

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Medizinischen Fakultät der

Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

CD30 positive primär kutane T-Zell-Lymphome: Diagnostik,
Verlauf und Therapie
-Eine retrospektive Analyse-

Zur Erlangung des akademischen Grades

„Doctor medicinae“ (Dr.med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité-
Universitätsmedizin Berlin

von

Sepideh Chizari

aus Teheran/Iran

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. S. Gellrich
 2. Prof. Dr. D. Nashan
 3. Priv.-Doz. Dr. med. M. Magerl

Datum der Promotion: 03.06.2012

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|---------------|
| Abbildungsverzeichnis..... | - 5 - |
| Tabellenverzeichnis..... | - 6 - |
| Verzeichnis der Diagramme | - 8 - |
| Abkürzungsverzeichnis..... | - 9 - |
| 1. Einleitung..... | - 11 - |
| 1.1. Primär kutane Lymphome | - 11 - |
| 1.2. Primär kutane CD30 positive lymphoproliferative Erkrankungen..... | - 15 - |
| 1.3. Das primär kutane anaplastisch großzellige Lymphom (c-ALCL)..... | - 15 - |
| 1.3.1. Klinische Merkmale | - 15 - |
| 1.3.2. Histopathologie | - 17 - |
| 1.3.3. Immunphänotyp | - 17 - |
| 1.3.4. Genetische Merkmale | - 18 - |
| 1.3.5. Prognose und prognostische Faktoren | - 18 - |
| 1.3.6. Therapie | - 18 - |
| 1.4. Lymphomatoide Papulose (LyP) | - 19 - |
| 1.4.1. Klinische Merkmale | - 19 - |
| 1.4.2. Histopathologie | - 20 - |
| 1.4.3. Immunphänotyp | - 20 - |
| 1.4.4. Genetische Merkmale | - 20 - |
| 1.4.5. Differentialdiagnosen..... | - 21 - |
| 1.4.6. Prognose und prognostische Faktoren | - 23 - |
| 1.4.7. Therapie | - 23 - |
| 1.5. Ziel der Auswertung..... | - 24 - |
| 2. Patienten und Methodik..... | - 25 - |
| 2.1. Patienten..... | - 25 - |
| 2.2. Methodik | - 25 - |
| 2.2.1. Gesamtüberblick..... | - 25 - |
| 2.2.2. Analyse Kriterien..... | - 27 - |
| 2.3. Statistik | - 28 - |

| | |
|---|---------------|
| 3. Ergebnisse | - 29 - |
| 3.1. Patientenkollektiv..... | - 29 - |
| 3.1.2. Die Diagnosen..... | - 30 - |
| 3.1.3. Das Geschlecht..... | - 30 - |
| 3.1.4. Das Alter..... | - 31 - |
| 3.1.5 Die Histologie/Immunphänotyp | - 31 - |
| 3.2.1. Zeitraum zwischen der ersten Hautveränderung und Erstdiagnose..... | - 33 - |
| 3.2.2. Nebendiagnosen und Auftreten eines Zweitlymphoms..... | - 33 - |
| 3.2.3. Anzahl der Hautveränderungen bei Erstdiagnose | - 37 - |
| 3.2.4. Anzahl der Rezidive..... | - 37 - |
| 3.2.5. EBV- und Borrelien-Serologie (IgG)..... | - 38 - |
| 3.2.6. Staging bei Erstdiagnose..... | - 39 - |
| 3.2.7. Therapie nach Erstdiagnose | - 50 - |
| 3.2.8. Das Überleben..... | - 55 - |
| 4. Diskussion | - 56 - |
| 4.1. Patientenkollektiv..... | - 56 - |
| 4.1.1 Histologie/Immunphänotyp..... | - 56 - |
| 4.2. Kategorien | - 58 - |
| 4.2.1. Zeitraum zwischen der ersten Hautveränderung und Erstdiagnose..... | - 58 - |
| 4.2.2. Nebendiagnosen und Auftreten eines Zweitlymphoms..... | - 58 - |
| 4.2.3. Anzahl der Hautveränderungen bei Erstdiagnose | - 59 - |
| 4.2.4. Anzahl der Rezidive..... | - 59 - |
| 4.2.5. EBV und Borrelien-Serologie (IgG) | - 59 - |
| 4.2.6. Staging bei Erstdiagnose..... | - 61 - |
| 4.2.7. Therapie nach Erstdiagnose | - 67 - |
| 4.2.8. Das Überleben..... | - 74 - |
| 4.2.9 Ausblick | - 75 - |
| 5. Zusammenfassung | - 77 - |
| 6. Literaturverzeichnis | - 81 - |
| Danksagung | - 89 - |
| Eidesstattliche Erklärung | - 90 - |
| Curriculum vitae | - 91 - |

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Lymphomatoide Papulose und das primär kutane anaplastische Lymphom.
Klinisches Erscheinungsbild und Histologie
- Abbildung 2** Algorithmus bei der Diagnostik und Therapie der CD30 positiven primär
kutanen Lymphome

Tabellenverzeichnis

| | |
|-------------------|--|
| Tabelle 1 | WHO-EORTC Klassifikation für kutane Lymphome mit primär kutaner Manifestation |
| Tabelle 2 | Relative Häufigkeit und Erkrankungs-spezifische 5-Jahres Überlebensrate von 1905 primär kutanen Lymphomen, klassifiziert nach der WHO-EORTC Klassifikation |
| Tabelle 3 | Lyp-Patientenkollektiv: Geschlecht, Alter, Histopathologie/Immunphänotyp |
| Tabelle 4 | c-ALCL-Patientenkollektiv: Geschlecht, Alter, Histopathologie/Immunphänotyp |
| Tabelle 5 | Geschlechterverteilung der Patienten in % |
| Tabelle 6 | Immunphänotyp bei der Lyp |
| Tabelle 7 | Immunphänotyp beim c-ALCL |
| Tabelle 8 | Zeit zwischen dem Auftreten der ersten Hautveränderung und der Erstdiagnose |
| Tabelle 9 | Nebendiagnosen der Lymphomatoiden Papulose |
| Tabelle 10 | Nebendiagnosen des primär kutanem anaplastisch großzelligem Lymphom |
| Tabelle 11 | Anzahl der Hautveränderungen bei Erstdiagnose |
| Tabelle 12 | Anzahl der Rezidive |
| Tabelle 13 | Epstein Barr Virus-Serologie (IgG) |
| Tabelle 14 | Borrelien-Serologie (IgG) |
| Tabelle 15 | Abdomen-Sonogramm |
| Tabelle 16 | Pathologische Befunde im Abdomen-Sonogramm |
| Tabelle 17 | Ultraschall Untersuchungen der cervikalen Lymphknoten |
| Tabelle 18 | Ultraschall Untersuchungen der axillären Lymphknoten |
| Tabelle 19 | Ultraschall Untersuchungen der inguinalen Lymphknoten |
| Tabelle 20 | Computertomografische Untersuchung |
| Tabelle 21 | Pathologische Blutbildveränderungen |
| Tabelle 22 | Therapie nach Erstdiagnose und im Verlauf |
| Tabelle 23 | Dauer bis zum Ansprechen der Therapie |
| Tabelle 24 | Dauer der Remission in Monaten |
| Tabelle 25 | Nebenwirkungen der jeweiligen Therapie |

Tabelle 26 Überleben der Patienten

Verzeichnis der Diagramme

| | |
|-------------------|---|
| Diagramm 1 | Abdomen-Sonografie |
| Diagramm 2 | Ultraschall Untersuchungen der cervikalen Lymphknoten |
| Diagramm 3 | Ultraschall Untersuchungen der axillären Lymphknoten |
| Diagramm 4 | Ultraschall Untersuchungen der inguinalen Lymphknoten |
| Diagramm 5 | Röntgen-Thoraxbefunde |
| Diagramm 6 | LDH (Laktatdehydrogenase) |
| Diagramm 7 | PCR-TCR-Gamma von Hautproben |
| Diagramm 8 | PCR-TCR-Gamma von Blutproben |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|--|
| ALCL | Anaplastisch großzelliges Lymphom/ anaplastic large cell lymphoma |
| c-ALCL | Primär kutanes anaplastisch großzelliges Lymphom / primary cutaneous large cell lymphoma |
| CBCL | Kutane B-Zell-Lymphome / cutaneous B-cell-lymphoma |
| CD | Cluster of differentiation |
| CHOP | Cyclophosphamid Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin) Vincristin (Oncovin®) Predniso(lo)n |
| CT | Computertomografie |
| CTCL | Kutane T-Zell-Lymphome / cutaneous T-cell-lymphoma |
| EBV | Epstein Barr Virus |
| ED | Erstdiagnose |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| HL | Hodgkin Lymphom |
| HV | Hautveränderung |
| IgG | Immunglobulin G |
| INF | Interferon |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| LK | Lymphknoten |
| LyP | Lymphomatoide Papulose |
| MHC | Major Histocompatibility Complex |
| MF | Mycosis fungoides |
| MTX | Methotrexat |
| n.d. | nicht durchgeführt |
| NK-Zellen | Natural-Killer-Zellen |
| opB | ohne pathologischen Befund |
| oB | ohne Befund |
| PCR | Polymerase Ketten Reaktion |
| PDT | Photodynamische Therapie |

| | |
|------|------------------------------|
| PUVA | Psoralen und UVA-Bestrahlung |
| SZT | Stammzelltransplantation |
| US | Ultraschall |
| WHO | World Health Organization |

1. Einleitung

1.1. Primär kutane Lymphome

Der Begriff „primär kutane Lymphome“ bezeichnet maligne lymphoproliferative Erkrankungen, die sich bei Erstdiagnose ausschließlich an der Haut manifestieren. Die Inzidenz der primär kutanen Lymphome beträgt 1:100000. Sie bilden somit neben den primär gastrointestinalen Lymphomen die zweithäufigste Gruppe innerhalb der Non-Hodgkin-Lymphome [1].

Primär kutane Lymphome weisen häufig eine komplett unterschiedliche Klinik und Prognose auf als histologisch ähnlich erscheinende systemische Lymphome, welche die Haut als Manifestationsort sekundär befallen. Aus diesem Grund bedarf es auch in der therapeutischen Vorgehensweise eine Anpassung an die jeweiligen Entitäten [2, 3].

Tabelle 1 zeigt die WHO-EORTC Klassifikation von kutanen Lymphomen mit primär kutaner Manifestation [4].

Tabelle 2 stellt die relative Häufigkeit sowie die 5-Jahres-Überlebensrate von primär kutanen Lymphomen, bezogen auf die WHO-EORTC Klassifikation dar [4].

Tabelle 1: WHO-EORTC Klassifikation für kutane Lymphome mit primär kutaner Manifestation (Willemze et al. 2005, Blood) [4].

| Kutane T-Zell- und NK-Zell Lymphome |
|--|
| Mycosis fungoides |
| Mycosis fungoides Varianten und Subtypen: <ul style="list-style-type: none">▪ Follikulotrope MF▪ Pagetoide Retikulose▪ Granulomatous slack skin |
| Sézary Syndrom |
| Adult T-Zell leukemia/lymphoma (HTLV+) |
| Primär kutane CD30+ lymphoproliferative Erkrankungen <ul style="list-style-type: none">▪ Primär kutanes anaplastisch großzelliges Lymphom▪ Lymphomatoide Papulose |
| Subkutanes Pannikulitis-artige T-Zell Lymphom |
| Extranodales NK/T-Zell Lymphom, nasaler Typ |
| Primär kutanes peripheres T-Zell Lymphom, nicht spezifiziert <ul style="list-style-type: none">▪ Primär kutanes aggressiv epidermotropes CD8+ T-Zell Lymphom (provisorisch)▪ Kutanes gamma/delta T-Zell Lymphom (provisorisch)▪ Primär kutanes CD4+ klein-mittelgroßzelliges pleomorphes T-Zell Lymphom (provisorisch) |
| Kutane B-Zell Lymphome |
| Primär kutanes Marginalzell-B-Zell-Lymphom |
| Primär kutanes Keimzentrumslymphom |
| Primär kutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (leg-type) |
| Primär kutanes diffus großzelliges B-Zell Lymphom, andere |
| Primär kutanes intravaskuläres großzelliges B-Zell Lymphom |
| Hämatologische Vorläuferneoplasien |
| CD4+/CD56+ haematodermische Neoplasien (früher blastäre NK-Zell Lymphome) |

Tabelle 2: Relative Häufigkeit und Erkrankungs-spezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 1905 primär kutanen Lymphomen, klassifiziert nach der WHO-EORTC Klassifikation (Willemze et al. 2005, Blood) [4].

| WHO-EORTC Klassifikation | Anzahl der Patienten | Häufigkeit [%] | 5 JÜR |
|---|----------------------|----------------|-------|
| Kutane T-Zell Lymphome | | | |
| Indolente klinische Verläufe | | | |
| Mycosis fungoides | 800 | 44 | 88 |
| Follikulotrope Mycosis fungoides | 86 | 4 | 80 |
| Pagetoide Reticulose | 14 | < 1 | 100 |
| Granulomatous slack skin | 4 | < 1 | 100 |
| Primär kutanes anaplastisch großzelliges Lymphom | 146 | 8 | 95 |
| Lymphomatoide Papulose | 236 | 12 | 100 |
| Subcutanes Panniculitis-artige T-Zell-Lymphom* | 18 | 1 | 82 |
| Primär kutanes CD4 ⁺ klein-mittelgroßzelliges pleomorphes T-Zell-Lymphom | 39 | 2 | 75 |

| | | | |
|---|----|-----|----|
| Aggressive klinische Verläufe | | | |
| Sézary Syndrom | 52 | 3 | 24 |
| Primär kutanes NK/T-Zell-Lymphom, nasaler-Typ | 7 | < 1 | NR |
| Primär kutanes aggressives CD8 ⁺ T-Zell-Lymphom | 14 | < 1 | 18 |
| Primär kutanes gamma/delta T-Zell-Lymphom + | 13 | < 1 | NR |
| Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert ++ | 47 | 2 | 16 |

| | | | |
|---|-----|-----|----|
| Kutane B-Zell Lymphome | | | |
| Indolenter klinischer Verlauf | | | |
| Primär kutanes Marginalzonen B-Zell-Lymphom | 127 | 7 | 99 |
| Primär kutanes Keimzentrumslymphom | 207 | 11 | 95 |
| Intermediater klinischer Verlauf | | | |
| Primär kutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, (leg-type) | 85 | 4 | 55 |
| Primär kutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, andere | 4 | < 1 | 50 |
| Primär kutanes intravasculär großzelliges B-Zell-Lymphom | 6 | < 1 | 65 |

5JÜR= 5-Jahres-Überlebensrate, krankheitsspezifisch.

NR= nicht erreicht

* Daten basieren auf 1905 Patienten mit einem primär kutanem Lymphom, registriert in einer holländischen und österreichischen Gruppe kutaner Lymphome zwischen 1986 und 2002

+ Primär kutane periphere T-Zell-Lymphome, unspezifiziert, ausgenommen die drei provisorischen Einheiten mit einem Doppelkreuz ++

1.2. Primär kutane CD30 positive lymphoproliferative Erkrankungen

Mit ca. 30% bilden die primär kutanen CD30 positiven lymphoproliferativen Erkrankungen die zweithäufigste Gruppe innerhalb der CTCL (Tabelle 2). Diese Gruppe umfasst das primär kutane anaplastisch-großzellige Lymphom (c-ALCL) und die Lymphomatoide Papulose (LyP) sowie sogenannte Borderline-Fälle, bei denen eine genaue Einteilung nicht möglich ist.

Das c-ALCL und die LyP entsprechen einem Krankheitsspektrum. Das klinische Erscheinungsbild sowie der klinische Verlauf sind ausschlaggebende Kriterien für eine definitive Diagnose und die folgende Therapiewahl. Der Begriff „Borderline-Fälle“ bezieht sich auf Fälle, bei denen trotz ausführlicher klinischer und histopathologischer Untersuchung keine definitive Unterscheidung zwischen dem c-ALCL und der LyP vorgenommen werden konnte. Die Betrachtung des Krankheitsverlaufes kann im Allgemeinen bei der Einordnung zu dem c-ALCL bzw. der LyP beitragen [5].

1.3. Das primär kutane anaplastisch großzellige Lymphom (cALCL)

Charakteristisch für das c-ALCL sind in der Histologie große Zellen mit anaplastischer, pleomorpher oder immunoblastärer Zytomorphologie. Dabei wird von der Mehrzahl der Tumor-Zellen (mehr als 75%) das CD30 Antigen exprimiert [6].

1.3.1. Klinische Merkmale

Das c-ALCL betrifft vor allem Erwachsene mit einer Geschlechterverteilung Männer zu Frauen von 2-3:1. Das mittlere Alter beträgt 60 Jahre [2, 5].

Häufig leiden die Patienten an einem solitären Tumor oder Knoten, gelegentlich zeigen sich Papeln, welche oft ulzerieren [5,7] (Abbildung1).

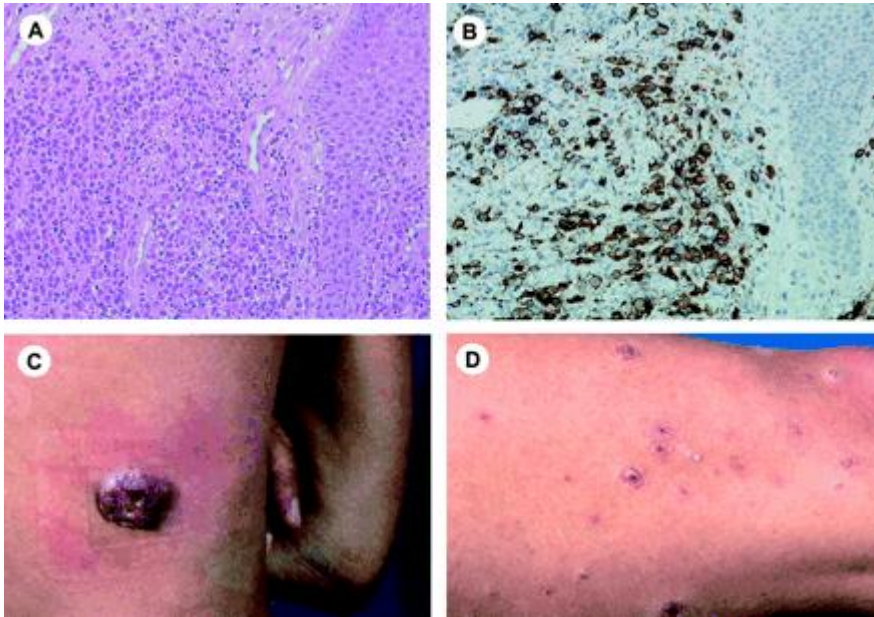


Abbildung 1 [4]: Primär kutane CD30+lymphoproliferative Erkrankungen (pcCD30+ LPD).

(A) Diffuses dermales Infiltrat mit großen atypischen Zellen vermischt mit kleinen Lymphozyten. (H&E Färbung; Original Vergrößerung, x 300).

(B) Die großen atypischen Zellen sind stark positiv für CD30.

(C-D) Das histologische Bild in Feld A und B ist vorhanden bei dem c-ALCL sowie der LyP. Die endgültige Diagnose erschließt sich aus dem klinischen Bild. In Kombination mit dem solitären Tumor des Patienten im Feld C lautet die Diagnose c-ALCL; in Kombination mit rezidivierenden, selbst-heilenden papulonekrotischen Hautläsionen (D), lautet die endgültige Diagnose LyP. Es wurde ein HC Plan APO 20x/0.70 Objektiv verwendet.

Multifokal auftretende Läsionen sind in ca. 20% der Fälle beschrieben. Die Hautläsionen können eine partielle oder spontane Remission zeigen. Weiterhin neigen die primär kutanen anaplastisch großzelligen Lymphome zu häufigen Rezidiven.

Der extrakutane Befall erscheint sekundär bei ca. 10% der Patienten und involviert vor allem die regionalen Lymphknoten [4].

1.3.2. Histopathologie

Das histologische Präparat zeigt ein diffuses, nicht-epidermotropes Infiltrat mit geschlossenen Gruppen von großen CD30 positiven Tumorzellen. In den meisten Fällen erscheinen die Tumorzellen mit einer charakteristischen Morphologie aus anaplastischen Zellen, welche runde, ovale oder irregulär geformte Nuclei aufweisen und prominente eosinophile Kerne haben sowie reichlich Zytoplasma (Abbildung 1). Seltener zeigt sich in ca. 20-25% ein nicht-anaplastisches (pleomorphes-immunoblastäres) Erscheinungsbild [5, 8].

Im Bereich der die Läsion umgebenden Haut finden sich im mikroskopischen Präparat häufig reaktive Lymphozyten [4].

Ulzerierende Läsionen können eine Histologie aufweisen, welche der der Lymphomatoiden Papulose ähnlich ist. Außerdem können diese ein hoch entzündliches Infiltrat zeigen mit reaktiven T-Zellen, Histiozyten, Eosinophilen und/oder Neutrophilen sowie einigen CD30 positiven Zellen. In solchen Fällen kann eine epidermale Hyperplasie bestehen [4].

1.3.3. Immunphänotyp

Die neoplastischen Zellen zeigen häufig immunphänotypisch aktivierte CD4 positive T-Zellen und einen variablen Verlust von zytotoxischen Proteinen (Granenzym B, TIA-1, Perforin) [9, 10].

In wenigen Fällen (unter 5% der Fälle) wird ein CD8 positiver Phänotyp beobachtet.

CD30 wird von der Mehrheit (mehr als 75%) der neoplastischen T-Zellen exprimiert [11].

Anders als bei den systemischen Lymphomen exprimieren primär kutane CD30-positive Lymphome und vor allem das c-ALCL das kutane Lymphozyten Antigen (CLA) aber nicht das Epitheliale Membran Antigen (EMA) sowie die Anaplastische Lymphom Kinase (ALK), welche durch eine 2/5 chromosomale Translokation oder dessen Varianten bedingt ist [2, 12, 13].

Im Gegensatz zu Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen beim Morbus Hodgkin kann CD15 nicht nachgewiesen werden.

Die Co-Expression von CD56 ist in einigen wenigen Fällen beschrieben worden, allerdings stellt sie einen ungünstigen Prognosefaktor dar [14].

1.3.4. Genetische Merkmale

In den meisten Fällen zeigt sich ein klonales Rearrangement von T-Zell-Rezeptor Genen. Die (2;5) (p23,q35) Translokation und ihre Variationen mit ihren charakteristischen Merkmalen, wie sie bei der systemischen Form des ALCL zu finden sind, konnten nicht oder nur selten bei der primär kutanen Form des ALCL gezeigt werden [13].

1.3.5. Prognose und prognostische Faktoren

Die Prognose des primär kutanen ALCL ist für gewöhnlich exzellent mit einer 10 Jahres-Überlebensrate von über 90% [5, 7].

Patienten mit multifokalen Hautläsionen sowie Patienten, bei denen die regionalen Lymphknoten mit befallen sind, haben dieselbe Prognose wie die Patienten, die lediglich eine oder wenige Hautveränderungen aufweisen [5].

Ein Unterschied in klinischer Darstellung, dem Krankheitsverlauf und der Prognose bezüglich der Morphologie konnte zwischen anaplastischer und nicht anaplastischer Morphologie nicht verzeichnet werden [5, 8].

Unbedingt zu differenzieren ist die primär kutane Form des ALCL vom nodalen ALCL, welche die Haut lediglich sekundär befällt. Das ALCL des Lymphknotens weist eine wesentlich schlechtere Prognose auf als die primär kutane Form [8].

1.3.6. Therapie

Therapieoptionen der ersten Wahl bei Patienten mit solitär auftretenden Hautveränderungen oder einigen lokalisierten Hautläsionen, Knoten oder Tumoren stellen die chirurgische Exzision sowie die Radiotherapie dar. Patienten mit multifokal auftretenden Hautveränderungen werden idealerweise mittels Radiotherapie behandelt. Bei Patienten mit nur einigen, wenigen Hautläsionen kann niedrig dosiert MTX (Methotrexat) zur Anwendung kommen (5 bis 20 mg/Woche) [5, 15].

Patienten mit extrakutanem Befall oder Patienten mit rasch progredientem Hautbefall sollten mit einer auf mikroverkapseltes Doxorubicin (Caelyx®) basierender Chemotherapie behandelt werden [4].

1.4. Lymphomatoide Papulose (LyP)

1.4.1. Klinische Merkmale

Die Lymphomatoide Papulose ist definiert als eine primär kutane chronisch-rezidivierende selbst-heilende papulös- oder papulonodöse Hauterkrankung mit den histologischen Merkmalen der CD30 positiven Lymphome. Die Lymphomatoide Papulose wurde als erstes von Macaulay 1968 beschrieben [16]. Die Lymphomatoide Papulose befällt in der Regel Erwachsene, wobei der Median bei 45 Jahren und die Geschlechterverteilung von Männern zu Frauen bei 1,5:1 liegt. Jedoch können auch Kinder von dieser Hauterkrankung betroffen sein [5, 7, 17, 18].

Die LyP ist charakterisiert durch papulöse, papulonekrotische und/oder knotige Hautläsionen in verschiedenen Entwicklungsstadien vor allem am Stamm und an den Extremitäten. Die Hautveränderungen heilen innerhalb von 3 bis 12 Wochen oberflächlich vernarbend ab [4] (Abbildung 1).

Die Krankheitsdauer kann zwischen wenigen Monaten und mehr als 40 Jahren liegen.

Bei 20% der Patienten ist die LyP assoziiert mit anderen Lymphomen, in der Regel mit der Mycosis fungoides, dem (c-)ALCL und dem Morbus Hodgkin. Die Lymphomatoide Papulose kann diesen Lymphomen vorausgehen oder entwickelt sich in deren Verlauf [5].

1.4.2 Histopathologie

In der Histologie der LyP sind drei Subtypen (A, B und C) beschrieben, welche ein gemeinsames Spektrum darstellen und überschneidende Merkmale aufweisen [5, 6, 18].

Typ A: Verstreute oder in kleinen Gruppen befindliche große, manchmal multinucleäre oder Reed-Sternberg ähnliche CD30 positive Zellen vermischt mit zahlreichen Entzündungszellen wie Histiocyten, kleine Lymphozyten, Neutrophile und/oder Eosinophile [4].

Typ B: Dieser histologische Typ der Lymphomatoiden Papulose ist selten (unter 10%) und charakterisiert durch epidermotrophe Infiltrate mit kleinen, atypischen Zellen mit cerebriformen Nuclei wie sie bei der Mycosis fungoides beobachtet werden [4].

Typ C: Typ C-Läsionen zeigen eine monotone Population von Gruppen aus großen, CD30 positiven Zellen vermischt mit wenigen Entzündungszellen [4].

1.4.3. Immunphänotyp

Die großen, atypischen Zellen in Typ A- und Typ C Läsionen der Lymphomatoiden Papulose haben einen seltenen Phänotyp ähnlich den der Tumorzellen des c-ALCL [19].

Die atypischen Zellen mit cerebriformen Nuclei der Typ B-LyP weisen einen CD3- und CD4-positiven sowie CD8-negativen Phänotyp auf und exprimieren nicht das CD30 Antigen [4].

1.4.4. Genetische Merkmale

Klonale Rearrangements der T-Zell-Rezeptor Gene wurden bei ca. 60-70% der LyP Läsionen nachgewiesen [20]. Identische Rearrangements konnten bei den LyP-assoziierten Lymphomen gezeigt werden [21].

Die (2,5) (p23;q35) Translokation konnte bei der Lymphomatoiden Papulose nicht gezeigt werden [13].

1.4.5. Differentialdiagnosen

- Pityriasis lichenoides:

Die LyP wurde eine Zeit lang als eine Variante der Pityriasis lichenoides varioliformis acuta (Mucha Habermann) oder chronica (Juliusberg) gehalten, mit der sie viele Gemeinsamkeiten hat. Sowohl die LyP als auch die Pityriasis lichenoides-Varianten weisen als klinisches Korrelat gruppierte Papeln am Stamm und den Extremitäten auf, welche ulzerieren oder verkrusten und zum Teil narbig ausheilen. Beide weisen oberflächliche und tiefe Infiltrate auf, welche gelegentlich die dermoepitheliale Grenzzone verschleiern. Außerdem sind sowohl die LyP als auch die Pityriasis lichenoides assoziiert mit klonalen T-Zell-Populationen [22].

Unterschiede: Die LyP ist in ca. 10-20% der Fälle mit der Entwicklung von malignen Lymphomen assoziiert, wohingegen nur sehr wenige Patienten, die an der Pityriasis lichenoides leiden, an einem malignen Lymphom erkranken. Ein weiterer Unterschied zwischen diesen beiden Erkrankungen ist, dass die Pityriasis lichenoides eher bei jüngeren Patienten auftritt. Zudem bestehen im Gegensatz zur LyP häufig mehrere Läsionen gleichzeitig, die auch kleiner sind als die der LyP. Außerdem leiden ca. 50% der LyP-Patienten seit einer Dekade oder länger an ihrer Erkrankung, wohingegen dies nur bei ca. 6% der Patienten mit Pityriasis lichenoides zutrifft [23]. Zur histologischen Unterscheidung ist zu sagen, dass in den Läsionen der LyP die Infiltrate reich an Eosinophilen und Neutrophilen sind. Bei der Pityriasis lichenoides sind in den intakten Läsionen weder Neutrophile noch Eosinophile aufzufinden. Lediglich in den ulzerierenden Läsionen der Pityriasis lichenoides können Neutrophile vorkommen. Eosinophile sind auch in den ulzerierenden Läsionen nicht vorhanden. Sie fehlen gänzlich [24].

- Arthropodenreaktionen:

Insektenstichreaktionen der Haut können mit der LyP verwechselt werden, da sie zum einen klinisch der LyP ähneln und zum anderen wie bei der LyP keilförmig, gemischt-zellige Infiltrate vorzuweisen sind. Merkmale, die eher gegen das Vorliegen einer LyP und für das Vorliegen eines Insektenstiches sprechen, sind die fokale epidermale Nekrosen um den Stich herum, eine lymphozytäre Vaskulitis, welche sich auf die oberflächlichen Gefäße nahe der Einstichstelle beschränkt sowie das Vorkommen mehrerer Immunoblasten im Infiltrat [25].

Zur weiteren Abgrenzung zur LyP ist zu nennen, dass sowohl in durch Arthropoden ausgelösten Reaktionen der Haut als auch bei der Pityriasis lichenoides nur sehr selten (CD30) positive Zellen zu finden sind [26].

- Morbus Hodgkin:

Das Hodgkin Lymphom (HL), welches die Haut befällt ist schwer von der LyP abzugrenzen, zumal diese Erkrankungen auch nebeneinander gehäuft auftreten. Folgende Merkmale erleichtern die Abgrenzung des HL zur LyP: Varianten der Reed-Sternberg-Zellen wie z.B. die popkorn-ähnlichen Zellen findet man nicht bei der LyP. Diese Zellen treten beim gemischt-zelligem Typ des HL auf. Zudem sind auch die lakunären Zellen, die sich bei dem nodulär-sklerosierendem Typ des HL finden nicht bei der LyP zu verzeichnen. Obwohl sowohl die Reed-Sternberg-Zellen des HL als auch die atypischen Zellen der LyP Ki-1 (CD30) exprimieren können, wird Leu-M1 (CD15) von den Zellen beider Erkrankungen selten exprimiert und die Zellen des HL scheinen eine Lücke für die Expression von CD45R aufzuweisen. CD45R hingegen ist in den Zellen der LyP vorhanden. Der kutane Befall des lymphozyten-prädominanten Types des HL kann von der LyP differentialdiagnostisch abgegrenzt werden, da hier die atypischen Zellen einen B-Zell-Phänotyp aufweisen und von CD57 positiven kleinen Lymphozyten umgeben sind. Sowohl die LyP als auch das HL können klonale Rearrangements des T-Zell-Rezeptor Beta Gens aufweisen. Typ A Läsionen der LyP, welche dem des HL sehr ähnlich sind, weisen nur sehr selten T-Zell-Rearrangements auf. Die Betrachtung der T-Zell-Klonalität zur differentialdiagnostischen Beurteilung ist eher ungeeignet [27].

1.4.6. Prognose und prognostische Faktoren

Die Lymphomatoide Papulose hat eine exzellente Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 100% [4]. Allerdings kommt es in 10-20% der Fälle zur Entwicklung eines Zweitlymphoms [5]. Beschrieben ist die Assoziation mit dem CD30 positiven großzelligen T-Zell-Lymphom, der Mycosis fungoides oder seltener dem Hodgkin Lymphom [5].

Es sind noch keine eindeutigen Prognosekriterien für die Lymphomatoide Papulose insbesondere im Bezug auf die Entwicklung von Zweitlymphomen festgelegt worden. Die Expression von Fascin könnte allerdings einen Ansatz bieten [28]. Fascin ist ein Aktinbildendes Protein. In ca. 60% der Fälle ist die Fascin-Expression bei LyP-Patienten mit Zweitlymphom positiv und kann somit einen prognostischen Faktor darstellen [28]. Allerdings bedeutet das nicht, dass ein Fehlen von Fascin das Entwickeln eines Zweitlymphoms bei Patienten, die an der LyP erkrankt sind, verhindert [29].

1.4.7. Therapie

Da eine kurative Therapie nicht existiert und keine der möglichen therapeutischen Ansätze den natürlichen Verlauf der Erkrankung wesentlich zu beeinflussen vermag, sollten stets die Nebenwirkungen vorsichtig gegen die aktiven Therapiemöglichkeiten abgewogen werden [6].

Die niedrigdosierte MTX-Therapie mit 5-20mg/Woche stellt die effektivste Therapie zur Unterdrückung der Entstehung neuer Hautveränderungen dar [15].

Günstige Effekte wurden über die PUVA (Psoralen und UVA) und topischen Chemotherapeutika beschrieben [4].

Dennoch ist zu berichten, dass eine diskontinuierliche Therapie in der Regel zu einem Wiederauftreten der Hautläsionen innerhalb von Wochen oder Monaten führt. Aus diesem Grund sollte es in Erwägung gezogen werden, bei Patienten mit relativ wenigen Hauterscheinungen über einen längeren Zeitraum abzuwarten und nicht aktiv therapeutisch vorzugehen [4].

Zusammenfassend für das c-ALCL und die LyP in Abbildung 2 dargestellt: Diagnostik und Therapievorgehen.

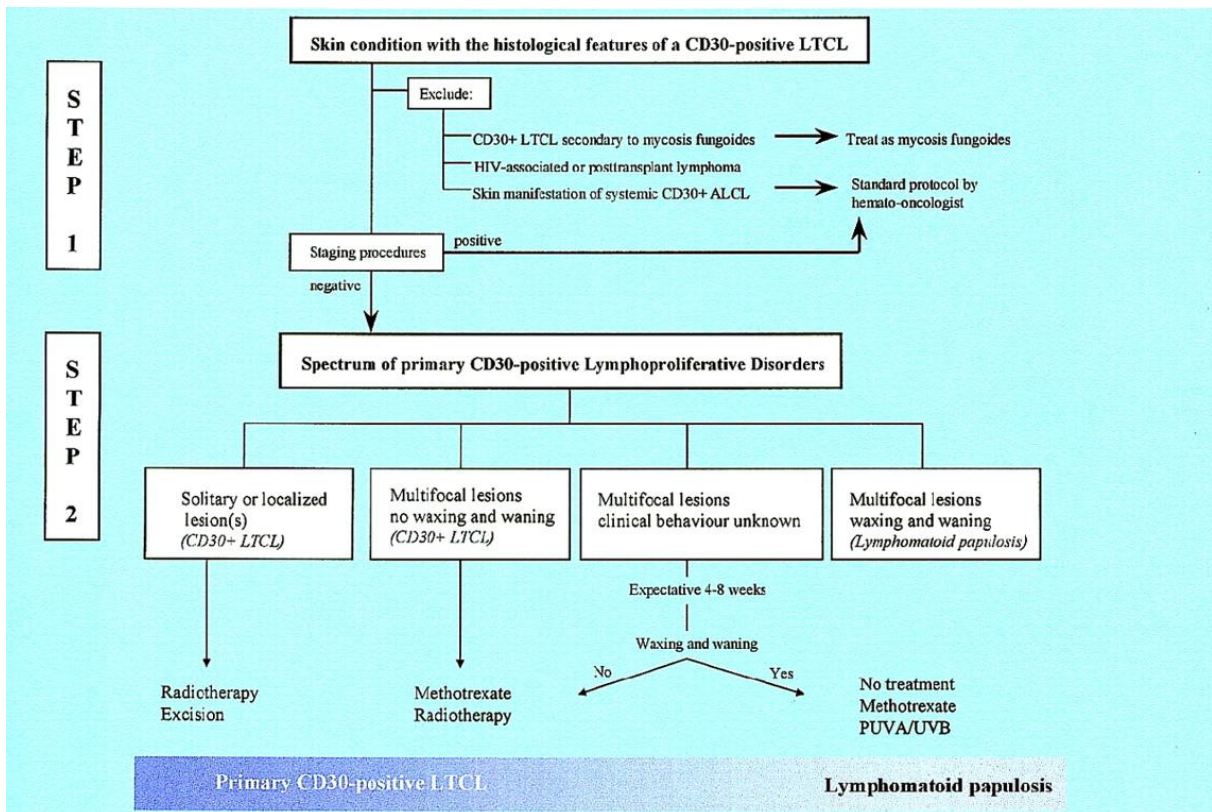


Abbildung 2: Algorithmus bei der Diagnostik und Therapie der CD30 positiven primär kutanen Lymphome [5].

1.5. Ziel der Auswertung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse zum Staging, den Verlauf und der Therapie von 43 Patienten, welche an der LyP bzw. am c-ALCL im Zeitraum von Juli 1988 bis September 2006 erkrankt waren und in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie an der Charité Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Es galt einen Gesamtüberblick mittels festgelegter Kriterien zu erhalten. Dabei wurden mittels der im Folgenden beschriebenen Kategorien diese Krankheitsbilder differenziert betrachtet, um einen Überblick über die entscheidenden Charakteristika der CD30 positiven primär kutanen Lymphome, die Diagnostik sowie der Therapie zu erhalten.

2. Patienten und Methodik

2.1. Patienten

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Es wurden die Patientenakten von 43 Patienten, Männer und Frauen im Alter von 12 bis 79 Jahren, die als Hauptdiagnose die Lymphomatoide Papulose oder das primär kutane ALCL aufwiesen, bearbeitet.

Dabei handelte es sich um alle Patienten mit den oben genannten Diagnosen, die im Zeitraum von Juli 1988 bis September 2006 in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité Universitätsmedizin Berlin in Behandlung waren.

2.2. Methodik

2.2.1. Gesamtüberblick

Von 43 Patienten wurden die Patientendaten nach den im Folgenden dargestellten Kriterien analysiert. Die ermittelten Informationen wurden in einer Haupt- und Nebentabelle dokumentiert und jedem Kriterium eine bestimmte Kodierung zugewiesen.

Kriterien:

- Patientenstammdaten (Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum)
- Diagnose (LyP oder c-ALCL)
- Histologie und Immunphänotyp
- Datum der ersten Hautveränderung (Tag/Monat/Jahr)
- Datum der Erstdiagnose (Tag/Monat/Jahr)
- Nebendiagnosen (alle aufgetretenen Nebendiagnosen und separat Mycosis fungoides, ALCL und das Hodgkin Lymphom)
- Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)
- Staging. Dieses schloss alle durchgeführten bildgebenden Verfahren (Abdomen-Sonografie, Sonografie der Lymphknoten unterteilt in pathologische Lymphknoten, Lymphknotenmetastase, spezifisch befindliche und reaktive Lymphknoten, Röntgen- und

Computertomografische Untersuchungen unterteilt in pathologisch und nicht pathologisch), Blutbildbefunde sowie Befunde zum LDH (Laktatdehydrogenase)-Wert und der PCR (Polymerase-Ketten-Reaktion)-Ergebnisse für den T-Zell-Rezeptor-Gamma von Haut- und Blutproben sowie Knochenmarkspunktionen ein. Bei der PCR des TCR-Gamma erfolgte die Unterteilung in polyklonalen, monoklonalen oder oligoklonalen Befund.

- Anzahl der Hautveränderungen bei Erstdiagnose (als Zahl, multiple (mehr als 10) und einzelne (unter 10))
- EBV- und Borrelien- Serologie IgG (positiv oder negativ)
- Therapiekriterien: Dauer der Therapie, Dauer bis zum Ansprechen (Zeitangaben in Monaten), welche Therapie im Speziellen verordnet wurde und die Dosis der jeweiligen Medikation. Zu den Therapieoptionen nach Erstdiagnose und im Verlauf zählten:
 - MTX (Methotrexat)
 - PUVA (Psoralen und UVA-Bestrahlung)
 - UVB
 - Exzision
 - Chemotherapie
 - Lokale Radiatio
 - Steroide
 - Imiquimod (Aldara®)
 - Acitretin (Neotigason®)
 - INF (Interferon)
 - Vakzination (nicht bei Erstdiagnose)
 - Keine Therapie (Abwarten)
- Überleben: Unterteilung in Komplette Remission, Partielle Remission, Progression, Stabile Erkrankung, Patient befindlich im Rezidiv bzw. in Therapie. Tod durch Lymphom bzw. nicht durch das Lymphom verursacht.

2.2.2. Analysekriterien

Die Fragen bezogen sich jeweils auf die Lymphomatoide Papulose und das primär kutane ALCL einzeln sowie beide Diagnosen gemeinsam betrachtet nach der Erstdiagnose.

Zunächst einmal galt es zu untersuchen, wie die Häufigkeitsverteilung der LyP im Vergleich zum c-ALCL war. Dann wurde erörtert, wie die Geschlechterverteilung war, wie alt die Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren und wie lange es gedauert hat vom ersten Auftreten der Hautveränderung bis zur endgültigen Diagnosestellung. Dabei wurde jeweils auch die Anzahl der Hautveränderungen dokumentiert.

Ein weiteres Analysekriterium war das Auftreten von Nebendiagnosen insbesondere das Auftreten von Zweitlymphomen sowie die Rezidivhäufigkeit.

Ein weiterer Punkt bei der Analyse war die serologische Untersuchung auf eine EBV- bzw. Borrelieninfektion.

Zum Staging bei Erstdiagnose:

Zu den bildgebenden Verfahren (Ultraschall vom Abdomen, Ultraschall von den Lymphknoten), Röntgen- und CT- Untersuchungen, Laborbefunden (Blutbild, LDH), PCR-TCR-Gamma-Ergebnissen und zu Knochenmarkspunktionen:

Hier galt es zu untersuchen, wie häufig ein pathologischer Befund aufgetreten ist und welche Bedeutung das Staging für die Patienten hat. Dabei galt es herauszufinden, welche Untersuchung diagnostisch und prognostisch aussagekräftig ist.

Zur Therapie nach Erstdiagnose:

Zu den oben genannten Therapieoptionen wurde nun analysiert, wie häufig welche Therapie und in welcher Dosierung eingesetzt wurde und wie der Erfolg dieser jeweiligen Therapie ausgesehen hat. Um diese Frage zu objektivieren, wurde die Dauer bis zum Ansprechen und die Dauer der Remission analysiert. Außerdem sind alle Nebenwirkungen hier abgewogen worden.

Überleben:

Analysiert worden ist zum Überleben der Patienten, welche Patienten sich in kompletter Remission bzw. stabiler Erkrankung befanden im Vergleich zu denen die ein Rezidiv erlitten, eine kontinuierliche Progression aufwiesen und in therapeutischer Behandlung waren. Um weitere Rückschlüsse über die Prognose ziehen zu können sind die Patienten registriert worden, welche an einem Lymphom verstorben sind.

2.3. Statistik

Bei der statistischen Auswertung handelte es sich um folgendes Verfahren/Programm:

SAS.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Tabelle 3: Lyp-Patientenkollektiv: Geschlecht, Alter, Histopathologie/Immunphänotyp

Legende: pos(positiv), neg(negativ), n.b. (nicht bestimmt).

| Patient | Geschlecht | Alter | Diagnose | Histologie/ LyP Typ | CD30 | CD3 | OPD4 | CD8 | CD68 | CD79a | Ki 67 | CD45 Ro |
|---------|------------|-------|------------------------|---------------------|------|--------|-------|-----------|---------|---------|--------|---------|
| 1 | M | 66 | Lymphomatoide Papulose | A | pos | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | pos ++ | pos++ |
| 2 | W | 31 | Lymphomatoide Papulose | A | pos | pos + | pos+ | n.b. | pos(+) | pos+ | pos+ | pos+ |
| 3 | M | 64 | Lymphomatoide Papulose | A | pos | pos ++ | pos++ | pos+ | pos++ | pos+ | pos+ | neg |
| 4 | M | 13 | Lymphomatoide Papulose | A | pos | pos++ | pos+ | pos++ | pos++ | pos+ | pos+ | n.b. |
| 5 | W | 24 | Lymphomatoide papulose | A | pos | pos+ | n.b. | pos+ | pos(+) | pos(+) | pos+ | n.b. |
| 6 | W | 17 | Lymphomatoide papulose | A | pos | pos+ | n.b. | pos ((+)) | pos (+) | pos+ | pos+ | n.b. |
| 7 | M | 26 | Lymphomatoide papulose | B | pos | pos+ | n.b. | pos+ | pos(+) | pos(+) | pos++ | n.b. |
| 8 | M | 49 | Lymphomatoide papulose | B | pos | pos++ | n.b. | n.b. | pos++ | pos(+) | pos+ | n.b. |
| 9 | M | 41 | Lymphomatoide papulose | A | poa | pos ++ | pos + | pos + | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. |
| 10 | M | 64 | Lymphomatoide papulose | A | pos | pos++ | pos+ | pos+ | pos++ | pos (+) | pos++ | n.b. |
| 11 | M | 75 | Lymphomatoide papulose | A | pos | pos++ | n.b. | pos+ | pos+ | pos+ | pos+ | n.b. |
| 12 | M | 26 | Lymphomatoide papulose | A | pos | pos+ | n.b. | pos+ | pos+ | pos(+) | pos++ | n.b. |
| 13 | M | 70 | Lymphomatoide papulose | B | pos | pos+ | n.b. | pos+ | pos+ | pos(+) | pos+ | n.b. |
| 14 | M | 63 | Lymphomatoide papulose | A | pos | pos(+) | n.b. | pos(+) | pos+ | pos(+) | pos++ | n.b. |
| 15 | M | 32 | Lymphomatoide papulose | A | pos | pos(+) | n.b. | pos(+) | pos(+) | pos(+) | pos++ | n.b. |
| 16 | M | 73 | Lymphomatoide papulose | B | pos | pos++ | n.b. | pos+ | pos++ | pos+ | pos+ | n.b. |
| 17 | W | 49 | Lymphomatoide papulose | C | pos | pos+ | n.b. | pos(+) | pos(+) | pos(+) | pos+ | n.b. |
| 18 | M | 60 | Lymphomatoide papulose | B | pos | pos(+) | n.b. | pos(+) | pos+ | pos(+) | pos+ | n.b. |
| 19 | W | 54 | Lymphomatoide papulose | A | pos | pos(+) | n.b. | n.b. | pos(+) | neg | pos+ | pos+++ |
| 20 | M | 32 | Lymphomatoide papulose | A | pos | pos(+) | n.b. | pos(+) | pos(+) | pos(+) | pos++ | n.b. |
| 21 | M | 52 | Lymphomatoide papulose | A | pos | pos+ | n.b. | pos+ | pos+ | pos(+) | pos++ | n.b. |
| 22 | W | 38 | Lymphomatoide papulose | A | pos | pos++ | n.b. | pos(+) | pos++ | pos+ | pos+ | n.b. |
| 23 | M | 56 | Lymphomatoide papulose | A | pos | pos++ | n.b. | pos++ | pos+ | pos(+) | pos++ | n.b. |
| 24 | M | 40 | Lymphomatoide papulose | A | pos | pos+ | n.b. | n.b. | pos+ | pos+ | pos+ | n.b. |
| 25 | W | 33 | Lymphomatoide papulose | A | pos | pos++ | n.b. | pos(+) | pos+ | pos(+) | pos++ | n.b. |
| 26 | M | 37 | Lymphomatoide papulose | B | pos | pos+ | pos+ | pos+ | pos(+) | pos(+) | pos+ | n.b. |
| 27 | W | 58 | Lymphomatoide papulose | B | pos | pos(+) | n.b. | pos(+) | pos+ | pos+ | pos++ | n.b. |
| 28 | M | 61 | Lymphomatoide papulose | A | pos | pos+ | pos+ | pos+ | n.b. | pos(+) | pos++ | n.b. |

Tabelle 4: c-ALCL-Patientenkollektiv: Geschlecht, Alter, Histopathologie/Immunphänotyp

Legende: pos (positiv), neg (negativ), n.b.(nicht bestimmt).

| Patient | Geschlecht | Alter | Diagnose | CD30 | CD3 | OPD4 | CD8 | CD68 | CD79a | Ki 67 | CD45 Ro |
|---------|------------|-------|----------|------|----------|-------|----------|----------|----------|--------|---------|
| 1 | M | 81 | c-ALCL | pos | pos (+) | neg | pos((+)) | pos((+)) | pos((+)) | pos+++ | pos+++ |
| 2 | W | 24 | c-ALCL | pos | pos+ | pos+ | n.b. | n.b. | n.b. | pos+ | n.b. |
| 3 | M | 12 | c-ALCL | pos | pos++ | pos++ | pos++ | pos++ | pos+ | pos++ | n.b. |
| 4 | W | 51 | c-ALCL | pos | pos+++ | pos++ | pos((+)) | pos++ | neg | pos++ | n.b. |
| 5 | M | 61 | c-ALCL | pos | pos+ | pos+ | pos+ | pos+ | pos+ | pos+ | n.b. |
| 6 | W | 66 | c-ALCL | pos | pos+++ | n.b. | pos((+)) | pos+ | neg | pos+++ | n.b. |
| 7 | M | 16 | c-ALCL | pos | pos+ | pos++ | pos(+) | pos+ | pos+ | pos+ | n.b. |
| 8 | W | 17 | c-ALCL | pos | pos++ | pos++ | pos(+) | pos(+) | pos((+)) | pos+++ | n.b. |
| 9 | M | 52 | c-ALCL | pos | pos+ | n.b. | pos((+)) | pos(+) | pos((+)) | pos+ | n.b. |
| 10 | M | 75 | c-ALCL | pos | pos++ | n.b. | pos(+) | pos+ | pos(+) | pos++ | n.b. |
| 11 | M | 36 | c-ALCL | pos | pos(+) | n.b. | n.b. | pos((+)) | neg | pos+++ | pos+++ |
| 12 | M | 38 | c-ALCL | pos | pos((+)) | n.b. | pos(+) | pos(+) | pos((+)) | pos+ | n.b. |
| 13 | M | 52 | c-ALCL | pos | pos+ | n.b. | pos+ | pos++ | pos(+) | pos++ | n.b. |
| 14 | M | 52 | c-ALCL | pos | pos++ | pos++ | pos+ | pos(+) | pos((+)) | pos++ | n.b. |
| 15 | M | 15 | c-ALCL | pos | pos+ | pos+ | pos((+)) | pos+ | pos((+)) | pos++ | n.b. |

Es handelt sich um eine Datensammlung von 43 Patienten, männlichen und weiblichen Geschlechts zwischen 12 und 79 Jahren, welche entweder an dem c-ALCL oder der LyP im Beobachtungszeitraum von Juli 1988 bis September 2006 erkrankt waren. Alle Patienten waren in dem genannten Zeitraum in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité- Universitätsmedizin Berlin in Behandlung.

3.1.2. Die Diagnosen

Von 43 Patienten waren 28 an der Lymphomatoiden Papulose erkrankt und 15 an dem primär kutanem ALCL.

3.1.3. Das Geschlecht

Von den 43 Patienten waren 31 männlichen und 12 weiblichen Geschlechts.

Während bei den LyP-Patienten 20 von 28 Patienten männlich waren, waren es bei denen, die an dem primär kutanem ALCL erkrankt waren 11 von 15 Patienten. Die entsprechenden Prozentzahlen sind der Tabelle 5 zu entnehmen. Das männliche Geschlecht überwog bei beiden Entitäten.

Tabelle 5: Geschlechterverteilung der Patienten in %.

| Diagnose | Männlich | Weiblich |
|------------------------|----------|----------|
| Lymphomatoide Papulose | 46,51% | 18,60% |
| c-ALCL | 25,58% | 9,30% |
| Total | 72,09% | 27,91% |

3.1.4. Das Alter

Bei der LyP lag das Altersspektrum zwischen 13,0 und 75,3 Jahren und der Median bei 48,7 Jahren.

Bei dem primär kutanem ALCL lag das Spektrum zwischen 12 Jahren und 79,1 Jahren und der Median mit 51,3 Jahren höher als bei den LyP-Patienten.

3.1.5 Die Histologie/Immunphänotyp

Tabelle 6: Immunphänotyp bei der Lymphomatoiden Papulose. n=28 Patienten, Legende: pos(positiv) neg(negativ), n.b. (nicht bestimmt).

| LyP(n=28) | CD30 | CD3 | OPD4 | CD8 | CD68 | CD79a | CD45Ro |
|-----------|------|-----|------|-----|------|-------|--------|
| Pos | 28 | 27 | 6 | 23 | 25 | 25 | 3 |
| Neg | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| n.b. | 0 | 1 | 22 | 5 | 3 | 2 | 24 |

Tabelle 7: Immunphänotyp bei dem c-ALCL. n=15 Patienten, Legende: pos(positiv) neg(negativ), n.b.(nicht bestimmt).

| c-ALCL | CD30 | CD3 | OPD4 | CD8 | CD68 | CD79a | CD45Ro |
|--------|------|-----|------|-----|------|-------|--------|
| Pos | 15 | 15 | 8 | 13 | 12 | 11 | 2 |
| Neg | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| n.b. | 0 | 0 | 6 | 2 | 3 | 1 | 13 |

Alle LyP-Patienten und c-ALCL-Patienten waren CD30 positiv. Alle getesteten LyP-Patienten (bei einem Patienten erfolgte keine Bestimmung) und alle c-ALCL-Patienten waren CD3 positiv. Außerdem waren die Mehrzahl der Patienten CD8- und CD68- sowie CD79a positiv. OPD4 und CD45Ro sind nur selten positiv gewesen (Tabelle 6, 7).

Histologische Typen der Lymphomatoiden Papulose:

Typ A war mit 20/28 Patienten der am häufigsten auftretende histologische Typ bei den Patienten mit der Lymphomatoiden Papulose. Typ B kam in 7/28 Fällen vor und Typ C nur bei einem der LyP-Fälle (Tabelle 3).

In der weiteren Analyse fiel folgendes auf: Sieben der LyP-Patienten entwickelten ein Zweitlymphom, wobei zwei an der systemischen Form des ALCL erkrankten und fünf an der Mycosis fungoides (siehe unten). Alle Patienten aus dieser Gruppe waren vom LyP Typ A.

3.2. Kategorien

Zu den Analysekriterien bei Erstdiagnose

3.2.1. Zeitraum zwischen der ersten Hautveränderung und Erstdiagnose

Tabelle 8: Zeit zwischen dem Auftreten der ersten Hautveränderung und der Erstdiagnose. Angaben in Monaten.

| Diagnose | Minimum | Maximum | Median |
|--------------|---------|---------|--------|
| LyP + c-ALCL | 0 | 191 | 13 |
| LyP | 1 | 191 | 37 |
| c-ALCL | 0 | 188 | 5,6 |

Der Zeitraum vom Auftreten der ersten Hautveränderung bis zur endgültigen Diagnosestellung im Fall der LyP-Patienten war mit einem Median von 37 Monaten weitaus größer, als im Fall der Patienten, die am primär kutanem ALCL erkrankt waren. Dort betrug der Median wie oben beschrieben ca. sechs Monate (Tabelle 8).

3.2.2. Nebendiagnosen und Auftreten eines Zweitlymphoms

Lymphomatoide Papulose

Von 43 Patienten waren 28 Patienten an der Lymphomatoiden Papulose erkrankt. 22/28 Patienten wiesen im Folgenden dargestellte Nebendiagnosen auf (Tabelle 9).

Tabelle 9: Nebendiagnosen der LyP. n=22 Patienten.

| Nebendiagnose | Häufigkeit |
|--------------------------------|------------|
| Mycosis fungoides | 5 |
| ALCL | 2 |
| -Nodale Form | 1 |
| -Primär kutane Form | 1 |
| Leukozytoklastische Vaskulitis | 2 |
| Atopische Dermatitis | 2 |
| Asthma bronchiale | 2 |
| Allergien | 3 |
| Arterielle Hypertonie | 3 |
| Generalisierte Hyperhidrosis | 2 |

Weiterhin einzeln, jeweils nur in einem Fall aufgetretene Nebendiagnosen lauteten:

Internistische/orthopädische Nebendiagnosen:

Koronare Herzerkrankung

Myokarditis

Absolute Arrhythmie

Diabetes mellitus Typ II

Halswirbelsäulensyndrom

Pleuritis

Adenokarzinom der Bronchien

Benigne bronchiale Zyste

Humanes Immundefizienz Virus

Hepatitis A, B- und C

Hypothyreose

Struma nodosa

Hypercholesterinämie

Nephrolithiasis

Zystitis

Dermatologische Nebendiagnosen:

Prurigo nodularis

Rosazea teleangiectatica

Seborrhoisches Ekzem

Basaliom

5/28 der LyP-Patienten entwickelten eine Mycosis fungoides, 2/28 die systemische Form des ALCL. Insgesamt trat also ein Zweitlyphom in 7/28 Fällen auf, entsprechend 25%.

Primär kutanes ALCL (c-ALCL)

Von insgesamt 43 Patienten sind 15 Patienten an dem primär kutanem ALCL erkrankt.

12 von 15 Patienten wiesen folgende Nebendiagnosen auf (Tabelle 10).

Tabelle 10: Nebendiagnosen des c-ALCL. n=12 Patienten.

| Nebendiagnose | Häufigkeit |
|-----------------------|------------|
| Nodale Form des ALCL | 2 |
| Mycosis fungoides | 1 |
| Allergien | 3 |
| Arterielle Hypertonie | 2 |

Alle weiteren jeweils bei nur einem Patienten aufgetretenen Nebendiagnosen im Folgenden:

Ichthyosis vulgaris

Varikosis

Lymphödem

Diabetes mellitus Typ I und Diabetes mellitus Typ II

Koronare Herzkrankheit

Mitralklappeninsuffizienz Grad I

Trikuspidalklappeninsuffizienz Grad II

Apoplex

Bauchaortenaneurysma

Hypercholesterinämie

Benigne Prostatahyperplasie

Nierenzysten

Schwerhörigkeit

M. Alzheimer

Endometriumkarzinom

Polyposis coli

Gallensteine

Hyperurikämie

M. Scheuermann (Osteochondritis deformans juvenilis dorsi)

M. Werlhof (Ideopathisch thrombozytopenische Purpura)

Leistenhernie

Polyneuropathie

Das Auftreten eines systemischen Lymphoms bzw. hier der Übergang in die systemische Form des ALCL konnte in 3/15 c-ALCL-Fällen, also in ca. 20 % festgestellt werden.

3.2.3. Anzahl der Hautveränderungen bei Erstdiagnose

Tabelle 11: Anzahl der Hautveränderungen bei Erstdiagnose.

| Diagnose | Anzahl der Hautveränderung | Häufigkeit |
|-------------|----------------------------|------------|
| LyP+ c-ALCL | einzelne (<10) | 16 |
| | 1 | 9 |
| | 5 | 5 |
| | 2 | 3 |
| | 3, 6, 10, 20 | 1 |
| LyP | einzelne (<10) | 12 |
| | 1, 5 | 4 |
| | multiple (>10) | 3 |
| | 2, 3, 4, 6, 10 | 1 |
| c-ALCL | 1 | 5 |
| | einzelne (<10) | 4 |
| | 2 | 2 |
| | 4, 5, 20, multiple (>10) | 1 |

Bei Erstdiagnose waren vorwiegend wenige Hautveränderungen bei beiden kutanen T-Zell-Lymphomen zu verzeichnen. Zehn oder mehr Hautveränderungen stellten sowohl bei den Patienten, die an dem primär kutanem ALCL erkrankt waren als auch bei den LyP-Patienten die Seltenheit dar (Tabelle 11).

3.2.4. Anzahl der Rezidive

Tabelle 12: Anzahl der Rezidive. Maximale und minimale Anzahl sowie der Median.

| Diagnose | Anzahl der Rezidive | | |
|------------------------|---------------------|---------|--------|
| | Maximal | Minimum | Median |
| LyP+ c-ALCL | 18 | 0 | 1 |
| Lymphomatoide Papulose | 7 | 0 | 0,5 |
| c-ALCL | 11 | 0 | 2 |

Patienten, die am primär kutanem ALCL erkrankt waren, erlitten häufiger ein Rezidiv (Median von zwei Rezidiven, Maximale Anzahl der Rezidive 11) als die Patienten, die an der Lymphomatoiden Papulose erkrankt waren (Median von 0,5 Rezidiven, Maximale Anzahl der Rezidive 7) (Tabelle 12).

3.2.5. EBV- und Borrelien-Serologie (IgG)

EBV positiv waren 22/23 (ca. 96%) der LyP-Patienten. Hingegen waren nur 60% der c-ALCL-Patienten EBV positiv (getestet wurden allerdings nur 5/15 der c-ALCL-Patienten) (Tabelle 13).

Tabelle 13: EBV-Serologie (IgG). Legende: n.d. nicht durchgeführt, positiver und negativer Untersuchungsbefund im Blut. LyP n=28 Patienten, c-ALCL n=15 Patienten.

| Diagnose | n.d. | Positiv | Negativ |
|----------|------|---------|---------|
| LyP | 5 | 22 | 1 |
| c-ALCL | 10 | 3 | 2 |

Bei der Auswertung der Borrelien-Serologie fiel auf, dass kein einziger c-ALCL-Fall positiv für diesen Erreger gewesen ist. Hingegen zeigte sich, dass bei den LyP-Patienten in ca. 29% eine positive Borrelienserologie zu verzeichnen war (Tabelle 14).

Tabelle 14: Borrelien-Serologie (IgG). Legende: n.d. nicht durchgeführt, positiver und negativer Untersuchungsbefund im Blut. LyP n=28 Patienten, c-ALCL n=15 Patienten.

| Diagnose | n.d. | Positiv | Negativ |
|----------|------|---------|---------|
| LyP | 4 | 7 | 17 |
| c-ALCL | 11 | 0 | 4 |

3.2.6. Staging bei Erstdiagnose

- Ultraschall-Abdomen

Diagramm 1: Abdomen Sonografie. Anzahl der Patienten, die ein pathologisches oder ein nicht pathologisches (ohne pathologischen Befund; opB) Abdomen-Sonogramm aufwiesen. LyP n=26 Patienten, c-ALCL n=10 Patienten.

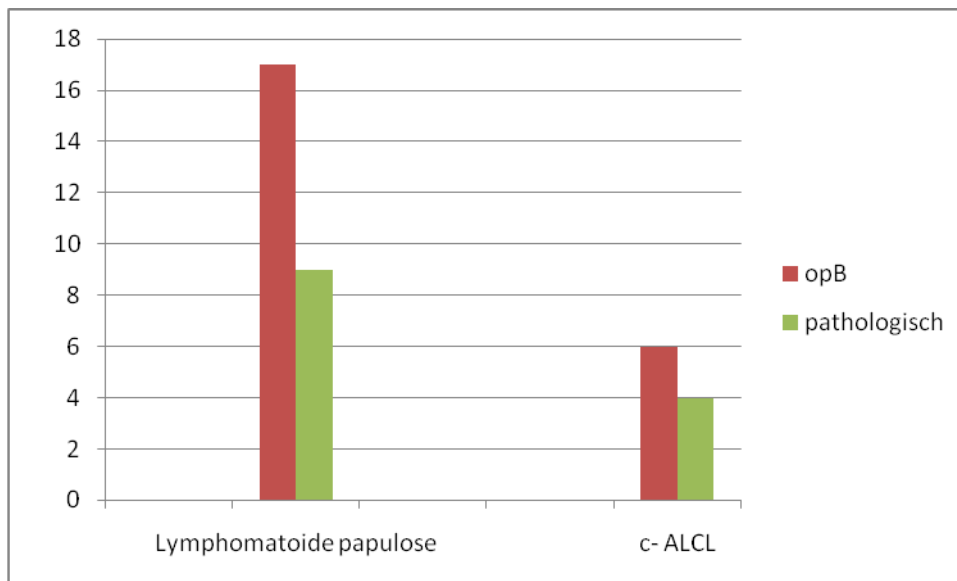


Tabelle 15: Abdomen-Sonogramm. Anzahl der Patienten, die ein pathologisches, nicht pathologisches (ohne pathologischen Befund; opB) oder nicht durchgeführtes (n.d.) Abdomen Sonogramm aufwiesen. LyP n=28 Patienten, c-ALCL n=15 Patienten.

| Diagnose | n.d. | opB | Pathologisch |
|------------------------|------|-----|--------------|
| Lymphomatoide papulose | 2 | 17 | 9 |
| c-ALCL | 5 | 6 | 4 |

Tabelle 16: Pathologische Befunde im Abdomen-Sonogramm. LyP n=9 Patienten, c-ALCL n=4 Patienten.

| Pathologischer Befund im Abdomen Sonogramm | LyP-Fälle | c-ALCL-Fälle |
|--|-----------|--------------|
| Steatosis hepatis | 5 | 1 |
| Leberzyste/n | 3 | 0 |
| Nierenzyste/n | 1 | 0 |
| Lymphadenopathie | 1 | 1 |
| Aortenaneurysma | 1 | 0 |
| Splenomegalie | 1 | 2 |

Die Tabelle 15 sowie das Diagramm 1 zeigen, dass insbesondere bei den Patienten mit der LyP vorwiegend ein nicht pathologischer Befund im Abdomen-Sonogramm zu verzeichnen war. 17 von 26 Patienten wiesen ein Abdomen-Sonogramm ohne pathologischen Befund auf. Neun hatten pathologische Befunde im Ultraschall des Abdomens und bei lediglich zwei Patienten war die Untersuchung nicht durchgeführt worden.

Auch bei den Patienten, die an dem c-ALCL erkrankt waren, waren häufiger nicht pathologische (6/10) als pathologische (4/10) Abdomen-Sonogramme aufgetreten. Bei den restlichen Patienten (5/15) wurde keine Sonografie des Abdomens durchgeführt.

Zu den (pathologischen) Befunden gehörten Leberzysten, Nierenzysten, Steatosis hepatis, Splenomegalie sowie die Lymphadenopathie. Dabei sah man in der Tabelle 16 dargelegte Häufigkeitsverteilung.

- Ultraschall der Lymphknoten cervikal, axillär und inguinal

- Ultraschall der cervicalen Lymphknoten

Patienten mit der Lymphomatoiden Papulose wiesen in ca. 54% keinen Befund im Ultraschall der cervicalen Lymphknoten auf (14/26). Gefolgt von reaktiven Lymphknoten (12/26). Eine Metastase fand sich bei keinem der 26 LyP-Patienten. Bei zwei von insgesamt 28 LyP-Patienten wurde kein Ultraschall der cervicalen LK durchgeführt (Diagramm 2, Tabelle 17).

Bei den Patienten, die an dem c-ALCL erkrankt waren zeigte sich Folgendes:

Von den 15 c-ALCL-Patienten wurden 12 untersucht und es zeigten 7/12 Patienten bei der Untersuchung der cervikalen Lymphknoten reaktiv befindliche Lymphknoten. Lediglich vier Patienten wiesen keinen Befund auf und bei einem Patienten, der am c-ALCL erkrankt war zeigte sich eine Metastase bzw. eine Infiltration, welche auf eine Metastase zurückführbar wäre (Diagramm 2, Tabelle 17).

Diagramm 2: Ultraschalluntersuchungen der cervikalen Lymphknoten. Legende: Metastase, Reaktive Lymphknoten (reaktiv), Lymphknoten ohne Befund (oB). LyP n=26, c-ALCL n= 12 Patienten

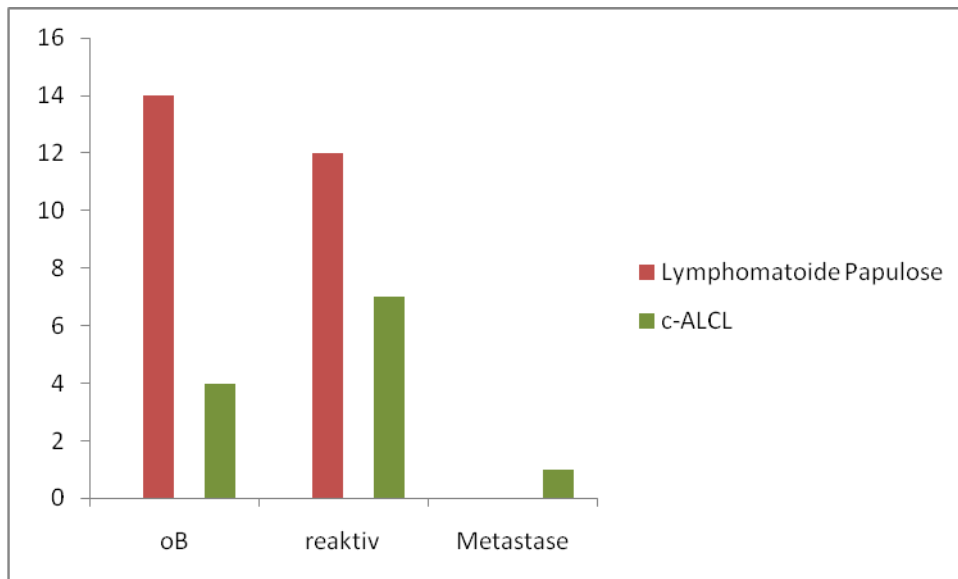


Tabelle 17: Ultraschalluntersuchungen der cervikalen Lymphknoten. Legende: Metastase, Reaktive Lymphknoten (reaktiv), Lymphknoten ohne Befund (oB), Ultraschalluntersuchung ist nicht durchgeführt worden (n.d.). LyP n=28 Patienten, c-ALCL n=15 Patienten.

| Diagnose | n.d. | oB | Reaktiv | Metastase |
|------------------------|------|----|---------|-----------|
| Lymphomatoide Papulose | 2 | 14 | 12 | 0 |
| c-ALCL | 3 | 4 | 7 | 1 |

➤ Ultraschall der axillären Lymphknoten

Die Mehrheit der untersuchten LyP-Patienten wiesen keinen Befund im Lymphknoten-Ultraschall axillär auf (16 von 26 Patienten). Gefolgt wieder von reaktiv veränderten Lymphknoten (10 von 26 Patienten). Bei dem c-ALCL zeigte sich ebenfalls ähnlich den Befunden der cervikalen Lymphknoten, dass am häufigsten reaktiv befindliche Lymphknoten

befundet werden konnten (8 von 12 Patienten). Nur vier von 12 Patienten wiesen keinen Befund auf (Diagramm 3, Tabelle 18).

Diagramm 3: Ultraschalluntersuchungen der axillären Lymphknoten. Reaktive Lymphknoten (reaktiv), Lymphknoten ohne pathologischen Befund (oB). LyP n=26 Patienten, c-ALCL n=12 Patienten.

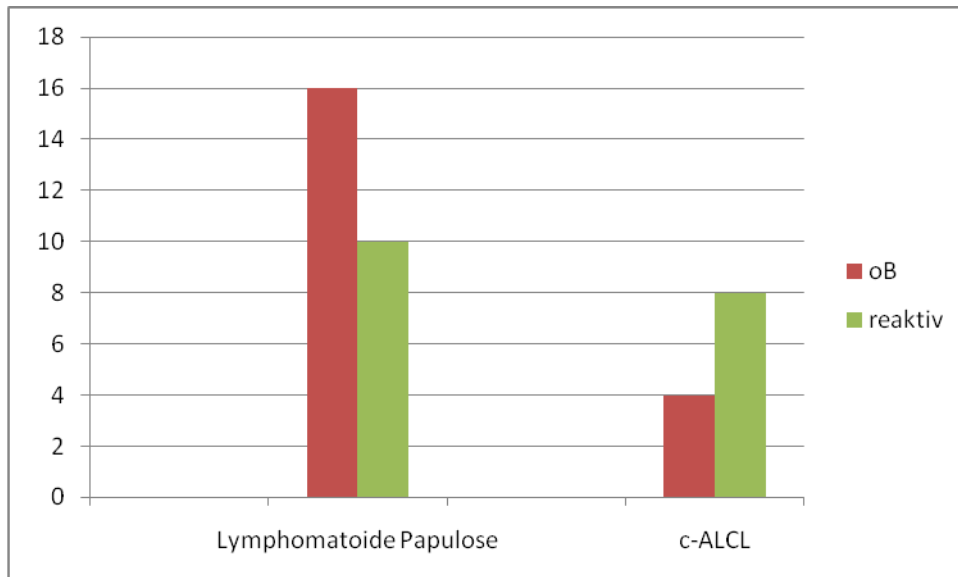


Tabelle 18: Ultraschalluntersuchungen der axillären Lymphknoten. Legende: Reaktive Lymphknoten (reaktiv), Lymphknoten ohne Befund (oB), Ultraschalluntersuchung ist nicht durchgeführt worden (n.d.). LyP n=28 Patienten, c-ALCL n=15 Patienten.

| Diagnose | n.d. | oB | Reaktiv |
|------------------------|------|----|---------|
| Lymphomatoide Papulose | 2 | 16 | 10 |
| c-ALCL | 3 | 4 | 8 |

➤ Ultraschall der inguinalen Lymphknoten

Anders als bei den Ultraschallbefunden von cervikalen und axillären Lymphknoten zeigte sich bei den LyP-Patienten im Ultraschall der inguinalen Lymphknoten, dass zu gleichen Häufigkeiten (jeweils 13 von 26 Patienten) reaktiv befindliche und ohne Befund darstellbare Lymphknoten diagnostiziert wurden. Bei den c-ALCL-Patienten überwogen wie auch bei den Ultraschallbefunden von axillären und cervikalen Lymphknoten die reaktiv veränderten Lymphknoten inguinal (8 von 12 Patienten). Vier Patienten wiesen keinen Befund auf (Diagramm 4, Tabelle 19).

Diagramm 4: Ultraschalluntersuchungen der inguinalen Lymphknoten. Reaktive Lymphknoten (reaktiv), Lymphknoten ohne Befund (oB). LyP n=26 Patienten, c-ALCL n=12 Patienten.

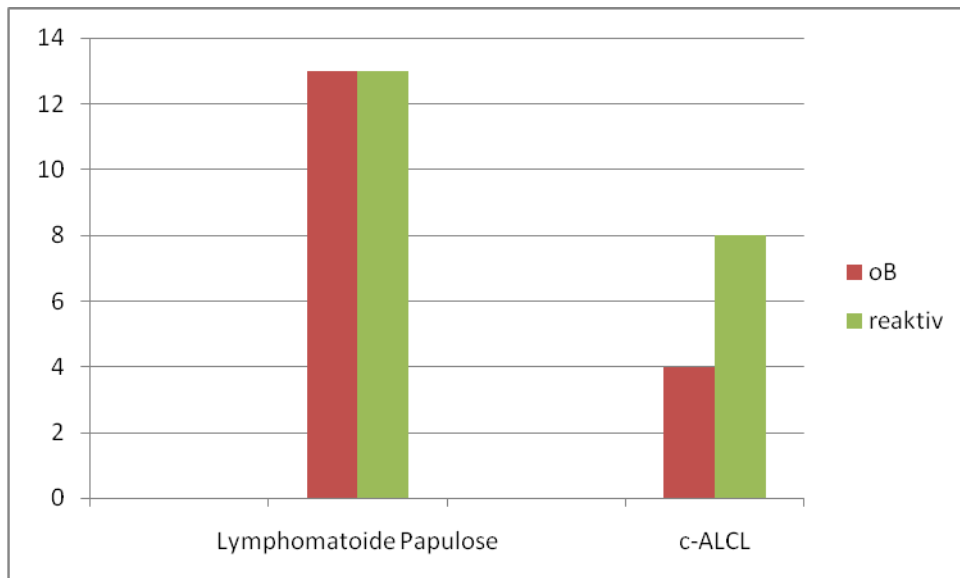


Tabelle 19: Ultraschalluntersuchungen der inguinalen Lymphknoten. Legende: Reaktive Lymphknoten (reaktiv), Lymphknoten ohne Befund (oB), Ultraschalluntersuchung ist nicht durchgeführt worden (n.d.). LyP n=28 Patienten, c-ALCL n=15 Patienten.

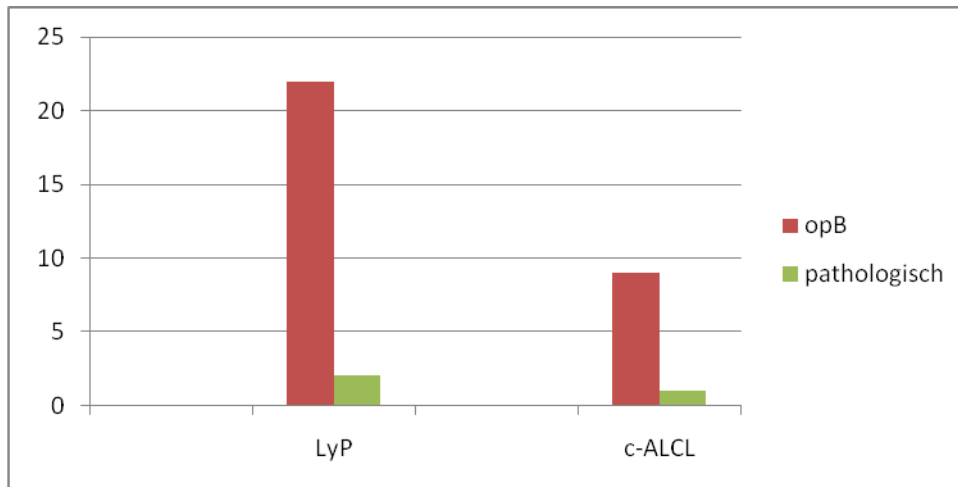
| Diagnose | n.d. | oB | Reaktiv |
|------------------------|------|----|---------|
| Lymphomatoide Papulose | 2 | 13 | 13 |
| c-ALCL | 3 | 4 | 8 |

- Röntgen Thorax

In den Röntgen-Thorax-Untersuchungen bei Erstdiagnose zeigte sich bei den LyP-Patienten, dass fast 92% (22 von 24 Patienten) keinen pathologischen Befund aufwiesen. Nur in zwei Fällen konnten pathologische Befunde im Röntgen-Thorax befundet werden (Diagramm 5).

Bei den c-ALCL-Patienten stellte sich ein ähnliches Bild dar. Auch bei diesen Patienten waren 90% (9 von 10 Patienten) ohne pathologischen Befund. Auch hier war in nur einem Fall ein pathologischer Befund im Röntgen-Thorax zu sehen. Es wurde ein Tumorknoten festgestellt (Diagramm 5). Nicht untersucht worden sind 4/28 LyP- und 5/15 c-ALCL- Patienten.

Diagramm 5: Röntgen-Thoraxbefunde. Legende: opB= ohne pathologischen Befund; pathologisch. LyP n=24 Patienten, c-ALCL n=10 Patienten.



Bei den pathologischen Röntgenbefunden handelte es sich um Folgende:

- Verbreitertes oberes Mediastinum, interstitielle Zeichnungsvermehrung (Differentialdiagnose: fibrotische Veränderungen Differentialdiagnose: postentzündlicher Emphysemaspekt) bei einem LyP-Patienten.
- Retrokardiale weichteildichte Raumforderung, gutartig, bei einem LyP-Patienten.
- Tumorknoten bei einem c-ALCL-Patienten.

▪ Computertomografische Untersuchung

Tabelle 20: CT-Untersuchung je nach Fragestellung vom Abdomen, Thorax bzw. Kopf/Hals. Legende: n.d.= nicht durchgeführt; opB= ohne pathologischen Befund, pathologisch. LyP n=28 Patienten, c-ALCL n=15 Patienten.

| Diagnose | n.d. | opB | Pathologisch |
|----------|------|-----|--------------|
| LyP | 19 | 5 | 4 |
| c-ALCL | 5 | 4 | 6 |

Ca. 44% der LyP-Patienten (4 von 9) wiesen eine pathologische CT auf, ca. 56% (5 von 9) eine CT ohne pathologischen Befund. In 19/28 Fällen wurde keine CT durchgeführt. (Tabelle 20).

Hingegen wiesen von den 15 Patienten, die am c-ALCL erkrankt waren, 60% ein pathologisches Computertomogramm auf (6 von 10 Patienten). Bei 40% (4 von 10 Patienten)

stellte sich die computertomografische Untersuchung ohne pathologischen Befund dar. In 5/15 Fällen wurde keine CT durchgeführt (Tabelle 20).

Bei den Befunden im CT handelt es sich um Folgende (jeweils bei einem Patienten):

LyP:

- Lymphadenopathie links infraclavikulär sowie axillär, gering vergrößerte Lymphknoten mediastinal und retroperitoneal; chronische Sinusitis maxillaris rechts; Arteriosklerose in der Aorta abdominalis und der Beckengefäße. Im Lymphknotenultraschall reaktive Lymphknoten cervical und axillär, inguinal ohne Befund.
- Leichter Tiefstand der Kleinhirntonsillen im Foramen magnum.
- Nierenzysten ohne Malignität, Aortenaneurysma, Ektasie der Iliacalvenen, dickwandige Harnblase. Hier im Sonogramm bereits aufgefallenes Aortenaneurysma wandthrombosiert, desweiteren eine Lebersteatose.
- Gutartige bronchiale Zyste (zum Röntgen-Thorax kongruenter Befund).

c-ALCL

- Aortenaneurysma, im Abdomen-Sonogramm vordiagnostiziert.
- Inguinal reaktiver LK, kein Anhalt für Lymphommanifestation. In diesem Fall zeigten sich im Ultraschall der Lymphknoten axillär, cervical und inguinal reaktive Lymphknoten. Das Abdomen-Sonogramm war ohne Befund.
- Hämangiom der Leber, LK nuchal suspekt, mehrere vergrößerte LK axillär beidseits und am Kieferwinkel, am Hals LK infiltriert. In diesem Fall konnte bereits im LK-Sonogramm cervical von einer Infiltration im Sinne einer Metastase ausgegangen werden (siehe oben Ultraschall der cervicalen LK). Die axillären und inguinalen Lymphknoten stellten sich im LK-Sonogramm als unauffällig dar.
- Struma nodosa, Schwielen pulmonal, Steatosis mediastinalis, kleine benigne Raumforderung der Nebenniere links, vergrößerte Prostata. Hier konnte in der Abdomensonografie eine Lebersteatose und im LK-Sonogramm reaktive axilläre und inguinale LK dargestellt werden. Unauffällig waren die cervicalen LK im Ultraschall.
- Progression der paraaortalen, interaortokavalen und iliakalen Lymphadenopathie, ansonsten keine weiteren Lymphome. Sowohl im Abdomensonogramm (Lymphadenopathie) als auch im Ultraschall der Lymphknoten (cervikal, axillär und inguinal reaktive LK) fielen die Lymphknoten bereits auf.

- Lymphknotenvergrößerung inguinal beidseits. Im Ultraschall der Lymphknoten inguinal bestand bereits der Verdacht auf ein Lymphom. Differentialdiagnose: reaktive LK, die cervikalen und axillären LK reaktiv befindlich. Demnach konnte im CT eine Lymphommanifestation ausgeschlossen werden.

- Knochenmarkspunktion

3/28 LyP-Fälle und 4/15 c-ALCL-Patienten hatten sich im Krankheitsverlauf bei Progredienz der Erkrankung einer Knochenmarkspunktion unterzogen. In einem c-ALCL-Fall konnte ein pathologischer Untersuchungsbefund gezeigt werden. Hier ergab die Untersuchung eine Infiltration des Knochenmarkgewebes.

- Blutbild

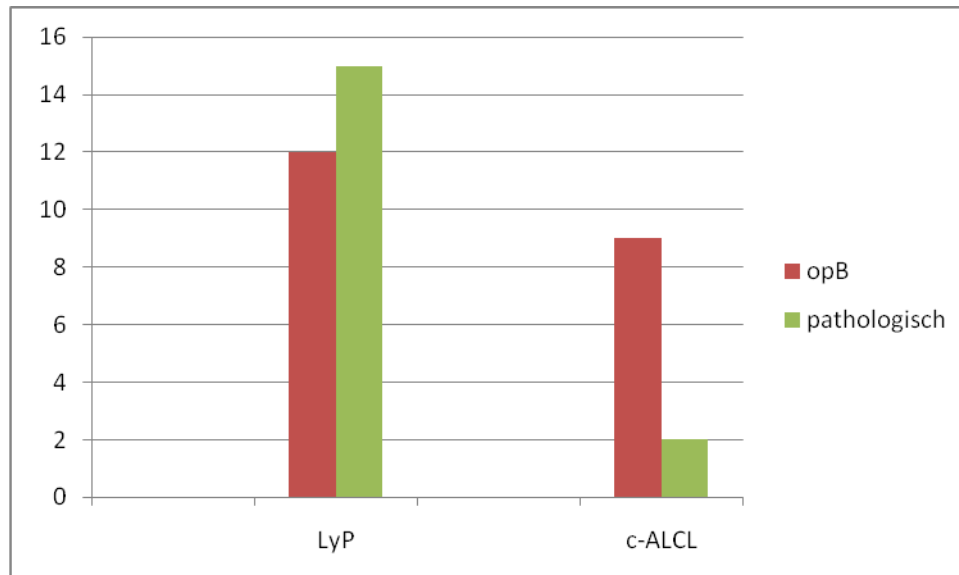
25/28 (ca. 90%) der Patienten aus der Gruppe der Lymphomatoiden Papulose und ca. 67% der c-ALCL-Patienten wiesen ein pathologisches Blutbild bei Erstdiagnose auf. Auffallend war eine Monozytose und Eosinophilie bei den LyP-Patienten. Desweiteren eine Lymphozytopenie. Die Patienten mit dem c-ALCL hatten weniger häufig Blutbildveränderungen. Darunter waren vor allem eine Lympho- und Thrombozytopenie zu sehen. Hier hingegen fanden sich keine wie bei der LyP auffallend erhöhten Werte für Monozyten und Eosinophilen. Insgesamt sind bei den c-ALCL-Fällen keine Leukozytosen gezeigt worden (Tabelle 21).

Tabelle 21: Pathologische Blutbildveränderungen.

| Blutbildveränderung | LyP 28 Patienten | c-ALCL 15 Patienten |
|------------------------|------------------|---------------------|
| Leukozytose | 5 | 0 |
| Leukopenie | 2 | 2 |
| Neutrozytose | 1 | 1 |
| Neutropenie | 3 | 0 |
| Monozytose | 9 | 3 |
| Monozytopenie | 1 | 0 |
| Lymphozytose | 3 | 1 |
| Lymphozytopenie | 6 | 3 |
| Eosinophilie | 7 | 1 |
| Thrombozytose | 2 | 1 |
| Thrombozytopenie | 1 | 3 |
| Hämoglobinerniedrigung | 5 | 1 |

- LDH (Laktatdehydrogenase)

Diagramm 6: LDH. Legende: Pathologisch, opB= ohne pathologischen Befund. LyP n=27 Patienten, c-ALCL n=11 Patienten.



Ein pathologischer LDH-Wert war bei den Patienten, welche an der Lymphomatoiden Papulose erkrankt waren in mehr als 56% zu erkennen (Diagramm 6). Bei einem der 28 LyP-Patienten wurde der LDH-Wert nicht bestimmt.

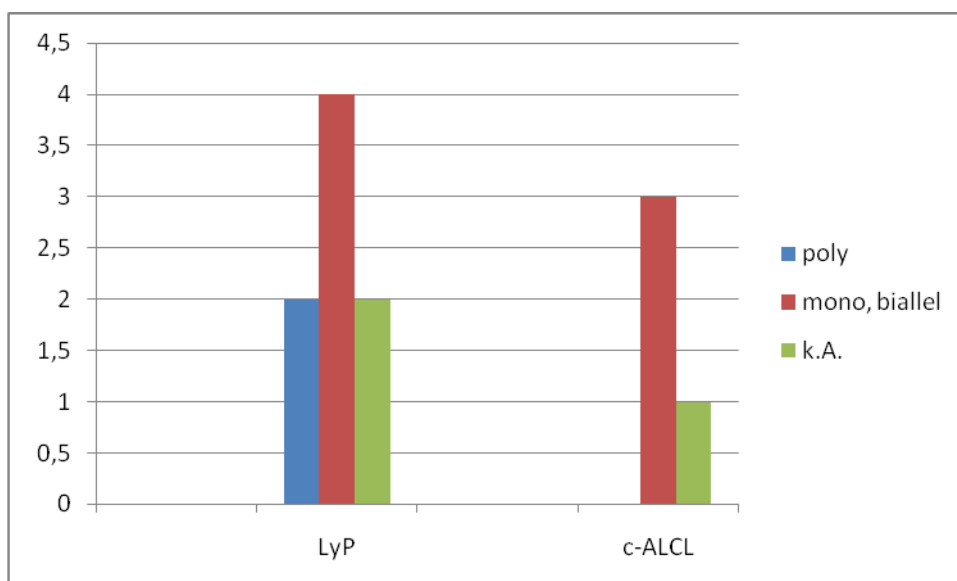
Ein pathologischer LDH-Wert fand sich bei ca. 18 % der Patienten, die am c-ALCL erkrankt waren (Diagramm 6). Bei vier der 15 c-ALCL-Fälle wurde kein LDH-Wert bestimmt.

- PCR-TCR-Gamma (Polymerase Ketten Reaktion)

Eine PCR Untersuchung des T-Zell-Rezeptor(TCR)-Gamma an Hautproben wurde nur in wenigen Fällen durchgeführt. Bei 8/28 LyP- und 4/15 c-ALCL – Patienten.

In den Fällen, bei denen die Bestimmung durchgeführt worden ist, fand sich bei 50% (4/8) der LyP-Patienten sowie bei 75 % (3/4) der c-ALCL-Patienten ein monoklonales bzw. bialles Bild. Kein Amplifikat zeigte sich bei zwei LyP-Patienten und bei einem c-ALCL-Patienten. Zwei LyP-Patienten wiesen einen polyklonalen PCR-Befund auf, welches bei den c-ALCL-Patienten in keinem Fall zu verzeichnen war. Hiermit überwog ein monoklonaler Befund (Diagramm 7).

Diagramm 7: PCR-TCR-Gamma von Hautproben. Legende: k.A. = kein Amplifikat, mono, biallel= monoklonal/biallel, poly= polyklonal. LyP n=8 Patienten, c-ALCL n=4 Patienten.



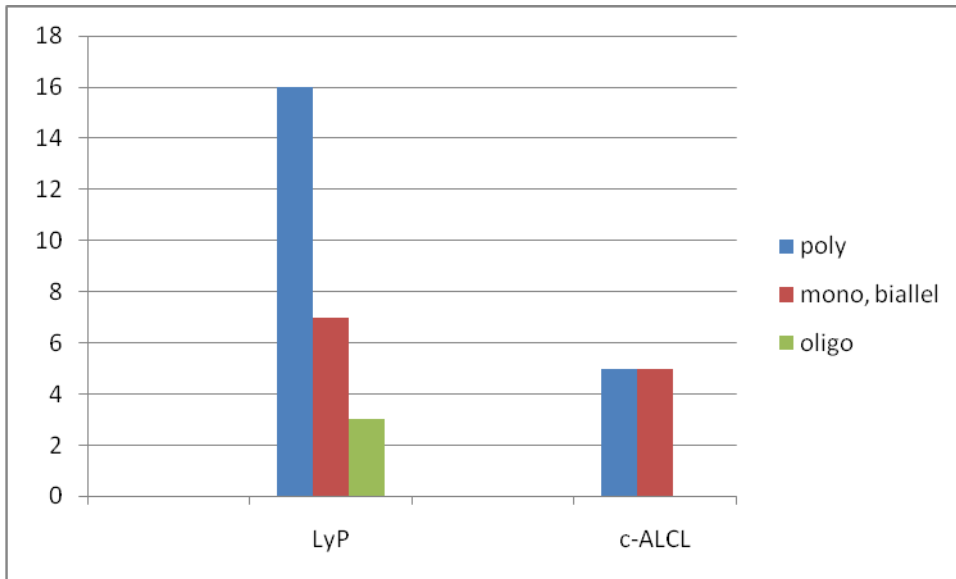
Im Diagramm 8 wird das Ergebnis der PCR-Untersuchung des TCR-Gamma aus Blutproben dargestellt. Hier zeigte sich im Gegensatz zu den Ergebnissen von Hautprobenbiopsien, dass überwiegend ein polyklonaler PCR-Befund zu verzeichnen war. Besonders die LyP-Patienten wiesen diesen Befund auf (16/26 LyP-Patienten (ca. 62%)).

Ein oligoklonaler Befund war bei 3/26 (ca. 12%) Patienten, die an der LyP litten, zu erkennen.

Bei den c-ALCL-Patienten war genauso häufig ein monoklonaler bzw. bialleler PCR-TCR-Gamma Befund gegeben wie ein polyklonaler Befund (jeweils 5/10 Patienten).

Die Untersuchung wurde in einer geringen Zahl nicht durchgeführt, in zwei von 28 LyP-Fällen und bei fünf von 15 c-ALCL-Patienten.

Diagramm 8: PCR-TCR-Gamma von Blutproben. Legende: oligo= oligoklonal, mono, biallel= monoklonal/biallel, poly= polyklonal. LyP n=26 Patienten, c-ALCL n=10 Patienten.



3.2.7. Therapie nach Erstdiagnose

Tabelle 22: Therapie nach Erstdiagnose und im Verlauf und Anzahl der Patienten, bei denen die jeweilige Therapie angewendet wurde (n=43 Patienten; 28 LyP, 15 c-ALCL; (Anmerkung: Mehrere Therapien pro Patient nach Erstdiagnose möglich)).

| Therapie | Lyp+c ALCL | LyP | c-ALCL |
|--|------------|-----|--------|
| MTX | 13 | 10 | 3 |
| PUVA | 12 | 9 | 3 |
| Radiatio (Röntgenweichstrahltherapie) | 11 | 9 | 2 |
| Exzision | 19 | 9 | 10 |
| Steroide | 14 | 9 | 4 |
| Abwarten | 7 | 6 | 1 |
| Imiquimod (Aldara®) | 1 | 1 | 0 |
| Polychemotherapie | 4 | 1 | 3 |
| Acitretin (Neotigason®) | 2 | 1 | 1 |
| Interferon | 5 | 1 | 4 |
| Vakzination | 1 | 0 | 1 |

Von 43 Patienten litten 28 an der Lymphomatoiden Papulose und 15 an dem primär kutanem ALCL.

Die am häufigsten verwendete Therapie beider Entitäten stellte die Exzision (n=19), gefolgt von Steroiden, MTX, PUVA und der Radiatio (Röntgenweichstrahltherapie) dar.

MTX, PUVA, Steroide und die Radiatio wurden häufiger bei der LyP als bei dem c-ALCL angewendet. Selten verwendet wurde Imiquimod (Aldara®) oder Acitretin (Neotigason®), jeweils in einem LyP-Fall und Acitretin (Neotigason®) auch einmal bei der Gruppe des c-ALCL.

Die Polychemotherapie (CHOP-Schema) sowie der Einsatz von Interferon ist bei den Patienten mit einem primär kutanem ALCL häufiger verwendet worden als bei denen, die an der LyP erkrankt waren.

Die Vakzination mit Mimotopen ist im Verlauf bei einem c-ALCL-Patienten mit therapierefraktärer Situation eingesetzt worden.

Andererseits ist eine abwartende Haltung ohne therapeutische Intervention bei den Patienten, welche an der Lymphomatoiden Papulose erkrankt sind öfter eingenommen worden als bei denen, die an einem c-ALCL litten (Tabelle 22).

Zusammenfassung der Therapiewahl nach Erstdiagnose:

Insgesamt stellte die Exzision die am häufigsten verwendete Therapieoption dar.

MTX, PUVA, Radiatio, Steroide sowie das Abwarten ohne therapeutische Intervention waren eher bei den Patienten mit der LyP zur Anwendung gekommen und die Polychemotherapie eher bei den Patienten, die an dem primär kutanem ALCL erkrankt waren.

Nur in Ausnahmefällen kam es zum Einsatz von Acitretin (Neotigason®) 2x und Imiquimod (Aldara®) 1x oder der Vakzination 1x (hier allerdings nicht zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, sondern im Verlauf bei Progredienz der Erkrankung).

Bei vielen der LyP-Fälle wurde ein zurückhaltendes therapeutisches Vorgehen bevorzugt (6/28 LyP-Patienten).

Hingegen kam ein aggressiveres therapeutisches Vorgehen bei den c-ALCL-Fällen eher zum Einsatz als bei der LyP. Dazu gehörend der Einsatz einer Polychemotherapie.

▪ Dosis der jeweiligen Therapie:

MTX wurde zwischen 10 und 50 mg/Woche appliziert. In seltenen Fällen auch in höheren Dosierungen zwischen 50 und 100 mg/Woche (100mg bei einem c-ALCL-Patienten im fortgeschrittenen Stadium mit Metastasierung).

Die lokale Radiatio mit Röntgenweichstrahlen wurde mit ca. 30 bis 60 Gy Gesamtdosis durchgeführt.

Zu der Dosis der anderen Therapieoptionen lagen keine ausreichenden Angaben vor.

• Dauer bis zum Ansprechen der Therapie in Monaten

Am häufigsten zeigte sich ein Ansprechen der Therapie bei der LyP nach ein (7/28 LyP-Patienten) bis zwei Monaten (10/28 LyP-Patienten).

Das Ansprechen auf die Therapie bei dem c-ALCL dauerte bei den meisten Fällen auch wenige Monate, maximal 6 Monate. Insgesamt war die Dauer bis zum Ansprechen einer Therapie, egal welcher, bei der LyP kürzer als bei den c-ALCL-Patienten (Tabelle 23).

Zur Therapie mit MTX ist zu sagen, daß die teilweise höheren Dosierungen keinen wesentlichen Nutzen gegenüber der empfohlenen Dosis von 15-20mg/Woche [15] erbrachten. Die Dauer bis zum Ansprechen lag zwischen 1-6 Monaten.

Tabelle 23: Dauer bis zum Ansprechen der Therapie (in Monaten). Ein Ansprechen bedeutete den Rückgang der Hautläsionen. LyP n=28 Patienten, c-ALCL n=15 Patienten.

| Diagnose | Dauer bis zum Ansprechen in Monaten | Anzahl der Fälle |
|------------------------|-------------------------------------|------------------|
| Lymphomatoide Papulose | 0 | 1 |
| | 1 | 7 |
| | 2 | 10 |
| | 3 | 1 |
| | 4 | 3 |
| | 5 | 2 |
| | 12 | 1 |
| | 24 | 1 |
| | Kein Ansprechen | 1 |
| | Progression | 1 |
| c-ALCL | 0 | 2 |
| | 0.5 | 2 |
| | 1 | 2 |
| | 1,5 | 1 |
| | 2 | 1 |
| | 3 | 2 |
| | 4 | 1 |
| | 6 | 1 |
| | 25 | 1 |
| | Keine Angaben | 1 |
| | Therapie noch nicht abgeschlossen | 1 |

Dauer der Remission in Monaten

Die Dauer der Remission lag bei den Patienten, die an der LyP erkrankt waren, zwischen 0 und 35 Monaten und bei den Patienten, die am c-ALCL litten, zwischen 0 und 37 Monaten. 8/28 LyP-Patienten befanden sich im Rezidiv und 5/28 in Remission.

Letzteres galt auch für 5/15 der c-ALCL-Patienten. Demnach bestand in der Mehrzahl der Fälle bis zu 3 Jahren Rezidivfreiheit. Bei der LyP waren es in der Mehrzahl zwischen 1-3 Jahren. Bei den c-ALCL-Patienten war die Variabilität der Remissionsdauer etwas größer (Tabelle 24).

Tabelle 24: Dauer der Remission in Monaten. LyP n=28 Patienten, c-ALCL n=15 Patienten.

| Dauer der Remission bei der LyP | Anzahl der Fälle | Dauer der Remission bei dem c-ALCL | Anzahl der Fälle |
|---------------------------------|------------------|------------------------------------|------------------|
| 0 | 1 | 0 | 2 |
| 1 | 2 | 14 | 1 |
| 12 | 3 | 2 | 1 |
| 12 | 1 | 3 | 1 |
| 14 | 1 | 37 | 1 |
| 2 | 1 | 9 | 1 |
| 23 | 1 | Unbekannt | 1 |
| 3 | 3 | Remission anhaltend | 2 |
| 35 | 1 | Es gab keine Rezidive | 5 |
| 5 | 1 | | |
| Remission anhaltend | 5 | | |
| Es gab keine Rezidive | 8 | | |

- Nebenwirkungen

Tabelle 25: Nebenwirkungen unter der jeweiligen Therapie.

| Therapie | LyP | cALCL |
|-------------------------|---|---|
| MTX | 1xAbgeschlagenheit 1xLymphopenie 1xMagenbeschwerden 1xDepression (Suizidgedanken) | 1xKopfschmerzen |
| PUVA | 1xBlasenbildung 1xPneumonie | 1xKnotenbildung 1xRötung und Brennen bei herabgesetzter Erythemschwelle |
| Radiatio | Keine | 1xPustelbildung 1xAbdominelle Beschwerden 1xProgression an gesunden Arealen bei Regression an bestrahlten Bereichen |
| Acitretin (Neotigason®) | Keine | 1xtrockene Lippen und Stomatitis |
| Interferon | Keine | 1xDepression 1xRückenschmerzen |
| Vakzination | Therapie nicht eingesetzt bei der LyP | 1xRötung, Juckreiz und Induration, Nekrose an der Injektionsstelle |
| Imiquimod (Aldara®) | Keine | Therapie nicht bei dem c- ALCL eingesetzt |

3.2.8. Das Überleben

15/28 LyP- Patienten befanden sich zum aktuellsten Zeitpunkt in kompletter Remission.

Fünf Patienten, welche an der LyP erkrankt waren, befanden sich in partieller Remission und vier Patienten im stabilen Krankheitszustand.

Drei LyP-Patienten erlitten ein Rezidiv.

Ein Patient war am Lymphom (systemische Form des ALCL) verstorben (Tabelle 26).

Bei dem c-ALCL fand sich folgendes Bild: Hier sind es 4/15 Patienten welche sich in kompletter Remission befanden. Jeweils drei Patienten lebten zum aktuellsten Zeitpunkt im Rezidiv oder in einem stabilen Krankheitszustand.

Drei Patienten waren an den Folgen des Lymphoms verstorben (Tabelle 26).

Tabelle 26: Überleben der Patienten. LyP n=28 Patienten, c-ALCL n=15 Patienten.

| Überleben | Häufigkeit bei der LyP | Häufigkeit beim c-ALCL |
|---------------------|------------------------|------------------------|
| komplette Remission | 15 | 4 |
| Im Rezidiv "lebend" | 3 | 3 |
| Stabile Erkrankung | 4 | 3 |
| Partielle Remission | 5 | 2 |
| Tod durch Lymphom | 1 | 3 |

Eine Kaplan Meier Kurve konnte aufgrund der geringen Anzahl der Patienten nicht dargestellt werden.

4. Diskussion

4.1. Patientenkollektiv

Von 28 LyP-Patienten waren 20 männlich, von 15 c-ALCL-Patienten waren es 11. Somit überwog das männliche Geschlecht.

Dieses Ergebnis deckt sich auch mit denen vorheriger Studien [5, 7, 17, 18].

Auch der Alter der Patienten war bei beiden kutanen T-Zell-Lymphomen ähnlich und lag bei ca. 50 Jahren (LyP: Median von 48,7 Jahren, c-ALCL: Median von 51,3 Jahren).

Dieses Ergebnis bestätigt ebenfalls die Ergebnisse vorheriger Studien, wobei das Alter bei den LyP-Patienten bei 45 Jahren und beim c-ALCL bei 60 Jahren liegt [5].

4.1.1 Histologie/Immunphänotyp

Bei der Lymphomatoiden Papulose sind 3 histologische Typen bekannt, Typ A, B und C, wobei folgende wichtige Merkmale zu nennen sind: beim Typ A finden sich Reed-Sternberg-ähnliche Zellen wie sie auch beim M. Hodgkin zu finden sind und beim Typ B Zellen, welche bei der Mycosis fungoides beobachtet werden. Der Typ B stellt insgesamt den seltensten histologischen Typ der LyP (10%) dar [4]. In der vorliegenden Analyse zeigte sich allerdings in nur einem Fall der C-TyP, wohingegen der TyP A mit 20 Patienten dominierte, aber der Typ B mit 7 Patienten relativ häufig vertreten war. Außerdem handelte es sich bei den LyP-Patienten, welche ein Zweitlymphom entwickelten, in allen Fällen um den histologischen Typ A. Den Zusammenhang zeigten bereits Chott et al. 1996 insofern, als dass sie einen gemeinsamen T-Zell-Klon in Läsionen von Patienten mit einer MF und einer TyP A LyP detectieren konnten [30].

Der Begriff Cluster of Differentiation („Unterscheidungsgruppen“), abgekürzt CD, bezeichnet Gruppen immunphänotypischer Oberflächenmerkmale von Zellen, die sich nach biochemischen oder funktionellen Kriterien ordnen lassen. Bei den CD-Molekülen handelt es sich meistens um membrangebundene Glykoproteine, die teilweise zellspezifisch exprimiert werden und verschiedenste Funktionen haben können: Einige CDs haben Rezeptor- oder Signalfunktion, während bei anderen enzymatische Aktivität nachgewiesen werden konnte; darüber hinaus wird

einigen Clustermolekülen eine zentrale Rolle bei der interzellulären Kommunikation zugeschrieben.

Da verschiedene CD-Moleküle jeweils spezifisch für eine bestimmte Sorte oder Entwicklungsstufe von Zellen sind, können sie als Marker verwendet werden, die durch monoklonale Antikörper erkannt und auf diese Weise nachgewiesen werden können. Die Analyse des Expressionsmusters von CD-Molekülen (Immunphäotypisierung) auf Leukämiezellen spielt eine Rolle bei der Diagnose und Klassifikation von Leukämien. Entscheidende Bedeutung hat sie insbesondere bei der Klassifikation und Therapieplanung bei der akuten lymphatischen Leukämie [31].

CD30: spielt eine Rolle bei der Apoptose. Positiv ist es beim Hodgkin-Lymphom, den Non-Hodgkin-Lymphomen, einigen malignen Melanomen, in aktivierten Lymphozyten.

CD3: spielt eine Rolle bei der Signaltransduktion des TCR in T-Lymphozyten.

CD8: ist an der Bildung von MHC-I beteiligt und in zytotoxischen T-Zellen vertreten.

CD68: genaue Funktion unbekannt. Nachweisbar in Makrophagen (und Histiocyten).

CD79a: ist ein transmembranes Protein, welches ein Komplex mit dem B-Zell-Rezeptor bildet [32-36].

In der vorliegenden Arbeit waren alle getesteten Patienten CD30 und CD3 positiv. Lediglich bei einem LyP-Patienten erfolgte keine Bestimmung für CD3. Alle getesteten LyP- und c-ALCL-Patienten waren positiv für CD8 (23/23 LyP; 13/13 c-ALCL), CD68 (25/25 LyP; 12/12 c-ALCL) und in der Mehrzahl positiv für CD79a (25/26 LyP; 11/14 c-ALCL).

4.2. Kategorien

4.2.1. Zeitraum zwischen der ersten Hautveränderung und Erstdiagnose

Der Median lag bei der LyP bei 37 Monaten und bei den Patienten, die am primär kutanem ALCL litten, bei sechs Monaten. Demnach ist der Zeitraum von der ersten Hautveränderung bis zur endgültigen Erstdiagnose bei den LyP-Patienten viel länger.

4.2.2. Nebendiagnosen und Auftreten eines Zweitlymphoms

Nebendiagnosen der LyP

Patienten, die an der Lymphomatoiden Papulose erkranken, entwickeln in 10-20 % der Fälle ein Zweitlymphom. Hierbei zeigt sich am häufigsten das Auftreten der Mycosis fungoides, der systemischen Form des ALCL und seltener des Hodgkin Lymphoms. Die LyP wird dabei oftmals als „Vorläufer“ eines malignen Lymphoms diskutiert [5, 21, 30, 37-41].

In der vorliegenden Analyse stellte die häufigste Nebendiagnose der LyP die Mycosis fungoides dar. In fünf von 28 Fällen trat diese Diagnose neben der LyP auf. Das Hodgkin Lymphom allerdings trat bei keinem der Patienten auf. An dem ALCL waren zwei Patienten erkrankt, wobei jeweils ein Patient die primär kutane Form und ein Patient die nodale Form entwickelte. Somit decken sich diese Ergebnisse ebenfalls mit denen von früheren Publikationen. Es erlitten 25% der LyP-Patienten ein Zweitlymphom, insbesondere hier die Mycosis fungoides. Damit liegt die Häufigkeit der Zweitlymphome über der bisher beschriebenen Prozentzahl von 10-20 %.

Nebendiagnosen des primär kutanen ALCL

Bekkenk et al. 2000 konnten zeigen, dass die primär kutane Form des ALCL in 10% in die extrakutane Form übergeht [5]. In 3/15 Fällen ist ein Zweitlymphom in der vorliegenden Arbeit bei den c-ALCL-Patienten gezeigt worden. Zwei, welche in die systemische Form des ALCL übergingen und ein Patient, der die Mycosis fungoides entwickelte. Da das einem prozentualen Anteil von 20% entspricht, liegt der Wert höher als in früheren Arbeiten.

4.2.3. Anzahl der Hautveränderungen bei Erstdiagnose

In der vorliegenden Analyse zeigte sich, dass sich die Anzahl der Hautveränderungen bei beiden primär kutanen T-Zell-Lymphomen bei Erstdiagnose auf wenige Hautläsionen beschränkte. Zehn oder mehr Hautveränderungen stellten bei Erstdiagnose die Seltenheit dar.

In vorangegangenen Analysen konnte bei der LyP die Anzahl der Hautveränderungen zwischen einigen wenigen und mehr als 100 liegen [38]. Beim primär kutanem ALCL treten die Hautveränderungen in der Regel einzeln oder als multiple Knoten oder Tumoren auf [42].

4.2.4. Anzahl der Rezidive

In der vorliegenden Arbeit erlebten die LyP-Patienten bis zu sieben Rezidive. Der Median lag bei 0,5 Rezidiven. Bei den Patienten, die am primär kutanem ALCL erkrankt waren zeigte sich, dass bis zu elf Rezidive auftreten konnten. Der Median hier lag bei zwei Rezidiven.

Die primär kutanen T-Zell-Lymphome LyP und c-ALCL zeichnen sich durch rezidivierende Hautläsionen aus, wobei allerdings kein Bezug auf die genaue Anzahl der Rezidive genommen wird [6].

4.2.5. EBV und Borrelien-Serologie (IgG)

Ca. 96 % der Patienten, welche an der LyP erkrankt waren, wurden EBV-positiv in der Serologie (IgG) getestet. Hingegen waren nur 60 % der c-ALCL-Patienten an dem Virus erkrankt.

Anagnostopoulos et al. 1996 haben zeigen können, dass primär kutane T-Zell-Lymphome unterschiedlich häufig assoziiert sind mit einer latenten EBV-Infektion und dass die pathogenetische Rolle einer Infektion unklar ist, da das Virus nur wenige atypische Zellen befällt [43].

In einer weiteren Arbeit waren nur wenige Fälle der LyP- bzw. c-ALCL-Patienten Epstein-Barr-Virus positiv [44].

Zu einer ähnlichen Erkenntnis kamen auch Kadin et al 1993. Hier konnte gezeigt werden, dass eine EBV-Infektion bei der Lymphomatoiden Papulose keinen ätiologischen Zusammenhang aufweist [45].

Diese Ergebnisse sind nicht kongruent zu denen der vorliegenden Arbeit, da sich hier wie oben erwähnt insbesondere bei den LyP-Patienten eine positive EBV-Serologie dargestellt hatte. Das könnte damit zusammenhängen, dass bei den beschriebenen Studien eine andere Nachweismethode verwendet worden ist. Dabei handelte es sich um eine In situ Hybridisierung von EBV-encoded small RNA im Gegensatz zu der in der vorliegenden Arbeit eingesetzten Immunhistochemie an Gewebeproben. Demnach könnte die Inkongruenz der Ergebnisse an den unterschiedlichen Nachweismethoden liegen.

Zwei Arbeiten konnten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen. Hier konnte ein Zusammenhang zwischen EBV-Infektion und verschiedenen Lymphomen, inklusive der T-Zell-Lymphome gesehen werden [46, 47].

Obwohl eine Assoziation des EBV-Virus mit Lymphomen und Karzinomen, wie das Nasopharynx-Karzinom, das Burkitt-Lymphom und das Hodgkin Lymphom bekannt ist, muss die Durchseuchungsrate des EBV-Virus, welche bei 90-100% in der Weltbevölkerung liegt, berücksichtigt werden [48]. So ist auch in der vorliegenden Arbeit trotz hoher EBV-Positivität im Serum-IgG bei den LyP-Patienten (ca. 96%) die hohe Durchseuchungsrate in der Bevölkerung in der Beurteilung kritisch zu bedenken.

Die Borrelienserologie war bei 29% der LyP-Patienten positiv, bei den vier getesteten c-ALCL-Patienten hingegen fand sich keine einzige positive Borrelienserologie.

Insgesamt spielte auch in einer früheren Analyse eine Borrelieninfektion bei den Kutanen T-Zell-Lymphomen eine signifikante Rolle in der Entwicklung und Prognose [49].

Obwohl Virusinfektionen bekannt sind für eine Hemmung der dauerhaften Immunstimulation, ist diese Erkenntnis allerdings noch in verschiedenen Arbeiten kontrovers [50-53].

Es gibt bereits Berichte von primär kutanen B-Zell-Lymphomen, bei denen eine Antibiotikatherapie zur Behandlung der Borreliose zum Ansprechen bezüglich der Therapie des Lymphoms führte [54], obgleich auch hier die Arbeiten zur Borreliose und B-Zell-Lymphomen gegensätzlich sind. Hier wird die Relevanz einer Borrelieninfektion im Bezug auf die Lymphome ebenfalls noch gegensätzlich diskutiert [55, 56].

Möglicherweise sind diese Ansätze in Zukunft auch für die (kutanen) T-Zell-Lymphome von Bedeutung. Außerdem könnte der Fokus auch darauf gelegt werden, den Vergleich der beiden Entitäten LyP und c-ALCL mit einer EBV- und Borrelien-Infektion darzulegen, da in der vorliegenden Arbeit wie oben erwähnt die Infektionsrate bei der LyP höher war als bei den c-ALCL-Fällen. Die getesteten c-ALCL-Patienten waren bei der Borrelien-Serologie im IgG alle negativ (0/4).

4.2.6. Staging bei Erstdiagnose

Ein extrakutaner Befall besteht bei den Patienten, welche am c-ALCL leiden in ca. 10% der Fälle und betrifft dann zumeist die regionalen Lymphknoten [4]. Hinzuzufügen ist, dass ein Befall der Lymphknoten möglich ist, allerdings keinen Einfluss auf die Prognose des Patienten hat [5].

Bei den LyP-Patienten ist eine extrakutane Beteiligung seltener als bei den c-ALCL-Patienten [19].

Die Prognose der LyP sowie der c-ALCL-Fälle ist exzellent [2, 7, 9]. Dennoch kommt es in wenigen Fällen (10-20%) zum Auftreten von Zweitlymphomen bei den Patienten [13].

Regelmäßige Staginguntersuchungen werden durchgeführt, um einen extrakutanen Befall rechtzeitig erkennen zu können.

In der vorliegenden Arbeit war ein extrakutaner Befall bzw. ein pathologischer Befund in wenigen Fällen zu verzeichnen. Allerdings stellt das c-ALCL das „böartigere“ der beiden kutanen T-Zell-Lymphome dar, da hier öfter ein pathologischer Befund verzeichnet wurde. Außerdem konnte durch die Lymphknotensonografie und die Knochenmarksuntersuchung eine bestehende Metastasierung bei c-ALCL-Patienten erkannt werden.

Ultraschall-Abdomen

9/26 LyP-Patienten wiesen einen pathologischen Befund im Sonogramm des Abdomens auf (ca. 35%), wobei bis auf die Lymphadenopathie von zwei Patienten kein Zusammenhang mit der LyP oder dem c-ALCL hergestellt werden konnte.

Die Patienten, die am c-ALCL litten, wiesen ebenfalls nur in 4/10 Fällen ein pathologisches Abdomen-Sonogramm auf (40%).

Dabei handelte es sich im Wesentlichen um für die primär kutanen Lymphome irrelevanten Zufallsbefunde. Die Lymphadenopathien waren in den meisten Fällen bereits in der Lymphknotenultraschalluntersuchung befundet worden. Eine Metastase konnte anhand des Abdomen-Ultraschalls bei Erstdiagnose nicht gezeigt werden.

- Ultraschall der cervikalen, axillären und inguinalen Lymphknoten

Insgesamt überwogen deutlich die nicht pathologischen Befunde, darunter kein Befund oder reaktiv befindliche Lymphknoten. Nur in einem c-ALCL-Fall zeigte sich eine Metastase. In diesem Fall ergab die Histologie im Sinus des Lymphknotens Infiltrationen von Tumorzellen. Demnach spielte die Lymphknotenultraschalluntersuchung hier zur Detektion von Metastasen eine Rolle.

- Röntgen-Thorax

Im Röntgen-Thorax hatten die LyP-Patienten in ca. 92% und die c-ALCL-Patienten in 90% ein nicht pathologisches Bild. Bei einem LyP-Patienten zeigten sich postentzündliche Veränderungen, bei einem anderen eine gutartige Raumforderung. In einem c-ALCL-Fall allerdings konnte ein Tumorknoten im Röntgen-Thorax befundet werden. Die übrigen Staging-Untersuchungen waren bei diesem Patienten aber ohne Auffälligkeiten.

- Computertomografie

Je nach Fragestellung wurde eine CT-Untersuchung des Thorax, des Abdomens oder eine CT vom Kopf/Hals veranlasst. Ca. 44% der LyP-Patienten und 60% der c-ALCL-Patienten wiesen einen pathologischen Befund in der CT auf. Zu den pathologischen und nicht pathologischen Befunden gehörten unter anderem die Lymphadenopathie, Arteriosklerose, Hämangiome,

Gefäßektasien, Nierenzysten und Aneurysmata. Daher bis auf die Lymphadenopathie Befunde, welche nicht auf das Lymphom zurückführbar wären. Auch hier wurde die Lymphadenopathie bereits durch die Lymphknotenultraschalluntersuchung größtenteils schon gezeigt. Allerdings konnte jeweils in einem Fall der Verdacht auf eine Metastase im Ultraschall der LK anhand der CT schließlich ausgeschlossen bzw. bestätigt werden.

Fazit zu den bildgebenden Verfahren:

Die Sonografie der Lymphknoten ist ein Verfahren ohne Strahlungsbelastung und in den meisten Fällen wurde die Lymphadenopathie und insbesondere die Metastase in einem Fall richtig „vordiagnostiziert“. Deshalb stellte die Sonografie der Lymphknoten die erste Wahl unter den Staging-Untersuchungen dar; zumal eine Metastasierung bei den primär kutanen T-Zell Lymphomen LyP und c-ALCL zumeist die regionalen Lymphknoten befällt [4]. Zum Staging gehörten des Weiteren ein Röntgen-Thorax und die Abdomen-Sonografie, um Metastasen frühzeitig erkennen zu können. In der vorliegenden Arbeit konnte ein Tumorknoten im Röntgen-Thorax gezeigt werden. Dieser c-ALCL-Patient erhielt im Verlauf dann auch eine Polychemotherapie. Er verstarb am Lymphom.

Zum Standardstaging, bezüglich der bildgebenden Verfahren gehörten die Lymphknotenultraschalluntersuchung, ein Röntgen-Thorax und das Abdomen-Sonogramm. Die CT-Untersuchung wurde zur Diagnosesicherung bei speziellem Verdacht eingesetzt.

- Knochenmarkspunktion

Die Knochenmarkspunktion ergab bei einem c-ALCL-Fall (bei vier Patienten erfolgte die Untersuchung überhaupt) eine Infiltration. Bei diesem Patienten zeigte sich eine therapierefraktäre Lage. Er erhielt im Verlauf die Exzision der Hautveränderungen, Radiatio (Röntgenweichstrahltherapie), MTX, Acitretin (Neotigason®), INF und auch die Vakzination. Er entwickelte folgende Nebenwirkungen: Unter Radiatio Pusteln, unter der Vakzinierung Rötung, Juckreiz, Induration an der Injektionsstelle, Nekrosen (deshalb Abbruch), unter Acitretin (Neotigason®) trockene Lippen, Stomatitis. Schließlich verstarb der Patient an dem Lymphom. Hinzuweisen ist weiterhin auf die Tatsache, dass bei diesem Patienten im übrigen Staging bei Erstdiagnose keine Auffälligkeiten gezeigt werden konnten.

Eine Knochenmarkspunktion konnte hier eine Infiltration nachweisen und beeinflusste dadurch das weitere therapeutische Vorgehen. Die Knochenmarkspunktion stellt laut AWMF-Leitlinien (Stand 2009) ein wichtiges Untersuchungsverfahren zur Diagnostik bei Non-Hodgkin-Lymphomen dar [57]. Dennoch wurde die Knochenmarkspunktion aufgrund des technischen Aufwands und für den Patienten schmerzhaftem Untersuchungsverfahren nicht zur Standarddiagnostik gezählt, sondern nur nach strenger Indikation durchgeführt.

- Blutbild

Fast 90% der LyP-Patienten und ca. 67% der c-ALCL-Patienten zeigten einen pathologischen Befund im Blutbild. Dabei war eine Hypereosinophilie bei den LyP-Patienten aufgefallen (7/28 Patienten). Außerdem eine Monozytose (9/28 Fällen). In früheren Publikationen konnten das Hypereosinophiliesyndrom und die Lymphomatoide Papulose bereits in einen Zusammenhang gestellt werden [58].

Bei dem c-ALCL waren weniger häufig Blutbildveränderungen gezeigt worden und dann handelte es sich auch nicht um eine Hypereosinophilie oder Monozytose. In diesem Punkt schienen sich die beiden Entitäten voneinander zu unterscheiden.

- LDH (Laktatdehydrogenase)

Ein pathologischer LDH-Wert wurde in der Mehrheit der Fälle (über 50%) bei den Patienten, welche an der LyP erkrankt waren, festgestellt und bei ca. 18% der c-ALCL-Fälle.

Die Laktatdehydrogenase ist ein Enzym (Biokatalysator), das in allen Zellen des Körpers vorkommt, besonders hohe Konzentrationen finden sich in der Leber, dem Herzen, dem (Skelett)muskel, der Niere und den roten Blutkörperchen. Die Bestimmung des LDH-Wertes im Blut diene bezüglich der hier erläuterten primär kutanen Lymphome in erster Linie der Verlaufsbeurteilung. In der vorliegenden Analyse zeigte sich vor allem bei den LyP-Patienten ein erhöhter LDH-Wert, wohingegen die Patienten mit dem c-ALCL in der Mehrzahl der Fälle keinen erhöhten LDH-Wert aufwiesen.

- PCR (Polymerasekettenreaktion) des TCR-Gamma

In der vorliegenden Analyse zeigten sich die PCR-Untersuchungen des T-Zell-Rezeptor-Gamma in den Hautproben überwiegend mit monoklonalen Bild sowohl bei der LyP als auch bei dem c-ALCL. Bei den Blutproben allerdings konnte dieser Befund nicht bestätigt werden. Hier waren für die LyP polyklonale Befunde häufiger zu sehen als monoklonale und bei dem c-ALCL bei gleich vielen Patienten ein mono- wie polyklonaler Befund. Die Anzahl der untersuchten Proben waren aber bei den Blutproben höher.

Bei der Lymphomatoiden Papulose konnten in früheren Arbeiten klonale Rearrangements der T-Zell-Rezeptor-Gene in 60-70% der Fälle nachgewiesen werden. Identische Rearrangements konnten auch bei den LyP-assoziierten Lymphomen gezeigt werden [20].

Andere Arbeiten zeigen Hinweise auf einen klonalen Ursprung der LyP erbrachten PCR-Untersuchungen des TCR und assoziierter maligner Lymphome, die das Vorkommen eines identischen T-Zell-Klons bei der LyP als auch beim assoziierten Lymphom zeigen konnten. Dabei soll es sich bei der LyP um eine per se monoklonale Erkrankung handeln. Es konnte gezeigt werden, dass sich der chronische Verlauf der LyP mit dem für diese Erkrankung charakteristischen rezidivierenden, spontan abheilenden Hautläsionen auf die Expansion und Regression eines identischen T-Zell-Klons zurückführen lässt [21, 30 ,40, 41]. Außerdem zeigen sich die klonalen T-Zell-Populationen bei der LyP in anatomisch unterschiedlichen Läsionen nicht immer identisch [20, 27]. Demnach erfüllt die LyP trotz ihres benignen Verlaufs neben dem malignen histologischen Zellbild hier ein weiteres Malignitätskriterium, nämlich das der Monoklonalität. Dadurch wird es als Niedrig-malignes T-Zell-Lymphom klassifiziert und nimmt eine Sonderstellung in der Tumorbologie ein [2, 3].

Auch bei der primär kutanen Form des ALCL zeigte sich in den meisten Fällen in vorherigen Arbeiten ein klonales Rearrangement von T-Zell-Rezeptor-Genen [13].

Andererseits konnten Delfau-Larue et al. 2000 im peripheren Blut von Patienten mit CTCL zwar in 30% T-Zell-Klone nachweisen, allerdings auch in 41% der Patienten ohne CTCL und in 34% von anderen gutartigen Infiltraten. Daher erfolgte die Schlussfolgerung, dass die TCR-Klonalität im peripheren Blut nicht von eindeutiger Signifikanz ist, aber auch nicht ganz ohne Signifikanz [59].

Eine andere Publikation ergab, dass ein monoklonaler TCR-Gamma Befund bei CTCL im Stadium IV weitaus häufiger vorkam als im Stadium I. Demnach könnte hier die PCR Untersuchung von diagnostischem und prognostischem Wert beschrieben werden für die primär kutanen T-Zell-Lymphome, insbesondere in fortgeschrittenen Verläufen [60].

Insgesamt scheint die Klonalität des TCR eine wichtige Rolle für den Verlauf und die Prognose der primär kutanen CD30 positiven Lymphome LyP und c-ALCL zu spielen. Ein monoklonaler Befund spiegelt die Malignität des Lymphoms wider, auch wenn die Datenlage wie oben beschrieben hierzu noch kontrovers ist.

In der vorliegenden Arbeit konnte die Monoklonalität des TCR-Gamma in den befallenen Hautbiopsien nachgewiesen werden. Bei dem c-ALCL auch im peripheren Blut bei gleich vielen Patienten wie die polyklonalen TCR-Klone, was auch hier wieder die „malignere“ Krankheit unter den beiden CD30 positiven Lymphomen charakterisiert. Allerdings ist die Monoklonalität in den Hautproben deutlicher zu erkennen gewesen wie in den Blutproben sowohl bei der LyP als auch beim c-ALCL. Zu dieser Erkenntnis sind auch Humme et al. 2009 bei der Untersuchung der Klonalität bei den primär kutanen CD30 positiven lymphoproliferativen Erkrankungen LyP und c-ALCL gekommen. Hier konnte bei den untersuchten Hautbiopsaten in 84% eine Monoklonalität des TCR-Gamma gezeigt werden, wohingegen in den Blutproben eine Monoklonalität nur in 42% nachweisbar war [61].

4.2.7. Therapie nach Erstdiagnose

- Therapie nach Erstdiagnose

Lymphomatoide Papulose

Niedrig dosiertes MTX (5-20mg) ist die Therapie mit der höchsten Effektivität bei der Lymphomatoiden Papulose im Bezug auf die Hemmung der Entwicklung von neuen Hautläsionen [15]. In der vorliegenden Arbeit wurde bei den Patienten, die an der Lymphomatoiden Papulose erkrankt waren, in der Mehrheit der Fälle MTX (10/28) verwendet. Die Dosis lag dabei zwischen 10 und 50 mg/Woche und damit über der empfohlenen Dosis von 5-20mg [15].

Positive Effekte konnten anhand früherer Arbeiten ebenso bei der Verwendung von PUVA und topischer Chemotherapie gezeigt werden, allerdings traten häufig Rezidive bei diskontinuierlicher Behandlung auf [4]. Am zweithäufigsten verwendete Therapie bei den Patienten der vorliegenden Arbeit, die an der LyP erkrankt waren, stellten zu gleichen Anteilen die PUVA, Radiatio (Röntgenweichstrahlung), die Exzision sowie lokale oder systemische Steroide dar.

Weiterhin gehören zu den Therapiealternativen bei der LyP Retinoide und Imiquimod (Aldara®) [5].

In einem Fall wurde nach Erstdiagnose Imiquimod (Aldara®) angewendet gemeinsam mit der Exzision. Diese Patientin befand sich anschließend in kompletter Remission und blieb rezidivfrei.

Als Retinoid wurde in der vorliegenden Arbeit Acitretin (Neotigason®) verwendet. Bei einem LyP-Patienten führte der Einsatz von UVB und Acitretin (Neotigason®) nach Erstdiagnose zu einem kompletten Rückgang der Hautveränderungen. Er erlitt dann erstmals wieder ein Rezidiv nach 3 Jahren. Zu der Datenlage bei Retinoiden und im Speziellen Acitretin (Neotigason®) siehe unten.

Es existiert keine kurative Therapie für die Lymphomatoide Papulose. Aus diesem Grund sollten die Nebenwirkungen einer therapeutischen Intervention stets gegenüber einem Nutzen abgewogen werden [5].

Da zudem beschrieben worden ist, dass eine diskontinuierliche Therapie in der Regel zu einem Wiederauftreten der Hautläsionen innerhalb von Wochen oder Monaten führt, sollte es in Erwägung gezogen werden, bei Patienten mit relativ wenigen Hauterscheinungen über einen längeren Zeitraum abzuwarten und nicht aktiv therapeutisch vorzugehen [4]. Für diese Vorgehensweise hat man sich in der vorliegenden Analyse bei 6 von 28 der LyP-Patienten entschieden.

c-ALCL

Therapieoptionen der ersten Wahl bei Patienten mit solitär auftretenden Hautveränderungen oder einigen lokalisierten Hautläsionen, Knoten oder Tumoren stellt die chirurgische Exzision dar [5, 15].

Patienten mit multifokal auftretenden Hautveränderungen werden idealerweise mittels Radiotherapie behandelt [5, 15].

In Fällen, bei denen lediglich einige, wenige Hautläsionen auftreten, kann MTX zur Anwendung kommen [5, 15].

Patienten mit extrakutanem Befall oder Patienten mit rasch progredientem Hautbefall sollten mit einer auf Doxorubicin basierender Chemotherapie behandelt werden [4].

Außerdem wurde eine erfolgreiche Anwendung von Retinoiden in Kombination mit INF beschrieben [62].

Bei den c-ALCL-Patienten aus der vorliegenden Arbeit stand die Exzision unter den therapeutischen Optionen an erster Stelle, so wie es auch empfohlen wird [4, 5, 15].

In nur einem c-ALCL-Fall wurde die Vakzination mit Mimotopen bei Therapierefrakterität im Verlauf eingesetzt. Die Immuntherapie von Tumoren umfasst verschiedene Therapiestrategien und ist bereits fester Bestandteil der aktuellen onkologischen Therapie. Die Applikation von Antikörpern ist ein bereits im klinischen Alltag etabliertes Verfahren. Identifizierung neuer Zielantigene und Erkenntnisse über immunregulatorische Mechanismen führten zu neuen Entwicklungen auf dem Gebiet der Antikörpertherapie. Ein weiteres Verfahren ist die Vakzinierung von Patienten, bei der das Immunsystem des Patienten gegen spezifische Tumorantigene aktiviert werden soll. Dabei werden derzeit Vakzinierungskonzepte in der adjuvanten Therapiesituation und in Kombination mit anderen Therapiemodalitäten untersucht. Bei T-Zell basierten Ansätzen handelt es sich um Strategien, die darauf abzielen, Tumorreaktive T-Zellen zu generieren und zu aktivieren, um schließlich eine Tumorregression zu

erreichen. Dazu gehören sowohl der klinisch erfolgreiche adaptive T-Zell-Transfer als auch der T-Zell-Rezeptor-Transfer [63].

In einer Übersichtsarbeit von Sterry et al. 2008 konnte gezeigt werden, dass erste klinische Daten die prinzipielle Wirksamkeit einer Vakzinationstherapie bei CTCL bestätigen [64].

Die Vakzination bei dem Patienten dieser Arbeit hat zu keinem Ansprechen geführt. Hier konnte Interferon und anschließend Acitretin (Neotigason®) zu einem Ansprechen führen. Ein Nutzen von Interferon bei primär kutanen T-Zell-Lymphomen konnte bei einer Vergleichsstudie ebenfalls gezeigt werden. Allerdings war bei kurzfristiger Therapie keine anhaltende Remission zu erreichen [65]. Bei einem Patienten in der vorliegenden Arbeit verhielt sich der Verlauf ebenfalls progredient und führte schließlich zum Tode des Patienten. Dieser Patient erhielt im Verlauf aufgrund der Progredienz und Metastasen als Ausnahmefall 100mg/Woche MTX und damit mehr als empfohlen 5-20mg/Woche bei dem c-ALCL [5, 15].

Das c-ALCL, welches in der vorliegenden Analyse in drei Fällen zu einem tödlichen Verlauf führte und sich Metastasen in zwei Fällen im Staging (Lymphknoten, Knochenmarkspunktion) zeigte, stellt die „aggressivere“ der beiden hier untersuchten Entitäten dar. Bei der LyP verstarb nur ein Patient an der systemischen Form des ALCL. Das erklärt auch das „aggressivere“ therapeutische Vorgehen mittels beispielsweise der Polychemotherapie.

Stammzelltransplantation (SZT), PDT und Acitretin (Neotigason®):

Die Stammzelltransplantation und die PDT stellten nach der Erstdiagnose im vorliegenden Patientenkollektiv keine Option dar.

Ein kuratives Potential konnte für die Stammzelltransplantation bei Non-Hodgkin-Lymphomen nachgewiesen werden, allerdings sind hier die Erfahrungen für die CTCL begrenzt [66]. Insbesondere bei fortgeschrittenen und therapierefraktären Verläufen von CTCL stellt die Stammzelltransplantation eine Alternative dar [67]. Derzeit stellen die Lymphome auch die häufigste Indikation für eine SZT in Europa dar [68, 69]. Ein Ansprechen der Therapie kann in fortgeschrittenen Fällen in Kombination mit einer hochdosierten Chemotherapie zu einer kompletten Remission führen. Allerdings ist ein Ansprechen in der Regel nicht von langer Dauer und geht dann auch nicht über in ein progressionsfreies Überleben der Patienten [Whittaker et al. [70], Pichardo et al. [71], Trautinger et al. [72] und Whittaker und Foss [73]].

Die Anwendung von Acitretin (Neotigason®) kann insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien von kutanen T-Zell-Lymphomen besonders in Kombination mit anderen Therapeutika wie INF und der Phototherapie (PUVA, UVB) zu einem Ansprechen führen [74]. Duvic et al. 2001 konnten zeigen, dass bei systemischer Gabe von Retinoiden in frühen Stadien eine Ansprechrate von ca. 20-60% mit einer Dauer bis zum Ansprechen von ca. 8 Wochen vorlag. In fortgeschrittenen Stadien kam es bei ca. 50% zu einem Ansprechen. Nur 6% der Patienten allerdings konnten damit eine komplette Remission erreichen und die Dauer der Remission betrug ca. 10 Monate [75, 76].

In der vorliegenden Analyse wurde Acitretin (Neotigason®) bei der Erstdiagnose in jeweils einem Fall bei der Lymphomatoiden Papulose und beim c-ALCL eingesetzt. Der Patient mit dem c-ALCL befand sich zu dem Zeitpunkt in einem fortgeschrittenen Stadium, Acitretin (Neotigason®) in Kombination mit INF konnten zu einem Ansprechen führen. Auch der LyP-Patient erreichte mit Acitretin (Neotigason®) in Kombination mit UVB eine komplette Remission.

Der Einsatz von Acitretin (Neotigason®), insbesondere in Kombination mit INF oder der Lichttherapie konnte sowohl in vorangegangenen Arbeiten [74, 75, 76] als auch in den vorliegenden Fällen zu einem Ansprechen bis hin zu einer kompletten Remission führen und könnte einen alternativen Behandlungsweg darstellen.

Die PDT ist in der palliativen Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome insbesondere bei Problemlokalisationen ein Verfahren, das gewebsschonend und nebenwirkungsarm ist, beliebig oft wiederholt werden kann sowie zu einem guten kosmetischen Ergebnis führt [77].

In einer weiteren kürzlich stattgefundenen Untersuchung konnte unter der PDT bei CTCL, hier die MF und das Sézary Syndrom, eine Apoptose im Bereich der malignen T-Zellen gezeigt werden [78].

In der vorliegenden Arbeit wurde die PDT nach Erstdiagnose nicht verwendet, wäre aber unter bestimmten Voraussetzung als alternatives Verfahren möglich, wenn beispielsweise eine Therapierefrakterität besteht oder es sich um Problemlokalisationen der Hautläsionen handelt [77, 78].

Zusammenfassung der Therapiewahl und Unterschiede des therapeutischen Vorgehens bei LyP und c-ALCL- Patienten:

Im vorliegenden Patientenkollektiv stellte die am häufigsten verwendete Therapie die Exzision dar (19/43), gefolgt von Steroiden, MTX, PUVA und Radiatio.

Sieht man sich die beiden Erkrankungen separat voneinander an, so lässt sich erkennen, dass MTX, PUVA, Steroide und die Radiatio häufiger bei der LyP als bei dem c-ALCL angewendet wurden.

Die Polychemotherapie nach dem CHOP-Schema ist bei den Patienten mit einem primär kutanem ALCL häufiger verwendet worden als bei denen, die an der LyP erkrankt waren.

Andererseits ist eine abwartende Haltung ohne therapeutische Intervention bei den Patienten, welche an der Lymphomatoiden Papulose erkrankt waren, öfter eingenommen worden als bei denen, die an einem c-ALCL litten.

Seltene Therapien waren die Anwendung von Acitretin (Neotigason®), Imiquimod (Aldara®) und Interferon.

Die Vakzination stellte einen Versuch bei einem sehr aggressiv verlaufendem c-ALCL-Fall dar. Die Stammzelltransplantation und die Photodynamische Therapie sind nach der Erstdiagnose nicht zum Einsatz gekommen und bleiben progredienten, rezidivierenden Fällen vorbehalten. Dort können diese Therapieoptionen zeitweise zum Erfolg führen [66-78].

Insgesamt ist das therapeutische Vorgehen bei der LyP zurückhaltender im Vergleich zum c-ALCL gewesen, was auch erklärbar ist, da das c-ALCL die aggressivere Erkrankung darstellte.

Dosis der jeweiligen Therapie:

Lymphomatoide Papulose und c-ALCL

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten, welche mit MTX behandelt worden sind, mit einer Dosis therapiert, welche zwischen 10 und 50 mg/Woche lag, in einem progredientem metastasiertem c-ALCL-Fall sogar mit 100mg/Woche und somit über der empfohlenen Dosis von 5-20mg/Woche [5, 15].

Die Dosis der lokalen Radiatio (Röntgenweichstrahltherapie) lag bei ca. 30-60 Gy Gesamtdosis. Die empfohlene Dosis liegt bei ca. 40 Gy Gesamtdosis [79]. Damit lag die Dosis der Radiatio bei den Patienten der vorliegenden Arbeit im Rahmen der empfohlenen Gy Gesamtdosis.

- Dauer bis zum Ansprechen der Therapie in Monaten

Bei der LyP konnte ein Ansprechen der Therapie in der Regel nach ein bis zwei Monaten verzeichnet werden. Auch bei dem c-ALCL betrug die Dauer bis zum Ansprechen in den meisten Fällen wenige Monate.

Dabei war die Dosis von MTX, welche teilweise höher war als empfohlen, kein wesentliches Benefit. Auch in diesen Fällen schwankte die Dauer bis zum Ansprechen zwischen 1-6 Monaten. Ein zügiges Ansprechen unter MTX ist bekannt [5,15].

- Dauer der Remission in Monaten

Im vorliegenden Kollektiv betrug die Dauer der Remission zwischen 0-35 Monaten bei der LyP und 0-37 Monaten beim c-ALCL. Insgesamt wird hiermit dargestellt, dass eine Remission in der Regel nur bis zu 37 Monaten bei dem c-ALCL und bis zu 35 Monaten bei der LyP zu verzeichnen war. Also hielt die Remission nicht länger als ca. 3 Jahre an. Der chronisch rezidivierende Charakter dieser Erkrankungen stellt sich auch anhand dieser Ergebnisse dar [4, 16].

- Nebenwirkungen

MTX: Von den Patienten des vorliegenden Kollektivs waren unter MTX-Gabe Nebenwirkungen beschrieben worden wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Magenbeschwerden und Suizidgedanken. Eine Lymphopenie fand sich im Blutbild eines Patienten.

Bekannte Nebenwirkungen von MTX sind das Auftreten eines Exanthems, Urtikaria, Haarausfall, Magen-Darm-Ulzera, Übelkeit, Erbrechen, Störung der Hämatopoese, Hepatotoxizität, Lungenfibrose sowie Allgemeinsymptome wie Fieber, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit und Schwindel [15, 79]. Demnach entsprachen die von den Patienten aufgeführten Nebenwirkungen den unter MTX bekannten unerwünschten Wirkungen.

PUVA: Bei den Patienten dieser Analyse zeigten sich unter der PUVA-Therapie Erytheme und Brennen, Blasenbildung, Knotenbildung und eine Pneumonie. Bekannte Nebenwirkungen sind (kumulativ dosisabhängig): Gastrointestinale Beschwerden vor allem Übelkeit, phototoxische Reaktionen, Lichtalterung (Elastose, Pigmentstörungen, Lentigines, Faltenbildung), Aktinische Keratosen, erhöhte Inzidenz von Malignomen und Melanomen [80]. Die Pneumonie fällt nicht unter die bekannten Nebenwirkungen.

Radiatio (Röntgenweichstrahltherapie): In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei den Patienten, die eine Radiatio erhielten, an Nebenwirkungen Pustelbildung, abdominelle Schmerzen sowie in einem Fall eine Progression an gesunden Arealen bei Regression an kranken Läsionen.

Zu den bekannten Nebenwirkungen unter der Radiotherapie gehören: Verschiedene Stadien der Radiodermatitis (Erythem, Blasen, Nekrose) und das sogenannte Radioderm (Nebeneinander von deutlicher Atrophie, Teleangiektasien, Sklerose, Hypo- und Hyperpigmentierung sowie Hyperkeratosen) bei Langzeitbehandlung. Zudem können auf dem Boden einer chronischen Radiodermatitis gehäuft Basaliome und Spinaliome auftreten [81].

Acitretin (Neotigason®): Unter Acitretin kam es zu den bekannten Nebenwirkungen wie trockenen Lippen und nachfolgender Stomatitis in einem Fall [82].

Interferon: Unerwünschte Wirkungen unter der Therapie mit Interferon wie depressive Verstimmung und Schlafstörungen wurden von den Patienten in der vorliegenden Studie angegeben. Interferon gehört zu den immunmodulierenden Therapieoptionen. Es ist bekannt, dass es unter anderem zu depressiver Verstimmung bis hin zur Suizidalität führen kann [83]. Weiterhin bekannte Nebenwirkungen wie grippeähnliche Symptome mit Fieber und

Schüttelfrost, Gelenk- und Muskelschmerzen, Knochenmarkssuppression mit Leukopenie und Thrombopenie, Thyreoiditis sowie Verschlechterung der Leberfunktionen [84] sind bei den Patienten dieser Studie nicht aufgetreten.

Vakzination: Ein c-ALCL-Patient erhielt wegen des progredienten Verlaufs die Vakzination und zeigte eine Rötung, Juckreiz, Induration und Nekrosen (deshalb Abbruch) an den Injektionsstellen. Unter den bekannten Nebenwirkungen zählen neben den hier von dem Patienten schon dargelegten Lokalreaktionen wie Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle auch Allgemeinreaktionen wie Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen [85].

4.2.8. Das Überleben

Bei den Patienten, die an der Lymphomatoiden Papulose erkrankt waren, befanden sich 15 von 28 Patienten zu dem aktuellsten Zeitpunkt in kompletter Remission. Fünf Patienten befanden sich in partieller Remission, vier in einem stabilen Krankheitszustand und drei in einem Rezidiv. Ein LyP-Patient war an den Folgen des assoziierten systemischen ALCL (Zweitlymphom) und einer Sepsis verstorben. Demnach befanden sich die Mehrzahl der LyP- Patienten in kompletter Remission.

Diese Daten stützen die Erkenntnis, dass es sich bei der Lymphomatoiden Papulose um eine chronisch-rezidivierende Erkrankung mit einer exzellenten Prognose und einer 5-Jahres-Überlebensrate von nahezu 100% handelt [4, 16].

Ebenso das Ergebnis bei den Fällen des c-ALCL. Hier befand sich die Mehrheit der Patienten (4/15 Fällen) in einer kompletten Remission. Jeweils drei Patienten lebten im Rezidiv bzw. einem stabilen Krankheitszustand. Drei Patienten waren am Lymphom verstorben.

Das c-ALCL stellt eine Erkrankung dar, welche ähnlich der LyP für gewöhnlich eine 10-Jahres- Überlebensrate von über 90% und damit eine exzellente Prognose aufweist [5, 7].

Diese Erkenntnis deckt sich auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

Allerdings fällt auf, daß drei Patienten mit einem c-ALCL am Lymphom schließlich verstorben waren. Betrachtet man das oben aufgeführte Auftreten von Metastasen, welches ebenfalls häufiger bei den c-ALCL-Patienten zu verzeichnen war und daraus resultierend auch das

aggressivere therapeutische Vorgehen im Vergleich zur LyP, zeigt dies, daß es sich bei dem c-ALCL um die „bösartigere“ der beiden Entitäten handelt.

4.2.9. Ausblick

Es galt in der vorliegenden Analyse einen Gesamtüberblick über Diagnostik, Therapie und Verlauf einer Patientenpopulation zu erhalten, welche im Zeitraum von Juli 1988 bis September 2006 in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité Universitätsmedizin Berlin mit den Diagnosen LyP und c-ALCL in Behandlung war.

Viele der gezeigten Ergebnisse decken sich mit den Erkenntnissen aus vergangenen Studien.

Ein Ansatzpunkt könnte die Rolle der EBV-Serologie darstellen, welche in fast 96% bei den LyP-Patienten positiv getestet worden war. Auch wenn das Auftreten des EBV bei anderen Lymphomen wie das Burkitt-Lymphom, das Hodgkin-Lymphom sowie das Nasopharynxkarzinom beobachtet wird, ist dennoch kritisch zu bewerten, ob ein Zusammenhang mit den primär kutanen CD30 positiven Lymphomen herstellbar ist, da die Durchseuchungsrate weltweit bei 90-100% liegt [48].

Weiterhin gibt es wenige Daten aus vorangegangenen Arbeiten zu Blutuntersuchungen, insbesondere im Hinblick auf die Eosinophilie oder Monozytose bei primär kutanen T-Zell-Lymphomen, wie sie in der vorliegenden Arbeit bei der LyP festgestellt werden konnten.

Zum Staging bei Erstdiagnose sollten die Lymphknotenultraschalluntersuchung, das Röntgen-Thorax und die Abdomensonografie zählen. Die Untersuchung des Knochenmarks sowie eine CT bedürfen einer strengen Indikationsstellung.

Die PCR des T-Zell-Rezeptor-Gamma aus den Hautproben ergab weitestgehend monoklonale Befunde. Allerdings wurden nur wenige Patienten untersucht. Bei den Blutproben, bei denen die Anzahl der Proben größer war konnten weniger monoklonale Befunde des T-Zell-Rezeptor-Gamma gezeigt werden. Eine größere Patientenpopulation bzw. größere Anzahl an Proben könnte die These der Klonalität weiter erörtern und auch die Rolle der Probenauswahl beleuchten.

Die Auswertung der Therapiekriterien erwies sich problematisch, da teilweise bei Erstdiagnose verschiedene Therapien kombiniert worden sind und für die Auswertung des Ansprechens hier keine genaue Aussage getroffen werden konnte. Abgesehen davon war ein relativ zügiges

Ansprechen innerhalb weniger Monate unabhängig von der Therapie zu verzeichnen, was es noch schwieriger machte die Erfolgsaussichten einer bestimmten Therapie einzeln zu bewerten. Die selten oder in dieser Arbeit gar nicht zum Einsatz gekommenen Therapieoptionen wie die Stammzelltransplantation, Vakzination, die Photodynamische Therapie, Imiquimod sowie Acitretin bedürften für eine bessere Aussagekraft weiterer Untersuchungen in beispielsweise fortgeschrittenen Krankheitsstadien, da eine kurative Therapie für die beiden hier vorgestellten Entitäten LyP und c-ALCL nicht besteht und die bisher etablierten Therapieansätze oftmals Rezidive nach sich ziehen.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Innerhalb der CTCL bilden die primär kutanen CD30 positiven lymphoproliferativen Erkrankungen mit ca. 30 % die zweithäufigste Gruppe. Zu dieser Gruppe gehören die Lymphomatoide Papulose und das primär kutane anaplastisch-großzellige Lymphom sowie die sogenannten Borderline Fälle. Das c-ALCL und die LyP entsprechen einem Krankheitsspektrum, wobei das klinische Erscheinungsbild sowie der klinische Verlauf ausschlaggebende Kriterien für eine definitive Diagnose und die folgende Therapiewahl sind. Es handelt sich hierbei um Erkrankungen mit einer exzellenten Prognose mit einer 90-100%igen 5-Jahresüberlebensrate. Therapeutisch stehen verschiedene Ansätze zur Auswahl von MTX über Exzision, Radiatio, PUVA und Chemotherapie aber auch abwartende, nicht interventionelle Therapie. Allerdings verlaufen beide Erkrankungen häufig chronisch-rezidivierend.

Es galt in der vorliegenden retrospektiven Analyse anhand von 43 Patienten (28 LyP und 15 c-ALCL) innerhalb eines Zeitraums von 1988-2006 die benannten Krankheitsbilder nach festgelegten Gesichtspunkten zu untersuchen. Zu diesen Gesichtspunkten gehörten die Diagnostik, die Therapie und der Verlauf insgesamt.

Methodik: Es handelt sich um eine retrospektive epidemiologische Analyse, die 43 Patienten, Männer und Frauen zwischen 12 und 79 Jahren mit den Diagnosen LyP oder dem c-ALCL, untersuchte. Der Zeitraum erstreckte sich von Juli 1988 bis September 2006. Die Patienten waren in dieser Zeit in Behandlung in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Die Daten dieser Patienten wurden mittels genau festgelegter Kriterien untersucht. Zu den Kriterien gehörten die Diagnosen mit Histologien und Immunphänotyp, den Nebendiagnosen, das Alter, das Geschlecht, die Anzahl der Hautveränderungen, die Diagnostik einschließlich Staginguntersuchungen (Blutbild, EBV- und Borrelien-Serologie, alle bildgebenden Verfahren, ggf. Knochenmarksbiopsien, PCR-TCR-Gamma-Untersuchungen von Haut- und Blutproben), die Therapiewahl, das Ansprechen der Therapie, Nebenwirkungen der jeweiligen Therapie und das Rezidivverhalten sowie das Überleben der Patienten.

Ergebnisse: Die Patienten waren ca. 50 Jahre alt und überwiegend männlichen Geschlechts mit in der Regel wenigen Hautveränderungen.

In der Histologie überwog die Typ A LyP wobei sowohl die LyP als auch das c-ALCL positiv für CD30, CD3 sowie in der Mehrzahl positiv für CD8, CD68 und CD79a waren.

In den Staginguntersuchungen wurden vorwiegend nicht pathologische Befunde verzeichnet.

In wenigen c-ALCL-Fällen konnte eine Metastasierung gezeigt werden.

Auffallend war in der Serologie die EBV- und Borrelienpositivität, welche bei der LyP höher lag als bei den c-ALCL Patienten sowie erhöhte Werte für Monozyten, Eosinophilen und LDH bei den LyP-Patienten.

Die PCR-Untersuchungen des T-Zell-Rezeptor-Gamma konnten monoklonale Befunde in den Hautproben der c-ALCL- und LyP-Patienten zeigen, nicht so allerdings in den Blutproben.

Rezidive wurden bis zu maximal 11 bei der LyP und 7 beim c-ALCL festgestellt.

Die Entwicklung eines Zweitlymphoms trat bei der LyP in 25% und bei den c-ALCL-Patienten in 20% auf. Dabei war die Mycosis fungoides als Zweitlymphom am häufigsten, gefolgt von der nodalen Form des ALCL.

Therapeutisch wurden bereits etablierte Therapien angewendet wie MTX, PUVA, Exzision, Radiatio und Chemotherapie andererseits kamen auch Versuche mit Interferon, Acitretin oder Imiquimod zum Einsatz. Die Mehrzahl der Patienten befanden sich zum aktuellsten Zeitpunkt in kompletter Remission.

Diskussion: Das Alter von ca. 50 Jahren sowie das Überwiegen des männlichen Geschlechts decken sich mit den Erkenntnissen früherer Studien.

Im Immunphänotyp dominierte ein CD30-, CD3-, CD8-, CD68- und CD79a positives Bild sowohl bei der LyP als auch beim c-ALCL. Die Typ A LyP überwog in der Histologie. Die Histologie und der Immunphänotyp entsprechen denen früherer Publikationen.

Überwiegend ließ sich im Staging mittels bildgebender Verfahren etc. kein pathologischer Befund verzeichnen. Dieses Ergebnis zeigt wie schon anhand vergangener Arbeiten deutlich geworden ist, dass es sich bei der LyP- sowie dem c-ALCL um Lymphome handelt, welche in nur seltenen Fällen einen extrakutanen Befall aufweisen.

Die EBV- und Borrelien-Diagnostik bei den LyP-Patienten zeigte vorwiegend positive Befunde. Die Rolle von EBV- und Borrelieninfektionen bei T-Zell-Lymphomen der Haut wird noch kontrovers diskutiert. Obwohl eine Durchseuchung in der Gesamtbevölkerung

insbesondere für die EBV-Infektion sehr hoch ist, scheint die Virusinfektion dennoch eine Rolle bei Lymphomen zu spielen.

Das Blutbild zeigte bei den LyP-Patienten häufig eine Hypereosinophilie und Monozytose, was hingegen bei den c-ALCL-Patienten nicht auftrat. Die Rolle dieser beiden Parameter ist noch nicht ausreichend untersucht und könnte einen neuen Ansatzpunkt bieten.

Die Befunde der PCR-Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit konnten monoklonale Befunde in den Hautproben zeigen, nicht jedoch auch in den Blutbefunden. Die Klonalität wird bereits in früheren Arbeiten kontrovers diskutiert, auch im Hinblick auf die Wahl des Probematerials.

Die relativ häufigen Rezidive (bis zu 11) bestätigen den chronisch-rezidivierenden Verlauf der primär kutanen lymphoproliferativen Erkrankungen.

Die MF als Zweitlymphom stellte sich in der vorliegenden Studie als häufigste Nebendiagnose dar (ca. 20%), gefolgt vom nodalen ALCL, wobei hier nur die Typ A-LyP, die in dieser Analyse auch die Häufigste der LyP-Typen darstellte, ein Zweitlymphom entwickelte. Das Auftreten von Zweitlymphomen, insbesondere die MF, die systemische Form des ALCL oder das HL, ist bei der LyP bekannt und macht laut früherer Analysen zwischen 10-20% aus. Beim c-ALCL sind in ca. 10% Zweitlymphome wie das nodale ALCL beschrieben. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in 20% beim c-ALCL und in 25% bei der LyP das Auftreten eines Zweitlymphoms, demnach etwas häufiger als bisher beschrieben.

Die Therapie entsprach weitestgehend bei den Patienten der vorliegenden Arbeit der empfohlenen Vorgehensweise. Auffallend war, daß sich bei den c-ALCL-Patienten das therapeutische Vorgehen aggressiver darstellte als bei der LyP. Bei dem c-ALCL wurde häufiger die Polychemotherapie eingesetzt, wohingegen bei der LyP auch das Abwarten ohne Intervention zum Einsatz kam.

Die Mehrzahl der Fälle sowohl der LyP- als auch der c-ALCL-Patienten befanden sich zum aktuellsten Zeitpunkt in kompletter Remission. Dieses Ergebnis stützt die Erkenntnis, dass diese Krankheitsbilder eine exzellente Prognose mit einer 5-Jahresüberlebensrate von bis zu 100% aufweisen. Dabei stellt das c-ALCL die „böartigere“ der beiden Erkrankungen dar, was sich auch anhand der vorliegenden Arbeit bestätigte, da die c-ALCL-Patienten öfter eine Metastasierung erlitten und die Krankheit häufiger als bei der LyP zum Tod führte. Dies erklärt auch das aggressivere therapeutische Vorgehen bei den c-ALCL-Patienten.

Anhand der vorliegenden Arbeit konnte eine Charakterisierung der in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité Universitätsmedizin Berlin behandelten Patientenpopulation erfolgen, die an den CD30 positiven primär kutanen Lymphomen der Haut LyP oder c-ALCL erkrankt waren. Viele der gezeigten Ergebnisse decken sich mit den Erkenntnissen vorliegender Publikationen.

Ansatzpunkte können weitere Untersuchungen im Zusammenhang der LyP mit EBV- und Borrelieninfektionen, der Hypereosinophilie und der Monozytose darstellen. Außerdem könnten bezüglich der Klonalität des T-Zell-Rezeptor-Gamma auch im Hinblick auf die Auswahl der Probe (Blut, Haut) Arbeiten folgen. Weiterhin könnten gerade die seltenen Therapieoptionen näher beleuchtet werden und dahingehend weitere Untersuchungen erfolgen, da die meisten Therapieansätze zwar erfolgsversprechend sind aber selten ein anhaltender Erfolg zu verzeichnen ist und bis jetzt keine kurative Therapie besteht.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Aug 2;92(15):1240-51.
- [2] Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Geerts ML, Goos M, Knobler R, Ralfkiaer E, Santucci M, Smith N, Wechsler J, van Vloten WA, Meijer CJ. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood.* 1997 Jul 1;90(1):354-71.
- [3] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds). *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, France: IARC Press;2001.
- [4] Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Pimpinelli N, Sander C, Santucci M, Sterry W, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005 May 15;105(10):3768-85.
- [5] Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, Meijer CJ, Willemze R. 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 Jun 15;95(12):3653-61.
- [6] Willemze R, Beljaards RC. Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 1993 Jun;28(6):973-80.
- [7] Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, Harvell JD, Reddy S, Kim YH. CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Dec;49(6):1049-58.
- [8] Paulli M, Berti E, Rosso R, Boveri E, Kindl S, Klersy C, Lazzarino M, Borroni G, Mennestrina F, Santucci M, 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 Jun;13(6):1343-54.

- [9] Kaudewitz P, Stein H, Dallenbach F, Eckert F, Bieber K, Burg G, Braun-Falco O. Primary and secondary cutaneous Ki-1+ (CD30+) anaplastic large cell lymphomas. Morphologic, immunohistologic, and clinical-characteristics. *Am J Pathol.* 1989 Aug;135(2):359-67.
- [10] Kummer JA, Vermeer MH, Dukers D, Meijer CJ, Willemze R. Most primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders have a CD4-positive cytotoxic T-cell phenotype. *J Invest Dermatol.* 1997 Nov;109(5):636-40.
- [11] Beljaards RC, Meijer CJ, Scheffer E, Toonstra J, van Vloten WA, van der Putte SC, Geerts ML, Willemze R. Prognostic significance of CD30 (Ki-1/Ber-H2) expression in primary cutaneous large-cell lymphomas of T-cell origin. A clinicopathologic and immunohistochemical study in 20 patients. *Am J Pathol.* 1989 Dec;135(6):1169-78.
- [12] de Bruin PC, Beljaards RC, van Heerde P, Van Der Valk P, Noorduynd LA, Van Krieken JH, Kluin-Nelemans JC, Willemze R, Meijer CJ. Differences in clinical behaviour and immunophenotype between primary cutaneous and primary nodal anaplastic large cell lymphoma of T-cell or null cell phenotype. *Histopathology.* 1993 Aug;23(2):127-35.
- [13] DeCoteau JF, Butmarc JR, Kinney MC, Kadin ME. The t(2;5) chromosomal translocation is not a common feature of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: comparison with anaplastic large-cell lymphoma of nodal origin. *Blood.* 1996 Apr 15;87(8):3437-41.
- [14] Natkunam Y, Warnke RA, Haghighi B, Su LD, Le Boit PE, Kim YH, Kohler S. Co-expression of CD56 and CD30 in lymphomas with primary presentation in the skin: clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analyses of seven cases. *J Cutan Pathol.* 2000 Sep;27(8):392-9.
- [15] Vonderheid EC, Sajjadian A, Kadin ME. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol.* 1996 Mar;34(3):470-81.
- [16] Macaulay WL. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign--histologically malignant. *Arch Dermatol.* 1968 Jan;97(1):23-30.
- [17] Nijsten T, Curiel-Lewandrowski C, Kadin ME. Lymphomatoid papulosis in children: a retrospective cohort study of 35 cases. *Arch Dermatol.* 2004 Mar;140(3):306-12.
- [18] El Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L. Lymphomatoid papulosis: reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B, and C. *Arch Dermatol.* 2004 Apr;140(4):441-7.

- [19] Kadin M, Nasu K, Sako D, Said J, Vonderheid E. Lymphomatoid papulosis. A cutaneous proliferation of activated helper T cells expressing Hodgkin's disease-associated antigens. *Am J Pathol.* 1985 May;119(2):315-25.
- [20] Weiss LM, Wood GS, Trela M, Warnke RA, Sklar J. Clonal T-cell populations in lymphomatoid papulosis. Evidence of a lymphoproliferative origin for a clinically benign disease. *N Engl J Med.* 1986 Aug 21;315(8):475-9.
- [21] Davis TH, Morton CC, Miller-Cassman R, Balk SP, Kadin ME. Hodgkin's disease, lymphomatoid papulosis, and cutaneous T-cell lymphoma derived from a common T-cell clone. *N Engl J Med.* 1992 Apr 23;326(17):1115-22.
- [22] Weiss LM, Wood GS, Ellisen LW, Reynolds TC, Sklar J. Clonal T-cell populations in pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (Mucha-Habermann disease). *Am J Pathol.* 1987 Mar;126(3):417-21.
- [23] Willemze R, Scheffer E. Clinical and histologic differentiation between lymphomatoid papulosis and pityriasis lichenoides. *J Am Acad Dermatol.* 1985 Sep;13(3):418-28.
- [24] Weinberg VF, Ackermann A.B. Lymphomatoid papulosis. A critical review and new findings. *Am J Dermatopathol* 1981; 3: 129-62.
- [25] LeBoit PE. Lymphomatoid papulosis and cutaneous CD30+ lymphoma. *Am J Dermatopathol.* 1996 Jun;18(3):221-35.
- [26] Smoller BR, Longacre TA, Warnke RA. Ki-1 (CD30) expression in differentiation of lymphomatoid papulosis from arthropod bite reactions. *Mod Pathol* 1992;5(5):492-6.
- [27] Whittaker S, Smith N, Jones RR, Luzzatto L. Analysis of beta, gamma, and delta T-cell receptor genes in lymphomatoid papulosis: cellular basis of two distinct histologic subsets. *J Invest Dermatol* 1991;96(5):786-91.
- [28] Kempf W, Levi E, Kamarashev J, Kutzner H, Pfeifer W, Petrogiannis-Haliotis T, Burg G, Kadin ME. Fascin expression in CD30-positive cutaneous lymphoproliferative disorders. *J Cutan Pathol.* 2002 May;29(5):295-300.
- [29] Kempf W. CD30+ lymphoproliferative disorders: histopathology, differential diagnosis, new variants, and simulators. *J Cutan Pathol.* 2006 Feb;33 Suppl 1:58-70
- [30] Chott A, Vonderheid EC, Olbricht S, Miao NN, Balk SP, Kadin ME. The dominant T cell clone is present in multiple regressing skin lesions and associated T cell lymphomas of patients with lymphomatoid papulosis. *J Invest Dermatol.* 1996 Apr;106(4):696-700.

- [31] Mason D, ed., Leucocyte Typing VII: white cell differentiation antigens. Proceedings of the seventh international workshop and conference held in Harrogate, United Kingdom. Oxford University Press, 2002.
- [32] Lange C, Li Z, Fang L, Baum C, Fehse B.: CD34 modulates the trafficking behavior of hematopoietic cells in vivo. *Stem Cells Dev.* 2007 Apr;16(2):297-304.
- [33] Mustafa T, Klonisch T, Hombach-Klonisch S, Kehlen A, Schmutzler C, Koehrlle J, Gimm O, Dralle H, Hoang-Vu C. Expression of CD97 and CD55 in human medullary thyroid carcinomas. *Int J Oncol.* 2004 Feb;24(2):285-94.
- [34] Mustafa T, Eckert A, Klonisch T, Kehlen A, Maurer P, Klintschar M, Erhuma M, Zschoyan R, Gimm O, Dralle H, Schubert J, Hoang-Vu C. Expression of the epidermal growth factor seven-transmembrane member CD97 correlates with grading and staging in human oral squamous cell carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Jan;14(1):108-19.
- [35] Erhuma M, Köbel M, Mustafa T, Wulfänger J, Dralle H, Hoang-Vu C, Langner J, Seliger B, Kehlen A. Expression of neutral endopeptidase (NEP/CD10) on pancreatic tumor cell lines, pancreatitis and pancreatic tumor tissues. *Int J Cancer.* 2007 Jun 1;120(11):2393-400.
- [36] Chen Z, Mustafa T, Trojanowicz B, Brauckhoff M, Gimm O, Schmutzler C, Köhrlle J, Holzhausen HJ, Kehlen A, Klonisch T, Finke R, Dralle H, Hoang-Vu C. CD82, and CD63 in thyroid cancer. *Int J Mol Med.* 2004 Oct;14(4):517-27.
- [37] Kaudewitz P, Stein H, Plewig G, Schwarting R, Gerdes J, Burg G, Kind P, Eckert F, Braun-Falco O. Hodgkin's disease followed by lymphomatoid papulosis. Immunophenotypic evidence for a close relationship between lymphomatoid papulosis and Hodgkin's disease. *J Am Acad Dermatol.* 1990 Jun;22(6 Pt 1):999-1006.
- [38] Beljaards RC, Willemze R. The prognosis of patients with lymphomatoid papulosis associated with malignant lymphomas. *Br J Dermatol.* 1992 Jun;126(6):596-602.
- [39] Kaudewitz P, Herbst H, Anagnostopoulos I, Eckert F, Braun-Falco O, Stein H. Lymphomatoid papulosis followed by large-cell lymphoma: immunophenotypical and genotypical analysis. *Br J Dermatol.* 1991 May;124(5):465-9.
- [40] Wood GS, Crooks CF, Uler AZ. Lymphomatoid papulosis and associated cutaneous lymphoproliferative disorders exhibit a common clonal origin. *J Invest Dermatol.* 1995 Jul;105(1):51-5.

- [41] Assaf C, Hummel M, Dippel E, Schwartz S, Geilen CC, Harder L, Siebert R, Steinhoff M, Klemke CD, Thiel E, Goerdts S, Stein H, Orfanos CE. Common clonal T-cell origin in a patient with T-prolymphocytic leukaemia and associated cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Haematol.* 2003 Feb;120(3):488-91.
- [42] Burg G, Kempf W, Cozzio A, Feit J, Willemze R, S Jaffe E, Dummer R, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Grange F, Harris NL, Kazakov DV, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Meijer CJ, Pimpinelli N, Ralfkiaer E, Russell-Jones R, Sander C, Santucci M, Sterry W, Swerdlow SH, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol.* 2005 Nov;32(10):647-74.
- [43] Anagnostopoulos I, Hummel M, Kaudewitz P, Korbjuhn P, Leoncini L, Stein H. Low incidence of Epstein-Barr virus presence in primary cutaneous T-cell lymphoproliferations. *Br J Dermatol.* 1996 Feb;134(2):276-81.
- [44] Kim YC, Yang WI, Lee MG, Kim SN, Cho KH, Lee SJ, Lee MW, Koh JK. Epstein-Barr virus in CD30 anaplastic large cell lymphoma involving the skin and lymphomatoid papulosis in South Korea. *Int J Dermatol.* 2006 Nov;45(11):1312-6.
- [45] Kadin ME, Vonderheid EC, Weiss LM. Absence of Epstein-Barr viral RNA in lymphomatoid papulosis. *J Pathol.* 1993 Jun;170(2):145-8.
- [46] Shimakage M, Sasagawa T, Kawahara K, Yutsudo M, Kusuoka H, Kozuka T. Expression of Epstein-Barr virus in cutaneous T-cell lymphoma including mycosis fungoides. *Int J Cancer.* 2001;92:226-231.
- [47] Jones JF, Shurin S, Abramowsky C, et al.. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr virus DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infection. *New Engl J Med* 1988;318:733-41.
- [48] Marre W., Mertens Th, et al.. Erreger-induzierte Tumoren. *Klinische Infektiologie.* München, Deutschland: Elsevier Urban & Fischer Verlag, 2008:57.
- [49] Tothova SM, Bonin S, Trevisan G, Stanta G. Mycosis fungoides: is it a *Borrelia burgdorferi*-associated disease? *Br J Cancer.* 2006 Mar 27;94(6):879-83.
- [50] Pancake BA, Zucker-Franklin D, Coutavas EE. The cutaneous T cell lymphoma, mycosis fungoides, is a human T cell lymphotropic virus-associated disease. A study of 50 patients. *J Clin Invest.* 1995 Feb;95(2):547-54.

- [51] Böni R, Davis-Daneshfar A, Burg G, Fuchs D, Wood GS. No detection of HTLV-I proviral DNA in lesional skin biopsies from Swiss and German patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 1996 Feb;134(2):282-4.
- [52] Nagore E, Ledesma E, Collado C, Oliver V, Perez-Perez A, Aliaga A. Detection of Epstein-Barr virus and human herpesvirus 7 and 8 genomes in primary cutaneous T- and B-cell lymphomas. *Br J Dermatol.* 2000;143:320-323.
- [53] Herne KL, Talpur R, Breuer-McHam J, Champlin R, Duvic M. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and sézary syndrome. *Blood.* 2003;101:2132-2136.
- [54] Hofbauer GF, Kessler B, Kempf W, Nestle FO, Burg G, Dummer R. Multilesional primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma responsive to antibiotic treatment. *Dermatology.* 2001
- [55] Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, Ling C, MacKenzie C, Christie I, Batstone PJ, Ho-Yen DO. Primary cutaneous B-cell lymphoma and *Borrelia burgdorferi* infection in patients from the Highlands of Scotland. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:1279-1285.
- [56] Kodama K, Massone C, Chott A, Metze D, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood.* 2005;106:2491-2497.
- [57] <http://awmf.org/>
Zugriff am 18.01.2011
- [58] Whittaker SJ, Jones RR, Spry CJ. Lymphomatoid papulosis and its relationship to "idiopathic" hypereosinophilic syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1988 Feb;18(2 Pt 1):339-44.
- [59] Delfau-Larue MH, Laroche L, Wechsler J, Lepage E, Lahet C, Asso-Bonnet M, Bagot M, Farcet JP. Diagnostic value of dominant T-cell clones in peripheral blood in 363 patients presenting consecutively with a clinical suspicion of cutaneous lymphoma. *Blood.* 2000 Nov 1;96(9):2987-92.
- [60] Dippel E, Klemke D, Hummel M, Stein H, Goerdts S. T-cell clonality of undetermined significance. *Blood.* 2001 Jul 1;98(1):247-8.
- [61] Humme D, Lukowsky A, Steinhoff M, Beyer M, Walden P, Sterry W, Assaf C. Dominance of nonmalignant T-cell clones and distortion of the TCR repertoire in the peripheral blood of patients with cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders. *J Invest Dermatol.* 2009 Jan;129(1):89-98.

- [62] French LE, Shapiro M, Junkins-Hopkins JM, Vittorio CC, Rook AH. Regression of multifocal, skin-restricted, CD30-positive large T-cell lymphoma with interferon alfa and bexarotene therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:914–918.
- [63] Halama N, Zoernig I, Jäger D. Immunotherapy for cancer--modern immunologic strategies in oncology. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008 Oct;133(41):2105-8.
- [64] Muche JM, Sterry W. Vaccination therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Exp Dermatol*. 2002 Oct;27(7):602-7.
- [65] Schmuth M, Topar G, Illersperger B, Kowald E, Fritsch PO, Sepp NT. Therapeutic use of interferon-alpha for lymphomatoid papulosis. *Cancer*. 2000 Oct 1;89(7):1603-10.
- [66] Rosen ST, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:323-30, 513
- [67] Oyama Y, Guitart J, Kuzel TM, Burt RK, Rosen ST. High-dose therapy and bone marrow transplantation in cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003 Dec;17(6):1475-83
- [68] Schmitz N. Stem cell transplantation in adults: lymphoma. In: Apperley JF, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T (eds). *Haematopoietic Stem Cell Transplantation—ESH/EBMT Handbook*, 2nd edn, chapter 16.3. Forum Service Editore: Genoa, Italy, 2004, pp 268–275.
- [69] Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, Gratwohl A, Madrigal A, Niederwieser D, Passweg J, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Schmitz N, Socie G, Sureda A, Apperley J; European Group for Blood and Marrow. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Mar;37(5):439-49.
- [70] Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell-Jones R. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Groups guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1095–1107.
- [71] Pichardo DA, Querfeld C, Guitart J, Kuzel TM, Rosen ST. Cutaneous T-cell lymphoma: a paradigm for biological therapies. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1755–1765.
- [72] Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2006.

- [73] Whittaker SJ, Foss FM. Efficacy and tolerability of currently available therapies for the mycosis fungoides and Sézary syndrome variants of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev* 2007.
- [74] Pothiwala SZ, Baldwin BT, Cherpelis BS, Lien MH, Fenske NA. The role of phototherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *J Drugs Dermatol*. 2010 Jul;9(7):764-72.
- [75] Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2001;137:581–593.
- [76] Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. 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;19:2456–2471.
- [77] Eich D, Eich HT, Otte HG, Ghilescu V, Stadler R. Photodynamic therapy of cutaneous T-cell lymphoma at special sites. *Hautarzt*. 1999 Feb;50(2):109-14.
- [78] Lam M, Lee Y, Deng M, Hsia AH, Morrissey KA, Yan C, Azzizudin K, Oleinick NL, McCormick TS, Cooper KD, Baron ED. Photodynamic therapy with the silicon phthalocyanine pc 4 induces apoptosis in mycosis fungoides and sézary syndrome. *Adv Hematol*. 2010;2010:896161
- [79] Fritsch PO. Immunsuppressiva. *Dermatologie Venerologie*. Innsbruck, Deutschland: Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2004: 140.
- [80] Fritsch PO et al.. Phototherapie. *Dermatologie Venerologie*. Innsbruck, Deutschland: Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2004: 368-369.
- [81] Stery W, Paus R et al.. Röntgentherapie. *Checkliste Dermatologie*. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag, 2005: 666-667.
- [82] Stery W, Paus R et al.. Retinoide. *Checkliste Dermatologie*. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag, 2005: 647.
- [83] Harth W, Hillert A, Hermes B, Seikowski K, Niemeier V, Freudenmann RW. Suicidal behavior in dermatology. *Hautarzt*. 2008 Apr;59(4):289-96.
- [84] Karow T, Lang-Roth R et al. Interferone. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Pulheim, Deutschland: Eigenverlag, 2008: 872.
- [85] Karow T, Lang-Roth R et al. Impfungen. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Pulheim, Deutschland: Eigenverlag, 2008: 848.

Danksagung

An erster Stelle danke ich meinen lieben Eltern, die mich auf meinem Weg stets ermutigt haben und kritisch im positiven Sinne begleitet haben. Insbesondere dafür, daß sie es mir ermöglicht haben, meinen bisherigen Lebensweg zu meistern und mir immer unterstützend zur Seite standen. Sie haben mir die Ruhe geben können und die Stärke, um das Medizinstudium, die Dissertationsarbeit und viele weitere Lebenssituationen zu meistern.

Auch meiner Großmutter möchte ich danken, da sie mich mit ihrer Liebe und ihrem Verständnis für alles, was ich getan habe, unterstützt hat.

Meine tiefe Anerkennung gilt meiner wissenschaftlichen Betreuerin Frau PD Dr. med. Sylke Gellrich, für die stets hilfsbereite und freundliche Betreuung. Nicht nur, daß sie sich jederzeit Zeit für mich genommen hat, auch wenn sie immer vielbeschäftigt war, unterstützte sie mich auch bei meiner Zukunft soweit es ihr möglich war, sodass ich nun in einer Praxis für Dermatologie meinen Weiterbildungsweg antreten durfte. All das war nicht selbstverständlich und ich möchte mich in diesem Rahmen herzlichst bei Ihnen bedanken.

Ich danke hiermit dem Klinikdirektor, Herrn Prof. Dr. med. Sterry für die Ermöglichung meines Praktischen Jahres und meiner Dissertation an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité.

Ich freue mich außerdem darüber, daß mir das Ärzte- und Schwesternteam für Fragen offen standen und stets freundlich gegenüberstanden.

Besonderen Dank auch an Frau Dr. med. Christiane Voit für die kritische Auseinandersetzung mit meiner Arbeit, welche mir die Bearbeitung der Dissertation sehr erleichterte.

Zuletzt möchte ich meinem Freund Armin Hosseini danken, der in den letzten drei Jahren an meiner Seite war, mich bei meinem Staatsexamen begleitete, mich bei der Dissertation unterstützte und mir beratend zur Seite stand. Du hast alle Höhen und Tiefen mit mir durchgestanden und dafür danke ich Dir. Ich hoffe, dass ich das für Deine Promotion auch erfüllen kann.

Sepideh Chizari

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Sepideh Chizari, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „CD30 positive primär kutane T-Zell-Lymphome: Diagnostik, Verlauf und Therapie. Eine retrospektive Analyse“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

.....
Datum Sepideh Chizari

Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.