

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

## **Habilitationsschrift**

### **Therapie von primär kutanen Lymphomen – von der Therapieetablierung im Rahmen der Grundlagenforschung zur klinischen Studie**

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

von

Dr. med. Staffan Vandersee  
aus Malmö/Schweden

Eingereicht: 02/2016

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachterin: Prof. Dr. Karin Hartmann / Lübeck

2. Gutachter: Prof. Dr. Claus Garbe / Tübingen

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	Seite 4
1 Einleitung	6
1.1. Primär kutane Lymphome – Einführung und Übersicht	6
1.2 Primär kutane B-Zell-Lymphome	8
1.2.1 Primär kutanes Marginalzonen B-Zell-Lymphom	8
1.2.2 Primär kutanes follikuläres B-Zell-Lymphom	9
1.2.3 Therapie indolenter B-Zell-Lymphome	9
1.2.4 Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, Beintyp	9
1.2.5 Therapie großzelliger B-Zell-Lymphome	10
1.3 Primär kutane T-Zell-Lymphome	11
1.3.1 Mycosis fungoides und Unterformen	11
1.3.2 Sézary Syndrom	12
1.3.3 Therapie von Mycosis fungoides und Sézary Syndrom	13
1.3.4 Lymphomatoide Papulose und primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom	14
1.3.5 Therapie primär kutaner CD30-positiver Lymphoproliferationen	15
1.3.6 Seltener Entitäten von primär kutanen T-Zell-Lymphomen	15
1.4 Fragestellung	16
2 Eigene Arbeiten im Kontext der Fragestellung	19
2.1 Potentielle Kandidatensubstanzen für die T-Zell-Lymphomtherapie	19
2.2 Der IL-31-Signaltransduktionsweg: Bedeutung für Patho- genese und als potentielles therapeutisches Ziel bei kutanen T-Zell-Lymphomen.	29

2.3 Therapiestudien bei kutanen Lymphomen	38
2.3.1 Prospektive Studie zur Creme-PUVA bei Mycosis fungoides	38
2.3.2 Retrospektive Studie zu Interferon-alpha bei kutanen B-Zell-Lymphomen	48
2.4 Therapiemonitoring bei erythrodermischen T-Zell-Lymphomen	57
3 Diskussion	65
4 Zusammenfassung	73
5 Literaturangaben	75
Danksagung	89
Erklärung	90

## Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
AD	atopische Dermatitis
Akt	Protein kinase B
ALK	anaplastische Lymphomkinase
APL	akute Promyelozytenleukämie
As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Arsentrioxid
ATRA	All-trans-Retinsäure
CD	Cluster of differentiation
CHOP	Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Prednisolon
CLA	Cutaneous lymphocyte-associated antigene
CT	Computertomographie
CTCL	kutanes T-Zell-Lymphom
DNA	Desoxy-Ribonukleinsäure
ECP	extrakorporale Photopherese
EORTC	European Organization for research and treatment of cancer
FACS	Fluorescence activated cell sorting
IE	Internationale Einheiten
IL	Interleukin
LDH	Laktatdehydrogenase
LyP	lymphomatoide Papulose
MALT	Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe
MAP Kinase	Mitogen-activated protein kinase
MF	Mycosis fungoides
Mio.	Million
mRNA	messenger RNA
MTX	Methotrexat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK	Natürliche Killerzelle
OSMRb	Oncostatin M receptor beta
PASI	Psoriasis area and severity index
PBMC	Periphere mononukleäre Blutzelle
pcALCL	Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom
PI3	Phosphoinositid 3-kinase

PMA	Phorbol-12-myristat-13-acetat
PUVA	Psoralene-UVA-Lichttherapie=Photochemotherapie
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Prednisolon
RNA	Ribonukleinsäure
SCORAD	Scoring atopic dermatitis
SMPTCL	primär kutanes, klein-mittelgroßzelliges pleomorphes T-Zell-Lymphom
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
UV	Ultraviolett
UVA	Langwelliges Ultraviolettlicht (315-400nm Wellenlänge)
VBeta-Kette	Variable Region der Beta-Kette des T-Zell-Rezeptors
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## 1 Einleitung

### 1.1 Primär kutane Lymphome – Einführung und Übersicht

Als primär kutane Lymphome werden eine heterogene Gruppe maligner Erkrankungen bezeichnet, deren gemeinsames Merkmal eine Infiltration der Haut mit malignen lymphatischen Zellen ist, die bei der Erstmanifestation ohne Beteiligung extrakutaner Organe verläuft. Diese Definition ist deswegen bedeutsam, da auch nodale Lymphome, die oft eine große histologische Ähnlichkeit mit den kutanen Lymphomen aufweisen, sekundär eine Beteiligung der Haut entwickeln können.

Historisch gesehen war die Einteilung der einzelnen zu dieser Gruppe gehörenden Krankheitsentitäten einem steten klassifikatorischen Wandel unterworfen. In der heutigen Zeit geschieht die Grundeinteilung der primär kutanen Lymphome zunächst nach dem Gesichtspunkt, ob die Erkrankung von T- oder B-Lymphozyten ausgeht. [1]

Im Weiteren, dies wird in den Folgekapiteln noch präziser dargestellt werden, erfolgt die Klassifikation nach der Aggressivität der Erkrankung. Dies ist von entscheidender Bedeutung, da nicht nur die histologische Beschaffenheit und die klinische Manifestationsform, sondern auch der klinische Verlauf innerhalb der Gruppen der primär kutanen Lymphome hochvariabel ist. [2,3]

Primär kutane Lymphome sind seltene Erkrankungen. Selbst für alle Entitäten zusammengenommen, ergibt sich eine kumulative Inzidenz von etwa 1 pro 100000 Personenjahre. [4,5] Im Unterschied zu den nodalen Lymphomen, bei denen die B-Zell-Erkrankungen weit überwiegen, handelt es sich bei den primär kutanen Lymphomen zu etwa 75% um Dermatosen, die durch T-Zellen verursacht werden. [1] Tabelle 1 bietet eine Übersicht über die Einteilung der kutanen Lymphome.

Schließlich zeigt sich die Heterogenität der unter dem Oberbegriff der primär kutanen Lymphome subsummierten Erkrankungen an der Vielzahl der klinischen Manifestationsformen. Wenn auch flächige, ekzemartige Plaques und Papeln bzw. Knoten am häufigsten anzutreffen sind, können sich die Erkrankungen praktisch in jeglicher Art und Formation von Effloreszenzen manifestieren. [6]

Tabelle 1. Einteilung der primär kutanen Lymphome. Neben der Nennung der Entitäten sind zusätzlich die relative Häufigkeit und die attribuierte 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) aufgeführt (gemäß [1,7]).

WHO-EORTC-Klassifikation	Frequenz (%)	5-JÜR (%)
Kutane T-Zell-Lymphome		
Indolenter Verlauf		
Mycosis fungoides	44	88
Follikulotrope Mycosis fungoides	4	80
Pagetoide Retikulose	<1	100
Granulomatöse Mycosis fungoides	<1	100
Primär kutanes klein-mittelgroßzelliges pleomorphes T-Zell-Lymphom	2	75
Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom	8	95
Lymphomatoide Papulose	12	100
Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom	1	82
Aggressiver Verlauf		
Sézary Syndrom	3	24
Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ	<1	-
Primär kutanes aggressives epidermotropes CD8 <sup>+</sup> T-Zell-Lymphom	<1	18
Primär kutanes $\gamma/\delta$ T-Zell-Lymphom	<1	-
Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, unspezifiziert	2	16
Kutane B-Zell Lymphome		
Indolenter Verlauf		
Primär kutanes Marginalzonen B-Zell-Lymphom	7	99
Primär kutanes follikuläres B-Zell-Lymphom	11	95
Intermediärer Verlauf		
Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, Beintyp	4	55
Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, sonstiger Typ	<1	50
Primär kutanes intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom	<1	65
Hämatologische Vorläuferneoplasien		
CD4 <sup>+</sup> , CD56 <sup>+</sup> hämatoderme Neoplasie (blastische plasmazytoide dendritische Zell-Neoplasie)	<1	-

Diese Vorüberlegungen sollen ein grundsätzliches Dilemma in der Behandlung, aber auch Erforschung der Hautlymphomerkrankungen verdeutlichen: die Problematik des Umgangs mit einer klinisch, histologisch und vom Verlauf her hochvariablen Erkrankungsgruppe, bei denen selbst die häufigsten Unterformen als seltene Erkrankungen angesehen werden müssen. Hinzu kommt, dass das Patientengut ebenfalls heterogen ist, so ist z.B. die lymphomatoide Papulose in der Regel eine Erkrankung des jungen Erwachsenenalters, wohingegen der Erkrankungsgipfel beim Sézary Syndrom im 8. Lebensjahrzehnt liegt. Dies erschwert nicht zuletzt den Erwerb profunder klinischer Expertise, vor allem aber auch macht es – v.a. prospektive – Forschungsvorhaben wegen geringer Fallzahlen zu einer Herausforderung.

Im Folgenden sollen die für diese Arbeit wesentlichen Untergruppen der primär kutanen Lymphome eingehender vorgestellt, die aktuell zur Verfügung stehenden Behandlungen diskutiert und somit die wissenschaftliche Fragestellung hergeleitet werden.

## 1.2 Primär kutane B-Zell-Lymphome

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

Von allen primär kutanen B-Zell-Lymphomen besitzt dieses mit 99% die beste 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR). [1] Häufig ist eine disseminierte Aussaat rötlicher Flecken, Plaques oder Knoten vor allem an den Extremitäten und am Stamm. [8] Die Neigung zur primären Manifestation multipler Läsionen hat schon früh zur Überlegung geführt, ob ein infektiöses Agens ein Auslöser hierfür sein könnte. In der Tat gelang in Analogie zum Helicobacter-assoziierten MALT-Lymphom des Magens der Nachweis des Vorliegens einer Borrelieninfektion. [9,10] Allerdings bleibt, trotz des häufiger gelingenden Nachweises von Borrelien-DNA aus läsionaler Haut [11] umstritten, ob die Erkrankung regelhaft mit einer Borreliose assoziiert ist. [12] Dennoch bleibt die gegen Borrelien gerichtete antibiotische Therapie wegen ihrer im Vergleich zu annähernd sämtlichen anderen Therapieformen besseren Verträglichkeit eine Empfehlung mehrerer Leitlinien. [7,13]



### 1.2.2 Primär kutanes follikuläres B-Zell-Lymphom

Diese Form stellt das häufigste kutane B-Zell-Lymphom dar und weist mit 95% 5-JÜR einen annähernd gleich indolenten Verlauf wie das Marginalzonenlymphom auf. Von der Einzelläsion her ebenfalls vergleichbar mit dem vorher genannten, sind hier jedoch uniläsionale oder regionale Manifestationen und eine Bevorzugung des Kopf- und Halsbereichs häufig anzutreffen. [14] Beiden indolenten B-Zell-Lymphomen ist zudem gemeinsam, dass Rezidive nach Erreichen einer kompletten Remission durch die Behandlung häufig sind. Etwa die Hälfte der Patienten erleidet einen oder mehrere Rückfälle, zu 80% in den ersten zwei Jahren, was Implikationen für die Behandlung nach sich zieht. [15]

### 1.2.3 Therapie indolenter B-Zell-Lymphome

Die Behandlung der beiden indolenten Unterformen der B-Zell-Lymphome sollte dem Umstand der nur geringen Einschränkung der Lebenserwartung wie auch der – therapieformunabhängigen – Neigung zu Rückfällen Rechnung tragen. Neben der bereits erwähnten Antibiose mit Ceftriaxon oder Doxycyclin beim borrelienassoziierten Marginalzonenlymphom werden in erster Linie immunmodulatorische Therapien wie Interferon-alpha, Immuntherapien wie der gegen den Zellmarker CD20 gerichtete Antikörper Rituximab oder auch lokale Behandlungen wie Radiotherapien und chirurgische Exzisionen eingesetzt. [7,13] Lediglich bei dem seltenen Nachweis einer extrakutanen Progression eines primär kutanen follikulären Lymphoms kann eine kombinierte Chemo- und Immuntherapie erwogen werden. Die Wahl sollte auch deshalb auf die möglichst am besten verträgliche Therapievariante fallen, weil sie bei der Rezidivneigung unter Umständen häufiger zum Einsatz kommen muss und zudem gezeigt werden konnte, dass die Erstlinientherapie in der Regel auch beim Rezidiv wieder das gleiche Ansprechen aufweist. [16]

### 1.2.4 Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, Beintyp

Diese Entität zeichnet sich durch die Entwicklung von Knoten aus, die histologisch aus mittelgroßen bis großen Zellen mit dem Charakter von Zentroblasten oder Immunoblasten bestehen und sich bevorzugt an den unteren Extremitäten von Patienten in hohem Lebensalter ausbilden. [17] Im Gegensatz zu den indolenten primär kutanen B-Zell-Lymphomen stellen bei dem primär kutanen diffus-großzelligen

B-Zell-Lymphom, Beintyp auch bei primär kutaner Manifestation extrakutane Progressionen ein Risiko dar und geschehen bei etwa der Hälfte der Betroffenen. Die 5-JÜR bei diesen Patienten ist mit etwa 50% zudem deutlich schlechter als bei den indolenten B-Zell-Lymphomen. [18] Da die histologische und immunhistochemische Unterscheidung zu sekundär kutanen B-Zell-Lymphomen mit gleichartiger Zytomorphologie nicht möglich ist, sind umfassende Staginguntersuchungen zum Ausschluss bzw. zur Bestätigung einer Systembeteiligung notwendig. Diese umfassen neben bildgebenden Verfahren wie CT- und Lymphknotenultraschall-Untersuchungen auch die Gewinnung einer Knochenmarkhistologie und -aspirat. [17, 19]

### 1.2.5 Therapie großzelliger B-Zell Lymphome

Die übereinstimmende Empfehlung bezüglich Therapie des diffus-großzelligen B-Zell Lymphoms vom Beintyp ist die kombinierte Chemoimmuntherapie nach dem R-CHOP-Schema (Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Prednisolon). [7,20] Diese Therapie erreicht mit bis zu 90% sehr gute Ansprechraten, allerdings lässt sich auch hier eine Rezidivrate von 40-50% beobachten. [21] Als problematisch erweist sich jedoch häufig das sehr hohe Alter der Patienten, welches toxische Therapieregime erschwert. Interessanterweise zeigen aktuellere Arbeiten einen langsamen Anstieg der 5-JÜR. Die Autoren führen dies auf die Möglichkeit des Einsatzes des gegen CD20 gerichteten Antikörpers Rituximab zurück, der auch sehr alten Patienten noch verabreicht werden kann und offenbar wesentlich zur Krankheitskontrolle beiträgt. [22] Ebenso wurde Rituximab zur Monotherapie eingesetzt und konnte Ansprechraten von 75% verbuchen, allerdings kam es bei allen acht in der entsprechenden Studie eingeschlossenen Patienten zu einem Rezidiv. [23]

Diese Beobachtung deckt sich mit den Erfahrungen in unserer Klinik, so dass die Monotherapie nur besonderen Konstellationen mit klaren Kontraindikationen gegen die Polychemotherapie eingesetzt werden sollte. [16] Ein weiteres bewährtes therapeutisches Instrument stellt die Bestrahlungsbehandlung dar, die allerdings als Monotherapie nicht die Ansprechraten von R-CHOP erreicht und zudem ein höheres Rezidivrisiko mit sich bringt. [24,25] Dennoch kann auch die Radiotherapie bei Vorliegen von Gegenanzeigen gegen die Chemotherapie erwogen werden.

### 1.3 Primär kutane T-Zell-Lymphome

Wie bereits angeführt, stellen diese die weitaus häufigere und auch heterogenere Gruppe kutaner Lymphome dar, wobei die Mycosis fungoides und ihre Unterarten die mit Abstand häufigste Lymphomform repräsentieren, weshalb auf sie zuerst eingegangen werden soll.

#### 1.3.1 Mycosis fungoides und Unterformen

Im Gegensatz zu vielen Lymphomentitäten, die häufig erst in jüngerer Zeit benannt und klassifiziert wurden, ist die Mycosis fungoides eine „klassische“ Dermatose, die bereits 1806 von Alibert beschrieben wurde. Auch die für die klinische Einteilung gebräuchliche Unterscheidung eines Ekzem-, Plaque- und Tumorstadiums ist von Bazin schon 1870 getroffen worden und weitgehend heute noch gültig. [<sup>26,27</sup>]

Typisch für die klassische Mycosis fungoides ist der Befall der Haut mit erythematösen Infiltraten, die bei geringer Infiltration als „Patches“, bei stärkerer als Plaques bezeichnet werden. Im Sinne eines Kontinuums ist dann die Entwicklung von Tumoren der Haut möglich. Allerdings kann jede der genannten Manifestationsformen auch primär oder in Kombination auftreten. Bei großflächigem Befall der Haut mit annähernd universeller Rötung spricht man von Erythrodermie. Eine weitere Besonderheit des Erkrankungsbildes ist der oftmals hochchronische Verlauf. Bei nur gering ausgeprägtem Befall (nur Patches und/oder Plaques, die weniger als 10% der Körperoberfläche umfassen) ist das krankheitsspezifische Überleben nach fünf und sogar noch nach 20 Jahren nicht eingeschränkt. [<sup>28</sup>] Dies ändert sich drastisch bei Erythrodermie oder Tumorbefall (5-JÜR ca. 50%), v.a. aber bei extrakutaner Lymphomanifestation oder Dissemination von Tumorzellen im peripheren Blut (5-JÜR 20-40%). [<sup>29</sup>] Ein weiterer die Prognose ungünstig beeinflussender Faktor bei der Entwicklung von Tumoren ist die großzellige Umwandlung der Tumorzellen. Klassischerweise besteht das Tumorzellinfiltrat bei der Mycosis fungoides aus kleinen epidermotropen, atypischen Lymphozyten, die immunphänotypisch T-Helferzellen entsprechen. [<sup>2</sup>] Ist mehr als 30% des Infiltrats von blastärer Morphe, so spricht man von einer großzelligen Transformation der Mycosis fungoides. [<sup>30</sup>]

Nichtsdestotrotz befinden sich zwei Drittel der Patienten bei Diagnosestellung in frühen Krankheitsstadien mit geringer Mortalität, weshalb langdauernde Verläufe die

Regel sind [28] und häufig mehr das Lebensalter und die Gesamtkonstitution (bei einem Erkrankungsgipfel im achten Lebensjahrzehnt [31]) als die Erkrankung selbst die Lebenserwartung bestimmen.

Neben der klassischen Verlaufsform existieren (siehe Tabelle 1) distinkte Unterformen der Mycosis fungoides, die sich in der Manifestationsform und dem klinischen Verlauf von der Grundform unterscheiden. Wenn die Tumorzellen eine besondere Affinität zur Infiltration des Haarfollikel­epithels aufweisen (Follikulotropie), spricht man von einer follikulotropen Mycosis fungoides. [2,32] Neben akneiformen Läsionen wird die Lebensqualität der Patienten v.a. von der irreversiblen Alopezie beeinträchtigt, zudem zeichnet sich die Erkrankung durch eine geringere 5-JÜR aus. [28] Die pagetoide Retikulose und granulomatöse Mycosis fungoides hingegen sind durch ihre besondere Histologie (pagetoide, d.h. von basal aufsteigende, Durchsetzung der Epidermis einerseits, Granulomausbildung andererseits), den Umstand eines häufig uniläsionalen Hautbefalls und ihre hervorragende Prognose (in der Regel 100% 5-JÜR) gekennzeichnet. [1,2]

Es ist ferner anzumerken, dass die Mycosis fungoides neben den o.g. klinischen Verläufen eine Vielzahl ekzematöser wie auch sogar bullöser, ichthyosiformer, anetodermischer und weiterer Dermatosen vom klinischen Bild her imitieren kann, was sicherlich die häufigen, jahrelangen Verzögerungen bis zur definitiven Diagnosestellung mitbedingt. [33,34]

### 1.3.2 Sézary Syndrom

Wie bei der Mycosis fungoides auch, ist die typische distinkte Symptomkonstellation aus Erythrodermie, leukämischer Tumorzell­distribution und Lymphadenopathie der Grund, dass das Sézary Syndrom als eigenständige Erkrankung schon länger definiert ist (Sézary und Bouvrain, 1938). [35] Allerdings wurde das Sézary Syndrom lange als Unterform der Mycosis fungoides, welche ja ebenfalls erythrodermisch verlaufen kann, angesehen. Zytoimmunmorphologisch entsprechen die Tumorzellen bei beiden Erkrankungen T-Helferzellen. Allerdings konnte in jüngeren Arbeiten durch die genauere Charakterisierung von Zellmembranmolekülen der Verdacht erhärtet werden, dass beim Sézary Syndrom morphologisch zentrale memory T-Zellen, bei der Mycosis fungoides hingegen hautständige Effektor-memory T-Zellen vorliegen. [36]

Analog zur Mycosis fungoides liegt auch hier der Erkrankungsgipfel zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr, allerdings weist die Erkrankung mit einer 5-JÜR von nur 24% einen deutlich aggressiveren Verlauf auf. [31] Da insbesondere an der Haut des älteren Menschen verschiedene Dermatosen (wie Psoriasis, Pityriasis rubra pilaris, Ekzeme unterschiedlicher Genese (bei Atopie, Exsikkation etc.) Arzneimittelreaktionen und weitere Hauterkrankungen) rascher in das Bild einer Erythrodermie münden können, ist die möglichst sichere Identifizierung der zugrundeliegenden Erkrankung wichtig. [37] Die sichere Differenzierung in eine entzündliche und eine neoplastische Genese ist hierbei nicht einfach. Verschiedene Arbeitsgruppen haben in diesem Zusammenhang herausgestellt, dass nur in der Zusammenschau von Anamnese, konventioneller Histologie und Immunhistochemie sowie der Analyse der T-Zell-Rezeptorklonalität in Blut und Haut und bestimmter T-Zell-Aberrationen, wie dem Verlust der Oberflächenmarker CD7 und CD26, eine sichere Diagnosestellung gelingt. [38,39]

### 1.3.3 Therapie von Mycosis fungoides und Sézary Syndrom

Die Besonderheit der Therapie der Mycosis fungoides ist vor allem darin zu sehen, dass in der Regel hochchronische Verläufe, die etwa 80% der Erkrankungsfälle ausmachen, vorliegen. [40] Aus diesem Grund sind eine Vielzahl der Behandlungen an die chronisch entzündlicher Dermatosen wie Psoriasis oder atopischem Ekzem angelehnt. Es zeigte sich bereits in frühen Arbeiten zum Thema, dass aggressive den symptomorientiert angepassten Therapieregimen mit Hinblick auf Gesamt- und rezidivfreiem Überleben nicht überlegen, wohl aber für den Betroffenen deutlich belastender waren. [41] Daher sollten die Therapien so schonend wie möglich und dem Krankheitsverlauf angepasst sein. [7,42] Traditionell wird zwischen systemischen und hautgerichteten Behandlungen unterschieden. Letztere sind v.a. die Lokalthérapien mit Steroiden, Retinoiden und neuerdings auch Toll-like-Rezeptoragonisten [43,44,45], aber auch die Bestrahlungstherapien mit UV-Licht bzw. ionisierenden Strahlen. Besonders in frühen Stadien mit limitiertem Hautbefall sind lokal wirksame Therapien zur Symptomkontrolle der beste Kompromiss aus geringer Toxizität, Wirksamkeit und Wiederholbarkeit.

An systemischen Therapien werden Retinoide (Bexaroten und Acitretin), analog zu den B-Zell-Lymphomen Interferon-alpha und niedrigdosiertes Methotrexat eingesetzt. Fortgeschrittene oder refraktäre Verläufe machen den Einsatz von

antineoplastischen Systemtherapien wie CHOP oder Gemcitabin bzw. von Antikörpern wie Alemtuzumab (gegen CD52) oder Denileukin-Diftitox (Fusionsprotein, welches gegen den IL-2-Rezeptor gerichtet ist) notwendig. [46,47,48] In den USA sind ferner die Histondeacetylaseinhibitoren Romidepsin bzw. Vorinostat zur Zulassung gelangt. Alle drei letztgenannten wurden allerdings aufgrund des fehlenden Kontrollarms in den Zulassungsstudien in Europa nicht auf den Markt gebracht. Besonders bei erythrodermischen Verläufen einer MF bzw. beim Sézary Syndrom haben sich Histondeacetylaseinhibitoren und die extrakorporale Photopherese (ECP) bewährt, bei der entnommene mononukleäre Blutzellen eines Patienten mit dem UV-sensibilisierenden Psoralene versetzt, außerhalb des Körpers mit UVA-Licht bestrahlt und dann retransfundiert werden. [49,50]

Schließlich ist, v.a. bei jungen Patienten mit primär aggressiven Verläufen, die Möglichkeit der allogenen Stammzelltransplantation zu nennen, die bei den T-Zell-Lymphomen der Haut jedoch übereinstimmend mit einem 50%igen Risiko für einen Rückfall konnotiert wurde. [51,52]

#### 1.3.4 Lymphomatoide Papulose und primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom

In diese Gruppe fallen die lymphomatoide Papulose (LyP) sowie das primär kutane anaplastische großzellige Lymphom (pcALCL). Beide Erkrankungen sind durch das histologische Bild eines Infiltrats, welches blastäre, CD30-exprimierende Tumorzellen aufweist, gekennzeichnet. Die LyP weist hierbei zwar einen chronisch rezidivierenden Verlauf auf, die in der Regel papulösen Läsionen remittieren jedoch auch ohne jegliche Therapie nach einiger Zeit wieder von selbst. Hingegen persistieren beim pcALCL die zumeist knotigen Läsionen, welche ohne Therapie meist eine Größenprogression zeigen. Ferner sind hier zusätzlich extrakutane Manifestationen möglich. [53] Bereits früh wurde postuliert, dass die Erkrankungen ein klinisches wie histologisches Kontinuum darstellen und Intermediärformen zwischen den beiden Erkrankungen vorkommen können. [54] Blastäre Tumorzellen, welche CD30 exprimieren, sind auch für den Morbus Hodgkin charakteristisch (Sternberg-Reed-Zellen). [55]

Interessanterweise findet sich, dies deckt sich auch mit Erfahrungen am Patientenkollektiv unserer Klinik, eine Assoziation der LyP mit anderen NHL aber auch mit dem Morbus Hodgkin. [56,57]

### 1.3.5 Therapie primär kutaner CD30-positiver Lymphoproliferationen

Wie bereits erwähnt ist die Prognose der LyP exzellent, die des pcALCL trotz des potentiell extrakutanen Progressionsrisikos, verglichen mit dem der nodalen Variante, ebenfalls sehr gut. [58] Bei letzterer herrscht bezüglich der Prognose eine Assoziation mit bestimmten genetischen Eigenschaften, wie z.B. dem Expressionsstatus der anaplastischen Lymphomkinase (ALK), der für die primär kutanen Varianten keine Rolle v.a. in Bezug auf die Therapieregimewahl spielt. [59]

Standardtherapie für die LyP, aber auch für das pcALCL ist niedrigdosiertes Methotrexat (MTX). [7] Daneben sind ebenfalls eine PUVA-Therapie und Retinoide wie Bexaroten empfohlen. Solitäre Herde eines pcALCL können zudem exziiert bzw. bestrahlt werden.

Problematisch sind eher disseminierte oder chronisch rezidivierende Befallsmuster, da sich hier erneut das Problem der kumulativen Toxizität, wie z.B. Leberschäden bei MTX oder von Spätisiken wie dem Auftreten nichtmelanozytärer Hauttumoren bei PUVA-Therapie stellt. Neben den genannten immunmodulatorischen Maßnahmen sind auch antineoplastische Systemtherapien etabliert. Auch hier gilt jedoch, dass toxischere Regime keinen Gesamtüberlebensvorteil aufweisen. [60] Als sehr effektive therapeutische Modalität hat sich in jüngerer Zeit die Behandlung mit dem gegen das zelloberflächengebundene CD30 gerichtete Brentuximab Vedotin erwiesen. Hier wurde in einer Phase-II-Studie ein Gesamtansprechen von 73% berichtet. Allerdings wurden in der Kohorte auch Patienten mit Sézary Syndrom und Mycosis fungoides behandelt, bei denen die Wirksamkeit niedriger lag, die inkludierten Patienten mit LyP und pcALCL hingegen sprachen alle an. [61] Wegen der hohen Kosten und fehlenden Zulassung für kutane CD30-positive Lymphoproliferationen ist diese Behandlungsoption aber erst für die Dritt- oder Viertlinientherapie eine Option im off-label use.

### 1.3.6 Seltenerer Entitäten von primär kutanen T-Zell-Lymphomen

Neben den genannten Formen von T- und B-Zell-Lymphomen der Haut existieren noch weitere, im Vergleich noch deutlich seltenerer und teils nur provisorisch kategorisierte Lymphomentitäten mit ausgesprochen variabler Klinik und Prognose.

Auf Seiten der T-Zell-Lymphome sind hier zunächst das primär kutane klein-mittelgroßzellige pleomorphe T-Zell-Lymphom (SMPTCL), das CD8-positive aggressive epidermotrope T-Zell-Lymphom und das subkutane Pannikulitis-artige T-Zell-Lymphom zu nennen. Patienten mit einem Einzelherd eines SMPTCL weisen hierbei eine exzellente Prognose auf. Es gibt aber ebenso disseminierte und extrakutane Verläufe mit erheblich schlechterer Prognose. [62,63] Ähnliches gilt für das Pannikulitis-artige T-Zell Lymphom: exprimieren die Tumorzellen den  $\alpha\beta$ -T-Zell-Rezeptor, ist die Prognose exzellent, wohingegen der  $\gamma\delta$ -Phänotyp mit aggressiven Verläufen und einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet ist. [64]

Insgesamt ist den aggressiven T-Zell-Lymphomen der Haut eine sehr schlechte Prognose gemein, selbst bei frühzeitigem Einsatz einer Polychemotherapie kommt es häufig zu einem raschen Versterben der Patienten. [1]

#### 1.4 Fragestellung

Primär kutane Lymphome sind bezüglich ihrer Morphe, ihres Verlaufs und ihrer Prognose sehr heterogen. Zudem sind sie selten. Es sind zahlreiche Therapien etabliert, die in einigen Fällen durch multizentrische prospektive oder auch kontrollierte, häufiger jedoch durch retrospektive Studien und Fallserien in Bezug auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit evaluiert wurden. Eine Vielzahl von durchaus gängigen durchgeführten Behandlungen sind jedoch nur anekdotisch in der Literatur erfasst und noch in keiner prospektiven Studie untersucht worden. Hinzu kommt, dass vor allem bei fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, bei denen die Patienten in der Regel bereits mehrere Therapielinien durchlaufen haben, die Ansprechraten auch von Kombinationen etablierter Behandlungen kaum 30% erreichen. Daher besteht neben der Evaluation vorhandener Behandlungen ein konstanter Bedarf an der Überprüfung gänzlich neuer Substanzgruppen für den potentiellen Einsatz bei kutanen Lymphomen.

Die folgenden Fragestellungen, die sich aus den oben genannten Vorüberlegungen ableiten lassen, wurden in dieser Arbeit adressiert:



## Identifizierung von Substanzen mit Potential für zukünftige Lymphomtherapien

Im Rahmen eines Grundlagenforschungsprojekts soll *in vitro* geprüft werden, ob Arsentrioxid, welches bei der akuten Promyelozytenleukämie eingesetzt wird, auch bei Lymphomzelllinien eine Wirkung aufweist und der Wirkmechanismus charakterisiert werden.

## Funktionelle Studie von Signaltransduktionswegen und möglicher Nutzen für künftige Therapien

Die Pathogenese kutaner T-Zell-Lymphome ist nicht aufgeklärt. Der IL-31-Signaltransduktionsweg ist für chronisch inflammatorische Dermatosen als relevant für die Pathogenese als auch für die Entwicklung von Juckreiz beschrieben, der auch Patienten mit Mycosis fungoides und Sézary Syndrom stark belastet. Die funktionelle Relevanz dieses Signaltransduktionsweges soll daher anhand von Zelllinien, aber auch Lymphozyten aus dem Blut Erkrankter und gesunder Probanden untersucht werden.

## Evaluation vorhandener Therapien

Wie bereits angesprochen sind einige der seit langem etablierten Therapien noch nicht prospektiv untersucht worden. Die Creme-PUVA als Therapiemöglichkeit von Mycosis fungoides mit limitiertem Hautbefall wurde im Rahmen einer prospektiven Studie evaluiert.

Intraläsional appliziertes Interferon-alpha ist gemäß vorhandener Leitlinien eine Therapiemöglichkeit bei indolenten kutanen B-Zell-Lymphomen. In der Regel wird es aber subkutan gegeben und ist damit primär systemisch wirksam. Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenanalyse soll geklärt werden, ob diese Applikationsform auch bei kutanen B-Zell-Lymphomen Wirkung zeigt und wie das Nutzen- und Risikoprofil dieser Behandlungsoption einzuschätzen ist.

## Therapiemonitoring

Viele der eingesetzten Therapieformen wirken auf immunmodulatorischem Wege und zeigen erst nach längeren Therapieintervallen eine Wirkung. Daher besteht ein Interesse an der Identifizierung von Surrogatmarkern, die möglichst schon bevor eine klinische Besserung beobachtbar ist, einen Behandlungserfolg präzisieren können und somit frühzeitige Änderungen des Behandlungsregimes erlauben.

Die an der Hautklinik der Charité seit langem etablierte Arbeitsgruppe für kutane Lymphome diagnostiziert und behandelt im Raum Berlin und darüber hinaus zahlreiche Patienten mit Hautlymphomen. Daneben werden im Rahmen der Nachsorge bzw. Verlaufskontrolle die Patienten über längere Zeit begleitet. Hierdurch sind einerseits optimale Voraussetzungen für klinische Studien gegeben. Da das angeschlossene Labor traditionell auf molekularbiologische, immunologische, und funktionelle pathogenetische Forschung ausgerichtet ist, ist auch die Bearbeitung der oben genannten Fragestellungen der Grundlagenforschung in enger Abstimmung mit klinischen Aspekten möglich.

## 2 Eigene Arbeiten im Kontext der Fragestellung

### 2.1 Potentielle Kandidatensubstanzen für die T-Zell-Lymphomtherapie

Arsen ist in der Medizin bereits seit dem Altertum in therapeutischem Gebrauch, bereits 1878 wurde zudem über einen potentiellen Nutzen in der Krebstherapie berichtet. [65] Weitere Studien erbrachten dann den Hinweis, dass Arsenitoxid ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) der wirksame Bestandteil eines für die Leukämiebehandlung genutzten Medikaments der traditionellen chinesischen Medizin darstellte. [66] Die Zulassung in Europa erfolgte für die Behandlung der refraktären akuten Promyelozytenleukämie (APL). [67] Im Kontext der Identifizierung neuer Substanzen für die Behandlung kutaner Lymphome ist zudem zu beachten, dass man durch die Kombination von  $\text{As}_2\text{O}_3$  mit einem Retinoid (in diesem Fall All-trans-Retinsäure, ATRA) eine weitere Verbesserung des Ansprechens erreichen konnte. [68] Diese Information ist daher von Bedeutung, als dass, wie in der Einleitung bereits ausgeführt, Retinoide einen wesentlichen Therapiebaustein bei kutanen T-Zell-Lymphomen ausmachen. Wir führten daher an Zelllinien kutaner T-Zell-Lymphome Inkubationsversuche mit  $\text{As}_2\text{O}_3$  und Retinoiden (sowohl ATRA als auch das für die Lymphomtherapie zugelassene Bexaroten) allein und in Kombination durch. Da sowohl für  $\text{As}_2\text{O}_3$  als auch für Retinoide die Induktion von Apoptose als ein wesentlicher Wirkmechanismus gilt [69,70], wurden nach der Inokulation der Zelllinien mit verschiedenen Substanzkonzentrationen und -kombinationen die Veränderungen der absoluten Zellzahl, die Freisetzung von LDH als Zytotoxizitäts- und DNA-Fragmentierung als Apoptosemarker, aber auch Zellzyklusveränderungen sowie die Zellviabilität gemessen. Hinzu kamen Versuche unter Hinzunahme von bereits als apoptosehemmend (N-Acetylcystein) [71] bzw. -verstärkend (Vitamin C) beschriebenen [72] Kofaktoren. Wir konnten in den Einzelexperimenten zeigen, dass  $\text{As}_2\text{O}_3$  in systemisch erreichbaren Dosen Apoptose induzierte, Retinoide hingegen nicht. Letztere jedoch waren in der Lage, die Zellviabilität deutlich zu senken. Auch die zuvor beschriebenen Einflüsse von Vitamin C und N-Acetylcystein ließen sich bei kutanen Lymphomzelllinien reproduzieren. Bei den Kombinationsexperimenten konnten wir sogar einen Rückgang der durch  $\text{As}_2\text{O}_3$  induzierten Apoptoserate nach Addition von Retinoiden zeigen. Direkte zytotoxische Effekte waren bei keiner Kombination in den verwendeten Dosen zu beobachten, ebenso keine wesentlichen

Zellzyklusveränderungen. Wir folgerten hieraus einerseits, dass im Gegensatz zur APL die Kombination aus Retinoiden und  $\text{As}_2\text{O}_3$  wahrscheinlich keinen synergistischen Effekt hat. Zudem konnten wir zeigen, dass Apoptoseinduktion allein wahrscheinlich nicht der einzige Wirkeffekt der Retinoide sein dürfte. Neuere Arbeiten deuten auch darauf hin, dass v.a. eine Änderung des Migrationsverhaltens von T-Zellen eine Rolle beim therapeutischen Ansprechen auf Retinoide spielt. [73,74] Da für die adulte T-Zell Leukämie eine wirksame Kombination aus Interferon-alpha und Arsentrioxid belegt werden konnte [75], ist diese Kombination für die zukünftige Therapie kutaner T-Zell-Lymphome aus unserer Sicht durchaus interessant.

Arbeit:

Beyer, M.\* , **Vandersee, S.\***, Cosgarea, I., Touba, R., Möbs, M.+ , Chalid Assaf, C.+

\*: geteilte Erstautorenschaft, +: geteilte Letztautorenschaft

The effects of arsenic trioxide in combination with retinoic acids on cutaneous T cell lymphoma cell lines.

Skin Pharmacology and Physiology 03/2016, 63-70, 29[2]

<http://dx.doi.org/10.1159/000443840>



















## 2.2 Der IL-31-Signaltransduktionsweg: Bedeutung für die Pathogenese und als potentiell therapeutisches Ziel bei kutanen T-Zell-Lymphomen

IL-31 ist ein Interleukin, welches vornehmlich von Th<sub>2</sub>-Zellen produziert wird, die CLA exprimieren und daher in die Haut migrieren. [76] Für die atopische Dermatitis (AD) als Prototyp einer inflammatorischen und pruriginösen Dermatose konnte bereits gezeigt werden, dass die Sekretion dieses Interleukins sowohl für die Pathogenese als auch die Entwicklung von Juckreiz eine Rolle spielt, der ebenfalls eines der Hauptleiden von CTCL Patienten darstellt. [77,78] In einer ersten Studie bei AD konnte zudem bereits ein IL-31-Rezeptor-Antikörper erfolgreich eingesetzt werden, linderte Pruritus und senkte den Gebrauch topischer Steroide. [79] Interessanterweise haben die Tumor-T-Zellen bei Mycosis fungoides und Sézary Syndrom einen den Entzündungszellen der AD sehr ähnlichen Immunphänotyp. [2] Darüber hinaus mündet der IL-31-Weg bei seiner Aktivierung in Signalkaskaden, die auch für die Progression der kutanen Lymphome als bedeutend beschrieben wurden. Hierzu gehören STAT-3, MAP Kinase und PI3K/Akt. [80] Daher führten wir an Zelllinien, aber auch an Serum und Tumorzellen aus dem Blut Erkrankter und gesunder Probanden Messungen durch. Erfasst wurde zunächst die Konzentration von IL-31 im Serum von Patienten (27 Proben von 23 Patienten), die hier auch mit der Juckreizstärke und dem Tumorstadium korreliert wurde. Zwar ergab sich ein Trend hin zu erhöhter Konzentration bei starkem Juckreiz, der statistisch jedoch nicht signifikant war. Gemessen wurde auch auf der mRNA-Ebene sowohl die Expression von IL-31 als auch der beiden Heterodimere des IL-31-Rezeptors (IL-31Ra und Oncostatin M Rezeptor beta (OSMRb)). Ohne Stimulation war lediglich bei 4/6 getesteten Zelllinien, nicht jedoch bei Patienten, auch nicht bei hoher Blut tumorlast und erhöhtem Serum-IL-31, eine Expression von IL-31 nachweisbar.

IL-31Ra-mRNA hingegen wurde in allen 10 getesteten Zelllinien, aber auch bei 8 von 15 Sézary Patienten und 4 von 10 Kontrollen, OSMRb bei 4 von 10 Zelllinien, jedoch nur je einem Patient und einer Kontrolle gefunden. Es zeigte sich ferner, dass die IL31Ra-mRNA-Expression stimulierbar war: bei unspezifischer Stimulation mit PMA-Ionomycin sowohl bei Patienten als auch Kontrollen, bei Verwendung von IL-2 nur bei Patienten. Wir folgerten hieraus insgesamt, dass zumindest im Blutkompartiment die Rolle von IL-31 für die Pruritusentstehung und Proliferation der CTCL eher gering

sein dürfte. Der Befund jedoch, dass IL-2 selektiv nur in Patientenproben eine verstärkte Expression von IL-31Ra bewirkte, könnte ein weiterer Hinweis auf die gewichtige Rolle des Hautkompartiments für die Krankheitsprogression sein, da sowohl bekannt ist, dass IL-2 für die Pathogenese der CTCL eine integrale Rolle spielt [<sup>81</sup>], es gleichzeitig aber auch in läsionaler Haut von CTCL-Patienten in erhöhter Konzentration vorliegt. [<sup>82</sup>] Ein prospektiver Einsatz des o.g. Antikörpers im Studienrahmen erscheint somit ebenfalls vielversprechend.

Arbeit:

Möbs ,M., Gryzik, S., Haidar, A., Humme, D., Beyer, M., **Vandersee, S.**

Analysis of the IL-31 pathway in Mycosis fungoides and Sézary syndrome.

Archives of dermatological research. 09/2015, 479-85, 307[6]

<http://dx.doi.org/10.1007%2Fs00403-014-1527-x>

















## 2.3 Therapiestudien bei kutanen Lymphomen

In der Einleitung wurde bereits erläutert, dass prospektive Studien zur Evaluierung der Wirksamkeit, aber auch Verträglichkeit von Therapien am besten geeignet sind. Wegen der Seltenheit und Heterogenität der Hautlymphome lagen zu vielen Fragestellungen jedoch nur retrospektive Daten oder Einzelfallberichte bzw. Fallserien vor. Gerade aus älteren Studien sind Schlussfolgerungen zudem wegen der inzwischen erfolgten Veränderung der Lymphomklassifikation nicht immer möglich, weshalb ein kontinuierlicher Bedarf an weiteren Therapiestudien besteht.

### 2.3.1 Prospektive Studie zur Creme-PUVA bei Mycosis fungoides

Die PUVA-Therapie, d.h. die UVA-Lichtbestrahlung nach vorheriger Sensibilisierung der Haut mit dem Furanocumarin Psoralen, ist eine seit Jahrzehnten etablierte Therapie für die Mycosis fungoides und das Sézary Syndrom. Psoralen kann hierbei peroral, aber auch in Form einer Creme bzw. eines Voll- oder Teilbades appliziert werden. Die ältesten Daten liegen für die systemische PUVA vor. [83] Im Patch- und Plaque-Stadium lag die Vollremissionsrate bei 100%. Allerdings traten im Mittel nach 20 Monaten Rezidive auf, die neuerlich behandelt werden mussten. Wie eingangs bereits erwähnt, liegt in der Rezidivfreudigkeit der MF gepaart mit den langen Verläufen das Problem der kumulativen Toxizitäten der einzelnen Therapieformen begründet. Bei der PUVA-Therapie ist dies v.a. das Entstehungsrisiko epithelialer Hautkrebsformen wie Basalzell- oder Plattenepithel-Karzinomen. In Follow-Up-Studien zur systemischen PUVA bei MF wurde so z.B. eine 14-fache Risikoerhöhung bei Erreichen einer Kumulativdosis von 2000 im Vergleich zu 1000 J/cm<sup>2</sup> beschrieben. [84] Zwar sind beide Dosen recht hoch, sie werden aber wegen des erwähnten jahrzehntelangen Krankheitsverlaufs nicht selten erreicht. Die Behandlung der MF sollte stadienangepasst verlaufen. So wird bei gering ausgedehntem Befall (unter 10% der Körperoberfläche, dies entspricht dem Stadium IA) u.a. eine Creme-PUVA-Therapie empfohlen. [7] Günstig ist hier, dass nur die läsionale Haut eingecremt wird und das restliche Integument ohne Photosensibilisierung bleibt. Neuere Bestrahlungsvorrichtungen erlauben zudem eine Begrenzung der Belichtungsfläche, so dass nichtläsionale Haut nicht nur von Creme, sondern auch

UV-Licht ausgespart bleibt, was sich günstig auf das Risiko sowohl von Hautalterung als auch der Hautkrebsentstehung auswirken sollte.

Für die Creme-PUVA bei MF existierten bis dato bis auf Einzelfallberichte weder retrospektive noch prospektive Studien. Wir führten daher eine prospektive Studie durch, bei der 10 Patienten mit einer MF im Stadium IA mit einer Creme-PUVA behandelt wurden. 7 von 10 sprachen an, bei 4 Patienten kam es zu einer kompletten Remission. Die mittlere UV-Dosis lag bei 42,6 J/cm<sup>2</sup>, die mittlere Anzahl an Sitzungen bei 31,2 und die mediane Dauer des Ansprechens am Studienende bei 10 Monaten. Durch die Verwendung eines sog. digitalen Phototherapiegeräts konnten wir zudem erstmals genau die bestrahlten Flächen bei jedem Patienten bestimmen.

Unsere Schlussfolgerung war, dass die Creme-PUVA bei der MF im frühen Stadium eine exzellente, gut steuerbare und verträgliche Therapie darstellt.

Arbeit:

Reidel, U., Bechstein, S., Lange-Asschenfeldt, B., Beyer, M., **Vandersee, S.**

Treatment of localized mycosis fungoides with digital UV photochemotherapy.

Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine 11/2015, 333-40, 31[6]

<http://dx.doi.org/10.1111/phpp.12196>



















### 2.3.2 Retrospektive Studie zu Interferon-alpha bei kutanen B-Zell-Lymphomen

Interferon-alpha ist bereits seit den 1980er Jahren in der Behandlung der B-Zell-Lymphome etabliert, [85] der Wirkmechanismus scheint hierbei primär auf der Apoptoseinduktion in malignen Zellen zu beruhen. [86] In der Dermatologie wird es sowohl für die Behandlung kutaner T- wie auch B-Zell-Lymphome, dem Kaposi-Sarkom sowie zur adjuvanten Melanomtherapie eingesetzt. [7,87,88] Die Leitlinienempfehlung zum Einsatz bei den indolenten kutanen B-Zell-Lymphomen (follikuläres und Marginalzonen B-Zell-Lymphom), die zudem lediglich die intraläsionale Applikation aufführt, fußt jedoch nur auf einigen Einzelfallberichten bzw. Fallserien, die größte mit 8 Patienten. [89] Der Vorteil einer intraläsionalen Gabe liegt hierbei in der erreichbaren hohen lokalen Dosis, die höhere Systemdosen vermeiden hilft. Allerdings liegt Interferon-alpha nicht in einer Formulierung vor, die einen Depoteffekt erlauben würde, weshalb eine rasche systemische Distribution dennoch erfolgt. Zudem neigt das Marginalzonenlymphom wie in der Einleitung bereits ausgeführt zu primär multilokulären Manifestationen, die einen intraläsionalen Einsatz von Interferon-alpha unpraktikabel machen, welcher zudem dann mit sehr hohen systemischen Dosen einher ginge.

Ferner fehlen klare Daten zur optimalen Interferondosis bei den indolenten Lymphomen. Wir analysierten daher den Verlauf bei insgesamt 15 Patienten (4 mit Marginalzonen-, 11 mit follikulärem Lymphom), die mit subkutan appliziertem Interferon-alpha behandelt worden waren. Erfasst wurden neben dem Ansprechen auch die applizierte Spitzen- und Kumulativdosis, der weitere klinische Verlauf über einen Zeitraum von durchschnittlich 40 Monaten und therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse. 66,7% der Patienten zeigten eine komplette Remission, der Rest eine Krankheitsstabilisierung. Interessanterweise wurde keine partielle Remission gesehen. Das Ansprechen zeigte sich dosisunabhängig und trat im Mittel bereits nach 6 Wochen (4-12) ein. Das Nebenwirkungsprofil war günstig, keine Therapie musste abgebrochen werden. 90% der Patienten, bei denen eine komplette Remission erreicht worden war, erlitten allerdings im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv. Wir konnten somit zeigen, dass subkutan verabreichtes Interferon eine sichere und wirksame Therapie ist. Da die Dosis keinen Einfluss auf das Ansprechen hatte, schlussfolgerten wir, dass eine Dosierung von 3x3 Mio. internationalen Einheiten (IE) pro Woche – analog zur adjuvanten Melanombehandlung – über 12



Wochen gegeben werden sollte. Die hohe Rezidivrate ließ ferner den Schluss zu, dass eine Erhaltungstherapie nach erreichter Remission sinnvoll sein könnte, da Sicherheitsdaten für den Langzeitgebrauch ebenfalls aus der Melanomtherapie durchaus vorliegen und günstig sind.

Arbeit:

**Vandersee ,S.**, Terhorst ,D., Humme ,D., Beyer, M.

Treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas with subcutaneous interferon-alfa.

Journal of the American Academy of Dermatology. 04/2014, 709-715, 70[4].

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

















## 2.4 Therapiemonitoring bei erythrodermischen T-Zell-Lymphomen

Die erythrodermische Mycosis fungoides und das Sézary Syndrom gehen mit einer schlechten 5-JÜR von lediglich 14% einher. [1] Dennoch sollte die Therapie nicht primär mit zytoreduktiven Chemotherapien erfolgen, da diese weder einen Überlebensvorteil nachweisen konnten und zudem als Nebenwirkung eine Immunsuppression bedingen, die ohnehin häufig krankheitsassoziiert auftritt und nicht iatrogen noch verstärkt werden sollte. [41,90] Daher sind immunmodulatorische Behandlungen wie mit Interferon-alpha, Retinoiden, PUVA oder ECP hier die Therapien der ersten Wahl. Diese haben jedoch den Nachteil, dass ein klinisch sichtbares Ansprechen in der Regel erst nach über 3 Monaten eintritt. [91] Verschiedene Arbeitsgruppen hatten sich daher zum Ziel gemacht, Blutparameter zu identifizieren, die nach Möglichkeit früher als klinisch fassbar ein Ansprechen oder einen Progress vorhersagen können, um dem Patienten prolongierte, aber absehbar nicht wirkende Therapien zu ersparen oder schneller auf ein anderes Therapieregime umstellen zu können. Änderungen des Anteils von CD26-defizienten CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten (dem vorherrschenden Immunphänotyp der Lymphomzellen) an der Gesamtzahl der CD4<sup>+</sup>-Zellen waren in diesem Zusammenhang bereits als erfolversprechend beurteilt worden. [92] Um diese Hypothese und auch potentielle andere Parameter (Gesamtumorzellzahl im Blut, Laktatdehydrogenasekonzentration (LDH) im Serum, Anteil CD7-defizienter CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten) auf ihre Eignung als Verlaufsmarker zu überprüfen, wurden von 11 Patienten retrospektiv die o.g. Parameter, welche laborchemisch bzw. durchflußzytometrisch im Verlauf erhoben worden waren, untersucht und mit klinischen und therapeutischen Gegebenheiten zum Entnahmezeitpunkt korreliert. Im Unterschied zu vorherigen diesbezüglichen Studien mit nur wenigen Datenpunkten, flossen hier im Mittel 16,1 Erhebungen pro Patient (7-34) in die Untersuchungen ein. Die Patienten hatten durchschnittlich bereits 5 (2-7) Behandlungslinien erhalten, die mediane Nachbeobachtungszeit war mit 40,1 Monaten ebenfalls deutlich länger als in vorherigen Studien. Zudem wurden für die Parameter positive prädiktive Werte ermittelt, um die statistische Aussagekraft der Studie zu erhöhen.

Bei 5 der 11 Patienten trat im Verlauf eine klinische Besserung ein. 9 der Patienten zeigten einen Abfall der Blutumorzellzahl. Interessanterweise waren alle Patienten, welche ein klinisches Ansprechen an der Haut aufgewiesen hatten, am Ende der

Nachbeobachtungszeit noch am Leben, wohingegen 4 der 6 Patienten, bei denen keine Besserung eintrat, verstorben waren. Der einzige, mit dem klinischen Ansprechen vergesellschaftete Parameter war die absolute CD4<sup>+</sup>-Zellzahl. Die Rate der CD26-defizienten Zellen änderte sich bei Ansprechern zwar auch, aber erst während einer anhaltenden Remission.

Wir kamen zu dem Schluss, dass die Rate der CD26-Expression kein verlässlicher Marker für die Vorhersage eines Ansprechens bei erythrodermischen T-Zell-Lymphomen ist. Hingegen war die Beobachtung, dass Ansprechen im Blut nicht notwendigerweise mit einer Besserung des Hautbefunds korreliert ist, dies umgekehrt aber immer der Fall war, ein neuerlicher Hinweis auf die Wichtigkeit des Hautkompartiments für die Tumorprogression, wie es schon induktiv in der o.g. IL-31-Arbeit gefolgert wurde. Diese Beobachtung, die bei der Patientenbetreuung sehr häufig gemacht werden kann, wird auch durch Studien bekräftigt, bei denen durch rein hautgerichtete Therapien (wie z.B. Ganzkörper-Radiotherapien) neben dem Haut- immer auch in der Folge ein Blutansprechen beobachtet wurde. [<sup>93</sup>]

Arbeit:

**Vandersee, S.**, Humme, D., Terhorst, D., Almohamad, A., Möbs, M., Beyer, M.

Evaluation of blood parameters for the monitoring of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma.

Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 01/2015, 30-36, 13[1].

<http://dx.doi.org/10.1111/ddg.12549>















### 3 Diskussion

Primär kutane Lymphome sind seltene Erkrankungen. Sie sind klinisch sehr heterogen, die betroffene Patientenklientel weist bei unterschiedlichen Krankheitsentitäten zudem deutliche demographische Unterschiede auf. Hinzu kommt, dass es ausgeprägte Unterschiede in Bezug auf die Prognose quoad vitam zwischen den einzelnen Formen von kutanen Lymphomen gibt, die von wenigen Monaten bis hin zu Jahrzehnten reichen. Diese Voraussetzungen haben einerseits zur Folge, dass die universitäre Erforschung der einzelnen Krankheitsentitäten erschwert wird. Dies betrifft einerseits sowohl funktionelle und pathogenetische wie auch epidemiologische Aspekte, andererseits Therapiestudien. Darüber hinaus ist auch firmengetragene klinische Forschung mit dem Ziel der Marktetablierung neuer geeigneter Substanzen wegen der Seltenheit und Heterogenität für die Pharmaindustrie nicht unbedingt attraktiv. In Europa wurde seit der Jahrtausendwende mit Bexaroten lediglich eine einzige Substanz dezidiert für die Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome zugelassen, dies nach einer einarmigen Studie an 94 Patienten. [94]

Die Notwendigkeit zur Erforschung neuer Therapieformen liegt nicht zuletzt darin begründet, dass gerade bei kutanen T-Zell-Lymphomen wie der Mycosis fungoides und dem Sézary Syndrom bei fortgeschrittenen Stadien selbst Kombinationstherapien lediglich Ansprechraten zwischen 20 und 30% aufweisen. [95]

Neben der fortlaufenden Evaluation vorhandener Therapieformen, hier vor allem der Kombinationstherapien, ist auch die Identifizierung neuer Substanzen als potentiellen Therapeutika von Interesse. Arsentrioxid ist in Europa für die Behandlung der akuten Promyelozytenleukämie zugelassen. Es gab zudem Berichte über den vorwiegend auf Apoptoseinduktion beruhenden Wirkmechanismus und einen erfolgreichen Einsatz bei 2 Patienten mit einem fortgeschrittenen kutanen T-Zell-Lymphom. [72] Allerdings waren lediglich eine partielle Remission und eine Stabilisierung erreicht worden, die auch nur je für einige Wochen anhielten. Zur weiteren Aufklärung des Wirkmechanismus und zur Identifizierung eines Kombinationspartners führten wir Experimente an Zelllinien kutaner Lymphome durch. Da aus der Therapie der APL von einem verbesserten Ansprechen bei der Kombination mit all-trans-Retinsäure berichtet wurde, wählten wir dieses und zusätzlich Bexaroten als Kombinationspartner. Interessanterweise wurde die in den Einzelexperimenten

nachgewiesene Apoptoseinduktion durch Arsentrioxid durch die Retinoide herabgesetzt. Die Zellen zeigten allerdings bei der Inkubation mit den Retinoiden allein als auch in der Kombination einen deutlichen Abfall der Zellviabilität, also der Anzahl stoffwechselaktiver Zellen. In den verwendeten Dosierungen, die in den Kombinationsexperimenten so gewählt waren, dass sie gemäß vorliegenden Studien zur Pharmakodynamik auch in vivo erreicht werden können [96,97], war zudem keine direkte Zytotoxizität nachweisbar. Da aber die beiden Wirkungsmodalitäten (Apoptoseinduktion bei Arsentrioxid, Zellviabilitätsabsenkung bei den Retinoiden) nicht durch Kombination zu verstärken waren, weisen diese Partner offensichtlich keine additiven Effekte auf. Auch ein Einsatz von Arsentrioxid als Einzelsubstanz erscheint vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten nicht hinreichend erfolgversprechend. Allerdings ist aus diesen präklinischen Daten und wenigen Einzelfallberichten auch nicht zwangsläufig auf die tatsächliche Wirksamkeit in vivo zu schließen. In jedem Fall existieren Arbeiten, die eine aussichtsreiche Kombination von Arsentrioxid und Interferon-alpha bei adulter T-Zell Leukämie beschreiben. [75,98] Weitere Studien, die diese Kombination präklinisch oder klinisch testen, erscheinen vor diesem Hintergrund sinnvoll.

Nicht nur antineoplastische Wirkeffekte von potentiellen Therapeutika, auch die symptomatische Linderung von Krankheitssymptomen der kutanen Lymphome wie Juckreiz ist von Interesse. In diesem Zusammenhang rücken die immunphänotypischen Analogien zwischen den Tumorzellen von kutanen Lymphomen und den Entzündungszellen inflammatorischer Erkrankungen in den Fokus. Dies trifft insbesondere auf die neoplastischen Zellen der Mycosis fungoides und die wesentlich bei atopischer Dermatitis in der Haut prävalenten T-Zellen zu. Beide weisen den Immunphänotyp hautgerichteter, Th<sub>2</sub>-polarisierter aktivierter memory T-Zellen (CD4<sup>+</sup>, CLA<sup>+</sup>, CD45RO<sup>+</sup>) auf. Ebenso ist Juckreiz nicht nur für die atopische Dermatitis, sondern auch und gerade für die Mycosis fungoides charakteristisch und schränkt die Lebensqualität der Patienten unter Umständen massiv ein. [99] Bei atopischer Dermatitis scheint die Pruritogenese mit der Sekretion des Zytokins Interleukin-31 vergesellschaftet zu sein. Im Mausmodell war zudem durch dieses Interleukin die Induktion von Dermatitis möglich, was eine bedeutende pathogenetische Rolle von IL-31 bei der AD nahelegt. [100] Hinzu kommt, dass im Gegensatz zu tumorassoziierten Schmerzen, für deren Kupierung fundierte Empfehlungen existieren, die Behandlung des Pruritus bei kutanen Lymphomen

häufig frustriert verläuft. Die Identifizierung neuer geeigneter Therapeutika ist daher von Interesse. In der aktuellen deutschen Leitlinie finden sich beispielsweise keinerlei Empfehlungen für die supportive Juckreiztherapie. [7] In den letzten Jahren gab es allerdings einige Fallberichte über den erfolgreichen Einsatz von Aprepitant, einem Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten, der für die antiemetische Therapie bei Chemotherapie-assoziiertem Erbrechen zugelassen ist. Dies geschieht über die Hemmung der Bindung von Substanz P, welche in der Haut bei Patienten mit Juckreiz in erhöhter Konzentration vorliegt, ist an den Neurokinin-1-Rezeptor. [101,102]

Bezüglich des IL-31-Signalwegs ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass ein IL-31-Rezeptor-Antikörper in einer Studie bereits erfolgreich bei atopischer Dermatitis eingesetzt wurde und hier v.a. den Juckreiz lindern konnte. [79] Dieser Befund macht einen Einsatz auch bei kutanen Lymphomen interessant. Die Bindung von IL-31 an seinen Rezeptor bewirkt aber neben der möglichen Juckreizinduktion die Aktivierung der MAP-Kinase- und PI3K/Akt-Signalwege und des Transkriptionsfaktors STAT-3. [103] Alle drei sind als wichtige Promotoren der Tumorentwicklung bei CTCL beschrieben. [80,104] Die Analyse des IL-31-Signalweges könnte somit auch zum weiteren Verständnis der immer noch weitgehend unklaren Pathogenese der Mycosis fungoides und des Sézary Syndroms beitragen. Aus diesen Gründen untersuchten wir an CTCL-Zelllinien und peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) von Patienten mit MF und Sézary Syndrom sowie gesunden Probanden die Rolle des IL-31-Signalwegs. Vorhergehende Arbeiten hatten bereits sowohl eine Korrelation der Serum-IL-31-Konzentration mit dem Tumorstadium [105] als auch mit der Juckreizintensität postuliert und zudem beschrieben, dass IL-31 von den Tumorzellen im peripheren Blut produziert würde. [106] Bei der Messung der Serumkonzentration von IL-31 fanden wir eine, wenn auch knapp statistisch nicht signifikante ( $p=0.0587$ ) Korrelation zwischen Juckreizintensität und Serumkonzentration, nicht aber mit den Tumorstadien. Zudem waren die gemessenen Werte insgesamt sehr niedrig. Wegen dieses im Licht der vorhergehenden Publikationen unerwarteten Befunds untersuchten wir anschließend die Expression von IL-31 an Zelllinien von CTCL und an PBMC von Patienten mit einer sehr hohen Bluttumorlast auf der mRNA-Ebene. Bei 4/6 Zelllinien gelang ein Expressionsnachweis, allerdings bei keiner Patientenprobe, obwohl hier auch Proben mit erhöhtem Serum-IL-31 verwendet worden waren. Allerdings waren in dem Bericht von Singer et al. [106] die Tumorzellen zuvor mit PMA-Ionomycin stimuliert, aber keine

Kontrollfraktion entgegengestellt worden. Bei unseren Stimulationsexperimenten konnten wir ebenfalls in den Tumorzellen eine IL-31-Expression induzieren, die allerdings in der Kontrollgruppe wegen der unspezifischen Wirkweise von PMA-Ionomycin sogar im Mittel stärker ausfiel als bei den Tumorproben. Unsere Arbeitsgruppe konnte somit auch nicht bestätigen, dass primär die Tumorzellfraktion der PBMC für die IL-31-Produktion verantwortlich zeichnet. Inzwischen gibt es allerdings Berichte, die für die atopische Dermatitis beschreiben, dass nicht die o.g. hauptsächlichen Infiltratzellen, sondern immunphänotypisch hiervon differente Lymphozyten in der läsionalen Haut von Neurodermitikern wesentlich für die IL-31-Produktion verantwortlich sind. [107] Um die potentielle Rolle von IL-31 bei CTCL zu klären, wird es daher weiterer Studien bedürfen, die sich mit den Bedingungen in der Haut befassen. Es ist in keiner Weise ausgeschlossen, dass analog zur atopischen Dermatitis, bei der die meisten diesbezüglichen Arbeiten auch das Hautkompartiment adressierten, IL-31 auch bei Mycosis fungoides und Sézary Syndrom in der Haut eine wesentlichere Rolle spielen sollte. In jedem Fall erscheint der prospektive Einsatz des IL-31-Rezeptor-Antikörpers, der in der erwähnten Phase-I-Studie ein gutes Sicherheitsprofil bei Atopikern und Kontrollen aufwies, für Lymphompatienten mit ihren oft schwer beherrschbaren Juckreizbeschwerden denkbar.

Da – was wünschenswert ist – die Ansprüche an wissenschaftliche Studien und die daraus abzuleitende Evidenz als Leitfaden für medizinische Entscheidungen in den letzten Jahrzehnten stark gestiegen sind, haben v.a. ältere Therapiestudien bei kutanen Lymphomen an Aussagekraft eingebüßt oder sind für Metaanalysen schlecht heran zu ziehen. Dies liegt aber nur zum Teil am Design, die Klassifikation der Lymphome hat sich stärker als die anderer Erkrankungen in den letzten Jahren gewandelt. Für die Mycosis fungoides ist die PUVA-Therapie in ihren verschiedenen Applikationsformen (systemisch, durch Vollbad bzw. Creme) ein Hauptpfeiler der Therapie. In einem umfangreichen systematischen Review, der in Erweiterung zu bisherigen Publikationen auch nicht randomisierte und kontrollierte Studien bei hinreichender Plausibilität mit einschloss, konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass die systemische PUVA als Monotherapie Kombinationstherapien z.B. unter Hinzunahme von Interferon-alpha oder Retinoiden nicht unterlegen war. [95] Wie bereits erwähnt, waren die ursprünglichen Studien diesbezüglich retrospektiver Natur und behandelten ausschließlich die systemische PUVA. [83] Bei dieser ist jedoch, bei unbestrittener Wirksamkeit, das Risiko der Entwicklung von UV-induziertem

Hautkrebs nachweislich erhöht. [84] Hingegen konnten schwedische Autoren an einer mit 944 sehr großen Kohorte an Psoriasispatienten, die mittels Bade-PUVA behandelt worden waren, kein erhöhtes Risiko für die Tumorentstehung nachweisen. [108] Dies macht die Bade- aber auch die Creme-PUVA, da bei beiden das Psoralen topisch appliziert wird, auch für Therapiestudien bei Mycosis fungoides interessant, zumal diese Behandlungsformen ohnehin bereits seit langem angewendet werden. Erstaunlich ist daher in diesem Zusammenhang, dass erst 2014 eine mit 26 Patienten etwas größere retrospektive Studie zur Bade-PUVA von Pavlotsky und Kollegen veröffentlicht wurde, die der Bade-PUVA mit einer 62%igen Rate an kompletten Remissionen eine gute Wirksamkeit bescheinigte. [109] Zur Creme-PUVA bei MF existierten bis dato keine Daten. Dennoch wird sie bei uniläsionalem Befall als Zweitlinientherapie in der deutschen Leitlinie empfohlen. In unserer prospektiven Studie zur Creme-PUVA bei Mycosis fungoides im Stadium IA (d.h. mit einem Körperoberflächenbefall von 10% oder weniger) erreichten wir ein Ansprechen bei 7 und eine komplette Remission bei 4 von 10 Patienten. Neben der Creme-Applikation des Psoralens setzten wir ferner ein neues System zur Bestrahlung ein, welches als digitale Phototherapie bezeichnet wird. Hierbei kann das UV-Licht computergesteuert millimetergenau vorher definierte Flächen illuminieren, was zusätzlich die Bestrahlungsfläche verkleinert und daher die Spättrisiken weiter minimiert. Somit konnten wir durch diese, wenn auch kleine, prospektive Studie den Wert der Creme-PUVA für die Behandlung der MF bei limitiertem Hautbefall untermauern und Evidenz für die Leitlinienempfehlung beisteuern.

Obwohl für kutane Lymphome wegen ihrer Seltenheit auch in Zukunft eher nicht zu erwarten ist, dass mit großem Forschungsaufwand und getragen durch die Industrie in Analogie zu anderen Hautkrebsformen, wie z.B. dem malignen Melanom oder dem Basalzellkarzinom, signalwegspezifische Therapien maßgeschneidert werden, haben sich aus dem Transfer von Therapeutika, welche für nodale Lymphome entwickelt worden sind, dennoch in der Vergangenheit stets auch für primär kutane Lymphome neue Behandlungsmöglichkeiten ergeben. Dies betrifft zum Beispiel das Zytokin Interferon-alpha, das nach seiner Einführung in die Behandlung nodaler B-Zell-Lymphome in der zweiten Hälfte der 1980er Jahre [110] bereits 1989 erstmals auch für die Therapie kutaner B-Zell-Lymphome eingesetzt wurde. [111] Wie bei der Creme-PUVA auch, fußt die Empfehlung der (hier intraläsionalen) Therapie von primär kutanen follikulären und Marginalzonen B-Zell-Lymphomen in der deutschen

Leitlinie auf geringer Evidenz. Es existieren diesbezüglich keine pro- oder retrospektiven Studien, sondern lediglich Fallberichte bzw. kleinere Fallserien. Der intraläsionale Einsatz liegt in der Überlegung begründet, eine möglichst hohe Dosis im Zielgebiet zu applizieren, um die Gesamtdosis somit einschränken zu können. Dieses stößt aber spätestens bei Patienten mit multiplen Läsionen einerseits an die Grenzen der Praktikabilität, andererseits erhöht sich dadurch die systemisch applizierte Dosis wieder. In den vorliegenden Fallberichten waren über alle Berichte hinweg 23 Patienten inkludiert, bis auf einen Fall wurde stets über eine komplette Remission berichtet. Da erfolgreiche Behandlungen in der Regel leichter zur Publikation gelangen als gescheiterte, dürfte diese herausragende Ansprechrate, welche deutlich über der von z.B. Rituximab mit etwa 85% liegt [<sup>16</sup>], insgesamt als zu hoch anzusetzen sein. In der in unserer Klinik durchgeführten retrospektiven Analyse von 15 Patienten mit primär kutanen folliculären und Marginalzonen B-Zell-Lymphomen lag die Ansprechrate bei 66,7%, wobei die folliculären Lymphome mit 72,3% besser ansprachen als die Marginalzonenlymphome mit 50%. Auch die gute Verträglichkeit, die durch das Ausbleiben von dauerhaften Therapieabbrüchen und einer einzigen Grad-III-Nebenwirkung (Leukopenie), dokumentiert wurde, deckt sich mit der vorhandenen Literatur. Interessant waren jedoch die zwei Befunde, dass die applizierte Dosis keinen Einfluss auf das Ansprechen hatte sowie der Umstand, dass in unserer Kohorte keine partielle Remission beobachtet wurde, sondern jedes Ansprechen in einer kompletten Remission mündete. Zu diskutieren wäre hier, ob bei den indolenten kutanen B-Zell-Lymphomen bei einigen Patienten eine primäre Resistenz der Tumorzellen vorliegt. Dies würde auch durch den Umstand untermauert, dass bei den Nichtansprechern die Dosis von 3x3 Mio. IE Interferon-alpha auf 3x9 Mio. IE eskaliert wurde, ohne dass ein Ansprechen eintrat, während bei den Ansprechern überwiegend die niedrigste Dosis von 3x3 Mio. IE zur Induktion einer kompletten Remission ausreichte. Gerade bei multilokulärem Befall, für den außer Rituximab und Chlorambucil wenig fundierte Therapieformen beschrieben sind, ist subkutan appliziertes Interferon somit bei diesen Verläufen eine Alternative. Da 90% der Patienten im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv entwickelten, diskutierten wir ferner aufgrund der Zusammenschau von gutem Ansprechen sowie der Sicherheit und Verträglichkeit der Interferonbehandlung einen möglichen zukünftigen Nutzen von Interferon-alpha für die Erhaltungstherapie bei indolenten kutanen B-Zell-Lymphomen.

Die Evaluation des Therapieerfolgs bei kutanen Lymphomen ist, wie bei fast allen Dermatosen, durch einfache klinische Untersuchungen in der Regel möglich. Daneben gibt es, ähnlich wie bei der Psoriasis durch den PASI (psoriasis area and severity index) oder dem SCORAD (scoring atopic dermatitis) bei Neurodermitis, auch für Lymphome klar festgelegte Kriterien, wie Ansprechen bzw. Progression definiert werden. [112] Die eben zitierte Konsensusempfehlung der EORTC-ISCL ist hierbei nicht nur auf Hautbefall anwendbar, auch die, gerade bei erythrodermischen Lymphomen mögliche, Blutbeteiligung wird aufgegriffen. Neben der Quantifizierung der absoluten Zahl an Tumorzellen (auch Lutzner- oder Sézary-Zellen genannt) wird v.a. die durchflußzytometrisch bestimmbare Anzahl an CD26-negativen (CD26<sup>-</sup>) CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten für Verlaufskontrollen empfohlen, da der gesteigerte CD26-Verlust sehr gut mit dem Vorhandensein von Sézary Zellen im peripheren Blut (96% Sensitivität und 98% Spezifität) sowie mit der Prognose korreliert ist. Bereits angesprochen wurde die Problematik des verzögerten Wirkansprechens einer immunmodulatorischen Therapie mittels Interferon-alpha, Retinoiden, ECP oder PUVA. Ein im Blut bestimmbarer Parameter, der vor Einsetzen einer klinischen Verbesserung oder auch Verschlechterung bereits ein Ansprechen bzw. eine Progression vorhersagen könnte, ist daher eine verlockende Vorstellung. Verschiedene Parameter waren auf diese Eigenschaft hin untersucht und wieder verworfen worden, bis Berichte, dass eben Veränderungen der CD4<sup>+</sup> CD26<sup>-</sup> Fraktion der PBMC unter Therapie für diese Prädiktion geeignet seien, erschienen. [92] In der Arbeit waren allerdings nur Daten von 2 von 23 Patienten detailliert analysiert worden, bei den anderen wurden nur zwei Datenpunkte zugrunde gelegt. Wir konnten in der von unserer Arbeitsgruppe untersuchten Kohorte von 11 Patienten mit Sézary Syndrom, bei denen im Mittel 16 Datenerfassungszeitpunkte vorlagen, nach statistischer Analyse und der Ermittlung von positiven prädiktiven Werten für die einzelnen Parameter diesen Zusammenhang im Krankheitsverlauf nicht bestätigen. In dieser Arbeit ist bereits mehrfach darauf eingegangen worden, dass verschiedene Parameter, die im Blut leicht diagnostisch erfasst werden können, nicht unbedingt mit dem klinischen Verlauf des Patienten korrelieren. Vor allem die absolute Zahl Tumorzellen im peripheren Blut ist hier ein Beispiel: in unserer Kohorte zeigten alle Patienten mit einem Hautansprechen auch einen Abfall der Tumorzellen im Blut. Umgekehrt trat aber nur bei etwa der Hälfte der Patienten, die ein Ansprechen im Blut zeigten, auch eine klinische Besserung ein. Letztere ist aber für den Patienten

von vorrangigem Interesse, da die Erythrodermie und der häufig einhergehende Juckreiz den Patienten ganz konkret belasten. Auch diese Arbeit unterstreicht, wie die zu IL-31 und seiner potentiellen Rolle bei kutanen T-Zell-Lymphomen, die vornehmliche Rolle des Hautkompartiments für die Entstehung, aber v.a. auch die Unterhaltung und Progression von Hautlymphomerkrankungen. Im Einklang mit unserer Arbeit belegt dies besonders eindrücklich die Studie von Klein und Kollegen [<sup>93</sup>]. Durch eine rein hautgerichtete Therapie (hier der Ganzkörpertherapie) fällt bei mehr als der Hälfte der Patienten auch die Tumorzelllast im Blut ab. Surrogatmarker im Blut, die rasch und unkompliziert einen Therapieerfolg anzeigen oder sogar vorhersagen können, sind selbstredend wünschenswert. Das genaue Beachten des klinischen Bilds ist aber aktuell immer noch der verlässlichste Weg, therapeutische Wirksamkeit zu evaluieren und darauf basierend Therapieentscheidungen treffen zu können.

Primär kutane Lymphome sind in der Mehrzahl zwar indolente, aber sehr belastende und ultimativ noch immer nicht heilbare Erkrankungen, auch wenn in einigen Fällen immer wieder von Langzeitremissionen berichtet worden ist. [<sup>113</sup>] Es besteht daher ein konstanter weiterer Bedarf an neuen therapeutischen Konzepten. Einerseits sind dies gänzlich neue Substanzen, die erst über den Weg der Präklinik in die klinische Forschung eingesteuert werden müssen. Es ist aber gerade auch die Evaluation der vorhandenen therapeutischen Mittel, die bei der Mehrzahl der Patienten durchaus wirksam sind, die das Potential birgt, durch sorgfältig durchgeführte klinische Studien optimale Kombinationen oder Sequenzen von Therapien herauszustellen. Dies umfasst nicht nur die antineoplastischen Therapien, sondern auch v.a. die Behandlungen, die den Patienten ihr Tumorleiden symptomatisch erleichtern können. Hier sind besonders prospektive und randomisierte Studien mit Substanzen, die den Juckreiz beherrschen helfen können, zukünftig im Fokus.



## 4 Zusammenfassung

Primär kutane Lymphome sind eine Gruppe seltener, klinisch und prognostisch sehr heterogener Hauterkrankungen. Daher existiert für die Behandlung ein großes Repertoire systemischer wie topischer Therapiemodalitäten. Viele der Behandlungsmöglichkeiten sind hierbei der Therapie nodaler Lymphome oder chronisch inflammatorischer Dermatosen entlehnt. Da bisher keine kurativen Therapieansätze existieren und viele etablierte Behandlungen v.a. bei aggressiven Lymphomen nur bedingt wirken, existiert ein kontinuierlicher Bedarf an der Evaluation neuer Therapiemodalitäten sowohl durch Grundlagenforschung als auch durch klinische Prüfung.

Thema der vorliegenden Arbeit ist die Therapieforschung ausgehend von der Untersuchung neuer Ansatzpunkte und Substanzen in vitro bis hin zur klinischen Evaluation der Wirksamkeit sowohl vorhandener als auch neuer Therapien für Patienten mit primär kutanen Lymphomen.

Als potentiell Therapeutikum zur Therapie kutaner T-Zell-Lymphome (CTCL) wurde Arsenitrioxid in vitro an Zelllinien untersucht und wir konnten zeigen, dass es bei kutanen Lymphomzellen Apoptose induziert, eine Kombination mit Retinoiden, einem Standardtherapeutikum bei CTCL aber nicht synergistisch wirkte. Dennoch scheint die Kombination mit potentiellen anderen Partnern für weitere Studien sinnvoll.

Neben antineoplastischen Effekten, ist auch die Linderung von Krankheitssymptomen wie Juckreiz von Interesse. Wir untersuchten an Zelllinien sowie Blutzellen von Patienten und Probanden die Rolle des IL-31 Signalweges bei Mycosis fungoides (MF) und Sézary Syndrom. IL-31 spielt bei mit Juckreiz einhergehenden entzündlichen Dermatosen wie der atopischen Dermatitis (AD) eine wesentliche pathogenetische Rolle und wurde aktuell bereits in klinischen Studien als Therapieziel erforscht. Die Untersuchungen sowohl des Serumspiegels von IL-31 als auch der Rezeptorexpression auf Tumorzellen zeigten, dass zumindest im Blut der Signalweg keine ausgeprägte Rolle zu spielen scheint und auch nicht mit der Ausprägung des Juckreizes korreliert. Die Rezeptorexpression ist allerdings mit IL-2 stimulierbar. Da andere Arbeiten zeigen konnten, dass IL-2 in läsionaler Haut von Lymphompatienten erhöht ist, ist dies ein Hinweis darauf, dass in Analogie zur AD IL-31 im Hautkompartiment eine prominente Rolle spielen könnte.

Neben der Grundlagenforschung zur Identifizierung neuer Therapieoptionen sind prospektive klinische Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien vonnöten. Wegen der Seltenheit der kutanen Lymphome sind für nicht wenige Therapieverfahren keine oder ausschließlich retrospektive Studien vorhanden. Da auch für die Creme-PUVA bei MF mit limitiertem Hautbefall prospektive Studien bisher nicht vorlagen, führten wir für eine solche erstmals durch. Wir konnten ein Gesamtansprechen von 70% ohne wesentliche unerwünschte Wirkungen verzeichnen. Die Creme-PUVA ist insbesondere deshalb eine sinnvolle Therapiemaßnahme bei limitierter MF, weil Bade- oder systemische PUVA durch die deutlich größere bestrahlte Körperoberfläche mit einem erhöhten Risiko für die spätere Entwicklung UV-induzierten Hautkrebses einhergehen.

Für die Behandlung von indolenten kutanen B-Zell-Lymphomen konnten wir zeigen, dass systemisch verabreichtes niedrigdosiertes Interferon-alpha ein gutes Ansprechen und niedriges Risikoprofil aufweist. Aufgrund der hohen Rezidivrate, die durch keine bisher beschriebene Therapie beeinflusst wird, scheint die wenig toxische systemische Interferontherapie für häufig notwendige Rezidiv- und ggf. auch Erhaltungstherapie gut geeignet.

Viele der eingesetzten immunmodulatorischen Behandlungen bei CTCL benötigen oftmals Wochen bis Monate, bis eine klinische Besserung des Hautbefunds eintritt. Daher ist auch das Identifizieren von Verlaufsmarkern, welche das Ansprechen der Therapie anzeigen, sinnvoll. Die Rate an CD26-defizienten T-Helferzellen im Blut ist in anderen Studien als prädiktiver Marker postuliert worden. Wir konnten diesen Zusammenhang in der detaillierten Analyse einer Kohorte von Patienten mit erythrodermischen T-Zell-Lymphomen jedoch nicht bestätigen. Dies galt auch für andere Serumparameter wie die Laktatdehydrogenase. Die Therapiebewertung sollte sich daher stets weiter am klinischen Untersuchungsbefund orientieren.

So zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass beginnend mit der Grundlagenforschung über prospektive wie retrospektive Therapiestudien die Etablierung und Evaluierung von Behandlungsmöglichkeiten bei primär kutanen Lymphomen ein umfangreiches Feld darstellen. Vor allem für die Zukunft besteht daher ein weiterer hoher Bedarf an Forschung, v.a. für möglichst nebenwirkungsarme Dauer- bzw. Wiederholungstherapien.

## 5 Literaturangaben

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, Zackheim H, Duvic M, Estrach T, Lamberg S, Wood G, Dummer R, Ranki A, Burg G, Heald P, Pittelkow M, Bernengo MG, Sterry W, Laroche L, Trautinger F, Whittaker S; ISCL/EORTC. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007 Sep 15;110(6):1713-22. Review. Erratum in: *Blood*. 2008 May 1;111(9):4830.

<sup>4</sup> 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;92: 1240-1251.

<sup>5</sup> Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M, Nashan D, Weisse F, Dippel E, et al. Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5:662-8.

<sup>6</sup> Abeldaño A, Arias M, Benedetti A, Ochoa K, Maskin M, Pellerano G, Kien MC, Chouela E. Unusual variants of mycosis fungoides. *Skinmed*. 2011 Jul-Aug;9(4):218-22.

<sup>7</sup> Stadler R, Assaf C, Klemke CD, Nashan D, Weichenthal M, Dummer R, Sterry W. Brief S2k guidelines--Cutaneous lymphomas. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013 Jun;11 Suppl 3:19-28, 20-30.

- 
- <sup>8</sup> Santucci M, Grandi V, Maio V, Delfino C, Alterini R, Pimpinelli N. Indolent cutaneous B-cell lymphoma: diagnosis and treatment 2012. *G Ital Dermatol Venereol.* 2012 Dec;147(6):581-8.
- <sup>9</sup> Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet.* 1993 Sep 4;342(8871):575-7.
- <sup>10</sup> Garbe C, Stein H, Gollnick H, Taud W, Orfanos CE. Cutaneous B cell lymphoma in chronic *Borrelia burgdorferi* infection. Report of 2 cases and a review of the literature. *Hautarzt.* 1988 Nov;39(11):717-26.
- <sup>11</sup> Cerroni L, Zöchling N, Pütz B, Kerl H. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* 1997 Sep;24(8):457-61.
- <sup>12</sup> Ponzoni M, Ferreri AJ, Mappa S, Pasini E, Govi S, Facchetti F, Fanoni D, Tucci A, Vino A, Doglioni C, Berti E, Dolcetti R. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* infection in a series of 98 primary cutaneous lymphomas. *Oncologist.* 2011;16(11):1582-8.
- <sup>13</sup> Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, Dummer R, Duvic M, Hoppe RT, Pimpinelli N, Rosen ST, Vermeer MH, Whittaker S, Willemze R; European Organization for Research and Treatment of Cancer; International Society for Cutaneous Lymphoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood.* 2008 Sep 1;112(5):1600-9.
- <sup>14</sup> Suárez AL, Pulitzer M, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C, Myskowski PL. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part I. Clinical features, diagnosis, and classification. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Sep;69(3):329. e1-13; quiz 341-2.
- <sup>15</sup> Terhorst D, Mestel DS, Humme D, Sterry W, Beyer M. Evaluation of different methods in the follow-up of patients with indolent types of primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol.* 2012 Jun;166(6):1295-300.
- <sup>16</sup> Brandenburg A, Humme D, Terhorst D, Gellrich S, Sterry W, Beyer M. Long-term outcome of intravenous therapy with rituximab in patients with primary cutaneous B-cell lymphomas. *Br J Dermatol.* 2013 Nov;169(5):1126-32.
- <sup>17</sup> Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, Vermeer MH, van Baarlen J, Blokkx WA, Canninga-van Dijk MR, Geerts ML, Hebeda KM, Kluijn PM, Lam KH, Meijer CJ, Willemze R.

---

Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1581-7.

<sup>18</sup> Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2015 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2015 Jan;90(1):73-6.

<sup>19</sup> Haverkos B, Tyler K, Gru AA, Winardi FK, Frederickson J, Hastings J, Elkins C, Zhang X, Xu-Welliver M, Wong HK, Porcu P. Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: Management and Patterns of Recurrence at the Multimodality Cutaneous Lymphoma Clinic of The Ohio State University. *Oncologist*. 2015 Oct;20(10):1161-6.

<sup>20</sup> Wobser M, Kneitz H, Bröcker EB, Becker JC. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type, treated with a modified R-CHOP immunochemotherapy - diagnostic and therapeutic challenges. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011 Mar;9(3):204-11.

<sup>21</sup> Hamilton SN, Wai ES, Tan K, Alexander C, Gascoyne RD, Connors JM. Treatment and outcomes in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma: the BC Cancer Agency experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Nov 15;87(4):719-25.

<sup>22</sup> Grange F, Joly P, Barbe C, Bagot M, Dalle S, Ingen-Housz-Oro S, Maubec E, D'Incan M, Ram-Wolff C, Dalac S, Templier I, Esteve E, Quereux G, Machet L, Leduc M, Dereure O, Laroche L, Saiag P, Vergier B, Beylot-Barry M. Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. *JAMA Dermatol*. 2014 May;150(5):535-41.

<sup>23</sup> Fenot M, Quereux G, Brocard A, Renaut JJ, Dreno B. Rituximab for primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma-leg type. *Eur J Dermatol*. 2010 Nov-Dec;20(6):753-7.

<sup>24</sup> Smith BD, Glusac EJ, McNiff JM, Smith GL, Heald PW, Cooper DL, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the WHO classification systems. *J Clin Oncol* 2004; 22: 634–639.

<sup>25</sup> Sumida H, Sugaya M, Miyagaki T, Minatani Y, Ohno Y, Uwajima Y, Ohmatsu H, Fujita H, Yamashita H, Sato S. Frequent relapse and irradiation strategy in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type. *Acta Derm Venereol*. 2013 Jan;93(1):97-8. doi: 10.2340/00015555-1424.

- 
- <sup>26</sup> Alibert JLM. Descriptions des maladies de peau observées à l'Hôpital St. Louis, et exposition des meilleurs méthodes suivies pour leur traitement, p. 157 Tableau du plan fongioïde. Barrois l'Aine et Fils, Paris 1806
- <sup>27</sup> Bazin PAE. Leçons sur le traitement des maladies chroniques en général, affections de la peau en particulier, p 425, Adreïn Delahaye, Paris 1870
- <sup>28</sup> Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol.* 2003 Jul;139(7):857-66.
- <sup>29</sup> Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, Robson A, Calonje E, Stefanato CM, Wain EM, Wilkins B, Fields PA, Dean A, Webb K, Scarisbrick J, Morris S, Whittaker SJ. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 1;28(31):4730-9.
- <sup>30</sup> Fink-Puches R, Zenahlik P, Bäck B, Smolle J, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (EORTC, WHO) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood.* 2002;99: 800-805
- <sup>31</sup> Imam MH, Shenoy PJ, Flowers CR, Phillips A, Lechowicz MJ. Incidence and survival patterns of cutaneous T-cell lymphomas in the United States. *Leuk Lymphoma.* 2013 Apr;54(4):752-9.
- <sup>32</sup> Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Feb;70(2):205.e1-16; quiz 221-2.
- <sup>33</sup> Skov AG, Gniadecki R. Delay in the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol.* 2015 Apr;95(4):472-5.
- <sup>34</sup> Ahn CS, ALSayyah A, Sangüeza OP. Mycosis fungoides: an updated review of clinicopathologic variants. *Am J Dermatopathol.* 2014 Dec;36(12):933-48; quiz 949-51.
- <sup>35</sup> Sézary, A, Bouvrain, J: Erythrodermie avec présence de cellules monstrueuses dans le derme et le sang circulant. *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie* 1938 45: 245–60.

- 
- <sup>36</sup> Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood*. 2010 Aug 5;116(5):767-71.
- <sup>37</sup> Rothe MJ, Bernstein ML, Grant-Kels JM. Life-threatening erythroderma: diagnosing and treating the "red man". *Clin Dermatol*. 2005 Mar-Apr;23(2):206-17.
- <sup>38</sup> Vonderheid EC. On the diagnosis of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol*. 2006 Feb;33 Suppl 1:27-42.
- <sup>39</sup> Klemke CD, Booken N, Weiss C, Nicolay JP, Goerdts S, Felcht M, Géraud C, Kempf W, Assaf C, Ortonne N, Battistella M, Bagot M, Knobler R, Quaglino P, Arheiliger B, Santucci M, Jansen P, Vermeer MH, Willemze R. Histopathological and immunophenotypical criteria for the diagnosis of Sézary syndrome in differentiation from other erythrodermic skin diseases: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force Study of 97 cases. *Br J Dermatol*. 2015 Jul;173(1):93-105.
- <sup>40</sup> Terhorst D, Mestel DS, Humme D, Sterry W, Beyer M. Evaluation of different methods in the follow-up of patients with indolent types of primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol*. 2012 Jun;166(6):1295-300.
- <sup>41</sup> Kaye FJ, Bunn PA Jr, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde DC, Fischmann AB, Glatstein EJ, Schechter GP, Phelps RM, Foss FM, Parlette HL, Anderson MJ, Sausville EA. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med*. 1989 Dec 28;321(26):1784-90.
- <sup>42</sup> Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R; British Association of Dermatologists; U.K. Cutaneous Lymphoma Group. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*. 2003 Dec;149(6):1095-1107.
- <sup>43</sup> Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol*. 1998 Aug;134(8):949-54.
- <sup>44</sup> Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, Crowley CA, Yocum RC, Reich SD; Worldwide Bexarotene Study Group. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Nov;49(5):801-15.

---

<sup>45</sup> Martínez-González MC, Vereza-Hernando MM, Yebra-Pimentel MT, Del Pozo J, Mazaira M, Fonseca E. Imiquimod in mycosis fungoides. *Eur J Dermatol.* 2008 Mar-Apr;18(2):148-52.

<sup>46</sup> Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, Fina M, Pellegrini C, Derenzini E, Gandolfi L, Broccoli A, Argnani L, Quirini F, Pileri S, Baccarani M. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol.* 2010 Apr;21(4):860-3.

<sup>47</sup> Duvic M, Geskin L, Prince HM. Duration of response in cutaneous T-cell lymphoma patients treated with denileukin diftitox: results from 3 phase III studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013 Aug;13(4):377-84.

<sup>48</sup> de Masson A, Guitera P, Brice P, Moulounguet I, Mouly F, Bouaziz JD, Battistella M, Madelaine I, Roux J, Ram-Wolff C, Cayuela JM, Bachelez H, Bensussan A, Michel L, Bagot M. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol.* 2014 Mar;170(3):720-4.

<sup>49</sup> Kogge A, Volteau C, Saint-Jean M, Peuvrel L, Brocard A, Knol AC, Renaut JJ, Dréno B, Quéreux G. Vorinostat for refractory or relapsing epidermotropic T-cell lymphoma: a retrospective cohort study of 15 patients. *Acta Derm Venereol.* 2015 Jan;95(1):72-7.

<sup>50</sup> Quaglino P, Knobler R, Fierro MT, Savoia P, Marra E, Fava P, Bernengo MG. Extracorporeal photopheresis for the treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single center clinical experience with long-term follow-up data and a brief overview of the literature. *Int J Dermatol.* 2013 Nov;52(11):1308-18.

<sup>51</sup> de Masson A, Beylot-Barry M, Bouaziz JD, Peffault de Latour R, Aubin F, Garciaz S, d'Incan M, Dereure O, Dalle S, Dompmartin A, Suarez F, Battistella M, Vignon-Pennamen MD, Rivet J, Adamski H, Brice P, François S, Lissandre S, Turlure P, Wierzbicka-Hainaut E, Brissot E, Dulery R, Servais S, Ravinet A, Tabrizi R, Ingen-Housz-Oro S, Joly P, Socié G, Bagot M; French Study Group on Cutaneous Lymphomas and Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire. Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Haematologica.* 2014 Mar;99(3):527-34.

<sup>52</sup> Hosing C, Bassett R, Dabaja B, Talpur R, Alousi A, Ciurea S, Popat U, Qazilbash M, Shpall EJ, Oki Y, Nieto Y, Pinnix C, Fanale M, Maadani F, Donato M, Champlin R, Duvic M.



---

Allogeneic stem-cell transplantation in patients with cutaneous lymphoma: updated results from a single institution. *Ann Oncol*. 2015 Dec;26(12):2490-5.

<sup>53</sup> Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, Olsen E, Kim YH, Dummer R, Pimpinelli N, Whittaker S, Hodak E, Cerroni L, Berti E, Horwitz S, Prince HM, Guitart J, Estrach T, Sanches JA, Duvic M, Ranki A, Dreno B, Ostheeren-Michaelis S, Knobler R, Wood G, Willemze R. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011 Oct 13;118(15):4024-35.

<sup>54</sup> 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.

<sup>55</sup> Foss HD, Marafioti T, Stein H. Hodgkin lymphoma. Classification and pathogenesis. *Pathologie*. 2000 Mar;21(2):113-23.

<sup>56</sup> 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.

<sup>57</sup> Kunishige JH, McDonald H, Alvarez G, Johnson M, Prieto V, Duvic M. Lymphomatoid papulosis and associated lymphomas: a retrospective case series of 84 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Jul;34(5):576-81. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.03024.x. Epub 2009 Jan 16.

<sup>58</sup> Xing X, Feldman AL. Anaplastic large cell lymphomas: ALK positive, ALK negative, and primary cutaneous. *Adv Anat Pathol*. 2015 Jan;22(1):29-49.

<sup>59</sup> Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, Swerdlow SH, Ketterling RP, Knudson RA, Sidhu JS, Hsi ED, Karikhalli S, Jiang L, Vasmatazis G, Gibson SE, Ondrejka S, Nicolae A, Grogg KL, Allmer C, Ristow KM, Wilson WH, Macon WR, Law ME, Cerhan JR, Habermann TM, Ansell SM, Dogan A, Maurer MJ, Feldman AL. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*. 2014 Aug 28;124(9):1473-80

- 
- <sup>60</sup> Shehan JM, Kalaaji AN, Markovic SN, Ahmed I. Management of multifocal primary cutaneous CD30 anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Jul;51(1):103-10.
- <sup>61</sup> Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10;33(32):3759-65. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis.
- <sup>62</sup> Lan TT, Brown NA, Hristov AC. Controversies and considerations in the diagnosis of primary cutaneous CD4<sup>+</sup> small/medium T-cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Oct;138(10):1307-18.
- <sup>63</sup> Williams VL, Torres-Cabala CA, Duvic M. Primary cutaneous small- to medium-sized CD4<sup>+</sup> pleomorphic T-cell lymphoma: a retrospective case series and review of the provisional cutaneous lymphoma category. *Am J Clin Dermatol*. 2011 Dec 1;12(6):389-401.
- <sup>64</sup> Tomasini D, Berti E. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *G Ital Dermatol Venereol*. 2013 Aug;148(4):395-411.
- <sup>65</sup> Antman KH: Introduction: the history of arsenic trioxide in cancer therapy. *Oncologist*. 2001;6 Suppl 2:1-2.
- <sup>66</sup> Douer D, Tallman MS: Arsenic trioxide: new clinical experience with an old medication in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23:2396-410.
- <sup>67</sup> Lengfelder E, Lo-Coco F, Ades L, Montesinos P, Grimwade D, Kishore B, Ramadan SM, Pagoni M, Breccia M, Huerta AJ, Nloga AM, González-Sanmiguel JD, Schmidt A, Lambert JF, Lehmann S, Di Bona E, Cassinat B, Hofmann WK, Görlich D, Sauerland MC, Fenaux P, Sanz M; European LeukemiaNet. Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2015 May;29(5):1084-91.
- <sup>68</sup> Chen L, Wang J, Hu X, Xu X. Meta-analysis of all-trans retinoic acid-linked arsenic trioxide treatment for acute promyelocytic leukemia. *Hematology*. 2014 Jun;19(4):202-7.
- <sup>69</sup> Chen G-Q, Zhu J, Shi X-G, et al: In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> induces

---

NB4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RARa/PML proteins. *Blood* 1996;88:1052-61.

<sup>70</sup> Zhang C, Hazarika P, Ni X, Weidner DA, Duvic M: Induction of apoptosis by bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action. *Clin Cancer Res* 2002;8:1234-40.

<sup>71</sup> Han YH, Kim SZ, Kim SH, Park WH: Suppression of arsenic trioxide-induced apoptosis in HeLa cells by N-acetylcysteine. *Mol Cells* 2008;26:18-25.

<sup>72</sup> Michel L, Dupuy A, Jean-Louis F, Sors A, Poupon J, Viguier M, Musette P, Dubertret L, Degos L, Dombret H, Bachelez H: Arsenic trioxide induces apoptosis of cutaneous T cell lymphoma cells: evidence for a partially caspase-independent pathway and potentiation by ascorbic acid (vitamin C). *J Invest Dermatol* 2003;121:881-93.

<sup>73</sup> Richardson SK, Newton SB, Bach TL, Budgin JB, Benoit BM, Lin JH, Yoon JS, Wysocka M, Abrams CS, Rook AH: Bexarotene blunts malignant T-cell chemotaxis in Sezary syndrome: reduction of chemokine receptor 4-positive lymphocytes and decreased chemotaxis to thymus and activation-regulated chemokine. *Am J Hematol* 2007;82:792-7.

<sup>74</sup> Wang L, DeMarco SS, Chen J, Phillips CM, Bridges LC: Retinoids Bias Integrin Expression and Function in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol* 2015;135:2102-8.

<sup>75</sup> Haidar JH, Hermine O, de Thé H: Arsenic trioxide and interferon-alpha synergize to induce cell cycle arrest and apoptosis in human T-cell lymphotropic virus type I-transformed cells. *Blood* 1999;93:278-83.

<sup>76</sup> Zhang Q, Putheti P, Zhou Q, Liu Q, Gao W. Structures and biological functions of IL-31 and IL-31 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008 Oct-Dec;19(5-6):347-56.

<sup>77</sup> Bilsborough J, Leung DY, Maurer M, Howell M, Boguniewicz M, Yao L, Storey H, LeCiel C, Harder B, Gross JA. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb;117(2):418-25.

<sup>78</sup> Nobbe S, Dziunycz P, Mühleisen B, Bilsborough J, Dillon SR, French LE, Hofbauer GF. IL-31 expression by inflammatory cells is preferentially elevated in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2012 Jan;92(1):24-8.

- 
- <sup>79</sup> Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, Shiramoto M, Hanada R, Matsuki S, Imayama S, Kato M, Hasebe I, Taira K, Yamamoto M, Mihara R, Kabashima K, Ruzicka T, Hanifin J, Kumagai Y. The first trial of CIM331, a humanized anti-human IL-31 receptor A antibody, for healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2015 Sep 26. doi: 10.1111/bjd.14207.
- <sup>80</sup> Zhang C, Li B, Zhang X, Hazarika P, Aggarwal BB, Duvic M. Curcumin selectively induces apoptosis in cutaneous T-cell lymphoma cell lines and patients' PBMCs: potential role for STAT-3 and NF-kappaB signaling. *J Invest Dermatol*. 2010 Aug;130(8):2110-9.
- <sup>81</sup> Abraham RM, Zhang Q, Odum N, Wasik MA. The role of cytokine signaling in the pathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Biol Ther*. 2011 Dec 15;12(12):1019-22.
- <sup>82</sup> Vowels BR, Lessin SR, Cassin M, Jaworsky C, Benoit B, Wolfe JT, Rook AH. Th2 cytokine mRNA expression in skin in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol*. 1994 Nov;103(5):669-73.
- <sup>83</sup> Hönigsmann H, Brenner W, Rauschmeier W, Konrad K, Wolff K. Photochemotherapy for cutaneous T cell lymphoma. A follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 238–245.
- <sup>84</sup> Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA) A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1582–1585.
- <sup>85</sup> Ernberg I, Einhorn S, Strander H, Klein G. Proliferation inhibitory effect of human alpha interferon on primary explants of Burkitt lymphoma: inverse relationship to patient survival. *Biomedicine* 1981;35:190-3.
- <sup>86</sup> Thyrell L, Erickson S, Zhivotovsky B, Pokrovskaja K, Sangfelt O, Castro J, et al. Mechanisms of interferon-alpha induced apoptosis in malignant cells. *Oncogene* 2002;21:1251-62.
- <sup>87</sup> Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, Dill D, Dippel E, Eigentler T, Feyer P, Follmann M, Frerich B, Ganten MK, Gärtner J, Gutzmer R, Hassel J, Hauschild A, Hohenberger P, Hübner J, Kaatz M, Kleeberg UR, Kölbl O, Kortmann RD, Krause-Bergmann A, Kurschat P, Leiter U, Link H, Loquai C, Löser C, Mackensen A, Meier F, Mohr P, Möhrle M, Nashan D, Reske S, Rose C, Sander C, Satzger I, Schiller M, Schlemmer HP, Strittmatter G, Sunderkötter C, Swoboda L, Trefzer U, Voltz R, Vordermark

---

D, Weichenthal M, Werner A, Wesselmann S, Weyergraf AJ, Wick W, Garbe C, Schadendorf D; German Dermatological Society; Dermatologic Cooperative Oncology Group. Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma". *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013 Aug;11 Suppl 6:1-116, 1-126.

<sup>88</sup> Vogt T, Brockmeyer N, Kutzner H, Schöfer H. Brief S1 guidelines--Cutaneous angiosarcoma and Kaposi sarcoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013 Jun;11 Suppl 3:2-9, 2-10.

<sup>89</sup> Cozzio A, Kempf W, Schmid-Meyer R, Gilliet M, Michaelis S, Schärer L, et al. Intra-lesional low-dose interferon alpha2a therapy for primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47:865-9.

<sup>90</sup> Alberti-Violetti S, Talpur R, Schlichte M, Sui D, Duvic M. Advanced-stage mycosis fungoides and Sézary syndrome: survival and response to treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015 Jun;15(6):e105-12.

<sup>91</sup> Wollina U, Looks A, Meyer J et al. Treatment of stage II cutaneous T-cell lymphoma with interferon alfa-2a and extracorporeal photochemotherapy: a prospective controlled trial *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 253–60.

<sup>92</sup> Introcaso CE, Hess SD, Kamoun M et al. Association of change in clinical status and change in the percentage of the CD4<sup>+</sup>CD26<sup>-</sup> lymphocyte population in patients with Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 428–34.

<sup>93</sup> Klein RS, Dunlop JD, Samimi SS, Morrissey KA, Evans KG, Gardner JM, Introcaso CE, Vittorio CC, Rook AH, Micaily B, Kim EJ. Improvement in peripheral blood disease burden in patients with Sézary syndrome and leukemic mycosis fungoides after total skin electron beam therapy. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 972–7.

<sup>94</sup> Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, Crowley C, Yocum RC; Bexarotene Worldwide Study Group. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol.* 2001 May 1;19(9):2456-71.

<sup>95</sup> Humme D, Nast A, Erdmann R, Vandersee S, Beyer M. Systematic review of combination therapies for mycosis fungoides. *Cancer Treat Rev.* 2014 Sep;40(8):927-33.

<sup>96</sup> Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, Li XS, Xiong SM, Qiu QY, Zhu J, Tang W, Sun GL, Yang KQ, Chen Y, Zhou L, Fang ZW, Wang YT, Ma J, Zhang P, Zhang TD, Chen SJ, Chen Z, Wang

---

ZY: Use of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997;89:3354-60.

<sup>97</sup> Miller VA, Benedetti FM, Rigas JR, Verret AL, Pfister DG, Straus D, Kris MG, Crisp M, Heyman R, Loewen GR, Truglia JA, Warrell RP Jr: Initial clinical trial of a selective retinoid X receptor ligand, LGD1069. *J Clin Oncol* 1997;15:790-5.

<sup>98</sup> Ishitsuka K, Suzumiya J, Aoki M, Ogata K, Hara S, Tamura K. Therapeutic potential of arsenic trioxide with or without interferon-alpha for relapsed/refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. *Haematologica*. 2007;92(5):719-20

<sup>99</sup> Vij A, Duvic M Prevalence and severity of pruritus in cutaneous T cell lymphoma. *Int J Dermatol*. 2012;51:930–934

<sup>100</sup> Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, Haugen HS, Maurer M, Harder B, Johnston J, Bort S, Mudri S, Kuijper JL, Bukowski T, Shea P, Dong DL, Dasovich M, Grant FJ, Lockwood L, Levin SD, LeCiel C, Waggle K, Day H, Topouzis S, Kramer J, Kuestner R, Chen Z, Foster D, Parrish-Novak J, Gross JA. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol*. 2004 Jul;5(7):752-60.

<sup>101</sup> Lotts T, Ständer S. Research in practice: substance P antagonism in chronic pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014 Jul;12(7):557-9. doi: 10.1111/ddg.12364. Epub 2014 May 24.

<sup>102</sup> Booken N, Heck M, Nicolay JP, Klemke CD, Goerdts S, Utikal J. Oral aprepitant in the therapy of refractory pruritus in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2011 Mar;164(3):665-7.

<sup>103</sup> Dreuw A, Radtke S, Pflanz S, Lippok BE, Heinrich PC, Hermanns HM. Characterization of the signaling capacities of the novel gp130-like cytokine receptor. *J Biol Chem*. 2004 Aug 20;279(34):36112-20. Epub 2004 Jun 11.

<sup>104</sup> Zhang C, Li B, Gaikwad AS, Haridas V, Xu Z, Gutterman JU, Duvic M. Avicin D selectively induces apoptosis and downregulates p-STAT-3, bcl-2, and survivin in cutaneous T-cell lymphoma cells. *J Invest Dermatol*. 2008 Nov;128(11):2728-35.

<sup>105</sup> Ohmatsu H, Sugaya M, Suga H, Morimura S, Miyagaki T, Kai H, Kagami S, Fujita H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Sato S. Serum IL-31 levels are increased in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Acta Derm Venereol*. 2012 May;92(3):282-3.

- 
- <sup>106</sup> Singer EM, Shin DB, Nattkemper LA, Benoit BM, Klein RS, Didigu CA, Loren AW, Dentchev T, Wysocka M, Yosipovitch G, Rook AH. IL-31 is produced by the malignant T-cell population in cutaneous T-Cell lymphoma and correlates with CTCL pruritus. *J Invest Dermatol.* 2013 Dec;133(12):2783-5.
- <sup>107</sup> Szegedi K, Kremer AE, Kezic S, Teunissen MB, Bos JD, Luiten RM, Res PC, Middelkamp-Hup MA. Increased frequencies of IL-31-producing T cells are found in chronic atopic dermatitis skin. *Exp Dermatol.* 2012 Jun;21(6):431-6.
- <sup>108</sup> Hannuksela-Svahn A, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Lindelöf B, Berne B, Hannuksela M, Poikolainen K, Karvonen J. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 1999 Sep;141(3):497-501.
- <sup>109</sup> Pavlotsky F, Hodak E, Ben Amitay D, Barzilai A. Role of bath psoralen plus ultraviolet A in early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Sep;71(3):536-41.
- <sup>110</sup> Ozer H, Anderson JR, Peterson BA, Budman DR, Henderson ES, Bloomfield CD, Gottlieb A. Combination trial of subcutaneous interferon alfa-2b and oral cyclophosphamide in favorable histology, non-Hodgkin's lymphoma. *Invest New Drugs.* 1987;5 Suppl:S27-33.
- <sup>111</sup> Tourani JM, Leaute JB, Lessana-Leibowitch M, Andrieu JM. Complete remission following recombinant interferon alpha-2a in a patient with diffuse large B cell cutaneous lymphoma. *Nouv Rev Fr Hematol* 1989;31:315-6.
- <sup>112</sup> Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, Wood GS, Willemze R, Demierre MF, Pimpinelli N, Bernengo MG, Ortiz-Romero PL, Bagot M, Estrach T, Guitart J, Knobler R, Sanches JA, Iwatsuki K, Sugaya M, Dummer R, Pittelkow M, Hoppe R, Parker S, Geskin L, Pinter-Brown L, Girardi M, Burg G, Ranki A, Vermeer M, Horwitz S, Heald P, Rosen S, Cerroni L, Dreno B, Vonderheid EC; International Society for Cutaneous Lymphomas; United States Cutaneous Lymphoma Consortium; Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 20;29(18):2598-607.

---

<sup>113</sup> Polansky M, Talpur R, Daulat S, Hosing C, Dabaja B, Duvic M. Long-Term Complete Responses to Combination Therapies and Allogeneic Stem Cell Transplants in Patients with Sézary Syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015 May;15(5):e83-93.



## Danksagung

Wissenschaftliches Arbeiten ist eine Teamleistung und ohne die Mithilfe und Geduld, das Vertrauen, Zuhören und Erklären von einer großen Zahl von Menschen in meinem privaten wie beruflichen Umfeld wäre mir der Abschluss dieser Arbeit sicher nicht gelungen. Wissenschaftliches Arbeiten bedingt aber auch einen fortwährenden Lernprozess, der bei mir nun schon vor einiger Zeit begonnen hat und sicher noch lange nicht beendet ist.

Wie ich bereits erwähnte, ist es eine Unzahl von Personen, die mich auf diesem Weg begleitet haben. Einigen, die großen Einfluss auf die Entstehung dieser Arbeit gehabt haben, bin ich zu besonderem Dank verpflichtet und möchte sie namentlich nennen.

Es ist dies einerseits Ansgar Lukowski, der mein Doktorvater ist und unter dessen Ägide mein wissenschaftliches Arbeiten begann. Es ist aber auch Herr Professor Wolfram Sterry, dessen immenses Engagement für die Hautlymphomerkrankungen ein Hochschulumfeld erst schaffte, das die Tätigkeit auf diesem Gebiet erlaubte und der mir die Leitung der diesbezüglichen Forschungsgruppe anvertraute.

Es sind aber vor allem meine Mitarbeiter aus der Zeit an der Charité, ohne deren Fleiß und Engagement, ihr Wohlwollen und ihre Geduld der Abschluss der Arbeit mir nicht geglückt wäre:

Markus Möbs, der unser Labor leitete, Daniel Humme, mit dem zusammen ich die Sprechstunde betrieb. Ahmed Haidar und Brita Scholte, die in unserem Labor arbeiteten.

Im Besonderen sind es aber auch gerade Bernhard Lange-Asschenfeldt und Jürgen Lademann, denen mein Dank gilt, ohne ihr Vertrauen wäre manches mir anvertraute Projekt so sicher nicht erfolgreich zum Abschluss gebracht worden.

Vor allem aber ist es Marc Beyer, dem ich danken möchte, denn unsere Zusammenarbeit war von großer Freundschaft und Fruchtbarkeit gekennzeichnet, ohne ihn wäre diese Arbeit nie möglich gewesen.

Schließlich aber möchte ich meiner Familie und meinen Kindern Dank aussprechen. Ohne sie gäbe es keinen Sinn in meinem Tun, sie um mich zu wissen, ist eines der schönsten Dinge, das ich mir denken kann.

In tiefer Dankbarkeit Euch allen gegenüber

Staffan Vandersee

## Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

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

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur

Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift