

Mitbetreuung in einem Zentrum mit Erfahrung im Umgang mit dieser seltenen Krankheitsgruppe ist von Vorteil

Kutane T-Zell Lymphome

Kutane Lymphome (cutaneous lymphomas: CL) gehören zur Gruppe der extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome, innerhalb derer sie die zweithäufigste Form darstellen. Die Inzidenz dieser orphan disease Gruppe wird auf eine Neuerkrankung pro Jahr und 100 000 Einwohner geschätzt. Primäre CL manifestieren sich definitionsgemäss zunächst in der Haut und zeigen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nach abgeschlossenem Staging keine weitere Organbeteiligung, während sekundäre CL kutane Manifestationen von disseminierten, primär nodalen Lymphomen oder von Leukämien darstellen. Knapp drei Viertel der primären CL sind T-Zell-Lymphome (cutaneous T-cell lymphomas: CTCL), ca. ein Viertel kutane B-Zell-Lymphome (cutaneous B-cell lymphomas: CBCL).

Les lymphomes cutanés (cutaneous lymphomas: CL) appartiennent au groupe des lymphomes non hodgkiniens extraganglionnaires, dans lequel ils sont la deuxième forme la plus courante. L'incidence de ce groupe de maladie orpheline est estimée à une nouvelle maladie par an et 100 000 habitants. Les CL primaires se manifestent selon la définition d'abord dans la peau et montrent au temps du diagnostic après l'achèvement du staging pas d'autres implications d'organes, alors que les CL secondaires représentent des manifestations cutanées de lymphomes nodaux primaires disséminés, ou de leucémies. Près de trois quarts des CL primaires sont des lymphomes à cellules T (cutaneous T lymphomas: CTCL), environ un quart sont des lymphomes cutanés de cellules B (cutaneous B-cell lymphomas: CBCL)

Historisch bestand eine Vielzahl von Lymphomeinteilungen, in denen die Hautlymphome nicht spezifisch abgetrennt wurden. Damit wurde der speziellen Biologie und dem oftmals mildereren klinischen Verlauf dieser Erkrankung keine Rechnung getragen, was gelegentlich zu einer onkologischen Überbehandlung der Patienten führte. Erst seit 2005 werden die Hautlymphome separat in der WHO/EORTC-Klassifikation kutaner T- und B-Zell-Lymphome gelistet (Tabelle 1).

Die hier besprochenen Mycosis fungoides und die Gruppe der CD30+ lymphoproliferativen Erkrankungen bilden zusammen rund 75% aller CL. Die Mehrzahl der MF-Fälle (frühe Stadien) und der CD30+-T-Zell-Lymphome der Haut zeigen einen gutartigen Verlauf. Die aggressiven Spätformen der Mycosis fungoides und andere aggressive CTCL, die ein frühes systemisches zytostatisches Eingreifen rechtfertigen, sind selten. Es hat sich gezeigt, dass bei den beiden häufigsten CTCL, der Mycosis fungoides und der Gruppe der CD30+ lymphoproliferativen Erkrankungen, eine



**PDDr. med. Dr. sc. nat.
Antonio Cozzio**
St. Gallen

TAB. 1 Aktuelle WHO/EORTC-Klassifikation der kutanen Lymphome	
Kutane T-Zell- und NK-Zell-Lymphome	Kutane B-Zell-Lymphome
Mycosis fungoides (MF)	Primär kutanes Follikelzentrumlymphom (PCFCL)
Mycosis fungoides-Varianten und Subtypen <ul style="list-style-type: none"> • Follikulotrope MF • Pagetoide Retikulose • Granulomatous slack skin 	Primär kutanes Marginalzonen B-Zell-Lymphom (PCMZL) Primär kutanes diffus-grosszelliges B-Zell-Lymphom –leg type (PCBLT) EBV-positive mukokutanes Ulkus EBV-positives diffus-grosszelliges B-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert
Sézary Syndrom (SS)*	Primär kutanes intravasculäres grosszelliges B-Zell-Lymphom
Adulte/-s T-Zell Leukämie/ Lymphom (HTLV+)*	
Primär kutane CD30+ lymphoproliferative Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Primär kutanes anaplastisches grosszelliges Lymphom (PCALCL) • Lymphomatoide Papulose (LyP) 	Hämatologische Vorläuferneoplasien Blastäre Neoplasie der plasmazytoide dendritischen Zellen
Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom (SPTCL)	
Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ*	
<ul style="list-style-type: none"> • Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS), und seltene Subtypen: • Primär kutanes γ/δ-T-Zell-Lymphom • Aggressives zytotoxisches epidermotropes CD8+ T-Zell-Lymphom • Primär kutane CD4+ klein- bis mittel-grosszellige T-Zell-Lymphoproliferation • Primär kutanes akrales CD8+ T-Zell-Lymphom 	

frühe zytostatische aggressive Therapie das Gesamtüberleben nicht verbessert. In den frühen Stadien sind topische Therapien indiziert, in erster Linie Kortikosteroid-haltige Externa oder Lichttherapien. Bei fortgeschrittenen Stadien kommen immunmodulatorische Medikamente zum Einsatz, beispielsweise Interferon, Methotrexat oder Vitamin-A-Derivate wie Bexaroten. Chemotherapeutische Ansätze sind den fortgeschrittenen Stadien (ab MF IIB, palliativer Einsatz) vorbehalten. Patienten mit kutanen Lymphomen sollten engmaschig in Therapiezentren mit entsprechender Erfahrung (mit)betreut werden mit Möglichkeiten eines Studienangebotes, analog zur Situation beim Melanom. In den letzten Jahren konnten so wichtige Medikamente wie der anti-CD30-Antikörper Brentuximab-Vedotin oder Bexaroten (Vitamin-A-Derivat) in die Therapieschemata eingeführt werden. Bei der Betreuung ist es wichtig, dem Faktor Lebensqualität Beachtung zu schenken: In frühen Stadien kann diese durch einen quälenden Juckreiz, durch die Hautveränderungen selbst oder durch Krankheitsbewältigungsprobleme vermindert sein. In späteren Phasen kommen der reduzierte Allgemeinzustand, Schmerzen sowie die infektiologischen Komplikationen der krankheitsimmanenten Immunsuppression dazu.

Mycosis fungoides (MF)

Die MF ist die häufigste Hautlymphomerkkrankung. Sie präsentiert sich initial mit makulösen erythematösen, diskret schuppenden Hautstellen, vor allem an UV- geschützten Arealen wie Gesäss oder Stamm. Die Patienten berichten oftmals über nur wenig störende, seit Jahren bestehende, eventuell leicht juckende chronische «Ekzemstellen». Dieses Patch-Stadium mit guter Prognose kann in ca. 20% übergehen in das Plaquestadium, in dem palpable Zellinfiltrate in der Haut erscheinen. Noch seltener kommt es danach zur Bildung von Hauttumorknoten (Abb. 1 und 2). Lymphknoten-, Organ- und Knochenmarksbeteiligung finden sich erst spät in fortgeschrittenen Stadien III und IV. Die MF und ihre Varianten gelten wie die Lues als «grosse Imitatoren» anderer dermatologischer Erkrankungen und sollten differenzialdiagnostisch immer wieder in Erwägung gezogen werden. In frühen Stadien stehen lokale Therapieverfahren zur Verfügung, zum Beispiel topische Steroide, Vitamin-D-haltige Cremes, Lichttherapie (PUVA, Schmalspektrum UVB 311 nm), lokal applizierte Zytostatika oder eine Röntgenweichtherapie (Kilovolt-Bereich). In fortgeschrittenen Stadien bieten sich kombinierte lokale und systemische Therapien an. Initial kommt oft eine Kombinationstherapie mit PUVA und rekombinantes Interferon-alpha (IFN, z.B. Roferon A® oder Intron®) und / oder Retinoiden (früher Acitretin [Neotigason®], heute vermehrt Bexaroten [Targretin®]). Das in den USA und in Europa – nicht aber in der Schweiz – registrierte synthetische Retinoid-Analogon Bexaroten ist bei der MF in allen Stadien wirksam. In weiter fortgeschrittenen Stadien zeigen pegyliertes, liposomales Doxorubicin (Caelyx®) und Gemcitabine (Gemzar®) eine gute Wirksamkeit, führen jedoch auch zu keiner Heilung. Neben der Monochemotherapie kommen seit einigen Jahren auch vermehrt Antikörpertherapien gegen verschiedene Tumorzell-Oberflächenmarker zum Einsatz, insbesondere Brentuximab-Vedotin (Adcetris®) hat sich bei der transformierten MF mit CD30+ Expression als ein hochwirksames und gut verträgliches Therapeutikum erwiesen, die CD4- und CD52-Antikörper konnten keine ähnlich guten Resultate zeigen. Die aktuell einzige potentiell kurative Therapie besteht in der allogenen Blutstammzelltransplantation, die in retrospektiven Studien in ca. 50%



Abb. 1: Mycosis fungoides (MF)

der Patienten in fortgeschrittenen Stadien eine anhaltende Tumorfreiheit erreicht hat. Aufgrund der therapieassoziierten Morbidität und Mortalität ist jedoch der Zeitpunkt der Indikationsstellung zu dieser Therapie umstritten: in frühen Stadien ist die Prognose (zu) gut für eine Transplantation, in späten Stadien kann der Allgemeinzustand zu schlecht sein dafür.

Die Therapie der fortgeschrittenen MF ist nach wie vor noch nicht zufriedenstellend, weshalb sich hier ein Gebiet für klinische Studien eröffnet.

Sézary-Syndrom

Dieses wird auch als die leukämische Form der CTCL bezeichnet (Abb. 3). Zur Diagnose bedarf es einer Erythrodermie als Leitsymptom sowie des hämatologischen Tumorzellnachweises mit Klonalität der T-Zellen und entsprechender Markerexpression der Tumorzellen. Die Tumorzelllast im peripheren Blut erreicht selten die Werte der B-zellulären CLL, aber die Zellen zeigen eine ausgesprochene Tendenz zur Infiltration der Haut. Die Patienten leiden entsprechend unter Erythrodermie mit einem quälenden generalisierten Juckreiz sowie einer diffusen Schuppung mit oft ausgeprägter palmoplantarer Hyperkeratose. Auch eine generalisierte Lymphadenopathie, Haarwurzelverlust mit Alopezie, generalisierte Nageldystrophien sowie Blepharokonjunktivitis und Ektropion sind charakteristische, wenn auch nicht beweisende Symptome des Sézary-Syndroms. Differenzialdiagnostisch sollte bei Erythrodermiezuständen (>80% Hautrötung) neben atopischem Ekzem, Kontaktallergie, Psoriasis (>50%) sowie Medikamentenunverträglichkeit (ca. 15%) an Lymphomerkkrankungen (nodal und extranodal) gedacht werden.



Abb. 2: Mucosis fungoides



Abb. 3A und 3B: Sézary-Syndrom



Abb. 5: Lymphatoide Papulose (LyP)

Das Sézary-Syndrom hat eine ernste Prognose mit hoher Sterblichkeit in den ersten 2 Erkrankungsjahren, wobei als Todesursache oftmals septische Zustände verantwortlich sind, die durch die maximal beeinträchtigte Hautbarriere und die entsprechende Tumor-bedingte Immunsuppression ermöglicht werden. Dementsprechend kommen neben den topischen, symptomatischen, steroidbasierten Therapien früh auch systemische Therapien zum



Abb. 4: anaplastisches grosszelliges T-Zell-Lymphom (pcALCL)

allerdings immer zu bedenken, dass sichere Effekte auf die Überlebenszeit nicht nachgewiesen sind. Zudem führt diese Behandlung zu einer weiteren Immunsuppression, und damit können infektiöse Komplikationen gehäuft auftreten. Eine allogene Blutstammzelltransplantation ist früh zu evaluieren. Ein Einschluss in aktuelle Studien sollte immer geprüft werden.

Primär kutane CD30+ - lymphoproliferative Erkrankungen

Diese Erkrankungen treten entweder als primär kutanes CD30+ - grosszellig-anaplastisches T-Zell-Lymphom oder in der disseminierten papulösen Form der Lymphomatoiden Papulose auf. Sie sind hinter der Mycosis fungoides die zweithäufigste Gruppe der kutanen Lymphome und machen ca. 35% aller Hautlymphome aus. Der Verlauf ist meist gutartig.

Primär kutanes CD30+ - grosszellig-anaplastisches T-Zell-Lymphom (pcALCL)

pcALCL sind mit ca. 20% aller Hautlymphome die zweithäufigste Gruppe der CTCL (Abb. 4). Sie präsentieren sich klinisch meist als

Einsatz. Die Extrakorporale Photopherese alleine oder in Kombination mit Interferon und/oder Bexaroten hat eine erwiesene Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit. Der anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab (früher MabCampath®, heute Lemtrada®) bewirkt eine effiziente Reduktion der zirkulierenden Tumorzellen auch bei einer Niedrigdosis-therapie, die weniger immunsuppressiv ist als die Standarddosis. Bei ungenügender Antwort kann auch eine palliative Chemotherapie versucht werden (in erster Linie pegyliertes liposomales Doxorubicin, Caelyx®). Dabei ist

Take-Home Message

- ◆ Die kutanen T-Zell-Lymphome sind eine seltene Krankheitsgruppe, deren oftmals gutartige langjährige Verläufe eine langfristige hautgerichtete Therapie rechtfertigen
- ◆ Frühstadien der MF und der pcALCL können chirurgisch, mittels topischer Steroide oder mittels Lichttherapien, evt. systemisch mittels Interferon oder MTX oftmals jahrelang gut kontrolliert werden
- ◆ Bei Progression ist früh ein stufenweiser Behandlungsplan zu erstellen mit Einschluss der Option der allogenen Stammzelltransplantation, die bislang die einzige kurative Therapie darstellt für die kutanen Lymphome
- ◆ Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, der Unsicherheit für die Patienten sowie aufgrund der medikamentös noch limitierten Behandlungsmöglichkeiten der kutanen Lymphome ist eine Mitbetreuung in einem Zentrum mit Erfahrung im Umgang mit dieser Krankheitsgruppe von Vorteil. Die Patienten können dort auch von einem Studieneinschluss profitieren

Message à retenir

- ◆ Les lymphomes cutanés à cellules T sont un groupe de maladies rares, dont les cours de longue date souvent bénignes justifient une thérapie à long terme qui vise sur la peau
- ◆ Les premières étapes de la mycosis fongicoïde (MF) et d'un lymphome T à grandes cellules anaplasiques (pcALCL) peuvent être bien contrôlées souvent pendant des années de façon chirurgicale, par des stéroïdes topiques ou avec la photothérapie, éventuellement de façon systémique par l'interféron ou le MTX
- ◆ Lors de progression un plan de traitement graduel est nécessaire qui inclut l'option de transplantation allogénique de cellules souches qui, à présent, est le seul traitement curatif des lymphomes cutanés
- ◆ En raison de la rareté de la maladie et de l'incertitude pour les patients, et à cause des options de traitements médicamenteux des lymphomes cutanés encore limitées, une co-supervision dans un centre avec expérience dans le traitement de ce groupe de maladies est avantageuse. Les patients peuvent y profiter aussi d'une inclusion dans les études

solitärer Knoten, manchmal auch als gruppierte papuläre bis noduläre Struktur. Im Vergleich zur histologisch analogen Erkrankung aus der Gruppe der nodalen Lymphome zeigt sich ein wesentlich gutartigerer Verlauf mit möglicher Spontanregression. Die Fünfjahres-Überlebensraten liegen bei über 80%. Bei negativem Staging (Blutbild, CT der Hals- bis und mit Inguinalregion sowie eine Knochenmarksuntersuchung) kann die Diagnose eines pcALCL gestellt werden. Therapeutisch erfolgen in erster Linie eine operative Entfernung und/oder eine Radiotherapie. Als Second-Line-Behandlung wird eine Niedrigdosis-Methotrexat-Behandlung oder eine intraläsionale Applikation von Interferon alpha (Roferon A*, Intron A*) empfohlen. Bei den sehr seltenen fortschreitenden Erkrankungen erfolgt der Einsatz von Antikörper (Brentuximab-Vedotin Adcetris®), Chemotherapie oder die Indikationsstellung zur allogenen Stammzelltransplantation wie bei der MF.

Lymphomatoide Papulose (LyP)

Bei der LyP treten hautfarbene Papeln und Knoten auf, die über sechs bis acht Wochen zuerst wachsen, danach oft ulzerieren und später spontan vernarbend involutieren (Abb. 5). Die Papeln und Knoten befinden sich am Stamm, seltener auch im Gesichtsbereich. Juckreiz fehlt typischerweise. Die Krankheit selber kann jahre- bis jahrzehntelang in unterschiedlicher Aktivität verlaufen. Der Leidensdruck ist oft gering, die Prognose sehr gut. Allerdings ist – analog zu den oben beschriebenen pcALCL – in bis zu 20%

der Patienten die Entwicklung eines Zweitlymphomes beschrieben (MF, CD30+-grosszellig-anaplastische Lymphome oder Hodgkin-Lymphome). Das therapeutische Vorgehen umfasst die abwartende Beobachtung, topische Steroide, PUVA-Therapie oder Interferon und Methotrexat. Trotz der in der Histopathologie festgestellten Anaplasie der Zellen zeigt sich ein äusserst gutartiger Verlauf, eine Chemotherapie ist nicht indiziert.

Die LyP ist ein typisches Beispiel dafür, dass eine dermatologische, klinisch-pathologische Korrelation den Patienten vor einer Überbehandlung bis hin zu Chemotherapien bewahren kann.

Die übrigen Erkrankungen der Gruppe der CTCL sind seltene Entitäten mit oftmals aggressiverem Verlauf, was eine frühe Zusammenarbeit mit einem Zentrum mit Erfahrung mit diesen Tumoren rechtfertigt.

PDDr. med. Dr. sc. nat. Antonio Cozzio, St. Gallen

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Strasse 95, 9007 St. Gallen
antonio.cozzio@kssg.ch

+ **Interessenkonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

+ **Literatur** beim Verfasser