

Aus dem  
CharitéCentrum für Dermatologie und Innere Medizin  
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Torsten Zuberbier

## **Habilitationsschrift**

# **Therapie und Nachsorge von Patienten mit primär kutanen Lymphomen**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Dermatologie und Venerologie  
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin  
von

Dr. med. Marc Christoph Beyer  
aus Würzburg

Eingereicht: 12/2014

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter/in: Prof. Dr. Thomas Schwarz / Kiel

2. Gutachter/in: Prof. Dr. Dirk Schadendorf / Essen

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	Seite	4
1.1	Primär kutane Lymphome - Klassifikation und Epidemiologie	.....	4
1.2	Primär kutane Lymphome - Klinische Aspekte	.....	5
1.2.1	Primär kutane B-Zell-Lymphome	.....	6
1.2.1.1	Primär kutanes Keimzentrumslymphom	.....	6
1.2.1.2	Primär kutanes Marginalzonen B-Zell-Lymphom	.....	7
1.2.1.3	Primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Beintyp	...	7
1.2.2	Primär kutane T-Zell-Lymphome	.....	8
1.2.2.1	Mycosis fungoides	.....	8
1.2.2.2	Sézary-Syndrom	.....	9
1.2.2.3	CD30-positive Lymphoproliferationen	.....	10
1.2.2.4	Weitere Entitäten primär kutaner T-Zell-Lymphome	.....	10
1.3	Therapie primär kutaner Lymphome	.....	11
1.3.1	Therapie kutaner B-Zell-Lymphome	.....	11
1.3.2	Therapie kutaner T-Zell-Lymphome	.....	12
1.3.2.1	Therapie von Mycosis fungoides und Sézary Syndrom	.....	12
1.3.2.2	Therapie der CD30-positiven Lymphoproliferationen	.....	13
1.3.2.3	Therapie weiterer primär kutaner T-Zell-Lymphome	.....	13
1.4	Nachsorge primär kutaner Lymphome	.....	14
1.5	Fragestellung	.....	14
2	Eigene Arbeiten im wissenschaftlichen Kontext	.....	16
2.1	Therapie primär kutaner Lymphome	.....	16
2.1.1	Therapie primär kutaner B-Zell-Lymphome	.....	16
2.1.1.1	Interferon- $\alpha$	.....	16

2.1.1.2	Rituximab .....	25
2.1.1.3	Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan .....	34
2.1.2	Therapie primär kutaner T-Zell-Lymphome .....	44
2.1.2.1	Vorinostat in Kombination mit Bexaroten .....	44
2.1.2.2	Kombination von Therapieverfahren für die Mycosis fungoides ...	58
2.2	Nachsorge von indolenten primär kutanen Lymphomen .....	67
3	Diskussion .....	75
4	Zusammenfassung .....	80
5	Literaturangaben .....	81
	Danksagung .....	93
	Erklärung .....	94

## 1 Einleitung

### 1.1 Primär kutane Lymphome - Klassifikation und Epidemiologie

Der Begriff "Primär kutane Lymphome" bezeichnet T- und B-Zell-Lymphome, die sich an der Haut manifestieren und zum Zeitpunkt der Diagnose keine Anzeichen einer Manifestation an anderen Organen aufweisen.<sup>1</sup> Die Inzidenz der primär kutanen Lymphome wird auf 1:100000 geschätzt. Obwohl in den USA eine Zunahme der Inzidenz des häufigsten primär kutanen Lymphoms, der Mycosis fungoides, beobachtet wurde, zählt diese wie andere Entitäten der primär kutanen Lymphome aufgrund der niedrigen Prävalenz zu den sog. seltenen Erkrankungen.<sup>2,3</sup> Aufgrund der Unterschiede in klinischem Erscheinungsbild, im Erkrankungsverlauf sowie in der Prognose zwischen primär kutanen Lymphomen und histologisch ähnlichen systemischen Lymphomen ergibt sich die Notwendigkeit für eine andere therapeutische Herangehensweise. Seit dem Jahr 2005 werden primär kutane Lymphome weltweit auf Basis einer Klassifikation, die von einer Gruppe der Weltgesundheitsorganisation WHO und der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) erarbeitet wurde, eingeordnet. In dieser Klassifikation wurden einheitliche diagnostische Kriterien für sieben T-Zell-Lymphome, vier B-Zell-Lymphome sowie die „Neoplasie der plasmazytoiden dendritischen Zellen“ definiert. Innerhalb der einzelnen Entitäten werden zum Teil weitere Subtypen aufgrund histologischer, klinischer und prognostischer Besonderheiten unterschieden.<sup>1</sup>

Verschiedene Arbeiten zeigen, dass die primär kutanen Lymphome eine große Heterogenität im Hinblick auf die Prognose aufweisen.<sup>4,5</sup> Es erfolgt daher eine Einteilung in drei prognostische Untergruppen. Primär kutane Lymphome mit einer 5-Jahres-Überlebens-Rate (5-JÜR) von über 80% werden als indolent, solche mit einer 5-JÜR von unter 40% werden als aggressiv klassifiziert. Diejenigen Entitäten deren Prognose zwischen den indolenten und aggressiven primär kutanen Lymphomen liegt, werden als intermediär bezeichnet. Die häufigen Entitäten, d.h. die Mycosis fungoides, die CD30-positiven Lymphoproliferationen, das primär kutane Keimzentrumslymphom und das primär kutane Marginalzonen-B-Zell-Lymphom, die zusammen mehr als 85% aller primär kutanen Lymphome ausmachen, zeigen allesamt einen indolenten Verlauf.

Im Vergleich zu histologisch ähnlichen nodalen Lymphomen weisen die primär kutanen Lymphome zumeist eine deutliche bessere Prognose auf. Beispielsweise liegt die 5-JÜR beim primär kutanen CD30-positiven anaplastisch großzelligen Lymphom bei ca. 95%<sup>6,7</sup> während die 5-JÜR für das nodale anaplastisch großzellige Lymphom abhängig von der

Expression der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) 70% für die ALK-positiven und 49% für die ALK-negativen Lymphome beträgt.<sup>8,9</sup> Das primär kutane Keimzentrumslymphom, histopathologisch ein folliculäres Lymphom, weist eine 5-JÜR von 95% auf, wohingegen die Prognose der systemischen bzw. nodalen folliculären Lymphome je nach Prognosefaktoren zwischen 53% und 91% liegt.<sup>1,10,11</sup>

## 1.2 Primär kutane Lymphome - Klinische Aspekte

Die klinische Vielfältigkeit der primär kutanen Lymphome ist daran zu sehen, dass bei dieser Erkrankungsgruppe nahezu alle dermatologischen Primäreffloreszenzen zu beobachten sind (siehe Abb. 1). Makulöse Läsionen werden bei den primär kutanen B-Zell-Lymphomen, wie dem Keimzentrumslymphom beobachtet. Papeln waren namensgebend für die lymphomatoide Papulose. Follikulär gebundene Papeln sind bei der folliculotropen Mycosis fungoides zu sehen und gehen dann häufig mit einer Alopezie einher. Bei der klassischen Form der Mycosis fungoides dominieren Plaques. Nodi können im Verlauf bei nahezu allen primär kutanen Lymphomen auftreten, bei Diagnosestellung werden sie häufig beim primär kutanen CD30-positiven anaplastisch großzelligen T-Zell-Lymphom<sup>7</sup> und dem primär kutanen diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, Beintyp beobachtet. Für die Mycosis fungoides wurden zahlreiche morphologische Varianten beschrieben. Beispielsweise kann es im Rahmen einer Manifestation an der Leistenhaut der Handflächen und Fußsohlen zur Vesikel- oder Pustelbildung kommen, was einem dyshidrosiformen Hand- und Fußekzem oder auch einer Psoriasis pustulosa palmoplantaris zum Verwechseln ähnlich sehen kann. Gelegentlich wird auch die Bildung von Komedonen oder Blasen beobachtet.<sup>12,13</sup> Eine poikilodermatische Variante mit Atrophie der Haut, Teleangiektasien und Hyperpigmentierungen, wurde ebenso beschrieben wie hypopigmentierte Läsionen.<sup>14</sup> Aufgrund dieser klinisch vielfältigen Erscheinungsformen wurde die Mycosis fungoides auch als „dermatologischer Verwandlungskünstler“, vergleichbar der Syphilis im 19. Jahrhundert, bezeichnet.<sup>15</sup>

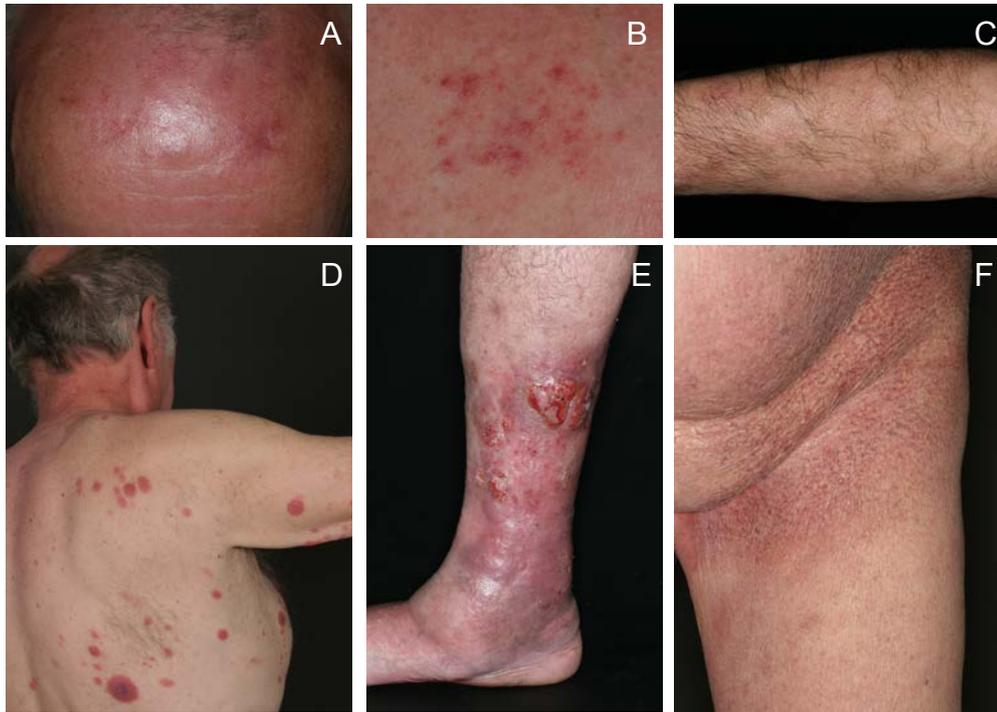


Abb. 1 Klinische Manifestation primär kutaner Lymphome. A) erythematös-livide Makulae an der Stirn. Diagnose: primär kutanes Keimzentrumslymphom. B) gruppierte Papeln an der Brust, Diagnose: lymphomatoide Papulose. C) follikulär gebundene Papeln am Arm mit assoziierter Alopezie, Diagnose: follikulotrope Mycosis fungoides. D) disseminierte Plaques am Rumpf und Arm, Diagnose: Mycosis fungoides. E) Knoten, teils ulzeriert am Unterschenkel, Diagnose: primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Beintyp. F) Retikuläre Hyperpigmentierung in der Leiste, Diagnose: poikilodermatische Mycosis fungoides.

## 1.2.1 Primär kutane B-Zell-Lymphome

### 1.2.1.1 Primär kutanes Keimzentrumslymphom

Das primär kutane Keimzentrumslymphom manifestiert sich mit Makulae, Plaques oder Knoten, die meist einen langsam progredienten Verlauf zeigen, bevorzugt in der Kopf-Hals-Region lokalisiert sind und in der überwiegenden Anzahl der Patienten solitär oder regional umschrieben auftreten (Abb. 1 A). Disseminierte Befunde kommen bei ca. 9% der Patienten vor, wobei eine prognostische Bedeutung der Ausbreitung bisher nicht eindeutig belegt ist.<sup>16</sup> Nach der Diagnosestellung muss bei allen primär kutanen B-Zell-Lymphomen ausgeschlossen werden, dass es sich um eine sekundär kutane Infiltration der Haut durch ein systemisches B-Zell-Lymphom handelt. Die Bedeutung der kompletten diagnostischen Abklärung bei einem kutanen Keimzentrumslymphom zeigt sich beispielsweise daran, dass bei 5% der Patienten mit einem die extrakutane Lymphomerkkrankung ausschließlich

im Knochenmark vorliegen kann.<sup>17</sup>

Nach erfolgreicher Therapie zeigt sich bei einem Drittel der Patienten im Verlauf der Erkrankung ein Rezidiv, jedoch kommt es maximal bei ca. 10% der Patienten zu einer Dissemination der Erkrankung in extrakutane Strukturen.<sup>16</sup> Mit einer 5-JÜR von 95% besitzt das primär kutane Keimzentrumslymphom eine sehr gute Prognose.

#### 1.2.1.2 Primär kutanes Marginalzonen B-Zell-Lymphom

Das primär kutane Marginalzonen B-Zell-Lymphom manifestiert sich ähnlich dem primär kutanen Keimzentrumslymphom mit Papeln, Plaques oder Knoten. Häufig finden sich bei einem Patienten mehrere Läsionen, die zumeist am Körperstamm oder den Extremitäten lokalisiert sind.<sup>18</sup> Die Lokalisation am Kopf ist möglicherweise ein Hinweis auf ein zugrunde liegendes nodales oder gastrointestinales Marginalzonen B-Zell-Lymphom.<sup>19</sup> Die Tendenz des primär kutanen Marginalzonen B-Zell-Lymphoms zur extrakutanen Manifestation ist gering, was sich auch in der sehr guten Prognose mit einer 5-JÜR von 99% widerspiegelt.<sup>16</sup> Jedoch kommt es im Erkrankungsverlauf bei der Hälfte der Patienten zu einem kutanen Rezidiv. In Analogie zum Marginalzonenlymphomen des Magens, welches durch eine *Helicobacter pylori*-Infektion bedingt sein kann,<sup>20</sup> wurde in zentraleuropäischen Ländern eine pathogenetische Bedeutung für die Infektion mit *Borrelia burgdorferi* für das primär kutane Marginalzonen B-Zell-Lymphom beschrieben.<sup>21</sup> Die Ergebnisse hierzu sind jedoch widersprüchlich, da andere europäische und amerikanische Untersuchungen keinen Zusammenhang herstellen konnten.<sup>22,23</sup>

#### 1.2.1.3 Primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Beintyp

Das primär kutane diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, Beintyp manifestiert sich mit rasch wachsenden Plaques und/oder Knoten, welche zur Ulzeration neigen (Abb. 1E). Der nomenklatorische Zusatz wurde in der aktuellen Klassifikation der WHO-EORTC von „des Beines“ auf „Beintyp“ geändert, da zwar bei 80% der Patienten die Lymphomknoten an den Beinen lokalisiert sind, jedoch in 20% histopathologisch gleichartige Lymphome auch an anderen Körperregionen auftreten. Mit einer 5-JÜR von 55% unterscheidet sich das primär kutane diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, Beintyp deutlich von den indolenten primär kutanen B-Zell-Lymphomen.<sup>1</sup> Die Ausbreitung auf extrakutane Organe wird bei 47% der Patienten beobachtet. Eine Studie zeigte, dass das krankheitsspezifische Überleben bei Deletionen am Chromosom 9, die zur Inaktivierung des Gens CDKN2A und konsekutiv zur fehlenden Expression des Tumorsuppressors p16 führen, signifikant verkürzt ist.<sup>24</sup> Interessanterweise ist auch die anatomische Lokalisation am Bein sowohl

beim primär kutanen diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, Beintyp als auch beim primär kutanen Keimzentrumslymphom prognostisch ungünstiger als die Lokalisation am restlichen Integument.<sup>25,16</sup> Das durchschnittliche Lebensalter von Patienten mit einem primär kutanen diffus großzelligem B-Zell-Lymphom, Beintyp beträgt 78 Jahre, was aufgrund bestehender Komorbiditäten zu einer Einschränkung der therapeutischen Optionen führen kann.<sup>1</sup>

## 1.2.2 Primär kutane T-Zell-Lymphome

### 1.2.2.1 Mycosis fungoides

Die Mycosis fungoides ist das bei weitem häufigste primär kutane T-Zell-Lymphom. Das klinische Bild wird durch Plaques, Knoten und in seltenen Fällen eine Erythrodermie, d.h. einer Rötung von mindestens 80% der Körperoberfläche geprägt. Im anglo-amerikanischen Raum werden dabei gering infiltrierte Ekzem-artige Läsionen als „Patches“ bezeichnet, wohingegen der Begriff Plaque für stärker erhabene flächige Läsionen verwendet wird (Abbildung 2).



Abbildung 2: Patient mit Mycosis fungoides, der sich mit A) wenig infiltrierte Läsionen, sog. Patches am Körperstamm und B) gleichzeitig bestehenden stärker infiltrierte Plaques am Kopf präsentierte.

Während der Großteil der Patienten bei Diagnosestellung wenig infiltrierte Plaques aufweist, kommt es bei ca. 28% dieser Patienten im Lauf der Erkrankung zur Tumorbildung, was dann zum für die Mycosis fungoides charakteristischen Nebeneinander von Plaques und Tumoren führt.<sup>26,27</sup> Die Prognose der Mycosis fungoides ist dabei sowohl von dem Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche als auch von der Art der Hautläsionen

abhängig. Die mittlere Lebenserwartung nach Diagnosestellung ist für Patienten mit Plaques, die weniger als 10% der Körperoberfläche involvieren nicht verringert, bei mehr als 10% beträgt sie 13 Jahre. Bei Patienten mit Hauttumoren oder einer Erythrodermie sinkt die mittlere Lebenserwartung auf ca. 4 Jahre und beträgt im Fall einer extrakutanen Manifestation nur 1,5 Jahre.<sup>28</sup>

Neben der klassischen Präsentation der Mycosis fungoides gibt es vielfältige klinische Sonderformen.<sup>29</sup> Von den Subtypen der Mycosis fungoides ist die follikulotrope Variante hervorzuheben, bei welcher histologisch eine Infiltration des Haarfollikelepithels zu sehen ist. Die follikulotrope Mycosis fungoides ist prognostisch ungünstiger und spricht auf Standardtherapien wie eine Photochemotherapie schlechter an, was möglicherweise durch die in den tieferen Haarfollikelabschnitten gelegenen Tumorzellen bedingt ist.<sup>30</sup>

#### 1.2.2.2 Sézary Syndrom

Das Sézary Syndrom ist durch die Trias von Erythrodermie, Lymphadenopathie und den Nachweis von malignen T-Lymphozyten im peripheren Blut gekennzeichnet. Weitere häufige Symptome sind eine Alopezie des Capillitiums sowie Hyperkeratosen an Handflächen und Fußsohlen. Die diagnostische Abgrenzung zu entzündlichen Dermatosen kann aufgrund histopathologisch unspezifischer Befunde in den Hautbiopsien schwierig sein. Durch die molekularbiologische Analyse der Umlagerung der Gene für den T-Zell-Rezeptor wurde eine bessere Differenzierung ermöglicht.<sup>31,32</sup> Die Dissemination der Tumorzellen in das Blut wurde früher anhand des Nachweises von mikroskopisch atypischen Lymphozyten, den sog. Lutzner-Zellen am Ausstrichpräparat beurteilt. Um die diagnostische Validität zu verbessern, wurden von der „International Society of Cutaneous Lymphoma“ in Zusammenarbeit mit der „EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force“ Kriterien definiert, die neben der molekularbiologischen Analyse der T-Zell-Rezeptor-Klonalität, immunphänotypische Aberrationen wie den Verlust von CD26 einbeziehen.<sup>33</sup> Aufgrund der Ähnlichkeit zur erythrodermischen Mycosis fungoides wurde das Sézary Syndrom früher oft als leukämische Variante der Mycosis fungoides bezeichnet. Molekularbiologische und immunphänotypische Untersuchungen der letzten Jahre legen jedoch nahe, dass es sich um zwei unterschiedliche Entitäten handelt.<sup>34,35</sup> Die mittlere Lebenserwartung beträgt beim Sézary Syndrom 3 Jahre.<sup>1</sup>

### 1.2.2.3 CD30-positive Lymphoproliferationen

Unter dem Begriff der CD30+ Lymphoproliferationen werden das primär kutane CD30+ anaplastisch großzellige T-Zell-Lymphom und die lymphomatoide Papulose zusammengefasst. Die beiden Entitäten bilden dabei die Enden eines Spektrums, welches fließende Übergänge zeigt. Das histopathologische Charakteristikum beider Entitäten ist der Nachweis großer CD30-positiver Zellen, deren Anteil am Gesamtinfiltrat bei der lymphomatoiden Papulose zumeist weniger als 25% und beim primär kutanen CD30-positiven anaplastisch großzelligen T-Zell-Lymphom mehr als 75% des Infiltrates ausmacht. Klinisch manifestiert sich das primär kutane CD30+ anaplastisch großzellige T-Zell-Lymphom in 50% der Fälle als solitäre Läsion und in je 25% mit gruppierten oder disseminierten Läsionen.<sup>6</sup> Eine Spontanremission der Lymphomläsionen wird bei 20% der Patienten beobachtet. Hingegen ist bei der lymphomatoiden Papulose das spontane Abheilen der einzelnen Papeln für die Diagnose ein unverzichtbares Kriterium.<sup>36</sup> Die Prognose der CD30+ Lymphoproliferationen ist insgesamt günstig mit einer 5-JÜR von 95% beim primär kutanen CD30+ anaplastisch großzelligen T-Zell-Lymphom und 100% für die lymphomatoide Papulose. Während beim primär kutanen CD30+ anaplastisch großzelligen T-Zell-Lymphom eine Beteiligung extrakutaner Organe bei bis zu 15% der Patienten innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung beobachtet wird, kommt es bei der lymphomatoiden Papulose nur in Einzelfällen zu Lymphomläsionen in extrakutanen Strukturen, welche dann zumeist einem CD30-positiven anaplastisch großzelligen Lymphom oder einem Morbus Hodgkin entsprechen. Neben den beiden letztgenannten Entitäten tritt bei einem Teil der Patienten mit lymphomatoider Papulose eine Mycosis fungoides auf. Die Assoziation von lymphomatoider Papulose mit M. Hodgkin, Mycosis fungoides oder primär kutanem CD30+ anaplastisch großzelligem T-Zell-Lymphom ist in der Literatur wiederholt beschrieben worden.<sup>37,38,39</sup>

### 1.2.2.4 Weitere Entitäten kutaner T-Zell-Lymphome

Die bisher genannten Entitäten machen zusammen ca. 95% aller primär kutanen Lymphome aus. Ein seltenes primär kutanes T-Zell-Lymphom mit einem indolenten Verlauf ist das subkutane Pannikulitis-artige T-Zell-Lymphom,  $\alpha\beta$ -Typ, welches klinisch nicht von entzündlichen Pannikulitiden zu unterscheiden ist. Interessanterweise gibt es eine gehäufte Koinzidenz mit autoimmunologischen Erkrankungen wie z.B. einem Typ-I-Diabetes mellitus.<sup>40,41</sup> Die Prognose ist mit einer 5-JÜR von 82% günstig. Ein ähnliches klinisches Bild kann anfangs das primär kutane  $\gamma\delta$  T-Zell-Lymphom aufweisen. Dieses führt im Verlauf jedoch häufig zur Ulzeration und zeigt einen aggressiven Verlauf mit einer 5-

JÜR von nur 18%.<sup>41</sup> Weitere seltene Entitäten mit einem aggressiven Verlauf sind das NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ, sowie das aggressive CD8+ T-Zell-Lymphom, bei denen die 5-JÜR weniger als 20% beträgt.<sup>42,43</sup> Wie das primär kutane  $\gamma\delta$  T-Zell-Lymphom und das aggressive CD8-positive T-Zell-Lymphom gehört auch das klein- bis mittelgroßzellige CD4-positive T-Zell-Lymphom zu den provisorisch definierten Entitäten in der WHO-EORTC Klassifikation. Letzteres ist bei einer solitären Läsion in der Regel mit einer ausgezeichneten Prognose versehen. Hingegen kann eine identische Histologie bei disseminierten Läsionen mit einem aggressiven Verlauf und schlechter Prognose einhergehen, so dass eine weitere Aufarbeitung dieser Fälle nötig ist.<sup>44,45</sup>

### 1.3 Therapie primär kutaner Lymphome

Aufgrund der oben beschriebenen Heterogenität der primär kutanen Lymphome im Hinblick auf das klinische Bild und die Prognose müssen Therapieschemata auf die Entität und das jeweilige Stadium abgestimmt werden. Die Behandlungsoptionen für primär kutane Lymphome wurden von mehreren Fachgesellschaften in Leitlinien zusammengefasst.<sup>46,47,48,49</sup> Darüber hinaus wurden für das Sézary-Syndrom, die primär kutanen B-Zell-Lymphome und die CD30-positiven Lymphoproliferationen detaillierte Therapieempfehlungen erarbeitet.<sup>50,51,52</sup> Im Folgenden werden die aktuellen Therapieempfehlungen für die häufigen kutanen Lymphome kurz dargestellt.

#### 1.3.1 Therapie primär kutaner B-Zell-Lymphome

Für das primär kutane Keimzentrumslymphom und das primär kutane Marginalzonen B-Zell-Lymphom richtet sich die Therapie nach dem Ausmaß der kutanen Läsionen. Für solitäre oder lokalisierte Tumoren werden Exzision oder Strahlentherapie als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Als Alternativen werden die intraläsionale Injektion von Interferon- $\alpha$  oder Rituximab sowie von Kortikosteroiden für das primär kutane Marginalzonen B-Zell-Lymphom genannt. Bei disseminierten Lymphomläsionen kann aufgrund des indolenten Verlaufs eine Verlaufsbeobachtung mit Therapie einzelner symptomatischer Läsionen wie oben beschrieben ebenso wie die intravenöse Therapie mit Rituximab durchgeführt werden. Für das primär kutane Marginalzonen B-Zell-Lymphom kommt auch eine Monochemotherapie mit z.B. Chlorambucil und für die seltenen Fälle des primär kutanen Keimzentrumslymphoms mit extrakutaner Manifestation die Kombination von Rituximab und Polychemotherapie in Frage. Aufgrund der möglichen pathogenetischen Bedeutung

von *Borrelia burgdorferi* kann bei Patienten mit einem primär kutanen Marginalzonen B-Zell-Lymphom und Hinweisen auf eine assoziierte Borrelieninfektion eine Therapie mit Ceftriaxon oder Doxycyclin versucht werden. Bei diesen Empfehlungen ist zu beachten, dass die Evidenz für die meisten Therapieoptionen gering ist. So beruhen beispielsweise die Empfehlungen zur Therapie mit intraläsionalem Interferon- $\alpha$  auf 15 und zur Therapie mit Rituximab lediglich auf 52 beschriebenen Patienten für beide indolenten primär kutanen B-Zell-Lymphome zusammen.<sup>52</sup>

Aufgrund des aggressiveren Verlaufs wird für das primär kutane diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, Beintyp als Erstlinientherapie die Kombination von Rituximab und einer Polychemotherapie mit Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin und Prednisolon (CHOP) empfohlen. Wenn diese Therapie nicht möglich ist, können lokalisierte Tumoren strahlentherapeutisch und disseminierte Tumoren mit einer Monochemotherapie und/oder i.v. Rituximab behandelt werden.<sup>52</sup>

Bei bis zu 50% der Patienten mit primär kutanen B-Zell-Lymphomen kommt es im Verlauf zu einem Rezidiv. In der Regel können diese mit den aufgeführten Therapien erneut erfolgreich behandelt werden.

### 1.3.2 Therapie primär kutaner T-Zell-Lymphome

#### 1.3.2.1 Therapie von Mycosis fungoides und Sézary Syndrom

Die Mycosis fungoides zeigt klinisch ein breites Spektrum an Hautbefunden. In einer kontrollierten Studie von Kaye und Kollegen konnte gezeigt werden, dass ein aggressives therapeutisches Vorgehen gegenüber hautgerichteten Therapien keinen signifikanten Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben bietet.<sup>53</sup> Daher wird ein stadienadaptiertes Vorgehen empfohlen, welches sich nach Art und Ausmaß der Lymphomläsionen richtet. Für Patienten mit Patches oder Plaques werden in der ersten Linie hautgerichtete Therapien angewendet. Für solitäre Läsionen kommt neben der Photochemotherapie die Strahlentherapie in Betracht, für regional umschriebene Befunde werden topische Kortikosteroide oder auch eine UV-Therapie empfohlen. Für die Phototherapie ist die Photochemotherapie, welche das photosensibilisierende Medikament Psoralen mit einer UVA-Bestrahlung kombiniert das Verfahren der Wahl.<sup>54</sup> Neuere Arbeiten zeigen auch für die Phototherapie mit UVB-Strahlen der Wellenlänge 311 nm gute Ergebnisse.<sup>55</sup> Während die meisten Patienten im Lauf der Zeit ein Rezidiv erleiden, kommt es bei einem Teil der Patienten nach einer PUVA Therapie zu dauerhaften Remissionen.<sup>56</sup> Wenn einzelne Tumorknoten auftreten, können diese gut mit einer Strahlentherapie angegangen werden.

Bei unzureichendem Ansprechen, disseminierten kutanen Tumoren oder extrakutanen Manifestationen wird die Kombination geeigneter hautgerichteter Therapien wie Photochemotherapie oder Strahlentherapie mit systemisch wirksamen Medikamenten empfohlen. Neben der Phototherapie kann die Haut bei ausgeprägten Befunden auch mit einer Ganzkörperstrahlentherapie behandelt werden.<sup>57</sup> Als systemisch wirksame Therapeutika werden für die erste Therapielinie Immunmodulatoren wie Retinoide, hier insbesondere das Retinoid-X-Rezeptor spezifische Bexaroten, oder Interferon- $\alpha$  allein oder in Kombination eingesetzt. Bei progredienten Verläufen sind Zytostatika wie pegyliertes Doxorubicin oder Gemcitabine indiziert. Die Polychemotherapie wird nur im Falle einer viszeralen Manifestation empfohlen.<sup>49</sup> Für die erythrodermischen primär kutanen T-Zell-Lymphome, d.h. die erythrodermische Mycosis fungoides und das Sézary Syndrom wird das Verfahren der extrakorporalen Photopherese (ECP) empfohlen. Hierbei werden zunächst die mononukleären Leukozyten isoliert, um diese anschließend mittels einer Photochemotherapie zu behandeln. Dies führt zu einer Apoptose von Lymphozyten und einer Ausreifung von Monozyten zu dendritischen Zellen, was zur Induktion einer antitumoralen Immunantwort oder zur Unterdrückung suppressiver T-Zellen führen könnte.<sup>58</sup> Die Kombination von ECP mit Interferon- $\alpha$  oder Bexaroten ist ebenfalls möglich.<sup>59,60</sup>

#### 1.3.2.2 Therapie der CD30-positiven Lymphoproliferationen

Für das primär kutane CD30+ anaplastisch großzellige T-Zell-Lymphom werden für solitäre Tumore die Exzision und/oder Strahlentherapie empfohlen. Bei disseminierten Befunden kommt eine Behandlung mit Methotrexat in niedriger Dosierung oder eine Monochemotherapie mit z.B. Gemcitabine in Betracht. Im Falle einer extrakutanen Manifestation, die über einen lokalen Lymphknotenbefall hinausgeht, sollte eine Polychemotherapie nach dem CHOP-Schema durchgeführt werden.

Für die lymphomatoide Papulose werden eine Photochemotherapie oder Methotrexat in einer Dosierung bis zu 30 mg/Woche empfohlen, wobei nach eigener Erfahrung 2,5 bis 5 mg/Woche häufig ausreichend sind, um die Erkrankung effektiv zu unterdrücken. Nach Beendigung einer Methotrexat-Therapie kommt es jedoch zumeist rasch zum Rezidiv.<sup>50</sup>

#### 1.3.2.3 Therapie weiterer primär kutaner T-Zell-Lymphome

Aufgrund der geringen Erkrankungszahl gibt es für diese Entitäten keine detaillierten Empfehlungen. Für das subkutane Pannikulitis-artige T-Zell-Lymphom wird eine Therapie mit Kortikosteroiden empfohlen, während für das zumeist als solitärer Tumor auftretende

klein- bis mittelgroßzellige pleomorphe T-Zell-Lymphom lokale Maßnahmen wie Exzision oder Radiatio in aller Regel ausreichend sind.

Die Therapie der aggressiv verlaufenden Entitäten ist eine große Herausforderung, da trotz intensiver Chemotherapieschemata Rezidive häufig auftreten und die mittlere Lebenserwartung nur ca. 1 Jahr beträgt.<sup>1</sup> In diesen Fällen ist eine allogene Stammzelltransplantation eine weitere Option deren Wirksamkeit bisher jedoch nicht eindeutig einzuschätzen ist.<sup>61,62</sup>

#### 1.4 Nachsorge primär kutaner Lymphome

Die Leitlinien für andere dermatologische Krebserkrankungen wie das Melanom oder das Plattenepithelkarzinom enthalten Nachsorgeschemata, welche empfohlene Zeitabstände und Untersuchungsmethoden definieren.<sup>63,64</sup> Die entsprechenden Absätze in den Leitlinien für primär kutanen Lymphome sind kurz und wenig konkret verfasst. Im Allgemeinen werden für frühe Stadien der Mycosis fungoides und andere indolente primär kutane Lymphome ein bis zweimal jährlich Kontrolluntersuchungen empfohlen, während für fortgeschrittene primär kutane Lymphome ein individuell an die Patientensituation angepasstes Vorgehen empfohlen wird.

#### 1.5 Fragestellung

Aus der Beschreibung der primär kutanen Lymphome wird die Vielfältigkeit, die sich hinter dieser Erkrankungsgruppe verbirgt, deutlich. Da die Inzidenz der einzelnen Entitäten niedrig ist, ist die Weiterentwicklung therapeutischer Strategien eine Herausforderung. Bei den indolenten primär kutanen B-Zell-Lymphomen stellt sich die Frage, ob durch neuere Therapieverfahren wie monoklonale Antikörper oder die Radioimmuntherapie eine Verbesserung der Rate dauerhafter Remissionen bzw. der erkrankungsfreien Zeit erreicht werden kann.

Ein weiteres drängendes Problem ist die Optimierung der Therapie der Mycosis fungoides. Gerade im fortgeschrittenen Erkrankungsverlauf dieses häufigsten primär kutanen T-Zell-Lymphoms fehlen effektive Behandlungsstrategien. Hier stellt sich die Frage, inwiefern die Kombination von in der Monotherapie wirksamen Medikamenten den Behandlungserfolg verbessern kann.

Nach einer erfolgreichen Therapie eines primär kutanen Lymphoms sollte eine Nachsorge erfolgen, um insbesondere ein Rezidiv frühzeitig zu erfassen. Bisher ist jedoch nicht

geklärt, welche Untersuchungsmethoden in der Nachsorge sinnvoll sind.

Die Sprechstunde für primär kutane Lymphome an der Hautklinik der Charité ist seit Jahrzehnten etabliert, versorgt eine große Patientenkohorte und bietet somit die Möglichkeit, die genannten Fragen zu untersuchen.

## 2 Eigene Arbeiten im wissenschaftlichen Kontext

### 2.1 Therapie primär kutaner Lymphome

#### 2.1.1 Therapie primär kutaner B-Zell-Lymphome

##### 2.1.1.1 Interferon- $\alpha$

Das Zytokin Interferon- $\alpha$  ist vor ca. 30 Jahren als Medikament in die Therapie von Tumorerkrankungen und Lymphomen eingeführt worden.<sup>65</sup> Es zeigte eine Wirksamkeit bei systemischen B-Zell-Lymphomen wie der chronisch lymphatischen Leukämie vom B-Zell Typ oder auch den follikulären Lymphomen.<sup>66,67</sup> Der erste Fallbericht zur Therapie eines kutanen B-Zell-Lymphoms mit Interferon- $\alpha$  wurde 1989 veröffentlicht.<sup>68</sup> Es folgten Fallberichte und Fallserien mit maximal acht Patienten, in denen überwiegend die intraläsionale Applikation, d.h. die Injektion von Interferon- $\alpha$  in die kutanen Lymphomknoten, berichtet wurde.<sup>69,70</sup> In diesen Publikationen zeigte sich wiederholt eine gute Wirksamkeit bei den indolenten primär kutanen B-Zell-Lymphomen, die Nachbeobachtungszeit war jedoch zumeist deutlich kürzer als zwei Jahre.

Die intraläsionale Therapie ist für Patienten, die an der Haut disseminierte Lymphomläsionen aufweisen mit mehrfachen, oft schmerzhaften Injektionen verbunden. Um die Effektivität von subkutan appliziertem Interferon- $\alpha$  bei indolenten primär kutanen B-Zell-Lymphomen beurteilen zu können, haben wir eine retrospektive Auswertung von derart behandelten Patienten durchgeführt. Es zeigte sich in einer Kohorte von 15 Patienten, die Interferon- $\alpha$ 2a in einer Dosierung von 3 bis 9 x 10<sup>6</sup> IE dreimal pro Woche subkutan injizierten, eine Ansprechrate von 67%, wobei alle diese Patienten eine komplette Remission erreichten. Dabei konnten wir in unserer Kohorte keine Korrelation zwischen Dosis und Therapieansprechen verzeichnen. Innerhalb der Nachbeobachtungszeit von im Median 3,5 Jahren erlitten 90% der Patienten, die ein Ansprechen gezeigt hatten, ein Rezidiv. Die Verträglichkeit der Interferon-Therapie war insgesamt gut, schwere Nebenwirkungen traten nicht auf.

Somit konnten wir zeigen, dass die subkutane Therapie mit Interferon- $\alpha$  bei Patienten mit indolenten primär kutanen B-Zell-Lymphomen wirksam ist. Bei vergleichbarer Ansprechrate zu anderen Therapieoptionen, wie z.B. Rituximab oder Chlorambucil, ist die mittlere Remissionsdauer mit 15,5 Monaten etwas geringer.<sup>50</sup> Interessanterweise zeigte sich kein Unterschied zwischen den einzelnen Dosisstufen. Daher scheint es sinnvoll, die Therapie mit niedrig dosiertem Interferon- $\alpha$  (3 Mio IE, 3x/Woche) zu beginnen, um das Risiko für Nebenwirkungen zu minimieren. Somit ist das subkutan applizierte Interferon- $\alpha$

eine geeignete Therapiealternative für Patienten mit disseminierten indolenten primär kutanen B-Zell-Lymphomen. Aufgrund der Beobachtung, dass ausschließlich komplette Remissionen auftraten und der gleichzeitig hohen Rezidivrate wäre bei Patienten, die in der Vorgeschichte einen häufig rezidivierenden Verlauf zeigten eine Erhaltungstherapie erwägenswert.

Artikel:

Vandersee S., Terhorst D., Humme D. & **Beyer M.**: Treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas with subcutaneous interferon-alfa. Journal of the American Academy of Dermatology: 04/2014, Volume 70, Seiten 709-15.<sup>71</sup>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.019>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.019>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.019>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.019>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.019>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.019>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.019>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.019>

### 2.1.1.2 Rituximab

Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper, der an das CD20-Antigen bindet. Die Bindung des Antikörpers an CD20-positive Zellen führt durch unterschiedliche Mechanismen, wie Apoptose oder Antikörper-vermittelte zelluläre Zytotoxizität zum Zelltod. Das CD20 Antigen wird auf B-Lymphozyten, nicht jedoch auf deren hämatopoetischen Stammzellen und den terminal differenzierten Plasmazellen exprimiert.<sup>72</sup> In der Therapie der B-Zell-Lymphome ist Rituximab heutzutage etabliert als Monotherapie bei indolenten Lymphomen oder in Kombination mit einer Chemotherapie bei indolenten und aggressiven Lymphomen.<sup>73</sup> Zur Therapie von primär kutanen B-Zell-Lymphomen wurde Rituximab sowohl als intraläsionale Injektion als auch als intravenöse Infusion verabreicht. Beide Applikationsformen zeigten hohe Ansprechraten.<sup>74,75,76</sup> Die Remissionsdauer der Rituximab-Therapie konnte in diesen Arbeiten aufgrund der begrenzten Nachbeobachtungszeit jedoch nicht abschließend bewertet werden.

Um Daten zu Remissionsdauer und langfristiger Verträglichkeit der Rituximab-Behandlung bei Patienten mit primär kutanen B-Zell-Lymphomen zu gewinnen, haben wir eine retrospektive Analyse von Patienten, die an der Hautklinik der Charité behandelt wurden, durchgeführt. In einer Kohorte von 18 Patienten (11 Patienten mit primär kutanem Keimzentrumslymphom, 2 Patienten mit primär kutanem Marginalzonen B-Zell-Lymphom und 5 Patienten mit primär kutanem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, Beintyp), die mit intravenös appliziertem Rituximab behandelt wurden, zeigte sich eine gute langfristige Verträglichkeit. Im Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 12 Jahren, traten keine schweren Nebenwirkungen wie z.B. Virusreaktivierungen auf. Die Ansprechrate lag für die indolenten primär kutanen B-Zell-Lymphome bei 100%, beim primär kutanen diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, Beintyp bei 60%. Jedoch kam es bei 11 von 13 Patienten, die aufgrund eines indolenten primär kutanen B-Zell-Lymphoms behandelt wurden zu einem Rezidiv. Dabei war die mediane Remissionsdauer für Patienten mit disseminierten Lymphomläsionen signifikant kürzer als bei regionalem Lymphombefall. Beide Patienten mit primär kutanem Marginalzonen B-Zell-Lymphom hatten disseminierte Lymphomläsionen und ein Rezidiv innerhalb eines Jahres. Des Weiteren zeigte sich in unseren Ergebnissen und in zuvor publizierten Studien, dass Patienten, die aufgrund eines primär kutanen diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms, Beintyp behandelt wurden, eine niedrige Ansprechrate von 75% mit einer Rate von 37,5% für komplette Remissionen aufwiesen. Es lässt sich somit schlussfolgern, dass Rituximab für Patienten mit indolenten primär kutanen B-Zell-Lymphomen eine wirksame und verträgliche Behandlung ist, während für Patienten mit einem primär kutanen diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom,

Beintyp, wenn möglich Rituximab in Kombination mit einer Polychemotherapie durchgeführt werden sollte.

Artikel:

Brandenburg A., Humme D., Terhorst D., Gellrich S., Sterry W. & **Beyer M.**:  
Long-term outcome of intravenous therapy with rituximab in patients with primary cutaneous B-cell lymphomas. British Journal of Dermatology, 11/2013, Volume 169, Seite 1126-32.<sup>77</sup>

<http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12484>

<http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12484>

<http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12484>

<http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12484>

<http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12484>

<http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12484>

<http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12484>

<http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12484>

### 2.1.1.3 Yttrium-90 Ibritumomab-Tiuxetan

Um die Wirksamkeit der Therapie mit monoklonalen Antikörpern zu steigern, wurde die Radioimmuntherapie entwickelt. Hierbei handelt es sich um die Verbindung eines Antikörpers mit einem Molekül, welches ein radioaktiv strahlendes Isotop bindet. Für das folliculäre Non-Hodkin-Lymphom wurde das Radioimmuntherapeutikum Yttrium-90 Ibritumomab-Tiuxetan untersucht und zugelassen. Dieses Medikament setzt sich aus dem monoklonalen anti-CD20 Antikörper Ibritumomab und dem beta-Strahler Yttrium-90, welches von dem Chelatormolekül Tiuxetan gebunden ist zusammen. Im Gegensatz zu Rituximab ist Ibritumomab ein murines Immunglobulin G, welches im Vergleich zu Rituximab ca. 19-fach schneller aus dem Körper eliminiert wird und damit zu einem raschen Abfall der radioaktiven Strahlung im Körper führt. Die Radioimmuntherapie hat im Gegensatz zu der alleinigen Antikörperapplikation das Potential, Tumorzellen zu eliminieren, die entweder aufgrund der Lokalisation in schlecht durchbluteten Tumoren oder durch einen CD20-Verlust nicht von den anti-CD20-Antikörpern gebunden werden.<sup>78</sup> Da die Remissionsdauer nach Therapie mit Medikamenten wie z.B. den zuvor dargestellten Interferon- $\alpha$  und Rituximab bei den indolenten primär kutanen B-Zell-Lymphomen begrenzt ist und diese Behandlungen beim aggressiveren primär kutanen diffus großzelligen B-Zell-Lymphom, Beintyp unzureichend wirksam sind, haben wir eine Pilotstudie zur Wirksamkeit von Yttrium-90 Ibritumomab-Tiuxetan bei primär kutanen B-Zell-Lymphomen durchgeführt. Bei 10 behandelten Patienten (8 Patienten mit primär kutanem Keimzentrumslymphom, 2 Patienten mit primär kutanem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, Beintyp) zeigte die Behandlung mit Yttrium-90 Ibritumomab-Tiuxetan nach zuvor zweimaliger Gabe von Rituximab eine Ansprechrate von 100%. Alle Patienten erreichten nach 4 bis 8 Wochen eine komplette Remission, die Remissionsdauer betrug 12 Monate im Median. An schweren Nebenwirkungen trat bei mehreren Patienten eine transiente Myelosuppression auf, die sich bei 6 von 10 Patienten mit einer ausgeprägten Thrombopenie und bei 2 von 10 Patienten mit einer schweren Neutropenie manifestierte. Die weiteren unerwünschten Nebenwirkungen wie beispielsweise Gewichtsverlust oder konstitutionelle Symptome waren mild bis mäßig ausgeprägt. Anhand der Daten lässt sich feststellen, dass aufgrund der kurzen Remissionsdauer und der zum Teil ausgeprägten Myelosuppression Yttrium-90 Ibritumomab-Tiuxetan trotz der hohen Ansprechrate nur für die Patienten mit einem disseminierten primär kutanen Keimzentrumslymphom oder einem primär kutanen diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, Beintyp in Frage kommt, welche durch die für die Entität jeweils empfohlenen Standardtherapien nicht ausreichend behandelbar sind.

Artikel:

Maza S., Gellrich S., Assaf C., **Beyer M.**, Spilker L., Orawa H., Munz D.L., Sterry W. & Steinhoff M.: Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in primary cutaneous B-cell lymphomas: first results of a prospective, monocentre study. *Leukemia & Lymphoma*: 09/2008, Volume 49, Seite 1702-9.<sup>79</sup>

<http://dx.doi.org/10.1080/10428190802258923>

<http://dx.doi.org/10.1080/10428190802258923>

<http://dx.doi.org/10.1080/10428190802258923>

<http://dx.doi.org/10.1080/10428190802258923>

<http://dx.doi.org/10.1080/10428190802258923>

<http://dx.doi.org/10.1080/10428190802258923>

<http://dx.doi.org/10.1080/10428190802258923>

<http://dx.doi.org/10.1080/10428190802258923>

<http://dx.doi.org/10.1080/10428190802258923>

## 2.1.2 Therapie primär kutaner T-Zell-Lymphome

### 2.1.2.1 Bexaroten und Vorinostat

Wie oben beschrieben können Patienten im Plaquestadium der Mycosis fungoides mit hautgerichteten Therapien, wie z.B. der Photochemotherapie häufig in eine Remission gebracht werden. Wenn es jedoch wiederholt zu Rezidiven oder zur Ausbildung von Tumoren bzw. extrakutanen Manifestationen kommt, ist mit den eingangs beschriebenen Therapieoptionen zumeist nur ein partielles und kurzzeitiges Ansprechen zu erreichen. Um die Jahrtausendwende wurden in den USA zwei Substanzen zur Therapie kutaner T-Zell-Lymphome zugelassen: Erstens das Retinoid-X-Rezeptor spezifische Retinoid Bexaroten und zweitens der Histon-Deacetylase-Inhibitor Vorinostat. Die Studien, die zur Zulassung führten zeigten dabei eine Gesamtansprechrates von 45% für Bexaroten und von 30% für Vorinostat, wobei eine komplette Remission bei 13% der Bexaroten-behandelten Patienten und bei 1 von 74 Patienten in der Vorinostat-Studie beobachtet wurde.<sup>80,81</sup>

Beide genannten Medikamente setzen auf der Ebene der genetischen Regulation an. Während die Wirkung von Bexaroten auf die Transkription und Aktivierung von proapoptotischen Genen zurückgeführt wird, bewirken Histon-Deacetylase-Inhibitoren eine „Auflockerung“ der DNA-Struktur, die eine verstärkte Transkription von Genen ermöglicht, welche unter anderem zum reduzierten Tumorwachstum führen.<sup>82,83</sup> Somit ist eine gegenseitige Wirkungsverstärkung dieser beiden Substanzen hypothetisch möglich.

Um die Auswirkung der gleichzeitigen Anwendung von Bexaroten und Vorinostat zu prüfen, haben wir in vitro-Experimente durchgeführt. Hier konnten wir zeigen, dass die kombinierte Anwendung bei Zelllinien verschiedener Tumorentitäten zu einer verstärkten Aktivierung der Retinoidrezeptoren und einer verminderten Zellviabilität führt. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Kombination von Bexaroten und Vorinostat wurde in einer klinischen Phase I/II-Studie an Patienten mit Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom im fortgeschrittenen Stadium, die mindestens eine Vortherapie erhalten hatten, untersucht. Dabei wurde das Studiendesign so gewählt, dass Patienten sequentiell eingeschlossen wurden, um die maximal tolerierbare Dosis zu ermitteln. Die Gesamtansprechrates in dieser Studie betrug 26%. In der Kombination wurden einige unerwünschte Wirkungen wie z.B. eine Neutropenie häufiger beobachtet als für die Einzelsubstanzen beschrieben. Die Daten dieser Studie zeigten, dass die Kombination beider Medikamente möglich ist, die Dosis jedoch niedriger gewählt werden muss als für die Monotherapie. Eine Wirkungsverstärkung im Hinblick auf die Ansprechrates zeigte sich nicht, was allerdings auch durch das Studiendesign mit schrittweiser Steigerung der

Dosierung der Medikamente bedingt sein könnte.

Interessanterweise zeigte sich bei einem Patienten mit einer Mycosis fungoides in der beschriebenen Studie eine plötzlich auftretende Nekrose aller Tumorareale. Nach langwieriger Abheilung der aus den nekrotischen Arealen hervorgegangenen Ulzera war bei diesem Patienten eine länger anhaltende Remission zu verzeichnen.

Artikel:

Dummer R.\*, **Beyer M.**\*, Hymes K., Epping M.T., Bernards R., Steinhoff M., Sterry W., Kerl H., Heath K., Ahern J.D., Hardwick J.S., Garcia-Vargas J., Baumann K., Rizvi S., Frankel S.R., Whittaker S.J. & Assaf C.: Vorinostat combined with bexarotene for treatment of cutaneous T-cell lymphoma: in vitro and phase I clinical evidence supporting augmentation of retinoic acid receptor/retinoid X receptor activation by histone deacetylase inhibition. *Leukemia & Lymphoma*: 08/2012, Volume 53, Seite 1501-8.<sup>84</sup> \* geteilte Erstautorenschaft

<http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2012.656625>

Steinhoff M., **Beyer M.**, Roewert-Huber J., Lukowsky A., Assaf C. & Sterry W.: Complete clinical remission of tumor-stage mycosis fungoides after acute extensive skin necroses, granulomatous reaction, and fever under treatment with bexarotene, vorinostat, and high-dose fenofibrate. *Journal of the American Academy of Dermatology*: 05/2008, Volume 58, Seite S88-91.<sup>85</sup>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.07.012>

<http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2012.656625>

<http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2012.656625>

<http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2012.656625>

<http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2012.656625>

<http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2012.656625>

<http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2012.656625>

<http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2012.656625>

<http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2012.656625>

Steinhoff M., **Beyer M.**, Roewert-Huber J., Lukowsky A., Assaf C. & Sterry W.: Complete clinical remission of tumor-stage mycosis fungoides after acute extensive skin necroses, granulomatous reaction, and fever under treatment with bexarotene, vorinostat, and high-dose fenofibrate. *Journal of the American Academy of Dermatology*: 05/2008, Volume 58, Seite S88-91.<sup>85</sup>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.07.012>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.07.012>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.07.012>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.07.012>

### 2.1.2.2 Kombination von Therapieverfahren bei Mycosis fungoides

Um die Ansprechrate bei Patienten mit Mycosis fungoides zu verbessern, wurden in den letzten Jahrzehnten verschiedene Therapiemodalitäten kombiniert. Viele dieser Studien entsprechen jedoch nicht den heutigen Anforderungen, da sie keine Randomisierung bzw. keine Kontrollgruppe aufweisen, Patientenzahlen nicht auf statistische Analysen ausgerichtet waren oder die Datenauswertung retrospektiv erfolgte. Diese Fakten erschweren die Beurteilung der Studienlage für Kombinationstherapien, die v.a. in der Zweitlinientherapie der Mycosis fungoides zur Anwendung kommen. Da insbesondere die Patienten, die nicht auf eine Standardtherapie ansprechen, eine therapeutische Herausforderung darstellen, haben wir die Frage, ob die Kombination zweier Therapiemodalitäten einer Monotherapie überlegen ist, mittels einer systematischen Literaturanalyse untersucht. Dabei war es das Ziel, einen Großteil der zu dieser Fragestellung publizierten Artikel in den Review zu integrieren. Um dennoch relevante Aussagen für die Therapie der Mycosis fungoides treffen zu können, wurden mehrere Einschlusskriterien definiert. Ein wesentliches Kriterium war dabei, dass der Anteil von Patienten mit der Diagnose Mycosis fungoides mindestens 70% des Studienkollektivs beträgt. Hierdurch sollten solche Studien von der Analyse ausgeschlossen werden, welche den Oberbegriff „Primär kutane T-Zell-Lymphome“ als Einschlussdiagnose definierten. Die fehlende Differenzierung in die spezifischen Entitäten kann dazu führen, dass indolente und aggressive primär kutane T-Zell-Lymphome in die gleiche Auswertung einfließen, was eine verwertbare Aussage zur Wirksamkeit einer Therapie für eine einzelne Entität kaum möglich macht.

Die Literatursuche, welche anhand einer zuvor definierten Suchstrategie in mehreren Datenbanken (Medline, Medline in process, Embase und Cochrane) durchgeführt wurde, ergab 3060 Resultate. Nach Durchsicht der Abstracts, Prüfung potentiell infrage kommender Artikel mittels Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien, verblieben 28 Studien, die detailliert ausgewertet wurden. Die Analyse dieser Studien zeigte, dass es derzeit keine Kombinationstherapie gibt, deren Überlegenheit gegenüber der Monotherapie eindeutig nachgewiesen ist. Dennoch lässt sich aus der Homogenität der Ergebnisse mehrerer kleiner nicht-kontrollierter Studien folgendes schließen: Bei fehlendem Ansprechen auf eine Photochemotherapie kann diese mit Interferon- $\alpha$  oder einem Retinoid kombiniert werden, da diese Kombinationen gut verträglich sind und bei einzelnen Patienten, die zuvor refraktär waren ein Therapieansprechen beobachtet wurde. Bei therapierefraktären Verläufen ist auch die Kombination von Interferon- $\alpha$  mit einem Retinoid oder niedrig dosiertem Methotrexat oder die Kombination der beiden

letztgenannten möglich, da gemäß den untersuchten Studien diese Kombinationen eine vertretbare Verträglichkeit aufwiesen und insbesondere für die Kombination von Interferon- $\alpha$  und Methotrexat eine hohe Ansprechrate beschrieben wurde.

Bei gleichzeitiger Therapie mit Bexaroten und entweder Gemcitabin oder Vorinostat war eine Zunahme der unerwünschten Wirkungen zu beobachten. Unter anderem wirkte sich hierbei die Hypertriglyceridämie dosis-limitierend aus. Diese Therapiekombinationen sind daher nach jetziger Studienlage nicht empfehlenswert.

Ein Vergleich der Studienergebnisse untereinander war aufgrund verschiedener Aspekte, wie z.B. der unterschiedlichen Zusammensetzung der Studienkohorten im Hinblick auf die Stadienverteilung der Mycosis fungoides schwierig. Zudem unterscheiden sich die Studien wesentlich im Design. Beispielsweise erhielten in einigen Studien alle Patienten und in anderen Studien nur diejenigen, welche auf die Monotherapie nicht ansprachen, die Kombinationstherapie.

Somit stehen für Patienten, die auf eine Standardtherapie nicht ausreichend ansprechen, verschiedene Kombinationen zur Verfügung, die teils in mehreren Studien Hinweise auf eine Wirksamkeit gezeigt haben. Die Überlegenheit dieser Kombinationen für therapierefraktäre Patienten kann jedoch nur durch randomisierte Studien mit einem geeigneten Studiendesign geprüft werden. So lange solche Daten nicht vorliegen, sollte für den einzelnen Patienten nach Möglichkeit im interdisziplinären Dialog entschieden werden, ob weitere Therapieverfahren wie beispielsweise eine Strahlentherapie als Ergänzung medikamentöser Verfahren nützlich sein können.

Artikel:

Humme, D., Nast, A., Erdmann, R., Vandersee, S., **Beyer, M.** Systematic review of combination therapies for mycosis fungoides. *Cancer Treatment Reviews*, 09/2014; Volume 40, Seite 927-33. <sup>86</sup>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.005>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.005>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.005>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.005>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.005>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.005>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.005>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.005>

## 2.2 Nachsorge von indolenten primär kutanen Lymphomen

Die Nachsorge von Tumorerkrankungen dient in erster Linie der frühzeitigen Erkennung von Rezidiven und ermöglicht die Feststellung verzögerter Therapie-bedingter Komplikationen oder auch von Zweitmalignomen. In der Vergangenheit wurden in den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft dermatologische Onkologie für verschiedene Hauttumorerkrankungen empirische Empfehlungen gegeben. Eine Analyse der gängigen Nachsorgeschemata beim malignen Melanom zeigte jedoch, dass viele Untersuchungsmethoden nicht geeignet sind, die o.g. Ereignisse festzustellen.<sup>87</sup> Aufgrund derartiger Untersuchungen wurden die Empfehlungen für apparative Nachsorgeuntersuchungen beim Melanom in der aktuellen S3-Leitlinie reduziert.<sup>63</sup> In der aktuellen deutschen Leitlinie für primär kutane Lymphome werden hingegen keine konkreten Maßnahmen genannt, sondern nur allgemeine Empfehlungen gegeben.<sup>49</sup>

Aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsverläufe sind pauschale Nachsorgeempfehlungen für die primär kutanen Lymphome nicht praktikabel. Jedoch zeigen die indolenten primär kutanen Lymphome auf der einen Seite und die intermediär bis aggressiven primär kutanen Lymphome auf der anderen Seite große Gemeinsamkeiten im Hinblick auf Rezidivhäufigkeit und Prognose. Die indolenten primär kutanen Lymphome zeigen zwar selten eine Progression der Erkrankung, neigen jedoch häufig zu Rezidiven. Um zu untersuchen, welche diagnostischen Maßnahmen hilfreich sind, die oben genannten Ziele der Nachsorge zu erreichen, haben wir ein Kollektiv von Patienten mit indolenten primär kutanen T- oder B-Zell-Lymphomen analysiert. Unser Fokus lag dabei sowohl auf der Ermittlung der durchschnittlichen Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs, um hieraus sinnvolle Zeitintervalle für die Nachsorge abzuleiten als auch auf der Auswertung der Ergebnisse von apparativen Methoden, wie Röntgen-, Ultraschall- und Blutuntersuchungen, um deren Bedeutung für die Diagnose extrakutaner Manifestationen zu prüfen.

Die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug für die indolenten kutanen T-Zell-Lymphome (Mycosis fungoides, primär kutanes CD30-positives anaplastisch großzelliges T-Zell-Lymphom, klein- bis mittelgroßzelliges pleomorphes T-Zell-Lymphom, subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom) 8 Monate sowie für die indolenten primär kutanen B-Zell-Lymphomen (primär kutanes Keimzentrumslymphom, primär kutanes Marginalzonen B-Zell-Lymphom) 10 Monate, wobei mehr als 80% der Rezidive innerhalb von 2 Jahren nach Erreichen einer kompletten Remission beobachtet wurden. Diese Zahlen legen nahe, dass eine engmaschige Nachsorge in 3-monatigen Intervallen in den ersten zwei Jahren sinnvoll ist, wohingegen nachfolgend für weitere drei

Jahre 6- bis 12-monatige Intervalle ausreichend erscheinen. Aufgrund der Seltenheit von Spätrezidiven erscheint eine reguläre Nachsorge über den Zeitraum von 5 Jahren hinaus nicht sinnvoll. Die sorgfältige Inspektion der Haut stellte sich als die wesentliche Untersuchungsmethode in der Nachsorge heraus, da alle Rezidive bis auf eines die Haut betrafen. Patienten mit extrakutanen Manifestationen waren nur in Einzelfällen in unserer Kohorte, so dass keine generellen Aussagen abgeleitet werden konnten. In Ergänzung zur klinischen Inspektion sollten hier die zuvor im Krankheitsverlauf betroffenen Organe mit geeigneten Methoden nachgesorgt werden. Ferner zeigte sich, dass es eine Untergruppe von Patienten mit Mycosis fungoides gibt, die auf Standardtherapien schlecht anspricht. Diese Patienten, die an der Haut trotz Therapie keine Remission erreichen konnten, zeigten eine höhere Tendenz zur extrakutanen Manifestation, wobei am häufigsten die peripheren Lymphknoten betroffen waren. Daher scheint bei diesen Patienten in Ergänzung zur klinischen Untersuchung eine zumindest einmal jährlich durchgeführte bildgebende Untersuchung der Lymphknoten sinnvoll. Analysen des Differentialblutbildes oder der Laktatdehydrogenase, Röntgenuntersuchungen des Thorax und Sonographie des Abdomens sind bei Patienten mit indolenten primär kutanen Lymphomen, die sich in kompletter Remission befinden ohne Nutzen geblieben und somit verzichtbar.

Artikel:

Terhorst D., Mestel D.S., Humme D., Sterry W. & **Beyer M.:** Evaluation of different methods in the follow-up of patients with indolent types of primary cutaneous lymphomas. *British Journal of Dermatology*: 06/2012; Volume 166, Seite 1295-300.<sup>88</sup>

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10896.x>

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10896.x>

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10896.x>

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10896.x>

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10896.x>

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10896.x>

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10896.x>

### 3 Diskussion

Die Therapie von Krebserkrankungen hat in den letzten Jahren durch die Entwicklung neuer Substanzen wie Tyrosinkinaseinhibitoren oder monoklonalen Antikörpern vielfältige Behandlungsmöglichkeiten hinzugewonnen. Innovative Therapien werden jedoch selten spezifisch für seltene Tumorerkrankungen wie die primär kutanen Lymphome entwickelt. Ein Grund hierfür ist unter anderem die niedrige Inzidenz und der daraus resultierende kleine Absatzmarkt für Medikamente mit dem Indikationsgebiet der primär kutanen Lymphome. Daher werden aufwändige und kostenträchtige größere randomisierte Zulassungsstudien kaum durchgeführt. So wurden die Histon-Deacetylase-Inhibitoren Vorinostat und Romidepsin in den USA für kutane T-Zell-Lymphome aufgrund von einarmigen Phase-II-Studien zugelassen. Hingegen stufte die Europäische Arzneimittelbehörde die Studiendaten aufgrund des fehlenden Kontrollarms sowie der fehlenden Randomisierung als unzureichend für ein erfolgreiches Zulassungsverfahren ein.<sup>89,90,91,92</sup> Die Schwierigkeit in der Durchführung größerer kontrollierter Studien mit geringer finanzieller Unterstützung zeigte sich auch an der vorzeitigen Beendigung von zwei randomisierten multizentrischen Studien der „EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force“ aufgrund einer geringen Patientenrekrutierung.<sup>46,93</sup>

Um dennoch das therapeutische Spektrum für Patienten mit primär kutanen Lymphomen zu erweitern, wurde in den letzten Jahrzehnten die Wirksamkeit von Substanzen, die für nodale Lymphome oder andere onkologische Entitäten zugelassen wurden in „Investigator-initiated trials“ untersucht. Zumeist wurden diese Studien als nicht kontrollierte Phase-II-Studien an Kohorten mit maximal 50 Patienten durchgeführt. Beispiele hierfür sind Studien mit dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib, welcher für das multiple Myelom zugelassen ist, dem monoklonalen anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab, welcher initial für die chronisch lymphatische Leukämie zugelassen wurde und aktuell zur Therapie der multiplen Sklerose verfügbar ist oder dem Zytostatikum Gemcitabin, das in der Therapie verschiedener Karzinome angewendet wird.<sup>94,95,96</sup> Wenn diese Medikamente für die Therapie primär kutaner Lymphome eingesetzt werden, ergibt sich jedoch jeweils die Problematik des „off-label-use“.

Daneben gibt es Medikamente wie beispielsweise das Interferon- $\alpha$ . Dieses wurde unter anderem für follikuläre Lymphome zugelassen. Da die Therapie in der Regel in Kombination mit oder als Erhaltungstherapie nach einer Chemotherapie bei Patienten mit hoher Tumorlast erfolgte, sind aus diesen Studien keine Erkenntnisse über die Wirkung und Verträglichkeit von Interferon- $\alpha$  bei primär kutanen follikulären Lymphomen

abzuleiten.<sup>97</sup> Derartige Informationen können aber durch die Auswertung klinischer Behandlungsdaten, unter Berücksichtigung der Limitationen und potentiellen Fehlerquellen einer retrospektiven Datenauswertung, gewonnen werden. Ein anderer Ansatz zur Bewertung von Therapieoptionen ist die kritische Analyse von publizierten Daten. Die systematische Herangehensweise mit klar definierten Kriterien bietet hierbei die Möglichkeit durch die vergleichende Auswertung mehrerer kleiner Studien die Vor- und Nachteile einer bestimmten Therapie besser abschätzen zu können und gleichzeitig eine Verzerrung der Ergebnisse beispielsweise durch eine selektive Literaturrecherche zu vermeiden.

Die Bedeutung die oben genannten Ansätze jenseits von prospektiven randomisierten Studien zu nutzen, zeigt sich an der Tatsache, dass für die primär kutanen B-Zell-Lymphome keine einzige kontrollierte randomisierte Studie existiert. Die bestehenden Empfehlungen für insbesondere eine medikamentöse Tumorthherapie generieren sich daher überwiegend aus Fallberichten oder kleinen Fallserien.<sup>50</sup> So wird beispielsweise die intraläsionale Behandlung des primär kutanen Keimzentrumslymphoms und des primär kutanen Marginalzonen B-Zell-Lymphoms mit Interferon- $\alpha$  auf der Basis von 15 in der Literatur beschriebenen Patienten empfohlen. Wir konnten anhand der Auswertung einer Kohorte von 15 Patienten mit indolenten primär kutanen B-Zell-Lymphomen zeigen, dass die subkutane Applikation von Interferon- $\alpha$  bei zwei Drittel der Patienten zu einer kompletten Remission führt. Allerdings ist die Ansprechrate damit niedriger als die aus den 23 zur Therapie von primär kutanen B-Zell-Lymphomen mit Interferon- $\alpha$  (unabhängig vom Applikationsweg) publizierten Fällen errechnete Gesamtansprechrate von 96%. Diese Differenz beruht wahrscheinlich auf dem Bias, positive Ergebnisse zu publizieren, was gerade bei der überwiegend in Fallberichten beschriebenen Therapie mit Interferon- $\alpha$  von Bedeutung sein dürfte.<sup>98</sup> Somit ist die subkutane Anwendung von Interferon- $\alpha$  bei indolenten primär kutanen B-Zell-Lymphomen wirksam und insbesondere für Patienten mit disseminierten Läsionen praktikabler als die intraläsionale Injektion. Jedoch konnten wir auch zeigen, dass es nach erfolgreicher Therapie in 90% der Fälle zu einem Rezidiv kommt. Aufgrund dieser hohen Rezidivrate wäre bei guter Verträglichkeit eine Erhaltungstherapie eine Option, für die jedoch bisher keine Daten für die primär kutanen B-Zell-Lymphome vorliegen.

Eine andere medikamentöse Therapieoption für primär kutane B-Zell-Lymphome ist der anti-CD20-Antikörper Rituximab. Nur drei Jahre nach der ersten publizierten Phase-I-Studie zu Rituximab wurde über die erfolgreiche Behandlung von primär kutanen B-Zell-Lymphomen berichtet.<sup>75</sup> Anhand der Analyse von Patienten mit primär kutanen B-Zell-

Lymphomen, die nach einer Therapie mit Rituximab langfristig nachgesorgt wurden, ermittelten wir eine Gesamtansprechrates von 89%, bei einer Rezidivrate von 80% und einer mittleren Remissionsdauer von zwei Jahren. Das primär kutane Keimzentrumslymphom zeigt dabei eine hervorragende Ansprechrates und die Remissionsdauer ist vergleichbar zu den indolenten systemischen Lymphomen.<sup>99</sup> Die geringere Effektivität von Rituximab bei Patienten mit einem primär kutanem Marginalzonen B-Zell-Lymphom könnte darauf zurückzuführen sein, dass dieses häufiger eine Dissemination der Lymphomläsionen aufweist. Das generalisierte Auftreten von Lymphomen an der Haut war in unserer Analyse mit einer kürzeren Remissionsdauer assoziiert. Ein anderer Grund könnte in der Biologie der Tumorzellen begründet sein, da beim primär kutanen Marginalzonen B-Zell-Lymphom CD20-negative plasmazytoide Zellen mit einer Leichtkettenrestriktion beschrieben wurden, welche folglich nicht durch Rituximab eliminiert werden.<sup>100</sup> Da auch nach Therapieende weder schwere Nebenwirkungen noch therapeutisch problematische oder progrediente Erkrankungsverläufe auftraten, ist die intravenöse Therapie mit Rituximab für das primär kutane Keimzentrumslymphom gut geeignet und kann beim primär kutanen Marginalzonen B-Zell-Lymphom unter Berücksichtigung der sehr guten Prognose in Einzelfällen sinnvoll sein. Für das primär kutane diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, Beintyp liegen sowohl Ansprechrates als auch Remissionsdauer niedriger als bei den indolenten primär kutanen B-Zell-Lymphomen. Daher ist für die Therapie des primär kutanen diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms, Beintyp die Kombination von Rituximab und einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie einer alleinigen Rituximabtherapie vorzuziehen. Den deutlichen Vorteil der Kombination im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie wiederum konnte die Analyse der französischen Studiengruppe für kutane Lymphome nachweisen.<sup>101</sup>

Eine andere Kombination einer etablierten Lymphomtherapie mit monoklonalen Antikörpern ist die Radioimmuntherapie. Um deren Wirksamkeit bei primär kutanen B-Zell-Lymphomen zu prüfen, haben wir eine Pilotstudie mit dem Radioimmuntherapeutikum <sup>90</sup>Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass <sup>90</sup>Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan hochwirksam ist, ohne die Remissionsdauer im Vergleich zu Rituximab zu verlängern. Jedoch traten bei einzelnen Patienten schwere unerwünschte Wirkungen auf. In einer anderen Studie zeigten sich vergleichbare Ergebnisse bei 6 Patienten mit MALT (Mucosa associated lymphatic tissue)-Lymphomen.<sup>102</sup> Somit ist <sup>90</sup>Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan in der Abwägung der Nebenwirkungen und der vergleichsweise kurzen Ansprechdauer für indolente primär kutane B-Zell-Lymphome in der Regel nicht geeignet. Eine Ausnahme könnte das mehrfach rezidierte primär kutane

Keimzentrumslymphom mit disseminierten Lymphomläsionen darstellen. Für das primär kutane diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, Beintyp scheint die Therapie mit R-CHOP bei umfangreicherer Evidenz und aufgrund der im Durchschnitt längeren Remissionsdauer überlegen zu sein. Inwiefern neu entwickelte Antikörper wie z.B. der anti-CD20-Antikörper Ofatumumab, der bei auch bei einem Teil der Patienten mit Rituximab-refraktären folliculären Lymphomen ein Ansprechen zeigt, eine Verlängerung der Remissionsdauer bei primär kutanen B-Zell-Lymphomen erreichen kann, müssen zukünftige Untersuchungen zeigen.<sup>103</sup>

Im Vergleich zu den primär kutanen B-Zell-Lymphomen ist die Studienlage zu Therapieoptionen bei primär kutanen T-Zell-Lymphomen deutlich ergiebiger, was eine Medline-Suche (Suchworte „Treatment“ und „primär kutane B-Zell-Lymphome“ bzw. „primär kutane T-Zell-Lymphome“, Filter „Clinical trial“) zeigt, die für die B-Zell-Lymphome 25 und für die T-Zell-Lymphome 324 Ergebnisse liefert (Stand 12/2014). Jedoch wurde auch der Großteil der Therapiestudien bei primär kutanen T-Zell-Lymphomen nicht als randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt und diese entsprechen somit höchstens einem mittleren Evidenzlevel gemäß der häufig angewendeten Einteilung der Oxford Group of Evidence-based-medicine.<sup>104</sup> Die ausschließliche Betrachtung von randomisierten kontrollierten Studien führt jedoch nicht immer zu klinisch relevanten Schlussfolgerungen. So konnte ein 2012 erschienener systematischer Review zu therapeutischen Interventionen bei Mycosis fungoides nur 14 Studien in die Analyse einschließen.<sup>105</sup> Während einige Prüfsubstanzen dieser randomisierten kontrollierten Studien bisher nicht verfügbar sind, waren bei anderen Studien unterschiedliche Dosierungen ohne Placeboarm verglichen worden. Gerade für therapeutisch herausfordernde Mycosis fungoides-Patienten in fortgeschrittenen Stadien konnten keine wesentlichen Schlussfolgerungen gezogen werden. Somit resultierten aus dieser Analyse kaum praktisch umsetzbare Ergebnisse, was in einem Kommentar kritisch diskutiert wurde.<sup>106</sup> Um zu prüfen, ob und ggf. welche Kombinationen von Medikamenten für Patienten mit Mycosis fungoides vorteilhaft sein können, haben wir die vorhandene Evidenz zur Kombination zweier Therapieverfahren systematisch geprüft. Wir konnten einerseits keine Kombination identifizieren, die der die Monotherapie eindeutig überlegen ist und andererseits zeigen, dass sich die existierenden Therapieempfehlungen größtenteils mit den aus den Studien abzuleitenden Ergebnissen decken. Darüber hinaus legen einzelne Studien mit einem entsprechenden Studiendesign nahe, dass die Hinzunahme eines zweiten Medikamentes, wie z.B. einem Retinoid zur Therapie mit Interferon- $\alpha$  zu einer Wirkungsverstärkung führen kann.<sup>107</sup>

In der multizentrischen Studie zur Prüfung der Verträglichkeit und Wirksamkeit von Vorinostat im Kombination mit Bexaroten konnten wir hierbei auch die Bedeutung der Dosisfindung zeigen, da die für die Therapie mit den Einzelsubstanzen empfohlenen Dosierungen in der Kombination nicht einsetzbar waren. Zudem konnte in dieser Studie im Vergleich zu den Studien der Einzelsubstanzen keine Steigerung der Gesamtansprechrate beobachtet werden. Da der Vergleich dieser Studien untereinander aufgrund unterschiedlicher Patientenkohorten und Studiendesigns nur bedingt möglich ist, werden eindeutige Aussagen zur Wertigkeit einer Kombinationstherapie erst durch eine randomisierte kontrollierte Studie zu erzielen sein. Ein wesentlicher Aspekt für derartige Studien ist eine geeignete Stratifikation der Patienten. Da bisher keine geeigneten prognostischen Biomarker zur Verfügung stehen, sollte die Auswahl klinische Kriterien wie beispielsweise das Ergebnis der Erstlinientherapie berücksichtigen.

Im Anschluss an eine erfolgreiche Therapie onkologischer Erkrankungen wird eine Nachsorge mit dem Ziel der frühzeitigen Erkennung eines Rezidivs empfohlen. Bei einigen onkologischen Entitäten wurden die Empfehlungen im Lauf der Zeit geändert, da z.B. für das Melanom apparative Untersuchungen in den frühen Stadien keinen wesentlichen Zusatznutzen zeigten. Wir konnten anhand der Auswertung einer Kohorte mit indolenten primär kutanen Lymphomen feststellen, dass für Patienten, die sich in kompletter Remission befinden die Inspektion des Hautorgans die wesentliche Untersuchung ist, während Blutanalysen und bildgebende Untersuchungen ohne Nutzen blieben. Darüber hinaus zeigte Patienten mit Mycosis fungoides, die trotz stadiengerechter Therapie keine komplette Remission erreichten, des Öfteren eine Manifestation in den peripheren Lymphknoten. Für diese Patienten scheint eine jährliche bildgebende Lymphknotenuntersuchung daher empfehlenswert. Weitere Untersuchungen sollten individuell bei klinisch unklaren Beschwerden initiiert werden. Neben den Empfehlungen für die Methodik der Nachsorge konnten wir basierend auf der Analyse der Remissionsdauer einen Algorithmus für die Zeitintervalle der Nachsorgeuntersuchungen vorschlagen.

Aggressiv verlaufende primär kutane Lymphome waren nicht Gegenstand unserer Untersuchung, da diese zu selten sind, um ausreichende Informationen aus den Patientendaten einer Klinik zu gewinnen. Des Weiteren ähneln diese Lymphomentitäten in Prognose und Therapie systemischen Lymphomen, so dass sich Therapie und Nachsorge an den für systemische Lymphome etablierten Algorithmen orientieren können.<sup>108,109</sup>

#### 4 Zusammenfassung

Die Gruppe der primär kutanen Lymphome bietet in der klinischen Präsentation als auch im Erkrankungsverlauf eine außerordentliche Vielfalt. Das Wissen über Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer Therapie ist Voraussetzung, um dem Patienten für das jeweilige Krankheitsbild eine geeignete Therapie mit ausgewogenem Nutzen-Risiko-Verhältnis empfehlen zu können.

Durch die Auswertungen der Behandlungsergebnisse von subkutanem Interferon- $\alpha$  und intravenös appliziertem Rituximab konnten wir die Wirksamkeit dieser Therapieformen für indolente primär kutane B-Zell-Lymphome belegen bzw. bestätigen. Beide Therapieansätze hatten eine hohe Rezidivrate und sind somit nicht kurativ wirksam. Sowohl Interferon- $\alpha$  als auch Rituximab wären für eine Erhaltungstherapie geeignet, welche aufgrund der insgesamt guten Prognose der indolenten primär kutanen B-Zell-Lymphome im Regelfall jedoch nicht indiziert erscheint. Auch das Radioimmuntherapeutikum  $^{90}\text{Y}$ trium-Ibritumomab-Tiuxetan erzielte bei primär kutanen B-Zell-Lymphomen eine hohe Ansprechrate, ohne jedoch Remissionsdauer oder Rezidivrate im Vergleich zum weniger knochenmarkstoxischen Rituximab zu verbessern.

Bei den primär kutanen T-Zell-Lymphomen besteht insbesondere für fortgeschrittene Stadien der Mycosis fungoides ein Bedarf an therapeutischen Weiterentwicklungen. Da selbst wirksame Einzelsubstanzen meist nur zeitlich begrenzte Remissionen erzielen, haben wir die Wirksamkeit von Kombinationstherapien untersucht. Die Kombination von Bexaroten und Vorinostat zeigte dabei *in vitro*, nicht aber in der klinischen Studie eine gegenseitige Wirkungsverstärkung. Auch die systematische Analyse der Literatur konnte keine einer Monotherapie eindeutig überlegene Kombinationstherapie identifizieren. Dennoch legen die Daten nahe, dass eine Remission bei einem Teil der zuvor refraktären Patienten durch die Kombinationen bestimmter Therapieverfahren erreicht werden kann.

Zur Nachsorge von Patienten mit indolenten primär kutanen Lymphomen haben wir Vorschläge für die Methodik und Intervalle der Nachsorgeuntersuchungen erarbeitet. Hierbei stellt die klinische Untersuchung mit sorgfältiger Hautinspektion die wesentliche Maßnahme zur Feststellung von Krankheitsrückfällen dar. Bildgebende Untersuchungen sind nur für Patienten indiziert, die zuvor eine extrakutane Manifestation aufwiesen oder ein hohes Risiko für eine solche extrakutane Progression aufweisen.

## 5 Literaturangaben

- <sup>1</sup> Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005; 105(10): 3768-85
- <sup>2</sup> Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol*. 2013; 149(11): 1295-9
- <sup>3</sup> [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Verzeichnis\\_der\\_seltenen\\_Krankheiten\\_in\\_alphabetischer\\_Reihenfolge.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Verzeichnis_der_seltenen_Krankheiten_in_alphabetischer_Reihenfolge.pdf)
- <sup>4</sup> Fink-Puches R, Zenahlik P, Bäck B, et al. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood*. 2002; 99(3): 800-5
- <sup>5</sup> Willemze R. Cutaneous T-cell lymphoma: epidemiology, etiology, and classification. *Leuk Lymphoma*. 2003; 44 Suppl 3: S49-54
- <sup>6</sup> Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000; 95(12): 3653-61
- <sup>7</sup> Booken N, Goerdts S, Klemke CD. Clinical spectrum of primary cutaneous CD30-positive anaplastic large cell lymphoma: an analysis of the Mannheim Cutaneous Lymphoma Registry. *J Deutsch Dermatol Ges*. 2012; 10(5), 331-9
- <sup>8</sup> Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 85(2): 206-15
- <sup>9</sup> Querfeld C, Khan I, Mahon B, et al. Primary cutaneous and systemic anaplastic large cell lymphoma: clinicopathologic aspects and therapeutic options. *Oncology (Williston Park)*. 2010; 24(7): 574-87

- <sup>10</sup> Hiddemann W, Buske C, Dreyling M, et al. Current management of follicular lymphomas. *Br J Haematol*. 2006, 136: 191–202.
- <sup>11</sup> Bello C, Zhang L, Naghashpour M. Follicular lymphoma: current management and future directions. *Cancer Control*. 2012; 19(3): 187-95.
- <sup>12</sup> Ruiz-Genao D, Ballester M, Fraga J, et al. Follicular mycosis fungoides, comedo-like and cystic. *Actas Dermosifiliogr*. 2005; 96(2): 102-5
- <sup>13</sup> Kamran B, Fatemeh M, Ahmadreza R, Azita N. Bullous mycosis fungoides: a case report. *Dermatol Online J*. 2008; 28; 14(2):11.
- <sup>14</sup> Khopkar U, Doshi BR, Dongre AM, Gujral S. A study of clinicopathologic profile of 15 cases of hypopigmented mycosis fungoides. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011; 77(2): 167-73
- <sup>15</sup> Nashan D, Faulhaber D, Ständer S, et al. Mycosis fungoides: a dermatological masquerader. *Br J Dermatol*. 2007; 156(1):1-10
- <sup>16</sup> Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol*. 2007; 25(12): 1581-7
- <sup>17</sup> Senff NJ, Kluin-Nelemans HC, Willemze R. Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma. *Blood*. 2008; 112(5): 1600-9.
- <sup>18</sup> Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and therapeutic features in 50 cases. *Arch Dermatol*. 2005; 141(9): 1139-45
- <sup>19</sup> Gerami P, Wickless SC, Querfeld C, et al. Cutaneous involvement with marginal zone lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63(1): 142-5

- <sup>20</sup> Pereira MI, Medeiros JA. Role of Helicobacter pylori in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(3): 684-98
- <sup>21</sup> Aberer E, Fingerle V, Wutte N, et al. Within European margins. *Lancet*. 2011; 377(9760): 178
- <sup>22</sup> Wood GS, Kamath NV, Guitart J, et al. Absence of Borrelia burgdorferi DNA in cutaneous B-cell lymphomas from the United States *J Cutan Pathol*. 2001; 28: 502–507
- <sup>23</sup> Ponzoni M, Ferreri AJ, Mappa S, et al. Prevalence of Borrelia burgdorferi infection in a series of 98 primary cutaneous lymphomas. *Oncologist*. 2011; 16(11): 1582-8
- <sup>24</sup> Senff NJ, Zoutman WH, Vermeer MH, et al. Fine-mapping chromosomal loss at 9p21: correlation with prognosis in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *J Invest Dermatol*. 2009; 129(5): 1149-55
- <sup>25</sup> Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol*. 2007; 143(9): 1144-50
- <sup>26</sup> Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, et al. Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides: a multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas. *Cancer*. 2012; 118(23): 5830-9
- <sup>27</sup> Talpur R, Singh L, Daulat S, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(18): 5051-60
- <sup>28</sup> Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*. 2003; 139(7): 857-66.

- <sup>29</sup> Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004; 18(4): 397-415
- <sup>30</sup> van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol*. 2002; 138(2): 191-8
- <sup>31</sup> Cordel N, Lenormand B, Courville P, et al. Usefulness of cutaneous T-cell clonality analysis for the diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma in patients with erythroderma. *Arch Pathol Lab Med*. 2005; 129(3): 372-6
- <sup>32</sup> Vonderheid EC. On the diagnosis of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol*. 2006; 33 Suppl 1: 27-42
- <sup>33</sup> Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary 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*. 2007; 110: 479,
- <sup>34</sup> Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood*. 2010; 116(5): 767-71
- <sup>35</sup> van Doorn R, van Kester MS, Dijkman R, et al. Oncogenomic analysis of mycosis fungoides reveals major differences with Sezary syndrome. *Blood*. 113:127, 2009
- <sup>36</sup> Macaulay WL. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign—histologically malignant. *Arch Dermatol*. 1968; 97:23–30
- <sup>37</sup> Kunishige JH, McDonald H, Alvarez G, et al. Lymphomatoid papulosis and associated lymphomas: a retrospective case series of 84 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34(5): 576-81

- <sup>38</sup> Basarab T, Fraser-Andrews EA, Orchard G, Whittaker S, Russel-Jones R. Lymphomatoid papulosis in association with mycosis fungoides: a study of 15 cases. *Br J Dermatol.* 1998; 139(4): 630-8
- <sup>39</sup> Paulli M, Berti E, Rosso R, et al. CD30/Ki-1-positive lymphoproliferative disorders of the skin--clinicopathologic correlation and statistical analysis of 86 cases: a multicentric study from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Clin Oncol.* 1995; 13(6): 1343-54
- <sup>40</sup> Hahtola S, Burghart E, Jeskanen L, et al. Clinicopathological characterization and genomic aberrations in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(9): 2304-9
- <sup>41</sup> Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood.* 2008; 111(2): 838-45
- <sup>42</sup> Assaf C, Gellrich S, Whittaker S, et al. 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.* 2007; 60(9): 981-9
- <sup>43</sup> Robson A, Assaf C, Bagot M, et al. Aggressive Epidermotropic Cutaneous CD8+ Lymphoma: A cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features Report of an EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Histopathology.* 2014. [Epub ahead of print]
- <sup>44</sup> Beltraminelli H, Leinweber B, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous CD4+ small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a cutaneous nodular proliferation of pleomorphic T lymphocytes of undetermined significance? A study of 136 cases. *Am J Dermatopathol.* 2009; 31: 317-325
- <sup>45</sup> Williams VL, Torres-Cabala CA, Duvic M. Primary cutaneous small- to medium-sized CD4+ pleomorphic T-cell lymphoma: a retrospective case series and review of the provisional cutaneous lymphoma category. *Am J Clin Dermatol.* 2011; 12(6): 389-401

- <sup>46</sup> Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R; British Association of Dermatologists; U.K. Cutaneous Lymphoma Group. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*. 2003; 149(6): 1095-1107
- <sup>47</sup> Sugaya M, Hamada T, Kawai K, et al. Guidelines for the management of cutaneous lymphomas (2011): a consensus statement by the Japanese Skin Cancer Society - Lymphoma Study Group. *J Dermatol*. 2013; 40(1): 2-14
- <sup>48</sup> Dummer R, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008; 19(Suppl 2): ii72-6.
- <sup>49</sup> Stadler R, Assaf C, Klemke CD et al. Brief S2k guidelines - Cutaneous lymphomas. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013; 11 Suppl 3:19-28, 20-30.
- <sup>50</sup> Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 118(15): 4024-35
- <sup>51</sup> Olsen EA, Rook AH, Zic J, et al. Sézary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64(2): 352-404
- <sup>52</sup> Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer; International Society for Cutaneous Lymphoma. 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*. 2008; 112(5): 1600-9
- <sup>53</sup> Kaye FJ, Bunn PA Jr, Steinberg SM, et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med*. 1989; 321(26): 1784-90

- <sup>54</sup> Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hurria A, et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 33(2 Pt 1): 234-42
- <sup>55</sup> Brazzelli V, Antoninetti M, Palazzini S, et al. Narrow-band ultraviolet therapy in early-stage mycosis fungoides: study on 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007; 23(6): 229-33
- <sup>56</sup> Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, et al. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol.* 2012; 167(3): 678-87.
- <sup>57</sup> Jones GW, Rosenthal D, Wilson LD. Total skin electron radiation for patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and the Sézary syndrome). *Cancer.* 1999; 85(9): 1985-95
- <sup>58</sup> Knobler R, Girardi M. Extracorporeal photochemoimmunotherapy in cutaneous T cell lymphomas. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 941: 123-38
- <sup>59</sup> Booken N, Weiss C, Utikal J, et al. Combination therapy with extracorporeal photopheresis, interferon-alpha, PUVA and topical corticosteroids in the management of Sézary syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010; 8(6): 428-38
- <sup>60</sup> Tsirigotis P, Pappa V, Papageorgiou S, et al. Extracorporeal photopheresis in combination with bexarotene in the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol.* 2007; 156(6): 1379-81
- <sup>61</sup> Schmitz N, Wu HS, Glass B. Allogeneic transplantation in T-cell lymphomas. *Semin Hematol.* 2014; 51(1): 67-72
- <sup>62</sup> Paralkar VR, Nasta SD, Morrissey K, et al. Allogeneic hematopoietic SCT for primary cutaneous T cell lymphomas. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(7): 940-5

<sup>63</sup> Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, et al. Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma". J Dtsch Dermatol Ges. 2013; 11 Suppl 6: 1-116

<sup>64</sup> Breuninger H, Eigentler T, Bootz F, et al. Brief S2k guidelines-Cutaneous squamous cell carcinoma. J Dtsch Dermatol Ges. 2013; 11 Suppl 3: 37-45

<sup>65</sup> Ernberg I, Einhorn S, Strander H, Klein G. Proliferation inhibitory effect of human alpha interferon on primary explants of Burkitt lymphoma: inverse relationship to patient survival. Biomedicine. 1981; 35(6): 190-3.

<sup>66</sup> Misset JL, Mathé G, Gastiaburu J, et al. Treatment of leukemias and lymphomas by interferons: II. Phase II of the trial treatment of chronic lymphoid leukemia by human interferon alpha. Biomed Pharmacother. 1982 ; 36(2): 112-6.

<sup>67</sup> Gisselbrecht C, Lepage E, Sebban C, Coiffier B. Low-grade non-Hodgkin's lymphoma in the adult: new therapeutic approaches. Nouv Rev Fr Hematol. 1987; 29(1):77-81.

<sup>68</sup> Tourani JM, Leaute JB, Lessana-Leibowitch M, Andrieu JM. Complete remission following recombinant interferon alpha-2a in a patient with diffuse large B cell cutaneous lymphoma. Nouv Rev Fr Hematol. 1989; 31(4): 315-6

<sup>69</sup> Zenone T, Catimel G, Barbet N, Clavel M. Complete remission of a primary cutaneous B cell lymphoma treated with intralesional recombinant interferon alpha-2a. Eur J Cancer. 1994; 30A(2): 246-7

<sup>70</sup> Cozzio A, Kempf W, Schmid-Meyer R, et al. Intra-lesional low-dose interferon alpha2a therapy for primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2006; 47(5): 865-9

<sup>71</sup> Vandersee S, Terhorst D, Humme D, Beyer M. Treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas with subcutaneous interferon-alfa. J Am Acad Dermatol. 2014; 70(4), 709-15

- <sup>72</sup> Leandro MJ. B-cell subpopulations in humans and their differential susceptibility to depletion with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15 Suppl 1: S3
- <sup>73</sup> Keating GM. Rituximab: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Drugs.* 2010; 70(11): 1445-76
- <sup>74</sup> Heinzerling LM, Urbanek M, Funk JO, et al. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. *Cancer.* 2000; 89(8): 1835-44
- <sup>75</sup> Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, et al. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 2000; 136(3): 374-8
- <sup>76</sup> Gellrich S, Mucbe JM, Wilks A, et al. Systemic eight-cycle anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in primary cutaneous B-cell lymphomas - an applicational observation. *Br J Dermatol.* 2005; 153(1): 167-73
- <sup>77</sup> Brandenburg A, Humme D, Terhorst D, Gellrich S, Sterry W, Beyer M. Long-term outcome of intravenous therapy with rituximab in patients with primary cutaneous B-cell lymphomas. *Br J Dermatol.* 2013; 169(5): 1126-32
- <sup>78</sup> Brockmann H, Biersack HJ. Radioimmunotherapy with (90)Y-Ibritumomab tiuxetan. *Dtsch Med Wochenschr.* 2006 3; 131(9): 438-40
- <sup>79</sup> Maza S, Gellrich S, Assaf C, et al. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in primary cutaneous B-cell lymphomas: first results of a prospective, monocentre study. *Leuk Lymphoma.* 2008, 49, 1702-9
- <sup>80</sup> Duvic M, Hymes K, Heald P, et al; Bexarotene Worldwide Study Group. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol.* 2001; 19(9): 2456-71
- <sup>81</sup> Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients

with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3109-3115

<sup>82</sup> Pileri A, Delfino C, Grandi V, Pimpinelli N. Role of bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: the clinical and immunological sides. *Immunotherapy.* 2013; 5(4): 427-33

<sup>83</sup> Mehnert JM, Kelly WK. Histone deacetylase inhibitors: biology and mechanism of action. *Cancer J.* 2007; 13(1): 23-9

<sup>84</sup> Dummer R, Beyer M, Hymes K, et al. Vorinostat combined with bexarotene for treatment of cutaneous T-cell lymphoma: in vitro and phase I clinical evidence supporting augmentation of retinoic acid receptor/retinoid X receptor activation by histone deacetylase inhibition. *Leuk Lymphoma.* 2012; 53, 1501-8

<sup>85</sup> Steinhoff M, Beyer M, Roewert-Huber J, et al. Complete clinical remission of tumor-stage mycosis fungoides after acute extensive skin necroses, granulomatous reaction, and fever under treatment with bexarotene, vorinostat, and high-dose fenofibrate. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58, S88-91

<sup>86</sup> Humme D, Nast A, Erdmann R, Vandersee S, Beyer M. Systematic review of combination therapies for mycosis fungoides. *Cancer Treat Rev.* 2014; 40(8): 927-33

<sup>87</sup> Hofmann U, Szedlak M, Rittgen W, Jung EG, Schadendorf D. Primary staging and follow-up in melanoma patients - monocenter evaluation of methods, costs and patient survival. *Br J Cancer.* 2002; 87(2): 151-7

<sup>88</sup> Terhorst D, Mestel DS, Humme D, Sterry W, Beyer M. Evaluation of different methods in the follow-up of patients with indolent types of primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol.* 2012; 166, 1295-300

<sup>89</sup> [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2006/021991s000\\_Zolinza\\_APPROV.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021991s000_Zolinza_APPROV.pdf)

<sup>90</sup> <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm189466.htm>

<sup>91</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/Medicine\\_QA/2010/01/WC500063048.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/Medicine_QA/2010/01/WC500063048.pdf)

<sup>92</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002122/WC500134835.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002122/WC500134835.pdf)

<sup>93</sup> <http://www.eortc.org/research-groups/cutaneous-lymphoma-task-force/recent-achievements>

<sup>94</sup> Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25(27): 4293-7

<sup>95</sup> Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M, et al. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome with alemtuzumab. *Eur J Haematol.* 2003; 71(4): 250-6

<sup>96</sup> Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol.* 2000; 18(13): 2603-6

<sup>97</sup> Allen IE, Ross SD, Borden SP, et al. Meta-analysis to assess the efficacy of interferon-alpha in patients with follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Immunother.* 2001; 24(1): 58-65

<sup>98</sup> Albrecht J, Meves A, Bigby M. A survey of case reports and case series of therapeutic interventions in the Archives of Dermatology. *Int J Dermatol.* 2009; 48(6): 592-7

<sup>99</sup> Walewski J, Kraszewska E, Mioduszewska O, et al. Rituximab (Mabthera, Rituxan) in patients with recurrent indolent lymphoma: evaluation of safety and efficacy in a multicenter study. *Med Oncol.* 2001; 18(2): 141-8

<sup>100</sup> Cho-Vega JH, Vega F, Rassidakis G, Medeiros LJ. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2006; 125 Suppl: S38-49

- <sup>101</sup> Grange F, Joly P, Barbe C, et al. Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. *JAMA Dermatol.* 2014; 150(5): 535-41
- <sup>102</sup> Hoffmann M, Troch M, Eidherr H, et al. 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) in heavily pretreated patients with mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2011; 52(1): 42-5
- <sup>103</sup> Czuczman MS, Fayad L, Delwail V, et al. Ofatumumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma: results from a multicenter study. *Blood.* 2012; 119(16): 3698-704
- <sup>104</sup> OCEBM Levels of Evidence Working Group\*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- <sup>105</sup> Weberschock T, Strametz R, Lorenz M, et al. Interventions for mycosis fungoides. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12;9:CD008946.
- <sup>106</sup> Wu PA, Huang V, Bigby ME. Interventions for mycosis fungoides: critical commentary on a Cochrane Systematic Review. *Br J Dermatol.* 2014; 170(5): 1015-20
- <sup>107</sup> Dréno B, Claudy A, Meynadier J, et al. The treatment of 45 patients with cutaneous T-cell lymphoma with low doses of interferon-alpha 2a and etretinate. *Br J Dermatol.* 1991; 125(5): 456-9.
- <sup>108</sup> Tilly H, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010; 21 Suppl 5: v172-4.
- <sup>109</sup> Dreyling M, Hiddemann W, Trümper L, Pfreundschuh M. Herausgeber: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. Leitlinie Maligne Lymphome. 02/2007

## Danksagung

Für die Einführung in die wissenschaftliche Denkweise und Methodik möchte ich meiner Doktormutter Prof. Dr. Ursula Bommhardt sowie meinem Doktorvater Prof. Dr. Thomas Hünig danken. Weiterhin möchte ich Prof. Jürgen Schwarze für die freundschaftliche Unterstützung und die Möglichkeit, eigene Ideen zu verfolgen, danken. Besonders möchte ich allen Mitstreitern der Arbeitsgruppe kutane Lymphome der Hautklinik der Charité danken, namentlich PD Dr. Chalid Assaf, Linda El-Ahmad, Dr. Daniel Humme, Dr. Dominik Mestel, Dr. Markus Möbs, Ramona Mette und Dr. Matthias Steinhoff, mit denen ich im Lauf der Zeit zusammenarbeiten durfte. Besonders danken möchte ich Dr. Staffan Vandersee und Dr. Dorothea Terhorst, durch deren Engagement und Begeisterung die gemeinsamen Projekte vorangetrieben wurden.

Für die klinische Ausbildung in der Pädiatrie möchte ich den Kollegen der Kinderklinik an der Ruhr-Universität Bochum und deren damaligem Chefarzt Prof. Dr. Christian Rieger danken. Nach meinem Wechsel in die Dermatologie bin ich besonders Prof. Dr. Norbert Haas zu Dank verpflichtet, der sich stets Zeit nahm durch die klinisch-pathologische Korrelation Licht in das Dunkel schwieriger Befunde zu bringen. Herrn Prof. Dr. Wolfram Sterry möchte ich insbesondere dafür danken, dass er mich mit Rat und Tat während meiner Zeit als Leiter der AG kutane Lymphome unterstützt hat.

Meinen Eltern möchte ich danken, dass sie mir ein sorgenfreies Studium ermöglicht haben und mir stets vertrauen. Zu guter Letzt danke ich meiner Frau Sophie und meinen Kindern Jan und Marie für die Freude, die sie in mein Leben bringen.

## **Erklärung**

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charit

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Dezember 2014

Dr. med. Marc Beyer