, hepatische Aktivierung über CYP450 zu 4-OH-Cyclophosphamid, N-Lost-Phosphorsäurediamid, Acrolein. Inaktivierung in der Leber. Als toxischer Metabolit kann **Acrolein** die Harnwege schädigen. Acrolein lässt sich durch Thiolverbindungen (Mesna[®] = Uromitexan oder N-Acetylcystein) im Harn abfangen und neutralisieren
- Elimination renal (Metaboliten)
- Sehr gute Liquorgängigkeit (50%)
- Plazentagängig

■ Wirkung

Bifunktionelles Alkylans. In niedriger Dosis immunstimulierend (Induktion von CD4⁺-T-Helfer-Zellen; Schmoll et al. 2006, und möglicherweise Elimination von regulatorischen T-Zellen), in höherer Dosierung immunsuppressiv (Autoimmunerkrankungen).

■ Nebenwirkungen (► Tab. 3.13)

- Myelosuppression – Nadir 7–14 d (Erholung nach 3 Wochen)
- Nephrotoxizität, Urotoxizität: nicht-hämorrhagische Zystitis, Blasenfibrose
- Kardiotoxizität
- Leberschäden, Hepatitis, Ikterus, Lebervenenokklusionssyndrom (VOD)
- Tumorlysesyndrom
- Lungenfibrose, interstitielle Pneumonie
- Nausea/Erbrechen (moderat emetogen, verzögert)
- Alopezie, Dermatitis, Mucositis – Hyperpigmentierung der Haut, wirkt porphyrogen
- Infertilität (ovariell, z. T. permanent)
- Anaphylaktoide Reaktion, Fieber
- Immunsuppression, Infektionsrisiko
- Zweitmalignome (AML, Blasenkarzinome)

■ **Tab. 3.13** Typische Nebenwirkungen von Cyclophosphamid

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Myelosuppression	Blutbildkontrollen
Nausea	5-HT ₃ -Antagonisten, Dexamethason d1–3 und Aprepitant d1–3
Harnwegstoxizität	Hydratation, Gabe von Uromitexan (Mesna [®]) zum Schutz
Kardiotoxizität	EKG- und Elektrolytkontrolle

■ ■ Wechselwirkungen

- Allopurinol, Hydrochlorothiazid: Erhöhung der Myelosuppression, Verminderung der Elimination, Verstärkung der Wirkung
- Raschere Elimination nach Dexamethason-Vorbehandlung
- Wirkungsverstärkung von Marcumar
- Doxorubicin: Verstärkung der Kardiotoxizität
- Doxorubicin, Pentostatin: Verstärkung der Kardiotoxizität
- Verstärkt Blutzuckersenkung von Sulfonylharnstoffen
- Vorsicht bei Gabe von Indomethacin
- Verringerte Digoxinresorption bei Entzündung der Darmschleimhaut
- Paravasat: ruhig stellen

Chlorambucil (Leukeran[®])

■ ■ Indikationen

- Zugelassen: CTCL (ab Stadium III, Winkelmann- und Knospe-Schema, ► Abschn. 3.1.12), Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphome, CLL, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom

■ ■ Anwendung

- Winkelmann-Schema (Langzeittherapie): Chlorambucil 2–6 mg/d p.o. + Prednisolon 10–20 mg/d p.o.
- Knospe-Schema (Pulstherapie): Chlorambucil 10–12 mg d1–3 (insgesamt 0,4–0,7 mg/kg KG); verteilt über d1–3 p.o.; Prednisolon 75 mg d1, 50 mg d2, 25 mg d3 p.o., alle 2 Wochen

■ ■ Pharmakokinetik

- Verabreichung p.o.
- Bioverfügbarkeit >75% p.o.

- P-HWZ: 1–1,5 h
- Metabolismus hepatisch, Elimination renal (Metabolite)
- Liquörgängigkeit unbekannt
- Plazentagängig

■ ■ Nebenwirkungen

- Myelosuppression (Leukopenie, Thrombopenie) – Nadir 7–14 d (Erholung nach 3 Wochen)
- Übelkeit/Erbrechen, Anorexie
- Tumorlysesyndrom bei Behandlung einer CLL
- Alopezie
- Lebervenenokklusionssyndrom (VOD)
- Hyperurikämie
- Interstitielle Pneumonie/Lungenfibrose (ab kumulativer Dosis >2 g, schlechte Prognose, trotz Kortikosteroide Mortalität 50%)
- Zerebrale Anfälle
- Exantheme, TEN
- Infertilität (ovariell, z. T. permanent)
- Zweitmalignome (AML)

■ ■ Wechselwirkungen

- Verminderte Wirkung bei erhöhten Glutathionspiegeln (erhöhter Abbau über Glutathiontransferase)
- Synergismus mit Theophyllin (Apoptose)

Vincristin (Oncovin[®])

■ ■ Pharmakokinetik, Wirkung, Nebenwirkungen

► Kap. 2.9.6

■ ■ Indikationen

- Off-label: malignes Melanom, Kaposi-Sarkom

■ ■ Anwendung

- CHOP (► Abschn. 3.1.12): Cyclophosphamid 750 mg/m² i.v., Doxorubicin 50 mg/m², Vincristin 1,4 mg/m² i.v. (maximal 2 mg abends), Prednisolon 100 mg p.o. d1–5, alle 3 Wochen
- Cave: Leberfunktionsstörungen, bei Paravasation gewebenekrotisierend (starkes Vesikans), Monitoring für Neuropathie, Obstipation

Denileukin diftitox (Ontak[®])

■ ■ Indikationen

- Zugelassen: therapierefraktäre oder rezidivierende CD25⁺-CTCL (Zulassung in den USA)
- Off-label: Melanom

■ ■ Anwendung

- 9 oder 18 µg/kg KG/d i.v. an d1–5 (über 30–60 min), alle 21 Tage, insgesamt 6 Zyklen
- Monitoring (wöchentlich während Therapie): Differenzialblutbild, Leber, Niere, Albumin, Körpergewicht
- Kein Glas, nur Plastikmaterialien verwenden

■ ■ Wirkung

Fusionsprotein aus einer Peptidsequenz des humanen Interleukin 2 (IL-2) und Anteilen des Diphtherietoxins (Fragmente A und B [Met1-Thr387]-His). IL-2 bindet an CD25⁺-Zellen (aktivierte T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen), führt zur Aufnahme von Diphtherietoxin in die Zelle und damit zum Zelltod.

■ ■ Ansprechrate

37% in der Monotherapie, 67% in Kombination mit Bexaroten bei CTCL.

■ ■ Kontraindikationen

- Infektion
- Hypalbuminämie (<3,0 g/dl)
- Cave bei koronarer Herzkrankheit

■ ■ Nebenwirkungen

- Akute Hypersensitivitätsreaktion innerhalb von 24 h nach Infusion, v. a. bei Erstgabe, unabhängig vom Zyklus (dann Infusion unterbrechen, ggf. abbrechen). Symptome: RR ↓, Rückenschmerzen, Flush, Dyspnoe, Tachykardie, Dysphagie, Synkope, Anaphylaxie
- Capillary-leak-Syndrom (in bis zu 10%): RR ↓, Ödem, Hypalbuminämie <3 g/dl (bis zu 2 Wochen nach Infusion)
- Grippeähnliche Symptome, Muskelschmerzen
- Diarrhö, Nausea, Emesis → Dehydratation (verzögert und prolongiert)
- Kopfschmerzen, periphere Ödeme, Husten
- Transiente Transaminasenerhöhung
- Sehstörungen, Retinopathie (Beginn mit Verlust des Farbsehens; z. T. nicht vollständig reversibel; Ruddle et al. 2006)

■ ■ Wechselwirkungen

- Keine

Alemtuzumab (Mab Campath®) Anti-CD52-AK

■ ■ Indikationen

- Zugelassen: B-CLL
- Off-label: NHL/CTCL (Stadium IV)

■ ■ Anwendung

- Zieldosis: 30 mg 3×/Woche über 12 Wochen. Dosisescalation in der ersten Woche zur Vermeidung von Nebenwirkungen: 3 mg an d1, 10 mg an d2, 30 mg an d3, individuell anpassen je nach Verträglichkeit, bei Unterbrechung ≥7 Tage erneutes Aufdosieren
- Applikation in Notfallbereitschaft
- Prämedikation: Kortikosteroide, Analgetikum, Antihistaminikum 30 min vor Applikation, Antibiotikum (Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrim®) zur Prophylaxe von Harnwegsinfekten) und Virustatikum (Famciclovir 250 mg–0–250 mg; zur Prophylaxe viraler Infekte) nach der Gabe

■ ■ Wirkung

Rekombinanter humanisierter monoklonaler Anti-CD52 IgG-Antikörper mit hoher Aktivität in der Monotherapie des CTCL. CD52 ist auf der Oberfläche von 95% aller peripheren T- und B-Lymphozyten, Monozyten/Makrophagen sowie aller malignen Zellen von NHL zu finden, es fehlt auf Erythrozyten, Thrombozyten und Knochenmarkstammzellen. Nach Bindung des Antikörpers werden direkt apoptotische Mechanismen und eine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität induziert.

■ ■ Ansprechrate

40% bei MF, 85% bei SS, Remissionsdauer 12–41 Monate (Querfeld et al. 2009).

■ ■ Kontraindikationen

- Aktive Infektion
- Aktiver Zweittumor

■ ■ Nebenwirkungen

- Myelosuppression (Leukopenie, Thrombopenie, Anämie), ausgeprägte T-Zell-Depression, die zu schweren infektiösen Komplikationen (CMV, Herpes, PCP=Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, Sepsis) führen kann

- Überempfindlichkeitsreaktionen mit Cytokine-Release-Syndrom, gelegentlich Tumorlyse-syndrom
- Kardiale Nebenwirkungen (Brady- oder Tachykardien, Arrhythmien, Herzinfarkt)
- Neurologische Nebenwirkungen (Tremor, Geschmacksverlust, Empfindungsstörung, Guillain-Barré-Syndrom)
- Hyperglykämie, aggravierter Diabetes mellitus
- Disseminierte intravasale Koagulation (DIC)
- Autoimmunhämolytische Anämie

■ ■ Wechselwirkungen

- Keine

Pentostatin (NIPENT®)

■ ■ Onkologische Indikationen

- Zugelassen: Harzell-Leukämie
- Off-label: MF Stadium III und Sézary-Syndrom

■ ■ Anwendung

- 5 mg/m² i.v. über 3 Tage

■ ■ Wirkung

Ein potenter Inhibitor der Adenosindeaminase.

■ ■ Ansprechrate

60% bei MF Stadium III (Foss et al. 2003).

■ ■ Nebenwirkungen

- Myelosuppression
- Kardiale Nebenwirkungen (Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz u. a.)
- Transaminasen- und Kreatinin-Anstieg
- Exantheme

■ ■ Wechselwirkungen

- Allopurinol, Vidarabin, Fludarabin

Zanolimumab (Humax®) Anti-CD4

■ ■ Onkologische Indikationen

- In Studien: therapieresistente CTCL (MF und SS), Melanom

■ ■ Anwendung

- CTCL Stadium IB–IIA 560 mg Zanolimumab 1×/Woche i.v.; Stadium IIB–IVB 980 mg Zano-

limumab 1×/Woche i.v.(jeweils 40 min) über 16 Wochen

■ ■ Wirkung

Humaner monoklonaler Antikörper, der an CD4-Rezeptoren von T-Lymphozyten bindet und somit eine Immunsuppression bewirkt. Er wurde entwickelt für den Einsatz bei T-Zell-Lymphomen, beim Melanom, rheumatoider Arthritis und Psoriasis.

■ ■ Ansprechrate

75% bei MF, 20% bei SS (Dosierung von 980 mg), Remissionsbeginn nach 2–12 Wochen, mediane Ansprechdauer 81 Wochen (Kim et al. 2007).

■ ■ Nebenwirkungen

- Pruritus, Ekzeme, Korrelation zu Therapieerfolg
- Grippeähnliche Symptome, Fatigue
- Infektionen des Respirationstrakts

■ ■ Wechselwirkungen

- Keine

Proteasom-Inhibitor: Bortezomib (Velcade®)

■ ■ Indikationen

- Zugelassen: multiples Myelom (Plasmozytom), als Second-line-Monotherapie und in Kombination mit Melphalan und Prednison
- In Studien: CTCL

■ ■ Anwendung

- 1,3 mg/m² Bortezomib i.v., d1, 4, 8, 11, alle 21 d, insgesamt 6 Zyklen → 2×/Woche, dann 10 d Therapiepause

■ ■ Wirkung

Proteasom-Inhibitoren hemmen die intrazelluläre Proteolyse, führen zur Akkumulation defekter Proteine und dadurch zu Hemmung der Zellproliferation und der Angiogenese sowie zur Apoptose. Darüber hinaus hemmt Bortezomib NFκB. Im Gegensatz zu Tumorzellen regenerieren gesunde Zellen im Therapieintervall wieder.

■ ■ Nebenwirkungen

- Sensorische periphere Polyneuropathie (Schmerzen, Taubheitsgefühl), in 70% der

3.1 • Primär kutane T-Zell-Lymphome (CTCL)

- Fälle, therapeutisch schwer beeinflussbar, i. d. R. reversibel
- Myelosuppression, insbesondere Leukopenie, Thrombozytopenie
- Übelkeit, Diarrhoe
- Fatigue/schwere Erschöpfung
- Tumorlysesyndrom (bei hoher Tumorlast)
- Herzinsuffizienz (Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion)
- Lungenerkrankungen (Pneumonitis, interstitielle Pneumonie, ARDS)
- Reversibles posteriores Leukenzephalopathiesyndrom (RPLS): Krampfanfälle, Hypertonie, Kopfschmerzen, Lethargie, Erblindung
- ■ **Wechselwirkungen**
- Bortezomib ist ein Inhibitor von Cytochrom P450
- Keine gleichzeitige Anwendung von Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Johanniskraut, da Wirkung abgeschwächt sein kann
- Möglichst keine gleichzeitige Gabe von Ketoconazol

Purin-Nukleotid-Phosphorylase-Hemmer: Forodesin (Immucillin®)

- ■ **Indikationen**
- In Studien: CTCL (IB–IVA)
- ■ **Anwendung**
- 80 (40–320) mg/m²/d Forodesin p.o.
- ■ **Wirkung**
- Virustatikum. Hemmt die Purin-Nukleosid-Phosphorylase (PNP) und führt dadurch zur Akkumulation von dGTP und zur Apoptose. Selektive Verminderung der T-Zellen im peripheren Blut (Immunsuppression).
- ■ **Ansprechrate**
- 40% bei MF/SS, Zeit bis zum klinischen Ansprechen durchschnittlich 42 Tage (Duvic et al. 2009).
- ■ **Nebenwirkungen**
- Myelosuppression: Lymphopenie, Neutropenie, Anämie
- Übelkeit, Diarrhoe

- Akneähnlicher Hautausschlag (Rash)
- Pneumonie, Dyspnoe
- Periphere Ödeme

Histon-Deacetylase-Inhibitoren (HDACI): Vorinostat (Zolinza®)

- ■ **Indikationen**
- Zugelassen in USA (Antrag auf Zulassung in Europa 2009 zurückgezogen): therapierefraktäre CTCL (MF, SS)
- In Studien: bei CTCL in Kombination mit Bortezomib
- ■ **Anwendung**
- 400 mg/d Vorinostat p.o. (Reduktion bei Auftreten von Nebenwirkungen bis auf 300 mg/d 5×/Woche)
- ■ **Wirkung**
- Histon-Deacetylase-Inhibitoren führen zur Hyperacetylierung der Histone, dem Proteinanteil des Chromatins, wodurch die Transkription der Zelle blockiert und deren Apoptose eingeleitet wird.
- ■ **Ansprechrate**
- 30% bei CTCL (unabhängig vom Tumorstadium, auch bei SS und Transformation in ein großzelliges Lymphom), mediane Zeit bis zum klinischen Ansprechen 10 Wochen, mediane Ansprechdauer 5,6 Monate (Kavanaugh et al. 2010; Mann et al. 2007)
- ■ **Nebenwirkungen**
- Myelosuppression (insbesondere Thrombozytopenie, Anämie)
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Anorexie
- Fatigue
- Kardiotoxizität (Ventrikuläre Tachykardien und Tachyarrhythmien)
- Hyperglykämie, Proteinurie

3.1.11 Polychemotherapie-Schemata

- **Winkelman-Schema** (Langzeittherapie)
 - Indikationen: CTCL ab Stadium III (second line)
 - Anwendung: Chlorambucil 2–6 mg p.o. + Prednisolon 10–20 mg p.o., 1 × täglich

■ Tab. 3.14 CHOP-Therapieschema

Substanz	Solldosis	Applikation	Tag
Cyclophosphamid (Endoxan®)	750 mg/m ²	i.v., 500 ml 5% Glukose 30 min	1
Uromitexan (Mesna®)	20% der Cyclophosphamid-Dosis	0 h i.v.	1
	40% der Cyclophosphamid-Dosis	4 h i.v.	
	40% der Cyclophosphamid-Dosis	8 h i.v.	
Doxorubicin (Adriblastin®)	50 mg/m ²	i.v. 100 ml NaCl 2 h (<50 ml/h)	1
Vincristin (Oncovin®)	1,4 mg/m ² (maximal 2 mg abends.)	i.v. 3 min	1
Prednison	100 mg	p.o.	1–5

- **Knosp-Schema** (Pulstherapie)
 - Indikationen: CTCL ab Stadium III (second line) bis Stadium IVB (first line)
 - Bessere Verträglichkeit gegenüber Winkelmann-Schema
 - Anwendung: Chlorambucil 0,4–0,7 mg/kg KG verteilt über d1–3 p.o. + Prednisolon 75 mg d1, 50 mg d2, 25 mg d3 p.o., alle 2 Wochen
 - Die Therapiezyklen sollten 3× 2-wöchentlich, 3× 3-wöchentlich, dann 4-wöchentlich erfolgen. In Abhängigkeit vom klinischen Verlauf können die Intervalle weiter ausgedehnt werden.
 - Zusätzlich Ergänzung durch klassische PUVA-Therapie ± Interferon-α.
- **CHOP** (Cyclophosphamid/Hydroxydaunomycin/Oncovin/Prednisolon)
 - Indikationen: CTCL ab Stadium IVB (second line)
 - Anwendung: d1: 750 mg/m² Cyclophosphamid i.v. + 50 mg/m² Doxorubicin i.v. + 1,4 mg/m² Vincristin i.v. (maximal 2 mg abends) + 100 mg Prednisolon p.o.; d4–5: 100 mg Prednisolon p.o., alle 3–4 Wochen (■ Tab. 3.14)
 - Antiemese: z. B. 1 Amp. Granisetron (Kevatril®) in 100 ml NaCl ½ h vor Chemotherapie

3.2 Primär kutane B-Zell-Lymphome (CBCL)

Kutane B-Zell-Lymphome (CBCL) machen etwa 25% der kutanen Lymphome aus und entwickeln sich aus einer Proliferation klonaler B-Lymphozyten, die in der Haut akkumulieren.

Innerhalb der Gruppe der CBCL unterscheidet man zwischen **niedrig-malignen Lymphomen**, wie Keimzentrumslymphom (follikuläres Lymphom) und **Marginalzonenlymphom**, mit günstiger Prognose sowie **Lymphomen mit aggressivem Verlauf** und schlechter Prognose, wie den diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom der unteren Extremität sowie das primär kutane intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphom; Grange et al. 2001; Burg et al. 2005). Daneben haben primär kutane diffus großzellige Lymphomtypen, die weder dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom der unteren Extremität (Beintyp) noch primär kutanen follikulären Lymphomen zugeordnet werden können, in der Regel eine gute Prognose. Den Subgruppen der CBCL liegen verschiedene Zelltypen zugrunde, welche immunhistochemisch charakterisiert werden können (■ Tab. 3.15).

Keimzentrumslymphom und Marginalzonenlymphom werden auch als kutane Äquivalente der MALT-Lymphome (mucosa-associated

■ **Tab. 3.15** Kutane B-Zell-Lymphome (WHO 2005) und immunhistochemische Marker

Kutanes B-Zell-Lymphom		Immunhistochemische Marker	Prognose
Primär kutanes Keimzentrumslymphom (follikuläres B-Zell-Lymphom)		bcl-6 ⁺ , Mum-1 ⁻ , bcl-2 ⁻	gut
Primär kutanes Marginalzonenlymphom		bcl-6 ⁻ , Mum-1 ⁺ , bcl-2 ⁺	gut
Primär kutane großzellige Lymphome	Primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom der unteren Extremität (Beintyp)	bcl-6 ⁺ , Mum-1 ⁺ , bcl-2 ⁺	Schlecht
	Primär kutane diffuse großzellige B-Zell-Lymphome, andere Typen	bcl-6 ⁺ , Mum-1 ⁺ , bcl-2 ⁻	Schlecht
	Primär kutanes intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom	bcl6-(26% bcl6+), Mum-1 ⁺ , bcl-2 ⁺	Sehr schlecht

lymphoid tissue) betrachtet und daher auch als **SALT-Lymphome** (skin-associated lymphoid tissue) bezeichnet.

3.2.1 Niedrig-maligne primär kutane B-Zell-Lymphome

Keimzentrumslymphom (follikuläres B-Zell-Lymphom)

= primary cutaneous follicle center lymphoma (PCFCL).

■ Klinik

Solitäre oder gruppiert stehende, blau-rote bis rotbraune, typischerweise größere (>3 cm), knotige kutan-subkutane Infiltrate an der Haut, v. a. im Bereich des behaarten Kopfes, des Nackens oder des oberen Stammbereichs. Insbesondere am Stamm sind die Tumoren von erythematösen infiltrierten Plaques umgeben (■ Abb. 3.6), die der Entwicklung von Tumoren Monate bis Jahre vorausgehen können (früher: »Retikulohistiozytom des Rückens« oder »Crosti-Lymphom«). Extrakutane Manifestationen sind ungewöhnlich (Willemze et al. 2005).

■ Prognose

Unbehandelt nehmen die Hautveränderungen allmählich über Jahre hinweg zu, ohne dass extrakutaner Befall beobachtet wird und die Prognose ist entsprechend günstig (5-Jahres-Überlebensrate 98%). Läsionen an den unteren Extremitäten sind prognostisch ungünstiger, es entwickeln sich in 64%

der Fälle extrakutane Manifestationen mit einer erkrankungsspezifischen 5-Jahres-Überlebensrate von 41% (Senff et al. 2008).

■ Histologie

Knotige bis diffuse Infiltrate, die von der unauffälligen Epidermis durch eine schmale Zone weitgehend regelhafter Dermis abgesetzt sind, und häufig bis in das subkutane Fettgewebe hineinreichen. Follikulärer Aufbau der Infiltrate aus einer Mischung vieler großer oft mehrkerniger Zentroyten, wenigen Zentroblasten und vielen reaktiven T-Zellen, deren Zahl in späteren Stadien abnimmt. Ausgeprägte Stromareaktion.

■ Immunhistologie

Positiv: CD20⁺, CD79a⁺, bcl-6⁺, negativ: CD5⁻, CD10⁻, Mum-1⁻, bcl-2⁻, FoxP1^{+/-} (Expression von FoxP1 gilt als prognostisch ungünstiger Marker). Im Gegensatz zu nodalen follikulären B-Zell-Lymphomen exprimieren primär kutane follikuläre Lymphome in der Regel kein bcl-2 und die Läsionen sind meist solitär.

➤ Bei Expression von bcl-2, bcl-6 und CD10 in follikulären Strukturen besteht der Verdacht auf ein systemisches follikuläres Lymphom mit sekundärer Hautbeteiligung.

■ Therapie

Aufgrund der überwiegend guten Prognose sind lokale Therapiemaßnahmen ausreichend, bei kleineren Läsionen die chirurgische Exzision, bei



■ **Abb. 3.6** Keimzentrumslymphom (follikuläres B-Zell-Lymphom, PCFCL)

größeren die Radiotherapie (20–30 Gy) mit 2–3 Sitzungen pro Woche à 2–4 Gy (Zenahlik et al. 2000; Piccinno et al. 2003) (■ Tab. 3.16). Hierdurch wurde in nahezu allen Fällen eine komplette Remission erreicht, in ca. 30–45 % kam es jedoch zum Rezidiv (Senff et al. 2008).

Alternativ werden intraläsionale Injektionen von Interferon-α (3 × 3 Mio. I.E. pro Woche) empfohlen (komplette Remission nach 3–20 Wochen) oder die Anwendung von Rituximab (MabThera®), einem gegen das B-Zellantigen CD20 gerichteten humanisierten Antikörper (daher nur bei histologisch nachgewiesener CD20-Expression einsetzen; Senff et al. 2008). In der Monotherapie werden 375 mg/m² 1 × wöchentlich i.v., 4-mal über einen Zeitraum von 4–8 Wochen empfohlen. Auch eine intraläsionale Therapie ist hiermit möglich, wobei nur 20% der systemisch notwendigen Dosis eingesetzt wird (Heinzerling et al. 2000; Paul et al. 2001; Kerl et al. 2006).

Da sich in einigen Fällen von primär kutanen B-Zell-Lymphomen, speziell Marginalzonenlymphomen, mittels PCR-Analyse Borrelien-DNA nachweisen lässt (Cerroni et al. 1997; Goodlad et al. 2000), wird initial eine Behandlung mit einem Breitspektrumantibiotikum (Doxycyclin mit 2 × 100 mg/d p.o. über 3 Wochen) empfohlen, auch wenn die Effizienz für das follikuläre Lymphom unzureichend dokumentiert ist (Kutting et al. 1997).

Marginalzonenlymphom

= primary cutaneous marginal zone lymphoma (PCMZL).

■ **Tab. 3.16** Therapieempfehlung bei niedrig malignen primär kutanen B-Zell-Lymphomen (Keimzentrumslymphom, Marginalzonenlymphom)

Ausdehnung	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Solitäre Läsionen	Totalexzision (1 cm 5A) ± Radiotherapie Antibiotika (Doxycyclin)	Steroide (topisch oder intraläsional) Intraläsional IFN-α Intraläsional Rituximab (MabThera®)
Multiple Läsionen	Radiotherapie Antibiotika (Doxycyclin)	i.v. Rituximab (MabThera®)

■ **Klinik**

Multiple kleine (<3 cm) rötliche bis violette Papeln, Plaques und Knoten mit einem erythematösen Hof, ohne epidermale Beteiligung und ohne Ulzeration, bevorzugt an Stamm und Oberarmen (■ Abb. 3.7). Häufig multifokales Wachstum und Rezidivneigung, extrakutaner Befall ist jedoch sehr selten (8,5%). Die Entwicklung einer Anetodermie in spontan abheilenden Läsionen wurde beschrieben. In Europa wurde durch den Nachweis von Borrelien-DNA in entsprechenden Hautläsionen ein möglicher Zusammenhang von Marginalzonenlymphomen mit einer Infektion mit Borrelia burgdorferi beschrieben, nicht jedoch in USA und Asien (Cerroni et al. 1997; Goodlad et al. 2000; Senff et al. 2008).

■ **Prognose**

Prognose ist sehr günstig. 5-Jahres-Überlebensrate: >95% (Senff et al. 2008). Rezidive verschlechtern die Prognose nicht. In einigen Fällen kann eine Spontanremission beobachtet werden.

■ **Histologie**

Unter einer unauffälligen Epidermis zeigt sich im Bereich der Dermis und Subkutis ein noduläres oder diffuses Infiltrat aus kleinen Lymphozyten, umgeben von neoplastischen **Marginalzonenzellen** (= zentrozytenartige Zellen), lymphoplasmazytoiden Zellen und Plasmazellen. Der Anteil reaktiver Zel-



■ **Abb. 3.7** Marginalzonenlymphom (PCMZL)



■ **Abb. 3.8** Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom der unteren Extremität (Beintyp)

len ist häufig hoch, was die Diagnose erschweren kann. Charakteristisch ist eine Expansion der Tumorzellen (neoplastische Marginalzonenzellen) in der Umgebung reaktiver Keimzentren.

■ ■ Immunhistologie

Positiv: CD20⁺, CD79a⁺, Mum-1⁺, bcl-2⁺; negativ: bcl-6⁻, CD5⁻, CD10⁻, Cyclin D1.

Bcl-2 und bcl-6 können in manchen Fällen für die Abgrenzung zum Keimzentrumlymphom hilfreich sein.

■ ■ Therapie

► Keimzentrumlymphom. Da insbesondere für das Marginalzonenlymphom ein Zusammenhang mit einer Borrelien-Infektion beschrieben wurde, wird nach EORTC/ISCL analog der Antibiotikabehandlung des MALT-Lymphoms die Gabe von Doxycyclin (2 × 100 mg/d p.o. über 3 Wochen) oder Cephalosporinen als First-line-Therapie empfohlen, auch wenn ein Therapieansprechen bislang uneinheitlich bewertet wurde (Roggero et al. 2000; Senff et al. 2008).

3.2.2 Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome

Hierunter sind Lymphome mit einem diffusen Muster und einer monomorphen Proliferation von Zentroblasten und Immunoblasten klassifiziert. Aufgrund neuer Expressionsstudien wird zwischen zwei prognostisch unterschiedlichen

Varianten unterschieden. Im Gegensatz zu den B-Zell-Lymphomen mit follikulärem Aufbau zeigen diffus großzellige B-Zell-Lymphome häufig einen aggressiveren Verlauf mit lokalen Rezidiven nach Therapie und extrakutanem Befall und haben damit eine vergleichsweise schlechte Prognose (Grange et al. 2001). Es liegen keine Ergebnisse größerer Therapiestudien für diese Lymphomentität vor.

Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom der unteren Extremität (Beintyp)

■ ■ Klinik

Vor allem bei älteren, zumeist weiblichen Patienten (>70 Jahre) zeigen sich multiple rasch aufschießende erythematös-livide Plaques oder Tumorknoten, die zu größeren Herden konfluieren und im Verlauf ulzerieren. Das Lymphom tritt häufiger, aber nicht ausschließlich am Bein auf (■ Abb. 3.8). Häufiger kommt es zur systemischen Ausbreitung mit einer schlechten Prognose.

■ ■ Prognose

5-Jahres-Überlebensrate 50%. Dabei hat der Beintyp eine schlechtere Prognose als primär kutane diffus-großzellige Lymphome anderer Lokalisationen (5-Jahres-Überlebensrate 70%; Senff et al. 2008). Patienten mit multiplen Hautläsionen haben eine deutlich schlechtere Prognose als Patienten mit einer solitären Läsion bei Diagnosestellung.

■ ■ Histologie

Unterhalb einer unauffälligen Epidermis zeigt sich ein großzelliges monomorphes dichteres Infiltrat

aus variablen Anteilen von Zentroblasten und Immunoblasten, das häufig die gesamte Dermis einnimmt und Adnexstrukturen zerstört. Kleine B-Zellen fehlen und reaktive T-Zellen finden sich nur wenige, meist perivaskulär.

■ Immunhistologie

Positiv: CD20⁺, CD79a⁺, bcl-6⁺, Mum-1⁺, bcl-2⁺; negativ: CD5⁻, CD10⁻, CD138⁻.

➤ Typisch für das primär kutane diffus-großzellige B-Zell-Lymphom der unteren Extremität ist eine starke Expression von bcl-2- und MUM-1.

Das primär kutane großzellige B-Zell-Lymphom vom Beintyp ist durch die Expression von Mum-1 und bcl-2 vom primär kutanen follikulären Lymphom abzugrenzen. Im Gegensatz zu diesem breitet es sich häufiger extrakutan aus. Der Verlust oder die Abnahme von p16 ist mit aggressiverem Verhalten und einer ungünstigen klinischen Prognose assoziiert.

■ Therapie

Als Therapie der ersten Wahl wird die Kombinationstherapie von Rituximab mit CHOP (R-CHOP), mit oder ohne kombinierte Radiotherapie empfohlen (Richtlinien der EORTC/ISCL; (■ Tab. 3.17; Senff et al. 2008). Im Fall einer aufgrund von Alter bzw. Allgemeinzustand des Patienten nicht tolerablen Chemotherapie werden Radiotherapie oder Rituximab als Monotherapie empfohlen. Ob die Radiotherapie in Fällen von kleinen solitären Tumoren noch als Therapie der ersten Wahl empfohlen werden kann, ist Gegenstand aktueller Diskussion.

Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (andere Typen)

Primär kutane diffus-großzellige B-Zell-Lymphome (andere Typen) beziehen sich auf Lymphomtypen, die weder dem Beintyp noch primär kutanen follikulären Lymphomen zugeordnet werden können.

■ Klinik

Papeln und Knoten, in der Regel am Kopf, am Oberkörper und an den Extremitäten.

■ Tab. 3.17 Therapie der großzelligen CBCL vom Beintyp (nach EORTC/ISCL 2008)

Ausdehnung	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Isolierte Herde	Radiotherapie	Polychemotherapie (R-CHOP) ± Radiotherapie
Multiple Herde	Polychemotherapie (R-CHOP) ± Radiotherapie	Radiotherapie Rituximab (MabThera®)

■ Prognose

Im Gegensatz zum Beintyp und zu nodalen diffus-großzelligen Lymphomen ist die Prognose gut mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 90%.

■ Immunhistologie

In der Regel bcl-2⁻ (im Gegensatz zum Beintyp).

■ Therapie

- Bei lokalem Befall: Exzision oder Radiotherapie (Dosen von mindestens 30 Gy notwendig).
- Bei Lymphknoten- oder viszeralem Befall: Megavoltradiotherapie. Die Remissionsrate liegt bei 88%, die Rezidivrate bei 58% mit extrakutaner Progression in 30% der Fälle (Senff et al. 2008).
- Bei multiplen Herden, bei Rezidiven oder bei Therapieresistenz: Liposomales Doxorubicin (Caelyx®) 20 mg/m² über 30 min i.v., alle 2–3 Wochen (6× bis 8×).
- Bei Rezidiven R-CHOP: CHOP in Kombination mit Rituximab, MabThera®, 375 mg/m² i.v. jeweils an d1 nach oraler Gabe der Glukokortikoidkomponente, alle 3 Wochen für 8 Behandlungszyklen (■ Tab. 3.18). R-CHOP zeigte sich in verschiedenen randomisierten Studien gegenüber dem alleinigen Einsatz von CHOP bezüglich des rezidivfreien Intervalls und der Gesamtüberlebensrate signifikant überlegen (van Oers et al. 2006; Habermann 2006).

■ **Tab. 3.18** Therapie der großzelligen CBCL, andere Typen

Ausdehnung	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Isolierte Herde oder gruppierte Herde	Exzision Radiotherapie	Liposomales Doxorubicin (Caelyx®)
Multiple Herde	Radiotherapie Monochemotherapie z. B. liposomales Doxorubicin (Caelyx®) Rituximab (MabThera®)	Polychemotherapie z. B. CHOP, R-CHOP

Primär kutanes intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom

■ ■ Klinik

Seltene weitere Variante des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms, bei dem sich durch Ansammlung großer neoplastischer B-Zellen in den Blutgefäßen rötlich-livide, teils teleangiektatische Patches und Plaques, bevorzugt an den Beinen und am Stamm zeigen. Extrakutane Lymphommanifestationen finden sich bevorzugt in der Lunge und im zentralen Nervensystem. Es kann zu neurologischen Symptomen mit Sprachstörungen kommen.

■ ■ Prognose

Der klinische Verlauf ist aggressiv mit schlechter Prognose. Dabei scheinen Patienten mit ausschließlicher Hautmanifestation eine etwas bessere Überlebensrate zu haben, als Patienten mit weiteren Manifestationen (3-Jahres-Überlebensrate: 56% versus 22%).

■ ■ Histologie

Dilatierte Blutgefäße in Dermis und Subkutis, angefüllt mit großen neoplastischen B-Zellen, die zu Gefäßokklusion führen können.

■ ■ Therapie

Rituximab in Kombination mit Polychemotherapie: R-CHOP (Ponzoni et al. 2007; Shimada et al. 2009).

3.2.3 Diagnostik kutaner B-Zell-Lymphome

Wird das Vorliegen eines CBCL klinischerseits vermutet, sind zunächst entsprechend repräsentative Gewebebiopsien für aussagekräftige histologische und immunhistologische Untersuchungen erforderlich. Eine kurz gefasste Übersicht zu differenzialdiagnostisch relevanten Antikörpern enthält ■ **Tab. 3.19**. Eine differenzialdiagnostische Übersicht kutaner B-Zell-Lymphome anhand der wesentlichsten immunhistologischen Marker zeigt ■ **Tab. 3.20**.

Eine Klonalitätsuntersuchung kann zur Differenzialdiagnose zwischen CBCL und Pseudolymphomen zusätzlich herangezogen werden (Felcht et al. 2011). Zum Ausschluss einer monoklonalen Gammopathie kann eine Immunelektrophorese ergänzend durchgeführt werden. Aufgrund der beschriebenen Assoziation einer Infektion mit *Borrelia burgdorferi*, insbesondere mit Marginalzellymphomen, sollte diese serologisch sowie mittels PCR anhand von Hautbiopsien ausgeschlossen werden (Senff et al. 2008). Eine Knochenmarksbiopsie sollte stets bei diffus-großzelligen BCL erfolgen und ist bei PCMZL optional. Da bei PCFCL in 11% der Patienten eine Knochenmarksbeteiligung gefunden wurde, die in 40% der Fälle den einzigen extrakutanen Befall darstellte, mit reduzierter 5-Jahres-Überlebensrate, sollte eine entsprechende Abklärung hier ggf. durchgeführt werden (Senff et al. 2008).

3.2.4 Therapeutika bei CBCL

Rituximab (Anti-CD20; MabThera®, Rituxan®)

■ ■ Onkologische Indikationen

- Zugelassen: CBCL: PCFCL/PCMZL (rezidivierend, therapierefraktär), CD20⁺-großzellige diffuse BCL, CLL, NHL: follikuläre Lymphome, CD20⁺-B-Zell-Neoplasien

■ ■ Anwendung

- i.v. Applikation: 375 mg/m² Rituximab i.v. (initial 50 mg/h, alle 30 min Steigerung um 50 mg/h bis maximal 400 mg/h, nachfolgende Infusionen dann je nach Verträglichkeit mit 100 mg/h beginnen)

■ **Tab. 3.19** Diagnostik kutaner B-Zell-Lymphome

	Untersuchungen	Bemerkungen
Anamnese	Dauer, Art und Ausdehnung der Hautmanifestationen B-Symptomatik Anzeichen für Immunsuppression	
Klinische Untersuchung	Genauer Hautbefund mit Bestimmung der befallenen KOF (evtl. Erhebungsbogen oder Photodokumentation) Lymphknotenstatus (Bestimmung palpabler Lymphknoten) Palpation von Leber und Milz	
Apparative Diagnostik	Lymphknotenultraschall Abdomensonographie Röntgen-Thorax in 2 Ebenen CT/PET-CT	
Laboruntersuchungen	Komplettes Routinelabor (BSG, Differenzialblutbild, Leberenzyme, Nierenwerte, LDH, Elektrolyte) Bei Keimzentrumslymphom/Marginalzonenlymphom: Borrelienserologie/läsionale PCR	Knochenmarkbiopsie (bei großzelligen BCL) Immunelektrophorese aus Serum und Urin
Hautbiopsie	Biopsie der am stärksten indurierten Läsion: – Routinehistologie – Immunhistologie Molekularbiologische Untersuchungen: – PCR (IgH-PCR) für die Immunglobulinkette – Ggf. läsionale Borrelien-PCR	Immunhistologie: – CD3, CD20, CD79a (B-Zell Marker) – CD21/CD35 (Keimzentren, folliculäre DC) – Ki-67 (Proliferationsmarker, Differenzierung zwischen neoplastischen und reaktiven Follikeln) – Bcl-2, bcl-6, CD10, MUM-1, FoxP1 (Differenzierung innerhalb der PCBCL) – CD5, Cyclin D1 (Differenzierung zwischen PCMZL – negativ und Mantelzelllymphom* – positiv)
Lymphknotenbiopsie	Exzisionsbiopsie bei klinisch suspekten Lymphknoten bzw. Lymphknoten mit positivem Uptake im FDG-PET	

* Mantelzelllymphom: systemisches NHL-Lymphom mit LK-Vergrößerung, Splenomegalie, häufig Knochenmarksinfiltration aber selten kutaner Beteiligung. Klinisch aggressiver Verlauf.

■ **Tab. 3.20** Differenzialdiagnostik kutaner B-Zell-Lymphome anhand immunhistologischer Marker

	Follikuläres Lymphom (PCFCL)	Marginalzonenlymphom (PCMZL)	Großzelliges B-Zell-Lymphom, Beintyp	Großzellige B-Zell-Lymphome, andere
Bcl-2	–	+	++	–
Bcl-6	+	–	+	+
Mum-1	–	+	++	+
CD10/CD5*	–	–	–	–

* positiv bei

- **Monotherapie:** Induktion mit 4 Infusionen 1×/Woche über 3 Wochen, dann als Erhaltungstherapie alle 3 Wochen (4–8 Zyklen)
- **Kombination mit CHOP-Chemotherapie (R-CHOP):** Gabe an d1 eines jeden CHOP-Zyk-
lus nach der Glukokortikoidkomponente, alle
3 Wochen über 8 Zyklen (■ Tab. 3.14).
- Prämedikation mit Methylprednisolon (125 mg
Urbason®), 1000 mg Paracetamol, Antihist-
aminikum (Diphenhydramin/Clemastin). Ggf.
Absetzen einer antihypertensiven Medikation
12 h vor Infusion. Anwendung in Notfallbe-
reitschaft (Bereithalten von Antihistaminika,
Methylprednisolon, Adrenalin). Überwachung
bis 30 min nach Infusionsende
- Bei Infusionsreaktionen/Cytokine-Relea-
se-Syndrom/Tumorlysesyndrom (► Kap. 6):
symptomatisch behandeln, nach Abklingen
der Symptomatik erneute Therapie mit halber
Infusionsgeschwindigkeit
- Intratumorale Applikation (off-label): 50 mg/
m² pro Monat. Injektion in der ersten Woche
3×/Woche 3 ml (10 mg/ml, 10–30 mg/Läsion),
1–2 Zyklen, 3–4 Wochen Intervall (Heinzer-
ling et al. 2000; Paul et al. 2001; Kerl et al.
2006)
- Vor Therapie: Testung auf Hepatitis B/C (bei
positiver Anamnese engmaschige Kontrolle),
HIV-Serologie, Tbc (Quantiferon-Test; Rönt-
gen-Thorax)
- Vor jeder Infusion Bestimmung der Neutrop-
hilenzahl
- **Pharmakokinetik**
 - Verabreichung i.v., intraläsional
 - P-HWZ: 68 h
- **Kontraindikationen**
 - Aktive und chronische Infektionen (Hepatitis
B/C, HIV)
 - Herzinsuffizienz (NYHA Klasse IV; cave
NYHA III), schwere, unkontrollierte Herzer-
krankungen
 - Eingeschränkte Immunabwehr
 - Lebendimpfung
 - Schwangerschaft

■ **Wirkung**

Chimärer monoklonaler Antikörper gegen das transmembranöse B-Lymphozytenantigen CD20 (auf gesunden B-Zellen und 95% der NHL). Bindet an CD20 an der Zelloberfläche und führt zur Apo-
ptose und Lyse der B-Zelle durch entsprechende
Signalkaskaden sowie über antikörper- und kom-
plementabhängige zelluläre Zytotoxizität. Trotz
Depletion der peripheren B-Lymphozyten kommt
es zu keiner wesentlichen Infektanfälligkeit. Erho-
lung der B-Zell-Zahl ca. 9–12 Monate nach Thera-
pieende. Anti-CD20 ist der erste Antikörper, der
zur Behandlung von Krebs zugelassen wurde. Er
stellt heute eine Standardtherapie in der Behand-
lung niedrig-maligner und follikulärer NHL dar,
bei aggressiven BCL meist in Kombination mit
einer konventionellen Chemotherapie (R-CHOP;
van Oers et al. 2006; Habermann 2006; Gellrich et
al. 2005; Kerl et al. 2006).

■ **Ansprechrte**

90% (CR 60–70%) bei systemischer Anwendung
(Gellrich et al. 2005), intraläsionale Anwendung bis-
lang Einzelfallberichten und kleinen Serien (Hein-
zerling et al. 2000; Paul et al. 2001; Kerl et al. 2006).
Mediane Remissionsdauer 4–30 Monate nach sys-
temischer (Gellrich et al. 2005) und 6 Monate nach
intraläsionaler Anwendung (Kerl et al. 2006).

■ **Nebenwirkungen** (■ Tab. 3.21)

- Infusionsreaktion/Hypersensitivität (in 10%):
Hypotonie, Dyspnoe, Bronchospasmus, An-
gioödem
- Cytokine-Release-Syndrom, vor allem bei
Patienten mit hoher Tumorlast (meist 1.–2.
Stunde nach Beginn der 1. Infusion): Dys-
pnoe, Bronchospasmen, Fieber, Schüttelfrost,
Flush, Angioödem, Rigor; evtl. zusätzlich
Merkmale des Tumorlysesyndroms wie Hyper-
urikämie, Hyperkaliämie, Hypokalzämie,
Hyperphosphatämie, akutes Nierenversagen,
LDH-Erhöhung
- Bronchitis, Asthma, Sinusitis
- Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen
- Myalgien, Arthralgien, Rückenschmerzen
- Selten und kaum Myelosuppression mit
Thrombozytopenie, Granulozytopenie,

■ Tab. 3.21 Typische Nebenwirkungen von Rituximab

Nebenwirkungen	Besondere Maßnahmen
Infusionsreaktion	Prämedikation mit Methylprednisolon (125 mg Urbason®), 1000 mg Paracetamol, Antihistaminikum; Applikation in Notfallbereitschaft; ggf. Absetzen antihypertensiver Medikation 12 h vor Infusion
Cytokine-Release-Syndrom/Tumorlysesyndrom	Sofortige Unterbrechung der Infusion, nach vollständiger Rückbildung aller Symptome halbe Infusionsgeschwindigkeit
Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML; sehr selten)	Überwachung neurologischer Symptome; bei Verdacht neurologische Untersuchung; Bestätigung mittels MRT und JC-Virus PCR im Liquor

Anämie (aber vollständige Depletion der peripheren B-Lymphozyten)

- Gerinnungsstörungen
- Infektionen (Atemwege, Harnwege)
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML, JC-Virus-bedingt)

■ Wechselwirkungen

- Keine

Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®)

■ Indikationen

- Zugelassen: CD20-positives follikuläres NHL vom B-Zell-Typ nach Vorbehandlung mit Rituximab rezidivierendes oder bei Therapie-resistenz

■ Anwendung

- Vorbehandlung mit Rituximab (250 mg/m² i.v. an d1, 7, 8, 9) vor Verabreichung von [⁹⁰Y]-radiomarkierter Zevalin®-Lösung d7, 8 und 9 (innerhalb von 4 h nach Rituximab-Infusion als Kurzinfusion über 10 min) unter Bereithalten von Notfallmedikamenten (Adrenalin, Antihistaminika, Kortikosteroide)
- Empfohlene Radioaktivitätsdosis bei Patienten mit >150.000 Thrombozyten/mm³: 15 MBq/kg KG; bei Patienten mit 100.000–150.000 Thrombozyten/mm³: 11 MBq/kg KG
- Bei mit murinen Proteinen vorbehandelten Patienten sowie nach der Anwendung von Zevalin® Bestimmung der humanen Anti-Maus-Antikörper (HAMA)

■ Pharmakokinetik

- Verabreichung i.v.
- Mittlere HWZ im Serum: 28 h

■ Kontraindikationen

- Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit lebensbedrohliche hämatologische Toxizitäten entwickeln: Thrombopenie <100.000/mm³; Neutropenie <1500/mm³; vorangegangene Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation. Bestrahlung/Infiltration >25% des Knochenmarks, ZNS-Befall
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Keine Lebendimpfung

■ Wirkung

[⁹⁰Y]Ibritumomab-Tiuxetan ist ein mit Yttrium-90 als β -Strahler markierter rekombinanter muriner monoklonaler IgG1-Antikörper gegen das B-Lymphozytenantigen CD20. Durch die Strahlung mit mittlerer Reichweite von ca. 5 mm können neben den Zielzellen auch benachbarte Zellen abgetötet werden. Durch Vorbehandlung mit Rituximab werden zirkulierende B-Lymphozyten entfernt, um so eine zielgerichtete Bestrahlung des Lymphomgewebes zu ermöglichen. Nach Depletion der normalen B-Zellen normalisiert sich die B-Lymphozytenzahl im Blut nach ca. 9 Monaten.

■ Ansprechrate

- 100% bei primär kutanen B-Zell-Lymphomen (CR 100%), mittlere Remissionsdauer 12 Monate (Maza et al. 2008)

3.3 • CD4⁺/CD56⁺ hämatodermische Neoplasien (HN)

- 83% bei follikulärem B-Zell-NHL (CR 37%), mediane Remissionsdauer 9,4 Monate (Wiseman et al. 2002)
- ■ **Nebenwirkungen**
 - Infusionsreaktionen (Schwindel, Husten, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Juckreiz, Tachykardie, Fieber, Rigor)
 - Thrombozytopenie und Neutropenie (sehr häufig) nach 2 Wochen mit Nadir nach 8 Wochen (wöchentliche Blutbildkontrollen), darunter schwere und anhaltende Zytopenien. Kein spezifisches Antidot bekannt, supportive Maßnahmen (Gabe von Wachstumsfaktoren)
 - Infektionen (sehr häufig) bakteriell, mykotisch, viral, einschließlich Reaktivierung latenter Viren
 - Blutungen bei Thrombozytopenie
 - Nausea/Erbrechen, Schwindel und Dyspnoe, abdominelle Schmerzen, Arthralgie, periphere Ödeme, Stevens-Johnson-Syndrom
 - Sekundäre Malignome (myelodysplastisches Syndrom, AML)
 - Teratogen (wirksame Empfängnisverhütung bis 12 Monate nach Applikation)

3.3 CD4⁺/CD56⁺ hämatodermische Neoplasien (HN)

3.3.1 Plasmazytoides dendritisches Lymphom/dendritische Zell-Leukämie

■ ■ Definition

Aggressives blastäres Lymphom mit häufig primärer kutaner Beteiligung und Expression von CD123 (Interleukin-3 α -Rezeptor), einem Marker dendritischer Vorläuferzellen, was auf eine onkogene Transformation plasmazytoider Monozyten (= plasmazytoide Typ-2-dendritische Zellen/DC2) schließen lässt (Petrella et al. 1999; 2002; Willemze et al. 2005). In der ehemaligen WHO-Klassifikation wurde es aufgrund der CD56⁺-/NCAM-Expression (NCAM = NK-cell-associated neural cell adhesion molecule) und des blastenförmigen Erscheinungsbilds noch als NK-(natürliches Killerzell)-Zell-



■ **Abb. 3.9** CD4⁺/CD56⁺-hämatodermische Neoplasien: plasmazytoides dendritisches Lymphom/dendritische Zell-Leukämie (vormals blastäres NK-Zell-Lymphom)

Lymphom eingeordnet (Dummer et al. 1996b; Savoia et al. 1997; Natkunam et al. 1999).

■ ■ Klinik

Zunächst meist einzelne, dann multiple rötlich-bräunliche bis blau-livide kontusiforme Plaques oder Knoten, bevorzugt bei Männern mittleren und höheren Lebensalters (■ Abb. 3.9). In ca. 50% der Fälle Erstmanifestation an der Haut, so dass zum Zeitpunkt der Diagnose eine Beteiligung des peripheren Blutes oder Knochenmarks noch nicht nachweisbar ist (aleukämische Leukaemia cutis).

■ ■ Prognose

Sehr aggressiver Verlauf mit nach einigen Monaten klinisch relevanter Mitbeteiligung des Knochenmarks. Die Prognose ist sehr schlecht. Nach initial gutem Ansprechen auf eine Chemotherapie kommt es in der Regel schnell zum therapierefraktären Rezidiv mit einem mittleren Überleben von 12 Monaten. Dabei gibt es keinen signifikanten Unterschied im mittleren Überleben zwischen Patienten mit

oder ohne gleichzeitige extrakutane Beteiligung zu Beginn der Hautmanifestation.

■ ■ Histologie

Infiltration der Dermis und manchmal Subkutis, ohne Epidermotropismus und im Gegensatz zu NK-/T-Zell-Lymphomen ohne Nekrose, ohne Entzündungszellen und ohne Gefäßinvasion. Es zeigen sich monomorphe mittelgroße mononukleäre Zellen mit kaum sichtbaren Nukleoli, ähnlich Lymphoblasten oder Myeloblasten.

■ ■ Immunhistologie

Die Tumorzellen zeigen einen CD3⁻, CD4⁺, CD8⁻, CD43⁺, CD56⁺, CD45RA⁺-Phänotyp, sind variabel positiv für CD68 und TdT (terminale Deoxynucleotidyl-Transferase) und exprimieren zusätzlich CD123 (Interleukin-3α-Rezeptor), TCL-1 (T-cell-leukemia-1-antigen), CLA (cutaneous lymphocyte associated antigen) und BDCA-2 (blood dendritic cell antigen, CD303) als Marker plasmazytoider dendritischer Zellen (Assaf et al. 2007b; Petrella et al. 2002; Niakosari et al. 2007). Die Tumorzellen sind negativ für CD3, CD8, CD20, CD79, Myeloperoxidase (MPO), CD34 und CD10. Eine myelomonozytäre Leukämie sollte ausgeschlossen werden (CD3⁺, MPO⁺), da CD4⁺-/CD56⁺-Hautmanifestationen hiermit oft assoziiert sind.

■ ■ Therapie

Die Behandlung sollte dem Therapieregime einer akuten Leukämie entsprechen, in Zusammenarbeit mit der Hämatookologie. Es wird eine anthrazyklinbasierte Kombinationschemotherapie, ggf. in Kombination mit Strahlentherapie, empfohlen. Da nahezu alle Fälle äußerst therapierefraktär sind und der größte Teil der Patienten innerhalb eines Jahres verstirbt, ist eine frühzeitige allogene Knochenmarkstransplantation zu erwägen (Bekkenk et al. 2003, 2004; Berti et al. 1999; Assaf et al. 2007b).

Literatur

Abbott RA, Whittaker SJ, Morris SL, Russell-Jones R, Hung T, Bashir SJ, Scarisbrick JJ (2009) Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol* 160:1299–1307

- Alsaleh QA, Nanda A, Baker H, Al-Sabah H, Calonje E (2004) Unilesional (segmental) mycosis fungoides presenting in childhood. *Pediatr Dermatol* 21:558–560
- Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M, Nashan D, Weisse F, Dippel E, Coors E, Stein A, Gollin P, Henke U, Adam-Murati S, Koch A, Klemke CD, Stadler R, Sterry W (2007a) Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). *J Dtsch Dermatol Ges* 5:662–668
- Assaf C, Gellrich S, Whittaker S et al (2007b) CD56-positive haematological neoplasms of the skin: a multicentre study of the Cutaneous Lymphoma Project Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Pathol* 60:981–989
- Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten W A, Meijer CJ, Willemze R (2000) 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* 95:3653–3661
- Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM et al. (2003) Peripheral T-cell-lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood* 102:2213–2219
- Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJ et al. (2004) CD56+ haematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol* 15:1097–110
- Berger CL, Xu AL, Hanlon D, Lee C, Schechner J, Glusac E, Christensen I, Snyder E, Holloway V, Tigelaar R, Edelson RL (2001) Induction of human tumor-loaded dendritic cells. *Int J Cancer* 91:438–447
- Berti E, Tomasini D, Vermeer MH et al. (1999) Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T-cell-lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol* 155:483–492
- Bunn PA, Lamberg SI (1979) Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancer Treat Rep* 63:725–728
- Burg G, Kempf W, Cozzio A, Feit J, Willemze R, S Jaffe E, Dummer R, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Grange F, Harris NL, Kazakov DV, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Meijer CJ, Pimpinelli N, Ralfkiaer E, Russell-Jones R, Sander C, Santucci M, Sterry W, Swerdlow SH, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S (2005) WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol* 32:647–674
- Cerroni L, Zochling N, Putz B, Kerl H (1997) Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol* 24:457–461
- Clark C, Dawe RS, Evans AT, Lowe G, Ferguson J (2000) Narrowband TL-01 phototherapy for patch-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 136: 748–752
- Coors EA, von den Driesch P (2000) Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with intermittent

- chlorambucil and flucortolone therapy. *Br J Dermatol* 143: 127–131
- Dummer R, Häffner AC, Hess M, Burg G (1996a) A rational approach to the therapy of cutaneous T-cell lymphomas. *Onkologie* 19:226–230
- Dummer R, Potoczna N, Häffner A, Gilardi F, Zimmermann D, Burg G (1996b) A primary cutaneous non-T non-B CD4+, CD56+ lymphoma. *Arch Derm* 132:550–553
- Dummer R, Assaf C, Bagot M, Gniadecki R, Hauschild A, Knobler R, Ranki A, Stadler R, Whittaker S (2007) Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma: who, when, what? *Eur J Cancer* 43:2321–2329
- Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, Yocum RC (2001) Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 137:581–593
- Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, Crowley C, Yocum RC (2001) Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 19: 2456–2471
- Farol LT, Hymes KB (2004) Bexarotene: a clinical review. *Expert Rev Anticancer Ther* 4: 180–188
- Felcht M, Booken N, Stroebel P, Goerdts S, Klemke CD (2011) The value of molecular diagnostics in primary cutaneous B-cell lymphomas in the context of clinical findings, histology, and immunohistochemistry. *J Am Acad Dermatol* 64:135–143
- Fierro MT, Quagliano P, Savoia P, Verrone A, Bernengo mg (1998) Systemic polychemotherapy in the treatment of primary cutaneous lymphomas: a clinical follow-up study of 81 patients treated with COP or CHOP. *Leuk Lymphoma* 31:583–588
- Foss F (2003) Overview of cutaneous T-cell lymphoma: prognostic factors and novel therapeutic approaches. *Leuk Lymph* 44 (Suppl 3):55–61
- Foss F, Demierre MF, DiVenuti G (2005) A phase-1 trial of bexarotene and denileukin diftitox in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 106: 454–457
- Gellrich S, Muche JM, Wilks A, Jasch KC, Voit C, Fischer T, Audring H, Sterry W (2005) Systemic eight-cycle anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in primary cutaneous B-cell lymphomas—an applicational observation. *Br J Dermatol* 153:167–173
- Go RS, Wester SM (2004) Immunophenotypic and molecular features, clinical outcomes, treatments, and prognostic factors associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell-lymphoma: a systematic analysis of 156 patients reported in the literature. *Cancer* 101: 1404–1413
- Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, Batstone P, Ho-Yen DO (2000) Borrelia burgdorferi-associated cutaneous marginal zone lymphoma: a clinicopathological study of two cases illustrating the temporal progression of B. burgdorferi-associated B-cell proliferation in the skin. *Histopathology* 37:501–508
- Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, Meijer CJ, Cerroni L, Bernengo M, Bosq J, Hedelin G, Fink Puches R, van Vloten WA, Joly P, Bagot M, Willemze R (2001) Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol* 19:3602–3610
- Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, Dakhil SR, Woda B, Fisher RI, Peterson BA, Horning SJ (2006) Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 24:3121–3127
- Heald P, Rook A, Perez M, Wintroub B, Knobler R, Jegasothy B, Gasparro F, Berger C, Edelson R (1992) Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 27:427–433
- Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, Hess-Schmid M, Burg G (2000) Intralesional therapy with anti-CD20-antibody in primary cutaneous B-cell Lymphoma. *Arch Derm* 136: 374–378
- Heinzerling M, Urbanek M, Funk JO, Peker S, Bleck O, Neuber K, Burg G, vondenDriesch P, Dummer R (2000) Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphomas. *Cancer* 89:1835–1844
- Hönigsmann H, Brenner W, Rauschmeier W, Konrad K, Wolff K (1984) Photochemotherapy for cutaneous T cell lymphoma. A follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 10:238–245
- Jaffe SE (2009) The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 523–531
- Jidar K, Ingen-Housz-Oro S, Beylot-Barry M, Paul C, Chaoui D, Sigal-Grinberg M, Morel P, Dubertret L, Bachelez H (2009) Gemcitabine treatment in cutaneous T-cell lymphoma: a multicentre study of 23 cases. *Br J Dermatol* 161:660–663
- Jones GW, Rosenthal D, Wilson LD (1999) Total skin electron radiation for patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and the Sezary syndrome). *Cancer* 85:1985–1995
- Kavanaugh SM, White LA, Kolesar JM (2010) Vorinostat: A novel therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Health Syst Pharm* 67:793–797
- Kerl K, Prins C, Saurat JH, French LE (2006) Intralesional and intravenous treatment of cutaneous B-cell lymphomas with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab: report and follow-up of eight cases. *Br J Dermatol* 155:1197–1200
- Kessler JF, Jones SE, Levine N, Lynch PJ, Booth AR, Meyskens FL Jr (1987) Isotretinoin and cutaneous helper T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Arch Dermatol* 123:201–204
- Kim YH, Duvic M, Obitz E, Gniadecki R, Iversen L, Osterborg A, Whittaker S, Illidge TM, Schwarz T, Kaufmann R, Cooper K, Knudsen KM, Lisby S, Baadsgaard O, Knox

- SJv (2007) Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 109:4655–4662
- Knobler R, Girardi M (2001) Extracorporeal photochemoimmunotherapy in cutaneous T cell lymphomas. *Ann NY Acad Sci* 941:123–138
- Knosp WH (1974) Malignant lymphoma. 2. Therapy. *Postgrad Med* 55:211–218
- Kutting B, Bonsmann G, Metz D, Luger TA, Cerroni L (1997) 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* 36:311–314
- Kuzel TM, Roenigk HH Jr, Samuelson E, Herrmann JJ, Hurria A, Rademaker AW, Rosen ST (1995) Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *J Clin Oncol* 13:257–263
- Lansigan F, Foss FM (2010) Current and emerging treatment strategies for cutaneous T-cell lymphoma. *Drugs* 70:273–286
- Mann BS, Johnson JR, He K, Sridhara R, Abraham S, Booth BP, Verbois L, Morse DE, Jee JM, Pope S, Harapanhalli RS, Dagher R, Farrell A, Justice R, Pazdur R (2007) Vorinostat for treatment of cutaneous manifestations of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 13:2318–2322
- Marchi E, Alinari L, Tani M, Stefoni V, Pimpinelli N, Berti E, Pagano L, Bernengo mg, Zaja F, Rupoli S, Pileri S, Baccarani M, Zinzani PL (2005) Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer* 104:2437–2441
- Maza S, Gellrich S, Assaf C, Beyer M, Spilker L, Orawa H, Munz DL, Sterry W, Steinhoff M (2008) Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in primary cutaneous B-cell lymphomas: first results of a prospective, monocentre study. *Leuk Lymphoma* 49:1702–1709
- McGirt LY, Thoburn C, Hess A, Vonderheid EC (2010) Predictors of response to extracorporeal photopheresis in advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 26:182–191
- Muniesa C, Estrach T, Pujol RM, Gallardo F, Garcia-Muret P, Climent J, Servitje O (2010) Folliculotropic mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases. *J Am Acad Dermatol* 62(3):418–26
- Natkunam Y, Smoller BR, Zehnder JL, Dorfman RF, Warnke RA (1999) Aggressive cutaneous NK and NK-like T-cell lymphomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 23:571–581
- Niakosari F, Sur M (2007) Agranular CD4+/ CD56+ Hematodermic Neoplasm. A distinct entity described in the recent World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer Classification for Cutaneous Lymphomas *Arch Pathol Lab Med* 131:149–151
- Olsen E, Duvic M, Frankel A, Kim Y, Martin A, Vonderheid E, Jegasothy B, Wood G, Gordon M, Heald P, Oseroff A, Pinter-Brown L, Bowen G, Kuzel T, Fivenson D, Foss F, Glode M, Molina A, Knobler E, Stewart S, Cooper K, Stevens S, Craig F, Reuben J, Bacha P, Nichols J (2001) Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 19:376–388
- Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, Zackheim H, Duvic M, Estrach T, Lamberg S, Wood G, Dummer R, Ranki A, Burg G, Heald P, Pittelkow M, Bernengo mg, Sterry W, Laroche L, Trautinger F, Whittaker S; ISCL/EORTC (2007) Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 110:1713–1722
- Olsen EA, Rook AH, Zic J, Kim Y, Porcu P, Querfeld C, Wood G, Demierre MF, Pittelkow M, Wilson LD, Pinter-Brown L, Advani R, Parker S, Kim EJ, Junkins-Hopkins JM, Foss F, Cacchio P, Duvic M (2011) Sézary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol* 64:352–404
- Paul T, Radny P, Krober SM, Paul A, Blaheta HJ, Garbe C (2001) Intralesional rituximab for cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 144:1239–1243
- Petrella T, Dalac S, Maynadié M, Mugneret F, Thomine E, Courville P, Joly P, Lenormand B, Arnould L, Wechsler J, Bagot M, Rieux C, Bosq J, Avril MF, Bernheim A, Molina T, Devidas A, Delfau-Larue MH, Gaulard P, Lambert D (1999) CD4+ CD56+ cutaneous neoplasms: a distinct hematological entity? Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanes (GFELC). *Am J Surg Pathol* 23:137–146
- Petrella T, Comeau MR, Maynadié M et al. (2002) Agranular CD4+ CD56+ hematodermic neoplasm (blastic NK-cell-lymphoma) originates from a population of CD56+ precursor cells related to plasmacytoid monocytes. *Am J Surg Pathol* 26:852–862
- Piccinno R, Caccialanza M, Berti E (2003) Dermatologic radiotherapy of primary cutaneous follicle center cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 13:49–52
- Ponzoni M, Ferreri AJ, Campo E, Fachetti F, Mazzucchelli L, Yoshino T, Murase T, Pileri SA, Dogliani C, Zucca E, Cavalli F, Nakamura S (2007) Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 25:3168–3173
- Quereux G, Marques S, Nguyen JM, Bedane C, D'incan M, De-reure O, Puzenat E, Claudy A, Martin L, Joly P, Delaunay M, Beylot-Barry M, Vabres P, Celerier P, Sasolas B, Grange F, Khammari A, Dreno B (2008) Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 144(6):727–733

- Querfeld C, Mehta N, Rosen ST, Guitart J, Rademaker A, Gerami P, Kuzel TM (2009) Alemtuzumab for relapsed and refractory erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single institution experience from the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center. *Leuk Lymphoma* 50:1969–1976
- Ramsay DL, Lish KM, Yalowitz CB, Soter NA (1992) Ultraviolet-B phototherapy for early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 128:931–933
- Rezania D, Sokol L, Cualig HD (2007) Classification and treatment of rare and aggressive types of peripheral T-cell(natural killer-cell lymphomas of the skin. *Cancer Control* 14:112–123
- Roenigk HH Jr, Kuzel TM, Skoutelis AP, Springer E, Yu G, Caro W, Gilyon K, Variakojis D, Kaul K, Bunn PA Jr, et al. (1990) Photochemotherapy alone or combined with interferon alpha-2a in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 95: 1985–2055
- Roggero E, Zucca E, Mainetti C, Bertoni F, Valsangiacomo C, Pedrinis E, Borisch B, Piffaretti JC, Cavalli F, Isaacson PG (2000) Eradication of *Borrelia burgdorferi* infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. *Hum Pathol* 31:263–268
- Rook AH, Suchin KR, Kao DM, Yoo EK, Macey WH, DeNardo BJ, Bromely PG, Geng Y, Junkins-Hopkins JM, Lessin SR (1999) Photopheresis: clinical applications and mechanism of action. *J Investig Dermatol Symp Proc* 4:85–90
- Ruddle JB, Harper CA, Hönnemann D, Seymour JF, Prince HM (2006) A denileukin diftitox (Ontak) associated retinopathy? *Br J Ophthalmol* 90:1070–1071
- Russell Jones, R (2000) Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma. Inconsistent data underline the need for randomized studies. *Br J Dermatol* 142:16–21
- Savoia P, Ferrero MT, Novelli M, Quaglino P, Verrone A, Geuna M, Bernengo mg (1997) CD56-positive cutaneous lymphoma: a poorly recognized entity in the spectrum of primary cutaneous disease. *Br J Dermatol* 137:966–971
- Scarlsbrick JJ, Morris S, Azurdia R, Illidge T, Parry E, Graham-Brown R, Cowan R, Gallop-Evans E, Wachsmuth R, Eagle M, Wierzbicki AS, Soran H, Whittaker S, Wain EM (2013) U.K. consensus statement on safe clinical prescribing of bexarotene for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 168(1):192–200
- Schmoll H-J, Höffgen K, Possinger K (2006) *Kompodium Internistische Onkologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, Dummer R, Duvic M, Hoppe RT, Pimpinelli N, Rosen ST, Vermeer MH, Whittaker S, Willemze R (2008) European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 112:1600–1609
- Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, Nakamura S (2009) Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 10:895–902
- Slater DN (2005) The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas: a practical marriage of two giants. *Br J Dermatol* 153:874–880
- Stadler R, Otte HG, Luger T, Henz BM, Kuhl P, Zwingers T, Sterry W (1998) 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* 92:3578–3581
- Stadler R, Assaf C, Klempke CD, Nashan D, Weichenthal M, Dummer R, Sterry W (2008) Kurzeitlinie-Kutane Lymphome. *JDDGSuppl.* 1: S29–S35
- Stadler R, Assaf C, Klempke CD, Nashan D, Weichenthal M, Dummer R, Sterry W (2012) Sk2-Kurzeitlinie-Kutane Lymphome (ICD10 C82-C86) Update 2012. ADO-homepage.de
- Stevens SR, Bowen GM, Duvic M, King LE, Knobler R, Lim HW, Margolis D, Parry EJ, Rook AH, Stricklin GP, Suchin KR, Tharp MD, Vonderheid E, Zic JA (1999) Effectiveness of photopheresis in Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 135:995–997
- Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, D'Incan M, Ranki A, Pimpinelli N, Ortiz-Romero P, Dummer R, Estrach T, Whittaker S (2006) EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 42:1014–1030
- Vonderheid EC, Bernengo mg, Burg G, Duvic M, Heald P, Laroche L, Olsen E, Pittelkow M, Russell-Jones R, Takigawa M, Willemze R; ISCL (2002) Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 46:95–106
- van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, Jack A, Van't Veer M, Vranovsky A, Holte H, van Glabbeke M, Teodorovic I, Rozewicz C, Hagenbeek A (2006) Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 108:3295–3301
- von den Driesch P, Coors EA (2002) Localized cutaneous small to medium-sized pleomorphic T-cell-lymphoma: a report of 3 cases stable for years. *J Am Acad Dermatol* 46:531–535
- Weinstock, M A (1994) Epidemiology of mycosis fungoides. *Semin Dermatol* 13:154–159
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH et al. (2005) WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 105:3768–3785
- Willemze R, Jansen PM, Cerroni L et al. (2008) Subcutaneous panniculitis-like T-cell-lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* 111:838–845
- Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS, Witzig TE, Spies S, Bartlett NL, Schilder RJ, Murray JL, Saleh M, Allen RS, Grillo-López AJ, White CA (2002) Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory

non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. *Blood* 99:4336–4342

- Wollina U, Graefe T, Kaatz M (2001) Pegylated doxorubicin for primary cutaneous T cell lymphoma: a report on ten patients with follow-up. *Ann N Y Acad Sci* 941:214–216
- Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH et al. (2003) Multi-center study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 98:99–1001
- Wood GS, Tung RM, Haeffner AC, Crooks CF, Liao S, Orozco R, Veelken H, Kadin M E, Koh H, Heald P, Barnhill RL, Sklar J (1994) Detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements in early mycosis fungoides/Sezary syndrome by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis (PCR/DGGE). *J Invest Dermatol* 103:34–41
- Zackheim HS, Epstein EH Jr. (1989) Low-dose methotrexate for the Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 21:757–762
- Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST (1996) Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol* 34:626–631
- Zackheim HS, Kashani Sabet M, Amin S (1998) Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 134:949–954
- Zenahlik P, Fink Puches R, Kapp KS, Kerl H, Cerroni L (2000) Die Therapie der primären kutanen B-Zell-Lymphome. *Hautarzt* 51:19–24
- Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, Stefoni V, Marchi E, Fina M, Pellegrini C, Alinari L, Derenzini E, de Vivo A, Sabattini E, Pileri S, Baccarani M (2007) Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 25:4293–4297
- Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, Fina M, Pellegrini C, Derenzini E, Gandolfi L, Broccoli A, Argnani L, Quirini F, Pileri S, Baccarani M (2010) Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol* 21:860–863