

Aus der Hautklinik
am Johannes Wesling Klinikum Minden

DISSERTATION

Charakteristika, Prognose und prognostische Faktoren des
Sézary Syndroms.
Eine retrospektive Verlaufsbeobachtung von 22 Patienten über
den Zeitraum von 1994 bis 2012 an der Hautklinik Minden.

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Richard-Christian Callies
aus Marburg an der Lahn

Datum der Promotion: 12.09.2014

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | Abkürzungsverzeichnis..... | 5 |
| 2 | Abbildungsverzeichnis..... | 8 |
| 3 | Tabellenverzeichnis..... | 10 |
| 4 | Zusammenfassung..... | 12 |
| 5 | Abstract..... | 14 |
| 6 | Einleitung..... | 16 |
| 6.1 | Überblick über die primär kutanen Lymphome..... | 16 |
| 6.2 | Überblick über die primär kutanen T-Zell Lymphome (CTCL)..... | 17 |
| 6.3 | Das Sézary Syndrom..... | 20 |
| 6.3.1 | Historie..... | 20 |
| 6.3.2 | Definition..... | 22 |
| 6.3.3 | Klinik..... | 22 |
| 6.3.4 | Epidemiologie..... | 23 |
| 6.3.5 | Ätiologie, Pathogenese, Immunphänotyp und genetische Eigenschaften..... | 23 |
| 6.3.6 | Histologie..... | 25 |
| 6.3.7 | Stadieneinteilung..... | 25 |
| 6.3.8 | Prognostische Faktoren..... | 27 |
| 6.3.9 | Therapie..... | 28 |
| 6.3.10 | Prognose..... | 32 |
| 6.4 | Herleitung der Aufgabenstellung..... | 32 |
| 7 | Methodik..... | 34 |
| 7.1 | Patientenselektion und Einschlusskriterien..... | 34 |
| 7.2 | Kriterien zur Einteilung der Erkrankungsstadien..... | 34 |
| 7.3 | Kriterien zur Festlegung der Zeiträume, für die ein Therapieansprechen des Sézary Syndroms beurteilt wurde..... | 34 |

| | | |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 7.4 | Kriterien zur Einteilung des Therapieansprechens des Sézary Syndroms | 36 |
| 7.5 | Festlegung des Erstdiagnosedatums des Sézary Syndroms | 36 |
| 7.6 | Kriterien zur Festlegung des Sézary Syndroms als Todesursache | 37 |
| 7.7 | Definition Gesamtüberlebenszeit..... | 37 |
| 7.8 | Definition 5-Jahres-Gesamtüberleben..... | 37 |
| 7.9 | Definition krankheitsspezifische Überlebenszeit | 37 |
| 7.10 | Definition krankheitsspezifisches 5-Jahresüberleben..... | 38 |
| 7.11 | Statistische Auswertung | 38 |
| 8 | Ergebnisse | 39 |
| 8.1 | Das Patientenkollektiv | 39 |
| 8.1.1 | Geschlechtsverteilung, Altersverteilung | 39 |
| 8.1.2 | Klinische Charakteristika und Therapien | 41 |
| 8.2 | Überlebenszeiten | 45 |
| 8.2.1 | Gesamtüberlebenszeit und krankheitsspezifische Überlebenszeit..... | 45 |
| 8.2.2 | 5-Jahresüberleben | 48 |
| 8.3 | Untersuchung von Faktoren bezüglich ihres Einflusses auf die Gesamtüberlebenszeit und die krankheitsspezifische Überlebenszeit..... | 48 |
| 8.3.1 | Geschlecht | 49 |
| 8.3.2 | Alter..... | 52 |
| 8.3.3 | Stadium..... | 55 |
| 8.3.4 | Therapie..... | 58 |
| 8.4 | Untersuchung des Therapieansprechens hinsichtlich seiner prognostischen Aussagekraft für die Überlebenszeit | 62 |
| 9 | Diskussion | 71 |
| 9.1 | Merkmale und Besonderheiten des Patientenkollektivs | 71 |
| 9.1.1 | Geschlecht | 71 |
| 9.1.2 | Alter..... | 71 |

| | | |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 9.1.3 | Stadium..... | 72 |
| 9.1.4 | Therapie..... | 72 |
| 9.2 | Überleben..... | 73 |
| 9.2.1 | Gesamtüberlebenszeit und krankheitsspezifische Überlebenszeit..... | 73 |
| 9.2.2 | 5-Jahresüberleben | 74 |
| 9.3 | Mögliche Einflussfaktoren auf die Überlebenszeiten | 75 |
| 9.3.1 | Geschlecht | 77 |
| 9.3.2 | Alter..... | 78 |
| 9.3.3 | Stadium..... | 79 |
| 9.3.4 | Therapie..... | 81 |
| 9.4 | Die prognostische Aussagekraft des Therapieansprechens für die Überlebenszeit | 83 |
| 9.5 | Mögliche Fehlerquellen | 85 |
| 9.6 | Schlussfolgerungen..... | 86 |
| 10 | Literaturverzeichnis..... | 89 |
| 11 | Eidesstattliche Versicherung..... | 99 |
| 12 | Lebenslauf | 100 |
| 13 | Danksagung..... | 102 |

1 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| CBCL | Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma (Primär kutanes B-Zell-Lymphom) |
| CCR | Chemokinrezeptor |
| CD | Cluster of Differentiation |
| CHOP | Chemotherapieschema aus Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Prednison |
| COP | Chemotherapieschema aus Cyclophosphamid, Oncovin, Prednison |
| COPP/ABVD | Chemotherapieschema aus Cyclophosphamid, Oncovin, Procarbazin, Prednison/ Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin |
| CTCL | Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma (Primär kutanes T-Zell-Lymphom) |
| DDG | Deutsche Dermatologische Gesellschaft |
| d. h. | das heißt |
| DUSP5 | Dual specificity protein phosphatase 5 |
| ECP | extrakorporale Photopherese |
| E-CTCL | erythrodermisches kutanes T-Zell Lymphom |
| EORTC | European Organization for Research and Treatment of Cancer |
| ESHAP | Chemotherapieschema aus Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin |
| etc. | et cetera |
| FE | fortschreitende Erkrankung |
| HDAC Inhibitor | Histon Deacetylase Inhibitor |
| hgr. | hochgradig |
| ISCL | International Society for Cutaneous Lymphomas |

| | |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| J | Jahre |
| kDa | Kilodalton |
| KI | Konfidenzintervall |
| KR | komplette Remission |
| krh. spez. ÜI | krankheitsspezifische Überlebenszeit |
| Lj | Lebensjahr |
| m | männlich |
| M | Monate |
| Mf | Mycosis fungoides |
| MFCG | Mycosis Fungoides Cooperative Group |
| mgr. | mittelgradig |
| MR | marginale Remission |
| MTX | Methotrexat |
| MYC Onkogen | Myelocytomatose Onkogen |
| n/a | unbekannt |
| oA | ohne Angabe |
| o.g. | oben genannt |
| NCI SEER | National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results Program |
| NCI-VA Klassifikation | National Cancer Institute- Veterans Affairs Klassifikation |
| NK-Zelle | Natural Killer-Zelle (Natürliche Killer-Zelle) |
| PCL | Primary Cutaneous Lymphoma (Primär kutanes Lymphom) |
| PCR | Polymerase Chain Reaction (Polymerase Kettenreaktion) |
| PR | partielle Remission |
| RAR | Retinoid A Rezeptor |
| PUVA | Psoralen plus UV-A |

| | |
|-----------|----------------------------------------------------------|
| RXR | Retinoid X Rezeptor |
| SE | stabile Erkrankung |
| SS | Sézary Syndrom |
| SZ | Sézary-Zelle, Sézary-Zellen |
| STAT3 Gen | “Signal transducer and activator of transcription 3” Gen |
| STAT5 Gen | “Signal transducer and activator of transcription 5” Gen |
| TCL | T-Zell-Lymphom |
| TCR | T-Zell-Rezeptor |
| TP53 | Tumor Protein p53 |
| ÜI | Überlebenszeit |
| USCLC | United States Cutaneous Lymphoma Consortium |
| vs. | versus |
| w | weiblich |
| WHO | World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) |

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Box-Plot, Altersverteilung bei Erstdiagnose eines Sézary Syndroms40

Abbildung 2: Histogramm: Altersverteilung bei Erstdiagnose eines SS40

Abbildung 3: Box Plot, Gesamtüberlebenszeit.....46

Abbildung 4: Box Plot, krankheitsspezifische Überlebenszeit.....47

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Schätzer der Gesamtüberlebenszeit47

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Schätzer der krankheitsspezifischen Überlebenszeit48

Abbildung 7: Verteilung der Gesamtüberlebenszeiten getrennt nach Geschlecht50

Abbildung 8: Gesamtüberlebenszeit-Schätzer getrennt nach Geschlecht50

Abbildung 9: Verteilung der krankheitsspezifischen Überlebenszeiten getrennt nach Geschlecht.....51

Abbildung 10: Krankheitsspezifische Überlebenszeit-Schätzer getrennt nach Geschlecht51

Abbildung 11: Verteilung der Gesamtüberlebenszeiten in den Altersgruppen ≤ 65 und > 65 Lebensjahre53

Abbildung 12: Gesamtüberlebenszeit-Schätzer der Altersgruppen ≤ 65 und > 65 Lebensjahre53

Abbildung 13: Verteilung der krankheitsspezifischen Überlebenszeiten innerhalb der Altersgruppen ≤ 65 und > 65 Lebensjahre54

Abbildung 14: Krankheitsspezifische Überlebenszeit-Schätzer der Altersgruppen ≤ 65 und > 65 Lebensjahre54

Abbildung 15: Verteilung der Gesamtüberlebenszeiten getrennt nach Erkrankungsstadien bei Diagnosestellung.....56

Abbildung 16: Gesamtüberlebenszeit-Schätzer getrennt nach den Erkrankungsstadien bei Diagnosestellung57

Abbildung 17: Verteilung der krankheitsspezifischen Überlebenszeiten getrennt nach den Erkrankungsstadien bei Diagnosestellung.....57

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 18: Krankheitsspezifischer-Überlebenszeit-Schätzer getrennt nach den Erkrankungsstadien bei Diagnosestellung..... | 58 |
| Abbildung 19: Verteilung der Gesamtüberlebenszeiten in den Gruppen mit und ohne Bexaroten Therapie | 60 |
| Abbildung 20: Gesamtüberlebenszeit-Schätzer für die Gruppen mit und ohne Bexaroten Therapie | 60 |
| Abbildung 21: Verteilung der krankheitsspezifischen Überlebenszeiten in den Gruppen mit und ohne Bexaroten Therapie | 61 |
| Abbildung 22: Krankheitsspezifischer-Überlebenszeit-Schätzer für die Gruppen mit und ohne Bexaroten Therapie | 61 |
| Abbildung 23: Krankheitsspezifischer-Überlebenszeit-Schätzer für die Kollektive mit dem Ansprechverhalten (KR/PR/MR) oder (SE/FE) nach sechs Monaten Therapie | 66 |
| Abbildung 24: Krankheitsspezifischer-Überlebenszeit-Schätzer für die Kollektive mit dem Ansprechverhalten (KR/PR/MR) oder (SE/FE) sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten Therapie | 69 |

3 Tabellenverzeichnis

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: WHO-EORTC Klassifikation der kutanen Lymphome mit primär kutaner Manifestation | 17 |
| Tabelle 2: Relative Häufigkeit, Inzidenz und 5-Jahres-Überleben der verschiedenen kutanen TCL Entitäten entsprechend der WHO-EORTC Klassifikation in populationsbezogenen Untersuchungen | 19 |
| Tabelle 3 Relative Häufigkeit der verschiedenen CTCL Entitäten in nicht-populationsbezogenen Registern | 20 |
| Tabelle 4: ISCL/EORTC TNMB Klassifikation der Mycosis fungoides und des Sézary Syndroms [Olsen et al. 2007] | 25 |
| Tabelle 5: ISCL/EORTC Stadieneinteilung/Staging der Mycosis fungoides und des Sézary Syndroms [Olsen et al. 2007] | 27 |
| Tabelle 6: Übersicht der Therapie Empfehlungen der USCL für das Sézary Syndrom von 2011 [Olsen et al. 2011]..... | 29 |
| Tabelle 7: Verwendete Einschlusskriterien zur Diagnosestellung eines Sézary Syndroms in Gegenüberstellung zu den ISCL/EORTC Kriterien von 2007 | 35 |
| Tabelle 8: Verwendete Kriterien zur Einteilung des Therapieansprechens, modifiziert nach [Scarlsbrick et al. 2008]..... | 36 |
| Tabelle 9: Alter und Geschlecht..... | 40 |
| Tabelle 10: Geschlecht, Alter, Stadium, Todesursache und Gesamtüberlebenszeit | 42 |
| Tabelle 11: Übersicht über die individuell erfolgten Therapien | 45 |
| Tabelle 12: Deskriptive Statistik, Gesamtüberlebenszeit und krankheitsspezifische Überlebenszeit..... | 46 |
| Tabelle 13: Einfluss des Geschlechts auf die Überlebenszeit | 49 |
| Tabelle 14: Einfluss des Alters bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit | 52 |
| Tabelle 15: Einfluss des Erkrankungsstadiums bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit | 56 |
| Tabelle 16: Einfluss der Bexaroten-Therapie auf die Überlebenszeit..... | 59 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 17: Überlebenszeiten in Kollektiven mit gleichem Ansprechverhalten nach drei Monaten Therapie | 64 |
| Tabelle 18: Überlebenszeiten in Kollektiven mit gleichem Ansprechverhalten nach sechs Monaten Therapie | 67 |
| Tabelle 19: Überlebenszeiten in Kollektiven mit gleichem Ansprechverhalten nach drei und sechs Monaten Therapie | 70 |
| Tabelle 20: Angaben zu prognostischen Faktoren des Sézary Syndroms in der Literatur | 76 |

4 Zusammenfassung

Beim Sézary Syndrom handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung, für die die Angaben in der Literatur auf einer überschaubaren Anzahl von eher kleinen Kollektiven beruhen. Erschwerend kommt hinzu, dass viele Angaben zum Sézary Syndrom auf der Untersuchung von gemischten Kollektiven mit einem überwiegenden Anteil an Mycosis fungoides Patienten beruhen und oft auch keine vergleichbaren Diagnosekriterien für das Sézary Syndrom zugrunde gelegt wurden.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt sich um eine retrospektive monozentrische Verlaufsbeobachtung eines Sézary Syndrom Kollektivs der Hautklinik Minden, bestehend aus 22 Patienten, die angelehnt an die ISCL/EORTC Diagnosekriterien eingeschlossen wurden. Der betrachtete Zeitraum reicht von September 1994 bis März 2012 und entspricht 17,5 Jahren. Es wurden klinische Charakteristika, Todesursachen, Therapien, Therapieansprechen, krankheitsspezifisches Überleben und Gesamtüberleben erfasst und in einem zweiten Schritt das Alter, Geschlecht, Erkrankungsstadium, die Therapie und das Therapieansprechen mit dem Überleben korreliert, um sie hinsichtlich ihrer möglichen prognostischen Aussagekraft zu untersuchen.

Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 64,9 Jahren. Die Männer erkrankten im Mittel mit 63,9 Jahren, und damit durchschnittlich 2,3 Jahre vor den Frauen. Der Männeranteil lag bei 59,1%. Bei Diagnose des Sézary Syndroms befanden sich 11 Patienten (50 %) in einer Stadium IVA₁ Erkrankung, bei fünf Patienten (23 %) lag das Stadium IVA₂ und bei sechs Patienten (27 %) das Stadium IVB vor. Von den 17 Patienten, die nachweislich am Sézary Syndrom verstorben waren, waren 70 % einem fatalen Infekt bei Immuninkompetenz erlegen, 12 % hatten ein metastasiertes Plattenepithelkarzinom der Haut entwickelt und 18 % Patienten waren an einem Leber- oder Nierenversagen bei progressiver Erkrankung verstorben. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit betrug im Kollektiv der Hautklinik Minden 3,6 Jahre, die mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit 3,7 Jahre, das 5-Jahres-Gesamtüberleben belief sich auf 28,6 %, das krankheitsspezifische 5-Jahresüberleben hingegen auf 23,5 %.

Für das Alter, das Geschlecht, die Therapie oder das Erkrankungsstadium bei Diagnosestellung konnte im Kollektiv der Hautklinik Minden keine statistisch signifikante Korrelation mit dem Überleben festgestellt werden. Die Patientengruppe, die nach

dreimonatiger Therapie eine fortschreitende Erkrankung zeigte, hatte gegenüber den restlichen Patienten eine um durchschnittlich 38 % geringere Gesamtüberlebenszeit. Patienten mit einer fortschreitenden Erkrankung nach sechsmonatiger Therapie, hatten eine um durchschnittlich 51 % geringere krankheitsspezifische Überlebenszeit. Es ergaben sich Hinweise, dass eine fortschreitende Erkrankung, die nach sechs Monaten der Therapie festgestellt wurde, stärker mit einer geringeren Gesamtüberlebenszeit verbunden sein könnte, als die Feststellung einer fortschreitenden Erkrankung nach dreimonatiger Therapie. Eine statistische Signifikanz ergab sich dafür im untersuchten Kollektiv der Hautklinik Minden jedoch nicht.

5 Abstract

The Sézary syndrome is a very rare disease for which the data in the literature is based on a limited number of rather small collectives. To make matters worse, many details on the Sézary syndrome are based on the investigation of mixed collectives with a predominant share of mycosis fungoides patients and also often no comparable diagnostic criteria for the diagnosis of the Sézary syndrome were used.

The presented work is a retrospective single-center follow-up study of a Sézary syndrome collective from the Dermatology Department in Minden, Germany, consisting of 22 patients, who have been included by applying diagnostic criteria closely comparable to the ISCL/EORTC criteria. The observation period ranges from September 1994 to March 2012 and corresponds to 17.5 years. Clinical characteristics, causes of death, therapies, response to treatment, disease specific survival and overall survival were recorded and in a second step age, sex, stage of disease, treatment and response to treatment was correlated with survival, to examine these in terms of their possible prognostic value.

The mean age at disease onset was 64.9 years. The mean age at disease onset was 63.9 years in men, which was an average of 2.3 years before the onset in women. The proportion of men was 59.1 %. At the timepoint of primary diagnosis of the Sézary syndrome, 11 patients (50 %) were in stage IVA₁ disease, five patients (23 %) were in stage IVA₂ disease and six patients (27 %) had stage IVB disease. Out of the 17 patients who had died because of the Sézary syndrome, 70 % died because of fatal infection following severe immunoincompetence, 12 % had developed metastatic squamous cell carcinoma of the skin and 18 % of patients had died from a liver or kidney failure during progressive disease of the Sézary syndrome. The average overall survival time in the collective of the Dermatology Department in Minden was 3.6 years, the mean disease specific survival time was 3.7 years, the five-year overall survival rate was 28.6 %, the disease specific five-year survival rate was 23.5 %.

Age, sex, therapy and disease stage at the time of diagnosis were statistically tested with respect to survival, but no statistically significant correlation could be identified. The subgroup of patients with progressive disease after three months of therapy had a 38 % less overall survival time compared to the remaining patients. Patients with progressive disease after six months of therapy had a 51 % lower disease-specific survival time.

There were indications that a progressive disease which was found after six months of therapy could be more strongly associated with a lower overall survival than the finding of a progressive disease after three months of therapy. However, no statistical significance was found for this hypothesis in the present series of the Dermatology Department in Minden.

6 Einleitung

6.1 Überblick über die primär kutanen Lymphome

Primär kutane Lymphome (Primary cutaneous lymphomas = PCLs) sind Non-Hodgkin Lymphome, die primär in der Haut auftreten und zum Zeitpunkt der Diagnose keine extrakutane Beteiligung aufweisen [Willemze et al. 2005; Willemze 2011].

Die PCLs gehören zu den extranodalen Non-Hodgkin Lymphomen und sind nach den gastrointestinalen Non-Hodgkin Lymphomen die zweithäufigste Untergruppe der extranodalen Non-Hodgkin Lymphome [Willemze et al. 1997; Zucca et al. 1997]. Die jährliche Inzidenz der PCLs wird mit etwa 1/100 000 Patientenjahren angegeben [Willemze et al. 1997; Iscovich 1998; Dores et al. 2005; Bradford et al. 2009; Willemze et al. 2005; Willemze 2011].

Die PCLs müssen insbesondere von nodalen und systemischen Lymphomen unterschieden werden, die die Haut nur sekundär betreffen. Dies ist geboten, da diese Entitäten oft einen anderen klinischen Verlauf mit unterschiedlicher Prognose haben und einer anderen Therapie bedürfen [Zucca et al. 1997; Bekkenk et al. 2000; Willemze 2011].

Die Klassifikation der PCLs hat sich in den letzten Jahren wiederholt geändert. Die weltweit gültige Klassifikation aus dem Jahre 2005, die die Klassifikationen der „European Organization for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) [Willemze et al. 1997] und der „World Health Organization“ (WHO) [Jaffe et al. 2001] vereint, nennt sich „WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas“ [Willemze et al. 2005]. Diese Klassifikation liegt der hier vorliegenden Arbeit zugrunde.

Zunächst werden in der Klassifikation die primär kutanen T-Zell Lymphome (primary cutaneous T-Zell Lymphomas = CTCLs) von den primär kutanen B-Zell Lymphomen (primary cutaneous B-cell Lymphomas = CBCLs) und den seltenen hämatologischen Vorläuferneoplasien unterschieden. In der westlichen Welt machen laut Willemze [Willemze 2011] die CTCLs etwa 70 – 80 % und die CBCLs etwa 20 – 25 % der PCLs aus. In einer aktuellen großen populationsbasierten Studie in Bezug auf die Jahre 2001 bis 2005 in den USA geben Bradford et al. [Bradford et al. 2009] in Bezug auf die PCLs die relative Häufigkeit der CTCLs mit 71,3 %, die CBCLs mit 28,5 % und die hämatologischen Vorläuferneoplasien mit 0,3 % an.

Die spezifische WHO-EORTC Klassifikation der PCLs ist in der Tabelle 1 wiedergegeben [Willemze et al. 2005].

Tabelle 1: WHO-EORTC Klassifikation der kutanen Lymphome mit primär kutaner Manifestation

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Kutane T-Zell und NK-Zell Lymphome</p> <p>Mycosis fungoides (Mf)</p> <p>Mf-Varianten und -Subtypen</p> <ul style="list-style-type: none"> – Follikulotrope Mf – Pagetoide Retikulose – Granulomatous slack skin <p>Sézary Syndrom (SS)</p> <p>Adulte T-Zell Leukämie/Lymphom</p> <p>Primär kutane CD30+ lymphoproliferative Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> – Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom – Lymphomatoide Papulose <p>Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell Lymphom (α/βTyp)</p> <p>Extranodales NK/T-Zell Lymphom, nasaler Typ</p> <p>Primär kutanes peripheres T-Zell Lymphom, nicht spezifiziert</p> <ul style="list-style-type: none"> – Primär kutanes aggressives epidermotropisches CD8+ T-Zell Lymphom (provisorisch) – Kutanes γ/δ T-Zell Lymphom (provisorisch) – Primär kutanes CD4+ klein- und mittelgroßzelliges pleomorphes T-Zell Lymphom (provisorisch) |
| <p>Kutane B-Zell Lymphome</p> <p>Primär kutanes Marginalzonen B-Zell Lymphom</p> <p>Primär kutanes Follikelzentrums Lymphom</p> <p>Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell Lymphom, Bein Typ</p> <p>Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell Lymphom, andere Typen</p> <ul style="list-style-type: none"> – Primär kutanes intravaskuläres großzelliges B-Zell Lymphom |
| <p>Hämatologische Vorläuferneoplasien</p> <p>CD4+ CD56+ hämatodermische Neoplasie</p> |

6.2 Überblick über die primär kutanen T-Zell Lymphome (CTCL)

Grob lassen sich die CTCLs in drei Kategorien zusammenfassen: Erstens in die Gruppe der klassischen CTCLs mit der Mycosis fungoides (Mf) und ihren Varianten und Subtypen, sowie dem Sézary Syndrom (SS). Zweitens in die Gruppe der primär kutanen CD30 positiven lymphoproliferativen Erkrankungen und zuletzt in die insgesamt am wenigsten gut charakterisierte Gruppe mit seltenen Entitäten mit oft aggressivem

klinischem Verhalten, bestehend aus dem subkutanen pannikulitisartigen T-Zell Lymphom (α/β Typ), dem extranodalen NK/T-Zell Lymphom, nasaler Typ, und den primär kutanen peripheren T-Zell Lymphomen, nicht spezifiziert, mit drei provisorischen Entitäten [Willemze 2011].

Bei den CTCLs handelt es sich um eine Gruppe seltener Erkrankungen. Über die Inzidenz der CTCLs insgesamt und insbesondere über die zum Teil erst in der WHO-EORTC Klassifikation von 2005 weiter herausgearbeiteten Unterentitäten liegen nur wenige Daten vor.

Die meisten epidemiologischen Daten liegen zur Mf vor, da diese als eine spezifische Entität der CTCLs am längsten charakterisiert ist. Es gibt mehrere große CTCL Register: Niederländisches Lymphom-Register, Lymphom-Register Graz/Österreich, Lymphom-Register Stanford/USA, Deutsches Zentralregister für kutane Lymphome und das „NCI SEER“ in den USA (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, End Results Program). Die Daten in diesen Registern sind aber nur bedingt vergleichbar, da erst in 2005 mit der WHO-EORTC Klassifikation eine einheitliche Klassifikation etabliert wurde, in der dann auch die klinisch-pathologischen Subentitäten der CTCLs abgebildet werden konnten. Es gibt nur wenige populationsbezogene Untersuchungen, die die Inzidenz der CTCLs bezogen auf die Normalbevölkerung nach WHO-EORTC Klassifikation angeben. In der Tabelle 2 sind vier wichtige populationsbezogene Untersuchungen zusammengefasst [Dores et al. 2005; Criscione u. Weinstock 2007; Riou-Gotta et al. 2008; Bradford et al. 2009]. Die relative Häufigkeit der CTCL Entitäten nach WHO-EORTC Klassifikation in den nicht-populationsbezogenen Registern der niederländischen und österreichischen Lymphom-Gruppe und dem deutschen Zentralregister für kutane Lymphome sind in der Tabelle 3 dargestellt [Willemze et al. 2005; Assaf et al. 2007].

Tabelle 2: Relative Häufigkeit, Inzidenz und 5-Jahres-Überleben der verschiedenen kutanen TCL Entitäten entsprechend der WHO-EORTC Klassifikation in populationsbezogenen Untersuchungen

| Autor | Dores et al. 2005 ¹ | | | | Criscione u. Weinstock 2007 ² | | | | Riou-Gotta et al. 2008 ³ | | | | Bradford et al. 2009 ⁴ | | | |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------|------|-----------------------|------------------------------------------|-----------|------|----------|-------------------------------------|-----------|------|------------------------|-----------------------------------|-----------|------|----------------|
| | N | Freq. (%) | IR | 5 JÜ (%) [*] | N | Freq. (%) | IR | 5 JÜ (%) | N | Freq. (%) | IR | 5 JÜ (%) ^{**} | N | Freq. (%) | IR | ÜR (%) |
| primär kutanes Lymphom | 4310 | 100 | 1,14 | 86,9 | oA | oA | oA | oA | 71 | 100 | 0,42 | 64,5 | 3884 | 100 | 1,07 | oA |
| kutanen TCL | 3316 | 76,9 | 0,87 | 87,0 | 4783 | 100 | 0,64 | oA | 58 | 82 | 0,34 | 66,01 | 2769 | 71,3 | 0,77 | 85,4 |
| Mycosis fungoides | 1941 | 45 | 0,51 | 91,5 | 3430 | 72 | oA | oA | 34 | 48 | 0,2 | 66,4 | 1487 | 38,3 | 0,41 | 90,9 |
| Pagetoide Retikulose | | | | | | | | | 1 | 1,5 | oA | oA | | | | |
| Sézary Syndrom | 55 | 1,3 | 0,02 | 41,7 | 120 | 2,5 | oA | oA | 6 | 9 | oA | oA | 33 | 0,8 | 0,01 | 39,5 (N=45) |
| primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom | 202 | 4,7 | 0,05 | 83,4 | 73 | 1,5 | oA | oA | | | | | 396 | 10,2 | 0,11 | 73,1 |
| Lymphomatoide Papulose | | | | | | | | | 2 | 3 | oA | oA | | | | |
| subkutanes pannikulitisartiges TCL (α/βTyp) | 10 | 0,2 | oA | oA | 10 | <1 | oA | oA | | | | | 23 | 0,6 | 0,01 | oA |
| extranodales NK/TCL, nasaler Typ | 10 | 0,2 | oA | oA | | | | | 2 | 3 | oA | oA | 12 | 0,3 | oA | oA |
| primär kutanes aggressives epidermotropisches CD8 ⁺ TCL | | | | | | | | | 1 | 1,5 | oA | oA | | | | |
| primär kutanes peripheres TCL, nicht spezifiziert | 1098 | 25,5 | 0,29 | 83,2 | 977 | 20 | oA | oA | | | | | 809 | 20,8 | 0,22 | 79,1 |
| CD4 ⁺ pleomorphes kutanes TCL | | | | | | | | | 3 | 4,5 | oA | oA | | | | |

¹ 4310 Patienten mit primär kutanem Lymphom, 1992 - 2002, USA, SEER Register;² 4783 Patienten mit CTCL, 1973 - 2002, USA, SEER Register

³ 71 Patienten mit primär kutanem T-Zell Lymphom, 1980 - 2003, Doubs Krebs Register, Frankreich

⁴ 3884 Patienten mit kutanem Lymphom, 2001 - 2005, USA, SEER Register, Die Angaben zum Überleben beruhen auf den Jahren 1992 – 2000. Abkürzungen: SEER = Surveillance, Epidemiology, and End Results; IR = Inzidenz pro 100 000 Personenjahre; Freq. = Frequenz (Häufigkeit) in %; 5 JÜ = 5-Jahres-Überleben in %; ÜR = Überlebensrate (berechnet als relatives Überleben zur Normalbevölkerung); oA = ohne Angabe; L. = Lymphom; TCL = T-Zell Lymphom; * krankheitsspezifisches Überleben; ** Gesamtüberleben

Tabelle 3 Relative Häufigkeit der verschiedenen CTCL Entitäten in nicht-populationsbezogenen Registern

| Autor | Willemze et al. 2005 ¹ | | | Assaf et al. 2007 ² | |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------|----------|--------------------------------|----------|
| | N | Freq. (%) | 5 JÜ (%) | N | Freq.(%) |
| primär kutanes Lymphom | 1905 | 100 | | 998 | 100 |
| kutanes TCL | | | | | 85% |
| Mycosis fungoides | 800 | 44 | 88 | | 59 |
| Follikulotrope Mf | 86 | 4 | 80 | | 2 |
| Pagetoide Retikulose | 14 | <1 | 100 | | 1 |
| Granulomatous slack skin | 4 | <1 | 100 | | <1 |
| Sézary Syndrom | 52 | 3 | 24 | | 2 |
| primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom | 146 | 8 | 95 | | 7 |
| Lymphomatoide Papulose | 236 | 12 | 100 | | 7 |
| subkutanes pannikulitisartiges TCL (α/β Typ) | 18 | 1 | 82 | | |
| extranodales NK/TCL, nasaler Typ | 7 | <1 | oA | | |
| primär kutanes aggressives epidermotropisches CD8 ⁺ TCL | 14 | <1 | 16 | | |
| kutanes γ/δ TCL | 13 | <1 | oA | | |
| primär kutanes peripheres TCL, nicht spezifiziert | 47 | 2 | 16 | | |
| CD4 ⁺ pleomorphes kutanes TCL | 39 | 2 | 75 | | 5 |

¹ 1905 Patienten mit primär kutanem Lymphom, 1986 - 2002, Niederländische und Österreichische kutane Lymphom Gruppe

² 998 Patienten mit primär kutanem Lymphom, 1998 - 2004, Zentralregister kutaner Lymphome der DDG
Abkürzungen: Freq. = Frequenz (Häufigkeit) in %; 5 JÜ = 5-Jahres-Überleben in %; oA = ohne Angabe; L. = Lymphom; TCL= T-Zell Lymphom

6.3 Das Sézary Syndrom

6.3.1 Historie

1938 beschrieb A. Sézary erstmals eine große atypische mononukleäre Zelle im Blut, die ungefähr die Größe eines normalen Monozyten hatte („cellules monstreuses“), bei einem Patienten mit chronischer Erythrodermie und histologischen Hautveränderungen, die passend zu einer Mycosis fungoides waren [Sézary und Bouvrain 1938]. 1959 entdeckten Main, Goodall und Swanson, dass es sich bei der Sézary Zelle um einen Lymphozyten handelte [Main et al. 1959]. Taswell und Winkelmann beschrieben 1961 erstmals die typischen Einfurchungen des Nukleus als Kennzeichen der Sézary-Zelle

[Taswell und Winkelmann 1961]. Einige Jahre später charakterisierten Lutzner und Jordan den Kern der Sézary-Zelle mittels Elektronenmikroskopie weiter und zeigten, dass er lobuliert, gekerbt und serpentinartig gyriert ist [Lutzner und Jordan 1968]. Im weiteren Verlauf wurden noch großzellige ($>12\ \mu\text{m}$) und kleinzellige ($< 12\ \mu\text{m}$) Sézary-Zellen beschrieben [Lutzner et al. 1973]. Es konnte aber gezeigt werden, dass die morphologisch definierten Sézary-Zellen nicht nur beim Sézary Syndrom, sondern teilweise auch bei der Mf [Clendenning et al. 1964], bei anderen CTCLs [Flandrin und Brouet 1974], in geringen Mengen auch bei benignen Erkrankungen [Guccion et al. 1979] und teilweise bei gesunden Individuen [Meijer et al. 1977] nachgewiesen werden können. 1994 wurde zusätzlich demonstriert, wie normale Lymphozyten *in vitro* über den CD3 Komplex stimuliert werden können und sich die Kerne zeribriform umwandeln, so dass sie nicht mehr von kleinen Sézary-Zellen zu unterscheiden sind [Reinhold et al. 1994]. Zur weiteren Charakterisierung der neoplastischen Zellen im SS stellten sich neben der morphologischen Diagnostik die Immunphänotypisierung und die Klonalitätsanalyse mittels PCR oder Southern Blot als hilfreich heraus.

Über das Setzen der Grenzwerte bezüglich der hämatologischen Befunde zur Diagnosestellung des SS herrschte lange Zeit Uneinigkeit und wurde von den Mitgliedern der ISCL und EORTC nicht ganz identisch definiert. Am klarsten wurden die Diagnosekriterien erstmals in 2002 von der ISCL herausgearbeitet [Vonderheid et al. 2002]. Die Diagnosekriterien wurden in Zusammenarbeit von EORTC und ISCL 2007 nochmals überarbeitet und zum breitesten internationalen Konsens gebracht [Olsen et al. 2007].

Neben der Frage der spezifischen Diagnosekriterien des SS zieht sich eine weitere grundlegende Debatte durch die Fachgesellschaften bezüglich der nosologischen Einordnung des SS in Bezug auf die erythrodermische Mf. Die Einen sehen das SS und die erythrodermische Mf als Varianten des erythrodermischen CTCLs, die sich im Grunde nur durch die Tumorlast im Blut unterscheiden [Vonderheid et al. 1994], während die Anderen das SS als eigenständige Entität betrachten [Willemze et al. 2005]. In 2009 und 2010 wurden jedoch grundlegende genomische und phänotypische Unterschiede zwischen der Mf und dem SS festgestellt, die sehr darauf hindeuten, dass es sich um zwei unterschiedliche nosologische Entitäten handelt [van Doorn et al. 2009; Campbell et al. 2010].

6.3.2 Definition

Das Sézary Syndrom (SS) wird historisch als Trias aus Erythrodermie, generalisierter Lymphadenopathie und der Präsenz von neoplastischen T-Zellen in der Haut, den Lymphknoten und dem peripheren Blut definiert [Wieselthier und Koh 1990].

Der Ausdruck „Sézary-Zelle“ sollte laut Empfehlung der ISCL bei jedem atypischen Lymphozyten mit moderat bis stark eingefaltetem oder gekerbten Kern im peripheren Blut Anwendung finden und ist synonym mit „Mycosis-Zellen“, „Lutzner-Zellen“ und „zeribriformen Lymphozyten“ [Vonderheid et al. 2002]. Die morphologisch definierte Sézary-Zelle ist nicht spezifisch für das SS, auch nicht für andere CTCLs und kann sogar bei gesunden Individuen vorkommen.

Die aktuellsten und mit dem größten Konsens versehenen Diagnosekriterien für das Sézary Syndrom sind in der ISCL/EORTC Klassifikation von 2007 niedergelegt. Diese definiert das Sézary Syndrom als Vorhandensein einer Erythrodermie (Beteiligung von mindestens 80% der Körperoberfläche) und einer leukämischen (als B₂ klassifizierten) Blutbeteiligung. Die B₂ Blutbeteiligung ist gegeben, wenn ein dominanter T-Zell Klon mittels PCR oder Southern Blot Analyse nachgewiesen wurde und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

1. absolute Zahl der Sézary-Zellen im Blut ≥ 1000 Zellen/mm³; und/oder
2. Vermehrung der CD3⁺ oder CD4⁺ Zellen mit einem CD4/CD8 Quotienten ≥ 10 ; und/oder
3. Vermehrung von CD4⁺ T-Zellen mit abnormalem Immunphänotyp, CD4⁺/CD7⁻ ($\geq 40\%$ der Lymphozyten) oder CD4⁺/CD26⁻ ($\geq 30\%$ der Lymphozyten) [Olsen et al. 2007].

6.3.3 Klinik

Das klinische Leitsymptom des Sézary Syndrom ist die Erythrodermie, die mit ausgeprägtem Pruritus und einem Ödem der Haut einhergeht. Dies ist mit einem unterschiedlichen Grad an Exfoliation und Lichenifikation verbunden. Häufig finden sich auch eine Lymphadenopathie, Alopezie, Onychodystrophie, palmo-plantare Hyperkeratose und ein Ektropium [Wieselthier und Koh 1990; Willemze et al. 2005]. Der frühe Verlauf der Erkrankung zeigt sich unspezifisch mit dem Auftreten von

erythematösen, schuppigen Makulae neben klinisch unbeteiligter Haut, was dazu führt, dass das SS häufig als seborrhoische Dermatitis, Psoriasis oder allergische Kontaktdermatitis fehldiagnostiziert wird. Erst im längeren Verlauf entwickelt sich die Erythrodermie. [Kempf und Burg 2009].

6.3.4 Epidemiologie

Das Sézary Syndrom ist eine seltene Erkrankung. Insgesamt liegen dazu nur wenige populationsbezogene Daten vor. Die Inzidenz wird in den USA mit 0,01 [Bradford et al. 2009] bis 0,02 [Dores et al. 2005] Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr angegeben (vergleiche Tabelle 2). Zur relativen Häufigkeit des Sézary Syndroms in Bezug auf den Anteil an der Gesamtheit der primär kutanen Lymphome liegen etwas mehr Daten vor. Die relative Häufigkeit wird in Daten aus den USA mit 0,8% [Bradford et al. 2009] und 1,3% [Dores et al. 2005], in Daten aus den Niederlanden und Österreich mit 3% [Willemze et al. 2005] und in Daten aus Deutschland mit 2% [Assaf et al. 2007] angegeben (vergleiche Tabelle 2 und Tabelle 3).

Bei den meisten Patienten handelt es sich um ältere Personen in ihrer 6. oder 7. Lebensdekade [Kempf und Burg 2009].

6.3.5 Ätiologie, Pathogenese, Immunphänotyp und genetische Eigenschaften

Die Ätiologie des Sézary Syndroms ist weiterhin ungeklärt. Neuere Untersuchungen aus 2010 deuten sehr darauf hin, dass das Sézary Syndrom von zentralen T-Gedächtniszellen ausgeht, im Unterschied zur Mycosis fungoides, die sehr wahrscheinlich von haut-residenten Effektor T-Gedächtniszellen ausgeht [Campbell et al. 2010].

Die Charakterisierung der malignen Zellen beim Sézary Syndrom gestaltet sich schwierig. Die morphologisch definierte Sézary-Zelle darf nicht mit der Tumorzelle im Sézary Syndrom gleichgesetzt werden. Sézary-Zellen konnten z. B. auch in der Mycosis fungoides, bei anderen CTCLs, bei benignen Hauterkrankungen und auch bei gesunden Individuen nachgewiesen werden [Clendenning et al. 1964; Flandrin und Brouet 1974; Guccion et al. 1979; Meijer et al. 1977].

Die malignen T-Zellen des Sézary Syndroms exprimieren in der Regel folgenden Phänotyp: TCR $\alpha\beta$ ⁺ CD2⁺ CD3⁺ CD4⁺ CD5⁺ CD8⁻. Es wurden aber auch Fälle mit dem Verlust von CD2, CD3, CD4 und CD5 berichtet [Vonderheid et al. 2002]. In 2010

konnten zusätzlich auf den malignen T-Zellen des Sézary Syndroms die Lymphknoten *Homing*-Moleküle CCR7 und L-Selectin, sowie der Differenzierungsmarker CD27 nachgewiesen werden, was dem Phänotyp von zentralen T-Gedächtniszellen entspricht [Campbell et al. 2010]. Häufig zeigen die zirkulierenden malignen T-Zellen des Sézary Syndroms einen Verlust von CD26 und/oder CD7 [Bernengo et al. 1998; Vondeheid et al. 2002; Willemze et al. 2005]. Der Verlust von CD26 oder CD7 ist aber nicht immer gleichbedeutend mit einer malignen T-Zelle [Bernengo et al. 2001, Harmon et al. 1996]. Bei der Diagnosestellung des Sézary Syndroms kommt erschwerend hinzu, dass bei einem Patienten nicht alle malignen T-Zellen den identischen Immunphänotypen exprimieren müssen [Olsen et al 2007].

Die Klonalität der malignen Zellen im Sézary Syndrom lässt sich über die PCR- oder Southern Blot Analyse der klonal rearrangierten T-Zell Rezeptorgene nachweisen [Weinberg et al. 1995; Vonderheid et al 2002; Willemze et al 2005]. Dabei ist der Nachweis eines T-Zell Klons im peripheren Blut aber nicht automatisch ein Malignitätsnachweis, da sowohl in benignen lymphoproliferativen Erkrankungen [Weinberg et al. 1995] als auch in gesunden älteren Individuen T-Zell Klone nachgewiesen werden können [Posnett et al. 1994; Muche et al. 2003]. Bemerkenswerter Weise können bei einem Patienten mit Sézary Syndrom mehrere verschiedene maligne T-Zell Klone vorkommen [Jackow et al. 1997].

Bei molekulargenetischen Untersuchungen zur weiteren Klärung der Pathogenese und Identifikation von beteiligten Onkogenen und Tumorsuppressorgenen wurden chromosomale Regionen beschrieben, in denen Gene kodiert sind, die bei der Krankheitsentstehung wahrscheinlich eine wichtige Rolle spielen. Es wurden unter anderem häufig wiederkehrende Zugewinne in den chromosomalen Regionen 17q24 und 8q24 (enthält das MYC Onkogen) und Verluste in 17p13 (enthält TP53) und 10q25 (enthält DUSP5) festgestellt [Vermeer et al. 2008; Caprini et al. 2009]. Das Genom des Sézary Syndrom ist durch eine chromosomale Instabilität gekennzeichnet, mit häufig wiederkehrenden Zugewinnen und Verlusten von chromosomalen Regionen [Vermeer et al 2008]. Eine wichtige Rolle spielen die dysregulierten Gene, die für den MYC-Signaltransduktionsweg und den Interleukin-2-Signaltransduktionsweg mit den beteiligten Genen für STAT3/STAT5 (17q21.31) und DUSP5 (10q25.2) kodieren [Vermeer et al. 2008; Izykowska und Przybylski 2011; van der Fits et al. 2011; Lin et al. 2012].

6.3.6 Histologie

Das histologische Spektrum des Sézary Syndroms und der Mycosis fungoides ist sehr ähnlich und erlaubt keine sichere Unterscheidung zwischen den beiden Erkrankungen [Sentis et al. 1986; Kamarashev et al. 1998]. Das am häufigsten vorkommende histologische Bild in der Hautbiopsie beim Sézary Syndrom ist ein bandförmiges, subepidermales oder perivaskuläres Infiltrat von monomorphen, hauptsächlich kleinen Lymphozyten mit und ohne Kernatypien [Shapiro et al. 1994]. In etwa 20 bis 40% findet sich das für die Mycosis fungoides typische Bild mit Epidermotropismus und einem „lining up“ von Lymphozyten mit zeribriformen Kernen. Pautriersche Mikroabszesse können sich in diesen Fällen auch zeigen [Trotter et al. 1997]. Die Epidermis zeigt beim Sézary Syndrom häufig eine psoriasiforme Akanthose [Burg et al. 2005]. In einem Drittel der Hautbiopsien beim Sézary Syndrom finden sich lediglich unspezifische Veränderungen [Trotter et al. 1997].

6.3.7 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Sézary Syndroms erfolgt entsprechend der überarbeiteten ISCL/EORTC Klassifikation von 2007 [Olsen et al. 2007]. Dabei fällt das Sézary Syndrom immer in das Stadium IV, das sich noch weiter in IVA₁, IVA₂ und IVB aufteilt, entsprechend einer zusätzlichen Lymphknotenbeteiligung (N₃) oder einer viszeralen Beteiligung (M₁). Die TNMB Klassifikation und die Stadieneinteilung sind in den folgenden zwei Tabellen dargestellt.

Tabelle 4: ISCL/EORTC TNMB Klassifikation der Mycosis fungoides und des Sézary Syndroms [Olsen et al. 2007]

| TNMB Stadien | Kriterien/Eigenschaften |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Haut | |
| T ₁ | Wenige Makulae ^a , Papeln und/oder Plaques ^b bedecken < 10% der Hautoberfläche. Es kann weiter in T1a (nur Makulae) oder T1b (Plaque +/- Makulae) eingeteilt werden. |
| T ₂ | Makulae, Papeln oder Plaques bedecken ≥ 10% der Hautoberfläche. Es kann weiter in T2a (nur Makulae) oder T2b (Plaques +/- Makulae) eingeteilt werden. |
| T ₃ | Einer oder mehrere Tumoren ^c (≥ 1cm Durchmesser). |
| T ₄ | Konfluenz des Erythems mit Beteiligung von ≥ 80% der Körperoberfläche |

| | |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lymphknoten | |
| N ₀ | keine klinisch abnormalen peripheren Lymphknoten ^d , keine Biopsie benötigt |
| N ₁ | klinisch abnormale periphere Lymphknoten, nach histologischen Kriterien Grad 1 (Niederländische Klassifikation ^e) oder LN ₀₋₂ (NCI-VA Klassifikation ^e) |
| N _{1a} | Klon negativ ^f |
| N _{1b} | Klon positiv ^f |
| N ₂ | klinisch abnormale periphere Lymphknoten, nach histologischen Kriterien Grad 2 (Niederländische Klassifikation ^e) oder LN ₃ (NCI-VA Klassifikation ^e) |
| N _{2a} | Klon negativ ^f |
| N _{2b} | Klon positiv ^f |
| N ₃ | klinisch abnormale periphere Lymphknoten, nach histologischen Kriterien Grad 3-4 (Niederländische Klassifikation ^e) oder LN ₄ (NCI-VA Klassifikation ^e) |
| N _x | klinisch abnormale periphere Lymphknoten, aber ohne histopathologische Bestätigung |
| Organbeteiligung | |
| M ₀ | Ohne Beteiligung eines viszeralen Organs |
| M ₁ | Viszerale Beteiligung (Eine histologische Bestätigung ^g wird benötigt. Das beteiligte Organ sollte benannt werden.) |
| Blut | |
| B ₀ | Abwesenheit einer signifikanten Blut Beteiligung: ≤5% der peripheren Blutlymphozyten sind atypische (Sézary ^h) Zellen. |
| B _{0a} | Klon negativ ^f |
| B _{0b} | Klon positiv ^f |
| B ₁ | Niedrige Blut tumorlast: ≥5% der peripheren Lymphozyten im Blut sind atypische (Sézary) Zellen, aber weniger als für das Kriterium B2 benötigt werden. |
| B _{1a} | Klon negativ ^f |
| B _{1b} | Klon positiv ^f |
| B ₂ | Hohe Blut tumorlast: ≥ 1000 Sézary Zellen/μl und gleichzeitiger Nachweis eines T-Zell Klon ^f . |

^a Eine Makula ist eine Hautveränderung jeglicher Größe, ohne signifikante Elevation oder Induration. An-/Abwesenheit von Hypo-, Hyperpigmentierung, Schuppung oder Krusten, oder Poikilodermie sollte notiert werden.

^b Eine Plaque ist eine Hautveränderung jeglicher Größe, die eleviert oder induriert ist. An-/Abwesenheit von Hypo-, Hyperpigmentierung, Schuppung oder Krusten, oder Poikilodermie sollte notiert werden. Histologische Besonderheiten wie Follikulotropismus oder großzellige Transformation (>25% große Zellen), CD30⁺ oder CD30⁻ und klinische Eigenschaften wie Ulzerationen sind wichtig und zu dokumentieren.

^c Ein Tumor ist eine mindestens 1 cm messende solide oder knotige Läsion mit dem Beweis von tiefem oder vertikalem Wachstum. Es sollten die Gesamtzahl der Läsionen, das Gesamtvolumen der Läsionen, die Größe der größten Läsion und die beteiligten Körperregionen erfasst werden. Ebenso sollte ein möglicher histologischer Nachweis einer großzelligen Transformation vermerkt werden. Die CD30 Phänotypisierung ist empfohlen.

^d Ein „klinisch abnormaler Lymphknoten“ ist jeglicher peripherer palpabler Lymphknoten der tastbar verfestigt, irregulär, im Haufen liegend, fixiert oder ≥ 1,5 cm durchmessend ist. Zur klinischen

Einschätzung, sollten folgende Regionen untersucht werden: Hals, supraclavikulär, epitrochleär, axillär und inguinal. Zentrale Lymphknoten, die im Allgemeinen der Untersuchung nicht zugänglich sind, werden zurzeit nicht für die N Klassifikation herangezogen, außer wenn diese histopathologisch eine N₃ Klassifikation zulassen.

^e Die histopathologische Einteilung der Lymphknotenbeteiligung bei der Mf oder dem SS erfolgt nach der niederländischen Klassifikation [Scheffer et al. 1980] oder der amerikanischen NCI-VA Klassifikation [Sausville et al. 1985].

^f Ein T-Zell Klon wird mittels PCR oder Southern Blot Analyse des T-Zell Rezeptor Gens nachgewiesen

^g Eine viszerale Beteiligung der Leber oder Milz, darf auch mittels bildgebenden Kriterien diagnostiziert werden.

^h Im Blut werden Sézary Zellen als Lymphozyten mit stark gelappten, cerebriformen Kernen definiert. Falls das morphologische Kriterium der Sézary Zellen nicht für die Klassifikation als B2 Blutumorlast ausreicht, dann kann stattdessen eines der folgenden modifizierten ISCL Kriterien zusammen mit dem Nachweis eines T-Zell Klons im peripheren Blut zur Definition der B2 Blutumorlast herangezogen werden: (1) Vermehrung der CD4+ oder CD3+ Zellen mit einem CD4/8 Quotienten ≥ 10 , (2) Vermehrung der CD4+ Zellen mit anormalem Immunphänotyp ($CD4+/CD7- \geq 40\%$ oder $CD4+/CD26- \geq 30\%$ der Lymphozyten).

Tabelle 5: ISCL/EORTC Stadieneinteilung/Staging der Mycosis fungoides und des Sézary Syndroms [Olsen et al. 2007]

| Stadium | T | N | M | B |
|------------------|-------|-------|---|-------|
| IA | 1 | 0 | 0 | 0, 1 |
| IB | 2 | 0 | 0 | 0, 1 |
| II | 1, 2 | 1, 2 | 0 | 0, 1 |
| IIB | 3 | 0 - 2 | 0 | 0, 1 |
| III | 4 | 0 - 2 | 0 | 0, 1 |
| IIIA | 4 | 0 - 2 | 0 | 0 |
| IIIB | 4 | 0 - 2 | 0 | 1 |
| IVA ₁ | 1 - 4 | 0 - 2 | 0 | 2 |
| IVA ₂ | 1 - 4 | 3 | 0 | 0 - 2 |
| IVB | 1 - 4 | 0 - 3 | 1 | 0 - 2 |

6.3.8 Prognostische Faktoren

In der Literatur sind eine Reihe von Faktoren mit prognostischem Einfluss auf das Sézary Syndrom beschrieben worden. Ein grundlegendes Problem dieser Angaben ist, dass sie nicht durchgehend in den unterschiedlichen Patientenkollektiven bestätigt werden konnten und zum ganz überwiegenden Teil an gemischten Mf/SS Kollektiven bestimmt wurden, bei denen der Anteil der SS Patienten überwiegend gering war. Zusätzlich lagen den Untersuchungen zumeist keine einheitlichen Diagnosekriterien für das SS zugrunde. Als negativ prognostische Faktoren wurden unter anderem die Anzahl der SZ im peripheren Blut [Scarbrick et al. 2001; Vidulich et al. 2009], ein erhöhter LDH Wert [Diamandidou et al. 1999; Foulc et al. 2003; Marti et al. 2003; Vidulich et al. 2009], ein höheres Alter [Foulc et al. 2003; Kim et al. 2003; Agar et al.

2010], erhöhte β -2 Mikroglobulin-Werte [Marti et al. 2003], eine erhöhte kutane Tumorlast [Booken et al. 2013] und das männliche Geschlecht [Agar et al. 2010] angegeben. Eine Teilübersicht ist in der Tabelle 20 dargestellt.

6.3.9 Therapie

6.3.9.1 Übersicht

Da es sich beim Sézary Syndrom immer um eine systemische Erkrankung handelt, bedarf es grundsätzlich einer systemischen Therapie [Vonderheid et al 2002]. Diese wird aber in der Regel durch auf die Haut gerichtete Therapien unterstützt. Weiterhin werden Monotherapie und Kombinationstherapie und bei diesen Erstlinien- und Zweitlinien-Therapien unterschieden [Olsen et al. 2011]. Da das Sézary Syndrom aktuell nicht heilbar ist, sollte prinzipiell einer immunmodulatorischen Therapie vor einer zytotoxischen Therapie der Vorzug gegeben werden, insbesondere um die Immunkompetenz des Patienten solange wie möglich zu erhalten. Das Sézary Syndrom ist eine sehr seltene Erkrankung, weshalb es zur Effektivität der verschiedenen Therapien oft nur wenige Daten gibt [Olsen et al 2011]. Durch das zunehmend tiefere Verständnis der Pathogenese können verstärkt neue und gezielte Therapieansätze entwickelt werden, welche unter anderem auf monoklonalen Antikörpern und Histondeacetylase-Inhibitoren beruhen [Li et al. 2012].

In den Therapieempfehlungen der USCLC (United States Cutaneous Lymphoma Consortium) von 2011 [Olsen et al. 2011] werden vor einer Therapieauswahl folgende grundlegende Überlegungen empfohlen:

1. Würdigung der aktuellen Tumorlast sowie der Geschwindigkeit der Krankheitsprogression.
2. Die Immunkompetenz sollte, wo möglich, erhalten und unterstützt werden.
3. Es sollte immer eine immunmodulatorische Therapie einer Chemotherapie vorgezogen werden, zumindest solange es die Tumorlast zulässt oder bis ein Versagen der immunmodulatorischen Therapie auftritt.
4. Es sollte immer eine Kombinationstherapie bevorzugt werden, insbesondere die Kombination aus immunmodulatorischer Therapie und einer auf die Haut gerichteten Therapie, da dies im Allgemeinen eine höhere Wirksamkeit als eine Monotherapie aufweist.

5. Es sollte immer eine Staphylokokkeninfektion als Auslöser einer Symptomverschlechterung in Betracht gezogen und frühzeitig eine systemische antibiotische Therapie eingeleitet werden, um eine lebensgefährliche Sepsis zu verhindern.
6. Der Pruritus sollte aggressiv therapiert werden, um die Lebensqualität zu verbessern und zu erhalten.

Tabelle 6: Übersicht der Therapie Empfehlungen der USCL für das Sézary Syndrom von 2011 [Olsen et al. 2011]

| Erstlinien-Therapie | Zweitlinien-Therapie |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| – systemische Monotherapie | Alemtuzumab* |
| ECP | Clorambuzil + Prednisolon |
| Interferon alpha | Liposomal verkapseltes Doxorubicin |
| Bexaroten | HDAC Inhibitoren (Vorinostat*, Romidepsin*) |
| niedrig dosiert Methotrexat (≤ 100 mg/Woche) | Gemcitabin |
| Denileukin diftitox (plus Kortikosteroid)* | Deoxycoformycin |
| – Kombinationstherapie aus systemischer Therapie + auf die Haut gerichteter Therapie | Methotrexat (hoch dosiert) ≥ 100 mg/Woche |
| Interferon alpha oder gamma + PUVA oder topisch Stickstofflost* | Fludarabin +/- Cyclophosphamid |
| Methotrexat (niedrig dosiert) + topisch Stickstofflost* | Mechlorethamin* |
| Bexaroten + PUVA | Überlegung bezüglich einer allogenen Knochenmarkstransplantation |
| Immunmodulator/en (ECP, Interferon alpha oder gamma, Bexaroten; allein oder in Kombination mehrerer) + Ganzhautbestrahlung mit schnellen Elektronen | Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie |
| – Kombinationstherapie aus systemischer Therapien + systemischer Therapie | |
| Interferon alpha + Bexaroten | |
| ECP + anderer Immunmodulator (Bexaroten, Interferon alpha oder gamma, Methotrexat (niedrig dosiert); allein oder in Kombination mehrerer) | |
| Methotrexat (niedrig dosiert) + Interferon alpha | |

* Therapie nicht in Deutschland zugelassen; Abkürzungen: USCL= United States Cutaneous Lymphoma Consortium; HDAC= Histon Deacetylase; ECP= Extrakorporale Photopherese; PUVA = Psoralen plus UV-A

6.3.9.2 Immunmodulatorische Therapien

Zu den immunmodulatorischen Therapien werden das Interferon alpha, Interferon gamma, Retinoide (ältere RAR Retinoid, wie Isotretinoin, Etrétinate und Acitretin und das neue RXR Retinoid, das Bexaroten), sowie die extrakorporale Photopherese (ECP) gezählt [Olsen et al. 2011]. Die immunmodulatorischen Therapien werden alleine oder aber zunehmend in unterschiedlichen Kombinationen angewandt [Stadler et al. 2013].

Auch wenn die Effektivität der extrakorporalen Photopherese nicht in einer kontrollierten und randomisierten Phase III Studie zusätzlich verglichen wurde, wird die ECP als primäre Erstlinientherapie in Großbritannien, in den Konsensus-Empfehlungen der EORTC von 2006 und der deutschen S2k Leitlinie von 2013 empfohlen [Scarlsbrick et al 2008, Trautinger et al. 2006, Stadler et al. 2013], da in zwei Studien Ansprechraten von 30% bis 80% beschrieben werden. Höhere Ansprechraten wurden in der Kombination von ECP mit Interferon alpha oder Bexaroten beschrieben, weshalb in der Regel diese einzeln oder gemeinsam mit der ECP kombiniert werden [Prince et al. 2009].

6.3.9.3 Lokal auf die Haut gerichtete Therapie

Die lokal auf die Haut gerichteten Therapien kommen nur unterstützend in Kombination mit einer systemischen Therapie beim Sézary Syndrom zum Einsatz. Nahezu immer werden topische Kortikosteroide unterstützend verabreicht. Eine weitere Möglichkeit bietet die systemische PUVA (Psoralen und UV-A Licht) Therapie, bei der nach Einnahme des Lichtsensibilisators Psoralen mit ultraviolettem Licht der Wellenlänge 320 – 400 nm (UVA) bestrahlt wird [McGinnis et al. 2003]. Selten kommt die Ganzhautbestrahlung mit schnellen Elektronen zum Einsatz, die entweder palliativ oder zur Tumormassenreduktion eingesetzt werden kann, wobei sowohl die Tumormasse in der Haut, aber auch im peripheren Blut reduziert werden können [Introcaso et al 2008]. In den USA, Skandinavien, den Niederlanden und Frankreich ist zusätzliche die lokale Therapie mittels Stickstofflost (HN_2) und Carmustine (BCNU) zugelassen.

6.3.9.4 Chemotherapie

Vor dem Aufkommen der ECP-Therapie, war vor allem die niedrig dosierte Chlorambucil (2 – 4 mg/Tag) und Prednisolon (10 – 20 mg/Tag) Kombinationstherapie verbreitet [Winkelmann et al. 1984, Willemze et al. 2005]. In den Konsensus-

Empfehlungen der EORTC von 2006 [Trautinger et al. 2006] wird diese Therapie auch als Erstlinientherapie geführt, während sie in den Empfehlungen der USCL von 2011 und der deutschen S2k Leitlinie von 2013 [Olsen et al. 2011; Stadler et al. 2013] als Zweitlinientherapie geführt wird. Monochemotherapien kommen vor allem beim Nicht-Ansprechen der immunmodulatorischen Therapie mit zunehmender Lymphknotenbeteiligung zum Einsatz. Am besten untersucht sind Gemcitabin, Pentostatin (Deoxycoformycin) und das liposomal verkapselte Doxorubicin [Prince et al. 2009]. Weitere Chemotherapien sind in der Tabelle 6 aufgeführt.

6.3.9.5 Monoklonale Antikörper, rekombinante Fusionsproteine und Histon Deacetylase Inhibitoren

Alemtuzumab ist ein humanisierter IgG1 kappa monoklonaler Antikörper der gegen CD52 gerichtet ist. CD52 ist ein 21- bis 28-kDa großes, glykosylphosphatidylinositol-verankertes Glykoprotein dessen Funktion unklar ist, aber auf CD4+ T-Zellen etwa doppelt so häufig vorkommt wie auf CD8+ Zellen. In den USA ist Alemtuzumab zur Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie zugelassen [Mone et al. 2006]. In verschiedenen Studien hat er seine Wirksamkeit beim Sézary Syndrom gezeigt [Kennedy et al. 2003]. In Deutschland wurde im Sommer 2012 die Zulassung von Alemtuzumab für die Therapie des SS durch die vertreibende Pharmafirma zurückgenommen, um es stattdessen im Verlauf aufgrund der ausgeprägten immunsuppressiven Eigenschaften für die Therapie der Multiplen Sklerose zuzulassen [Kozilius 2013].

Denileukin Diftitox ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus der enzymatisch aktiven Peptidsequenz des Diphterietoxins und der Sequenz des humanen IL-2. Das rekombinante Diphterietoxin wird in alle Zellen mit Expression der mittel- bis hochaffinen IL-2 Rezeptoren (CD122/132 und CD25/122/132) aufgenommen [Olsen et al. 2001]. In den USA ist das Denileukin Diftitox zur Behandlung der CD25+ CTCLs zugelassen.

Histon-Deacetylase (HDAC) Inhibitoren sind Substanzen die eine epigenetische Wirkung auf Zellwachstum, Differenzierung und Apoptose entfalten, indem sie die Acetylierung von bestimmten Histongruppen erhöhen, was wiederum zu einer veränderten Genexpression führt [Piekarz et al. 2007]. Zwei pan HDAC Inhibitoren sind in den USA für die Therapie von CTCLs zugelassen [Olsen et al. 2011].

6.3.9.6 Allogene Knochenmarkstransplantation

Insgesamt besteht nur wenig Erfahrung mit der allogenen Knochenmarkstransplantation beim Sézary Syndrom. In einer Überprüfung der Literatur wurden 22 Patienten identifiziert, die mittels allogener Knochenmarkstransplantation behandelt wurden. Davon waren 15 Patienten am Leben und in kompletter Remission nach durchschnittlichen 44 Monaten, wobei die Spanne 18 bis 109 Monate betrug [Olsen et al. 2011].

6.3.10 Prognose

Die Prognose des Sézary Syndroms ist insgesamt schlecht. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es aber nur wenige epidemiologische Daten. Die in der Literatur verbreitetste Angabe des krankheitsspezifischen 5-Jahresüberleben von ca. 25 % beruht auf den Daten des niederländisch-österreichischen Lymphomregisters. In diesem sind für den Zeitraum 1986 – 2002 52 SS Patienten erfasst, deren krankheitsspezifisches 5-Jahresüberleben mit 24 % angegeben wird [Willemze et al. 2005]. Bernengo und Co-Autoren [Bernengo et al. 1998] geben für ihr italienisches Kollektiv aus 62 SS Patienten (Zeitraum 1975 – 1995) ein 5-Jahres-Gesamtüberleben mit 33,5 % an. In einem 104 SS Patienten umfassenden Kollektiv aus Großbritannien (Zeitraum 1980 – 2009) wird das 5-Jahres-Gesamtüberleben mit 26 % angegeben [Agar et al. 2010]. In den SEER Registern der USA wird jedoch das krankheitsspezifische 5-Jahresüberleben mit 41,7 % (N = 55 Patienten mit Sézary Syndrom, Zeitraum 1992 - 2002) [Dores et al. 2005] und das relative krankheitsspezifische 5-Jahresüberleben mit 39,5 % (N = 45 Patienten mit Sézary Syndrom, Zeitraum 1992 bis 2000) [Bradford et al. 2009] beziffert.

6.4 Herleitung der Aufgabenstellung

Das SS ist eine sehr seltene Erkrankung. Die Angaben zu klinischen Charakteristika, Überleben und prognostischen Faktoren beruhen auf kleinen Kollektiven mit maximal 104 SS Patienten. (Siehe auch Tabelle 20)

Hinzu kommt, dass in den Studien das SS teils unterschiedlich definiert wurde und die Ergebnisse daher nur eingeschränkt vergleichbar sind. Die in der Literatur beschriebenen prognostischen Faktoren wurden überwiegend aus gemischten Mf/SS Kollektiven herausgearbeitet, an denen die SS Patienten nur einen geringen Anteil

hatten [Kim et al. 2003; Dores et al. 2005; Criscione u. Weinstock 2007; Bradford et al. 2009; Agar et al 2010]. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das SS ist damit nur eingeschränkt möglich.

Die Hautklinik Minden bietet bereits seit den frühen 1990er Jahren Patienten mit Sézary Syndrom eine Therapie mittels ECP an und besitzt daher ein beachtliches Patientenkollektiv mit dieser Erkrankung.

In der vorliegenden Arbeit wurde aus dem Zeitraum von 1994 bis 2012 ein Patientenkollektiv von 22 SS Patienten eingeschlossen und ausgewertet.

Konkret wurden am Kollektiv der Hautklinik Minden folgende Fragestellungen untersucht, mit der aktuellen Literatur verglichen und beantwortet:

1. War das für den Zeitraum von 1994 bis 2012 selektionierte Patientenkollektiv der Hautklinik Minden in seiner Zusammensetzung mit anderen in der Literatur beschriebenen Patientenkollektiven vergleichbar?
2. Welche Gesamtüberlebenszeit, krankheitsspezifische Überlebenszeit und welches 5 Jahres-Überleben konnte für das Mindener-Kollektiv bestimmt werden und wie unterschied es sich von den Angaben aus der Literatur?
3. Konnte am vorliegenden Kollektiv ein prognostischer Einfluss des Geschlechts, des Alters, des Stadiums oder einer Bexaroten Therapie auf die Überlebenszeit beobachtet werden und wie wurden diese Faktoren in der Literatur bewertet?
4. Ließ sich aus einem definierten Ansprechverhalten nach 3 oder 6 monatiger Therapie der weitere Krankheitsverlauf vorhersagen?

7 Methodik

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Auswertung von Patientenakten aus der Hautklinik Minden. Der betrachtete Zeitraum reicht von September 1994 bis einschließlich März 2012 und entspricht 17,5 Jahren. Es wurden alle Patienten mit einem Sézary Syndrom selektiert, die die unten stehenden Selektionskriterien erfüllten.

7.1 Patientenselektion und Einschlusskriterien

Zur Erfassung der Patienten der Hautklinik Minden mit einem Sézary Syndrom wurden die Unterlagen für die extrakorporale Photopherese durchgesehen.

Darin wurden 24 Patienten identifiziert, die unter der Diagnose eines Sézary Syndroms eine Therapie mittels extrakorporaler Photopherese erhielten. Der Auswertungszeitraum umfasste 17,5 Jahre und reichte vom März 2012 bis zum September 1994 zurück. Von diesen 24 Patienten wurden sämtliche auf Mikrofilm und elektronisch gespeicherten Krankenakten gesichtet, was weit über 10 000 DIN A4 Seiten umfasste. Von den 24 Patienten konnten 22 Patienten entsprechend den in Tabelle 7 dargestellten Kriterien mit einem Sézary Syndrom eingeschlossen werden. Diese Einschlusskriterien wurden gegenüber den Diagnosekriterien der ISCL/EORTC [Olsen et al. 2007] leicht modifiziert.

7.2 Kriterien zur Einteilung der Erkrankungsstadien

Die Einteilung in die Erkrankungsstadien erfolgte entsprechend den ISCL/EORTC Empfehlungen von 2007, welche in der Tabelle 4 und Tabelle 5 dargestellt sind [Olsen et al. 2007]. Eine bioptisch gesicherte Knochenmarksbeteiligung wurde als M1 gewertet, was zu einer Eingruppierung ins Stadium IVB führte.

7.3 Kriterien zur Festlegung der Zeiträume, für die ein Therapieansprechen des Sézary Syndroms beurteilt wurde

Das Therapieansprechen wurde drei und sechs Monate nach Beginn einer Therapie mit extrakorporaler Photopherese (ECP) bestimmt. Die gleichzeitige Kombination oder die gleichzeitige Fortführung mit einer anderen gegen das Sézary Syndrom gerichteten Therapie führte nicht zum Ausschluss des Patientenfalles.

Tabelle 7: Verwendete Einschlusskriterien zur Diagnosestellung eines Sézary Syndroms in Gegenüberstellung zu den ISCL/EORTC Kriterien von 2007

| In dieser Untersuchung verwendete Kriterien zur Diagnosestellung eines Sézary Syndroms: | ISCL/EORTC Kriterien 2007 zur Diagnosestellung eines Sézary Syndroms [Olsen et al. 2007]: |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Klinische Präsentation</u> | |
| Erythrodermie (Beteiligung von mindestens 80% der Körperoberfläche) | Erythrodermie (Beteiligung von mindestens 80% der Körperoberfläche) |
| und | |
| <u>Histologie einer Hautbiopsie</u> | |
| Histologie vereinbar mit einem Sézary Syndrom. Ausschluss einer nicht neoplastischen Erythrodermie. | <u>Keine</u> passende Histologie gefordert. |
| und | |
| <u>Nachweis einer leukämischen Blutbeteiligung</u> | |
| <u>Kein</u> Nachweis eines dominanten T-Zell Klons im peripheren Blut nötig. (Aufgrund des weit zurückreichenden Untersuchungszeitraums wurden die Klonalitätsuntersuchungen im peripheren Blut nicht durchgehend durchgeführt) ¹ | Nachweis eines dominanten T-Zell Klons im peripheren Blut mittels PCR oder Southern Blot |
| <u>plus zusätzlich</u> | |
| <ul style="list-style-type: none"> - absolute Zahl der Sézary-Zellen im Blut ≥ 1000 Zellen/mm³; <li style="text-align: center;">und/oder - Vermehrung der CD3⁺ oder CD4⁺ Zellen mit einem CD4/CD8 Quotienten ≥ 10; <li style="text-align: center;">und/oder - Vermehrung von CD4⁺ T-Zellen mit abnormalem Immunphänotyp: CD4⁺/CD7⁻ ($\geq 40\%$ der Lymphozyten) oder CD4⁺/CD26⁻ ($\geq 30\%$ der Lymphozyten) <li style="text-align: center;">und/oder - Relative Vermehrung der Sézary Zellen: Sézary Zellen $>20\%$ der Gesamtzahl der Lymphozyten im peripheren Blut² | <ul style="list-style-type: none"> - absolute Zahl der Sézary-Zellen im Blut ≥ 1000 Zellen/mm³; <li style="text-align: center;">und/oder - Vermehrung der CD3⁺ oder CD4⁺ Zellen mit einem CD4/CD8 Quotienten ≥ 10; <li style="text-align: center;">und/oder - Vermehrung von CD4⁺ T-Zellen mit abnormalem Immunphänotyp: CD4⁺/CD7⁻ ($\geq 40\%$ der Lymphozyten) oder CD4⁺/CD26⁻ ($\geq 30\%$ der Lymphozyten) |

¹ Bei 5/22 Patienten ist keine PCR oder Southern Blot Untersuchung auf einen T-Zell Klon in den Patientenakten dokumentiert. Bei 7/22 Patienten ist ein dominanter T-Zell Klon im peripheren Blut mittels PCR oder Southern Blot nachgewiesen. Bei 11/22 Patienten wurde ein dominanter T-Zell Klon mittels PCR oder Southern Blot in einer Gewebeprobe der Haut nachgewiesen. Bei 2/22 Patienten wurde ein dominanter T-Zell Klon mittels PCR oder Southern Blot im Knochenmark nachgewiesen. Bei 2/22 Patienten wurde ein dominanter T-Zell Klon mittels PCR oder Southern Blot in einem Lymphknoten nachgewiesen.

² [Kim et al. 2003; Toro et al. 1997; Scarisbrick et al. 2001] Dieses Kriterium wurde bei 1 von 22 Patienten zum Einschluss verwendet.

7.4 Kriterien zur Einteilung des Therapieansprechens des Sézary Syndroms

Die Kriterien des Ansprechens sind gegenüber den Kriterien der Konsensus-Erklärung des Vereinigten Königreichs von 2008 [Scarisbrick et al. 2008] leicht modifiziert und in der Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verwendete Kriterien zur Einteilung des Therapieansprechens, modifiziert nach [Scarisbrick et al. 2008]

| | |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Komplette Remission (KR) | Keinerlei Hinweis auf eine periphere Blutbeteiligung durch das Sézary Syndrom |
| Partielle Remission (PR) | - Reduktion des CD4/8 Quotienten > 50 % gegenüber dem Ausgangswert. - Reduktion des prozentualen Anteils der Sézary-Zellen an den Lymphozyten > 50 % gegenüber dem Ausgangswert. ¹ |
| Marginale Remission (MR) | - Reduktion des CD4/8 Quotienten 0,1 – 50 % gegenüber dem Ausgangswert. - Reduktion des prozentualen Anteils der Sézary-Zellen an den Lymphozyten 0,1 – 50 % gegenüber dem Ausgangswert. ¹ |
| Stabile Erkrankung (SE) | Keine Änderung des CD4/8 Quotienten oder des prozentualen Anteils der Sézary Zellen ¹ gegenüber dem Ausgangswert. |
| Fortschreitende Erkrankung (FE) | Zunahme des CD4/8 Quotienten oder des prozentualen Anteils der Sézary Zellen ¹ gegenüber dem Ausgangswert. |

¹ Falls zum Zeitpunkt 3 oder 6 Monate nach Beginn der ECP sowohl der CD4/8 Quotient als auch der prozentuale Anteil der Sézary Zellen bestimmt wurde und die Einordnung des Ansprechens nach den einzelnen Kriterien jeweils eine andere Einordnung ergeben würde, wird nur das Ergebnis des CD4/8 Quotienten berücksichtigt.

Das Ansprechen wird dabei zu einem definierten Zeitpunkt im Vergleich mit dem Ausgangswert bei Therapiebeginn entweder als komplette Remission, partielle Remission, marginale Remission, stabile Erkrankung oder fortschreitende Erkrankung eingeteilt.

7.5 Festlegung des Erstdiagnosedatums des Sézary Syndroms

Das Datum der Erstdiagnose eines Sézary Syndroms wurde als das Datum festgelegt, an dem in den Krankenakten erstmals der Nachweis einer leukämischen Blutbeteiligung entsprechend den Kriterien in Tabelle 7 dokumentiert war. Die weiteren

Diagnosekriterien der Tabelle 7 mussten dabei zusätzlich im zeitlichen Zusammenhang erfüllt sein.

7.6 Kriterien zur Festlegung des Sézary Syndroms als Todesursache

Das Sézary Syndrom wurde als Todesursache festgelegt, wenn es in den Krankenunterlagen explizit als alleinige Todesursache angegeben wurde, oder wenn bei der Todesursache eine Sepsis im Zusammenhang mit einem massiven Progress des Sézary Syndroms als Zeichen des Zusammenbruchs der Immunkompetenz angegeben wurde. Das Sézary Syndrom wurde auch als Todesursache gewertet, wenn es im Zusammenhang mit einem massiven Progress und der Therapie zu einem Leber- oder Nierenversagen kam. Der Tod durch ein fortschreitendes Plattenepithelkarzinom der Haut bei auftretendem Verlust der Immunkompetenz durch den massiven Progress des Sézary Syndroms wurde ebenfalls als primärer Tod durch das Sézary Syndrom gezählt [Scarisbrick et al. 1999].

7.7 Definition Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit wird in Monaten und Jahren angegeben und gibt den Zeitraum von der Erstdiagnose des Sézary Syndroms bis zum Versterben an. Die Todesursache findet dabei keine Berücksichtigung.

7.8 Definition 5-Jahres-Gesamtüberleben

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben wird in % angegeben und gibt den Anteil aus dem Patientenkollektiv an, der fünf Jahre nach Diagnosestellung des Sézary Syndroms noch am Leben ist. Das zu Grunde gelegte Patientenkollektiv setzt sich aus allen verstorbenen Patienten und den lebenden Patienten zusammen, die das Sézary Syndrom bereits mindestens 60 Monate überlebt haben.

7.9 Definition krankheitsspezifische Überlebenszeit

Die krankheitsspezifische Überlebenszeit wird in Monaten und Jahren angegeben und gibt den Zeitraum von der Erstdiagnose des Sézary Syndroms bis zum Versterben durch das Sézary Syndrom an.

7.10 Definition krankheitsspezifisches 5-Jahresüberleben

Das krankheitsspezifische 5-Jahresüberleben gibt den prozentualen Anteil aus dem Patientenkollektiv an, der fünf Jahre nach Diagnosestellung des Sézary Syndroms noch am Leben ist. Das zu Grunde gelegte Patientenkollektiv setzt sich nur aus verstorbenen Patienten zusammen. Diese Patienten müssen am Sézary Syndrom verstorben sein.

7.11 Statistische Auswertung

Nach Einschluss der 22 Patienten mit einem Sézary Syndrom, entsprechend den in Tabelle 7 angegebenen Einschlusskriterien, wurden Daten zum Alter bei Erstdiagnose, Geschlecht, Todesursache, Todesdatum, Therapie sowie Therapieansprechen (siehe Tabelle 8) den archivierten Krankenakten entnommen und in eine elektronische Microsoft® Office Excel 2003 Tabelle eingetragen. Zusätzlich zu den Daten aus den archivierten Krankenakten der Hautklinik Minden wurden bei fehlender Angabe zum Todesdatum oder der Todesursache die behandelnden Haus- und Hautärzte kontaktiert, um diese Angaben zu ergänzen.

Die Daten der Microsoft® Office Excel 2003 Tabelle wurden dann zur weiteren Analyse in das Statistikprogramm Statistica® importiert [StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA für Windows (Software-System für Datenanalyse), Version 10.0. www.statsoft.com]. Die Berechnung der deskriptiven Statistik, die Erstellung der Box-Plot-Graphiken, die Berechnung der Kaplan-Meier-Schätzer zur Überlebenszeitanalyse und die Berechnung der p-Werte mittels Log-Rank-Test erfolgten mittels Statistica®.

Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als signifikant und ein p-Wert $\leq 0,1$ als tendenziell gewertet.

8 Ergebnisse

Der Ergebnisteil gliedert sich in vier Abschnitte.

8.1 Das Patientenkollektiv

Nachfolgend erfolgt eine Darstellung des eingeschlossenen Patientenkollektivs mit einem Schwerpunkt auf der deskriptiven Statistik.

8.1.1 Geschlechtsverteilung, Altersverteilung

In der beobachteten Patientengruppe (N = 22) überwogen die Männer mit 59,1 % (N = 13) gegenüber 40,9 % (N = 9) Frauen. Dies entsprach einem Verhältnis der Männer zu den Frauen von 1/0,69.

Das mittlere Erkrankungsalter lag im Kollektiv bei 64,9 Lebensjahren (95 % KI 60,4 – 69,3). Das mittlere Lebensalter bei Erstdiagnose des Sézary Syndroms lag bei den Männern mit 63,9 Jahren unter dem der Frauen mit 66,2 Jahren (Differenz 2,3 Jahre; siehe Tabelle 9).

Die Altersverteilung im Gesamtkollektiv ist graphisch als Box-Plot in Abbildung 1 und als Histogramm in Abbildung 2 dargestellt.

Tabelle 9: Alter und Geschlecht

| Alter in Jahren | w | m | gesamt |
|-------------------------|------------|-------------|-------------|
| Mittelwert | 66,2 | 63,9 | 64,9 |
| Median | 67,8 | 64,2 | 65,1 |
| Maximum | 76,8 | 82,7 | 82,7 |
| Minimum | 47,8 | 41,3 | 41,3 |
| Unteres Quartil | | | 60,2 |
| Oberes Quartil | | | 69,2 |
| 95 % Konfidenzintervall | | | 60,4 – 69,3 |
| Standardabweichung | | | 10 |
| Anzahl | 9 (40,9 %) | 13 (59,1 %) | 22 |

Abbildung 1: Box-Plot, Altersverteilung bei Erstdiagnose eines Sézary Syndroms

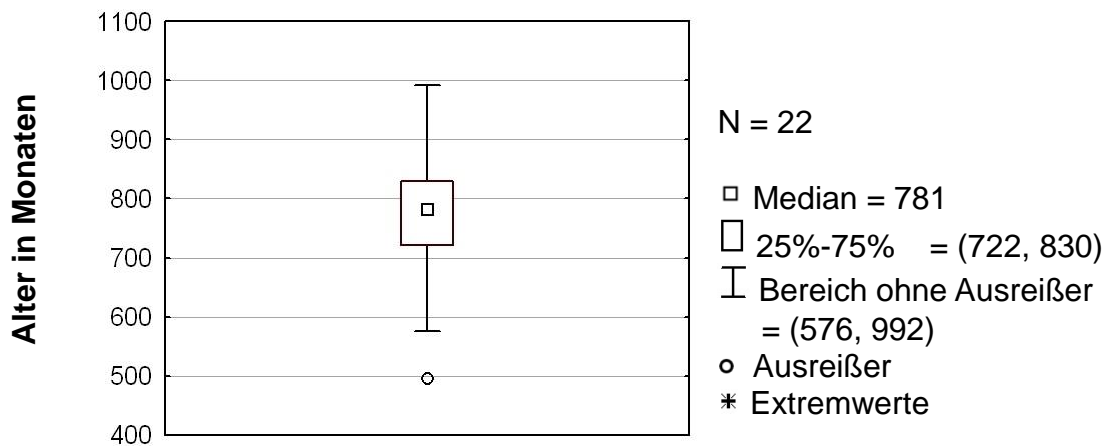
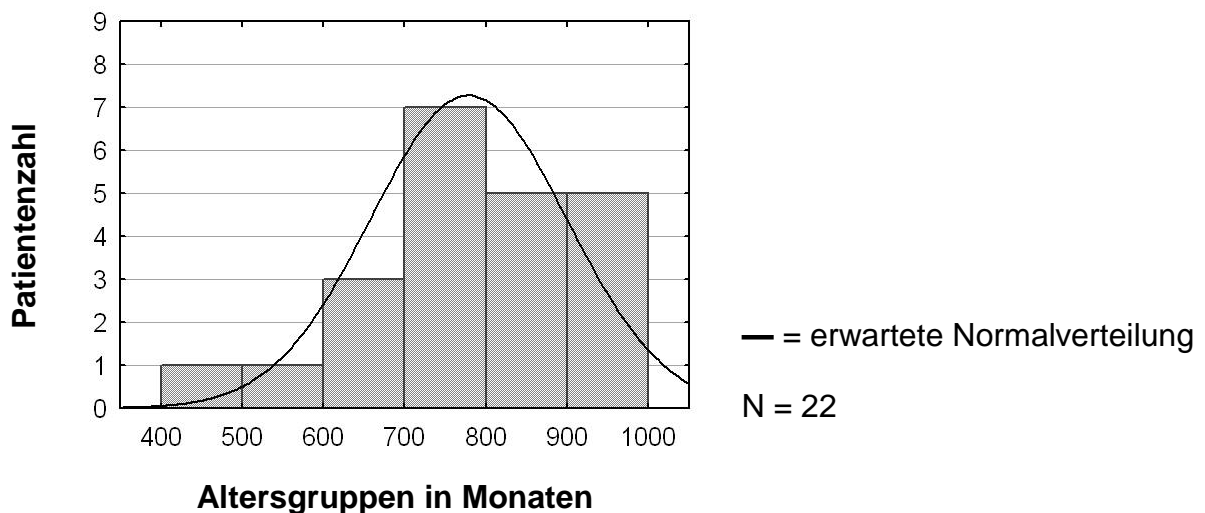


Abbildung 2: Histogramm: Altersverteilung bei Erstdiagnose eines SS



8.1.2 Klinische Charakteristika und Therapien

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 22 Personen, von denen zwei zum Auswertungszeitpunkt im März 2012 am Leben waren und sich unter regelmäßiger Therapie mittels ECP befanden. Bei Erstdiagnose des SS lag bei 11 Patienten (50 %) eine Stadium IVA₁ Erkrankung, bei fünf Patienten (23 %) eine Stadium IVA₂ Erkrankung und bei sechs Patienten (27 %) eine Stadium IVB Erkrankung vor. Von den 22 Patienten waren zum Auswertungszeitpunkt 17 Patienten nachweislich am Sézary Syndrom verstorben, bei drei Patienten konnte das Sézary Syndrom retrospektiv nicht als sichere Todesursache bewiesen werden und zwei Patienten waren am Leben. Von den 17 Patienten, die nachweislich am Sézary Syndrom verstorben waren, waren 12 einem fatalen Infekt bei Immuninkompetenz erlegen, zwei Patienten hatten ein metastasiertes Plattenepithelkarzinom der Haut entwickelt und drei Patienten waren an einem Leber- oder Nierenversagen bei einem progressiven Sézary Syndrom verstorben. Die Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die klinischen Charakteristika aller eingeschlossenen Patienten.

Tabelle 10: Geschlecht, Alter, Stadium, Todesursache und Gesamtüberlebenszeit

| Fallnummer | Geschlecht | Alter bei Diagnosestellung | Stadium bei Erstdiagnose | Gesamtüberlebenszeit | Tod durch Sézary Syndrom | Todesursache |
|------------|------------|----------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | m | 58J 3M | IV A ₁ | 3J 2M | ja | Pneumonie bei Immuninkompetenz |
| 2 | m | 78J 6M | IV A ₂ | 3J 10M | ja | Sézary Syndrom |
| 3 | w | 69J 2M | IV B | 3J 10M | ja | Leberkoma bei Progress SS |
| 4 | w | 68J 5M | IV A ₁ | 1J 4M | n/a | unbekannt |
| 5 | w | 67J 2M | IV B | 0J 11M | ja | Pneumonie bei Immuninkompetenz |
| 6 | w | 67J 8M | IV A ₂ | 1J 5M | ja | Zosterpneumonie bei Immuninkompetenz |
| 7 | m | 69J 2M | IV A ₁ | 3J 6M | ja | Immuninkompetenz mit Fernmetastasierung eines kutanen Plattenepithelkarzinoms |
| 8 | m | 56J 4M | IV A ₁ | 1J 11M | ja | Sepsis bei Immuninkompetenz |
| 9 | w | 62J 5M | IV A ₁ | 2J 3M | ja | Sepsis mit akutem Nierenversagen bei Immuninkompetenz |
| 10 | m | 61J 9M | IV A ₂ | 10J 4M ¹ | lebt | lebt |
| 11 | m | 41J 4M | IV A ₁ | 3J 1M | ja | Sepsis bei Immuninkompetenz |
| 12 | m | 75J 9M | IV A ₁ | 6J 3M | n/a | unbekannt |
| 13 | w | 60J 2M | IV A ₂ | 10J 8M | ja | Sepsis bei Immuninkompetenz |
| 14 | w | 76J 2M | IV B | 2J 4M ¹ | lebt | lebt |
| 15 | m | 52J 4M | IV B | 2J 5M | ja | Leber- u. Nierenversagen bei Progress SS |
| 16 | m | 64J 2M | IV B | 5J 3M | ja | Leberversagen bei Progress SS |
| 17 | w | 76J 10M | IV A ₁ | 0J 9M | n/a | unbekannt |
| 18 | m | 65J 9M | IV A ₂ | 2J 0M | ja | Sepsis mit Multiorganversagen bei Immuninkompetenz |
| 19 | m | 82J 8M | IV A ₁ | 3J 3M | ja | Pneumonie bei Immuninkompetenz |
| 20 | w | 48J 0M | IV A ₁ | 5J 6M | ja | Sepsis bei Immuninkompetenz |
| 21 | m | 60J 11M | IV A ₁ | 7J 1M | ja | Sepsis bei Immuninkompetenz |
| 22 | m | 64J 5M | IV B | 3J 4M | ja | Sepsis bei Immuninkompetenz, zusätzlich metastasiertes Plattenepithelkarzinom der Stirnhaut |

n/a = unbekannt; J = Jahre; M = Monate; m = männlich; w = weiblich

¹ Zum Auswertungszeitpunkt 3/2012 am Leben, die Überlebenszeit ist bis zum Auswertungszeitpunkt angegeben.

Die einzelnen Patienten im Kollektiv (N = 22) erhielten über den Zeitraum ihrer Erkrankung individuell unterschiedliche Therapien. Oft begannen ihre Behandlungen im Vorfeld extern und erfolgten erst im Verlauf in der Hautklinik Minden. Die verschiedenen Therapien wurden teils kombiniert (zeitgleich), teils auch nacheinander verabreicht. Alle Patienten wurden jedoch in der Hautklinik Minden mittels extrakorporaler Photopherese behandelt. Dabei reichte die Anzahl der Behandlungszyklen der ECP von minimal drei bis maximal 127 Zyklen. Zwei Patienten waren zum Auswertungszeitpunkt im März 2012 am Leben und befanden sich weiterhin unter einer ECP-Therapie. Von den 22 Patienten im Kollektiv erhielten zehn Patienten zeitweilig eine ECP-Monotherapie.

Im Folgenden sind die unterschiedlichen Mono- und Kombinationstherapien beschrieben, jeder Patient ist hierbei mehrfach erfasst.

Sechzehn der Patienten erhielten zeitweilig eine Kombinationstherapie aus ECP und mindestens einer weiteren Therapie. Dabei kamen elf verschiedene Kombinationen zur Anwendung: 1.) bei acht Patienten eine temporäre Kombinationstherapie aus ECP und Interferon alpha; 2.) bei drei Patienten eine zeitweilige Kombination aus ECP, Interferon alpha und PUVA; 3.) ein Patient erhielt eine Kombinationstherapie aus ECP, Interferon alpha, PUVA und Acitretin; 4.) bei fünf Patienten wurden temporär ECP, Interferon alpha und Bexaroten kombiniert; 5.) bei einer Person kam vorübergehend die ECP, Interferon alpha und Gemcitabin zeitgleich zum Einsatz; 6.) zwei Patienten erhielten zeitweilig eine Kombinationstherapie aus ECP und Gemcitabin; 7.) ein Patient erhielt temporär die Kombination ECP, Interferon alpha und liposomal verkapseltes Doxorubicin; 8.) zwei Patienten wurden vorübergehend mit einer Kombination aus ECP und liposomal verkapseltem Doxorubicin therapiert; 9.) bei einem Patienten wurden ECP, PUVA und Chlorambucil kombiniert; 10.) zwei Personen erhielten vorübergehend eine Kombinationstherapie aus ECP, Chlorambucil und Prednisolon; 11.) bei einem Patienten wurde vorübergehend ECP und MTX zeitgleich angewendet.

Vierzehn Personen im untersuchten Patientengut wurden temporär mit mindestens einer Kombinationstherapie behandelt, die keine ECP beinhaltete. Hierbei lagen wiederum elf verschiedene Möglichkeiten vor: 1.) sieben Patienten erhielten zeitweilig eine Kombinationstherapie aus Interferon alpha und PUVA; 2.) bei zwei Patienten wurden vorübergehend Interferon alpha, PUVA und Acitretin kombiniert; 3.) eine Person erhielt eine Kombination aus Interferon alpha, PUVA und Bexaroten; 4.) ein Patient wurde vorübergehend mittels PUVA und Bexaroten behandelt; 5.) bei drei Personen

kam temporär die Kombination aus PUVA und Acitretin zum Einsatz; 6.) ein Patient erhielt zeitweilig eine Kombinationstherapie aus Interferon alpha und Acitretin; 7.) bei einer Person wurde vorübergehend Isotretinoin mit PUVA kombiniert; 8.) ein Patient bekam temporär sowohl Etretnate als auch PUVA; 9.) eine Person erhielt zeitweilig die Kombinationschemotherapie nach dem COPP/ABVD Schema; 10.) bei einem Patienten kam die Chemotherapie nach dem COP Schema zum Einsatz; 11.) eine Person bekam temporär eine Kombinationstherapie aus Chlorambucil und Prednisolon.

Mit einer temporären Monotherapie wurden 16 Patienten behandelt. Die neun verschiedenen Möglichkeiten waren hierbei: 1.) neun Patienten erhielten vorübergehend PUVA als Monotherapie; 2.) zwei Patienten bekamen zeitweise ausschließlich Interferon alpha; 3.) zehn Patienten erhielten eine ECP Monotherapie; 4.) ein Patient wurde temporär nur mit Bexaroten behandelt; 5.) eine Cladribin Monotherapie erhielt eine Person zeitweilig; 6.) bei zwei Patienten kam Vorinostat zum Einsatz; 7.) eine Person erhielt vorübergehend Gemcitabin als Monotherapie; 8.) ein Patient wurde temporär nur mit Chlorambucil therapiert; 9.) bei zwei Patienten kam ausschließlich MTX vorübergehend zum Einsatz.

Aus dem Gesamtkollektiv von 22 Patienten erhielten acht Personen zumindest zeitweise eine Therapie mit Bexaroten; hiervon bei einem Patienten vorübergehend als Monotherapie. Fünf Patienten bekamen eine Kombinationstherapie aus ECP und Bexaroten, ebenfalls fünf Personen die Kombination ECP, Interferon alpha und Bexaroten. Bei einem Patienten kam temporär Interferon alpha kombiniert mit Bexaroten zum Einsatz; schließlich erhielt eine Person sowohl PUVA als auch Bexaroten.

Die Tabelle 11 gibt einen Überblick über die verschiedenen individuell verabreichten Therapien.

Tabelle 11: Übersicht über die individuell erfolgten Therapien

| Fallnummer | ECP | ECP Zyklen gesamt | Interferon alpha | MTX | Bexaroten | Acitretin | Etretinat | Isotretinoin | PUVA | Chlorambucil | Caelyx® ² | Gemcitabin | Vorinostat | COP ³ | COPP/ABVD ⁴ | Cladribin |
|------------|-----|----------------------|------------------|-----|-----------|-----------|-----------|--------------|------|--------------|----------------------|------------|------------|------------------|------------------------|-----------|
| 1 | + | 37 | + | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 2 | + | 9 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 3 | + | 37 | + | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 4 | + | 13 | + | - | - | - | - | - | + | + | - | - | - | - | - | - |
| 5 | + | 4 | + | - | - | - | - | - | + | + | - | - | - | - | - | - |
| 6 | + | 8 | + | - | - | + | - | - | + | + | - | - | - | - | - | - |
| 7 | + | 30 | + | - | - | - | + | - | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | + | 12 | + | - | - | + | - | - | + | + | - | - | - | - | + | - |
| 9 | + | 14 | + | + | - | - | - | - | + | + | - | - | - | + | - | - |
| 10 | + | 109 ¹ | + | - | + | + | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | + | 53 | + | - | + | - | - | - | - | - | + | + | - | - | - | - |
| 12 | + | 67 | + | - | - | - | - | - | + | + | - | - | - | - | - | - |
| 13 | + | 127 | + | - | + | + | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | + | 30 ¹ | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 15 | + | 44 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 16 | + | 19 | + | - | + | - | - | - | + | - | + | - | - | - | - | - |
| 17 | + | 3 | - | - | - | + | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | + | 38 | + | + | + | + | - | - | + | - | + | + | - | - | - | - |
| 19 | + | n/a | + | - | + | + | - | - | + | - | - | - | + | - | - | - |
| 20 | + | n/a | - | + | - | - | - | + | + | - | - | + | + | - | - | + |
| 21 | + | 63 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 22 | + | 23 | + | - | + | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - |

n/a = unbekannt

¹ Anzahl der ECP Zyklen bis einschließlich März 2012, Patient am Leben, Therapie wird fortgesetzt;² Caelyx®= liposomal verkapseltes Doxorubicin; ³ COP = Chemotherapieschema aus Cyclophosphamid, Oncovin, Prednison; ⁴ COPP/ABVD = Chemotherapieschema aus Cyclophosphamid, Oncovin, Procarbazine, Prednison/ Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin

8.2 Überlebenszeiten

8.2.1 Gesamtüberlebenszeit und krankheitsspezifische Überlebenszeit

Die mittlere Gesamtüberlebenszeit wurde aus dem Kollektiv der zum Auswertungszeitpunkt Verstorbenen (N = 20) berechnet und betrug 43,1 Monate (95 %

Konfidenzintervall 29,5 – 56,6 Monate). Die mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit wurde aus dem Kollektiv der nachweislich am Sézary Syndrom verstorbenen Patienten (N = 17) berechnet und betrug 44,8 Monate (95 % Konfidenzintervall 30,2 – 59,4 Monate). Die deskriptive Statistik ist in der Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: Deskriptive Statistik, Gesamtüberlebenszeit und krankheitsspezifische Überlebenszeit

| | Gesamtüberlebenszeit | | krankheitsspezifische Überlebenszeit | |
|-------------------------|----------------------|-----------|--------------------------------------|---------|
| | Monate | Jahre | Monate | Jahre |
| Mittelwert | 43,1 | 3,6 | 44,8 | 3,7 |
| Median | 38,5 | 3,2 | 39 | 3,3 |
| Minimum | 9 | 0,8 | 11 | 0,9 |
| Maximum | 128 | 10,7 | 128 | 10,7 |
| Unteres Quartil | 23,5 | 2 | 27 | 2,3 |
| Oberes Quartil | 54,5 | 4,5 | 46 | 3,8 |
| 95 % Konfidenzintervall | 29,5 – 56,6 | 2,5 – 4,7 | 30,2 – 59,4 | 2,5 - 5 |
| Standardabweichung | 28,9 | 2,4 | 28,4 | 2,4 |
| N | 20 | | 17 | |

Die Verteilung der Gesamtüberlebenszeiten und der krankheitsspezifischen Überlebenszeiten werden graphisch als Box Plots in der Abbildung 3 und in der Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 3: Box Plot, Gesamtüberlebenszeit

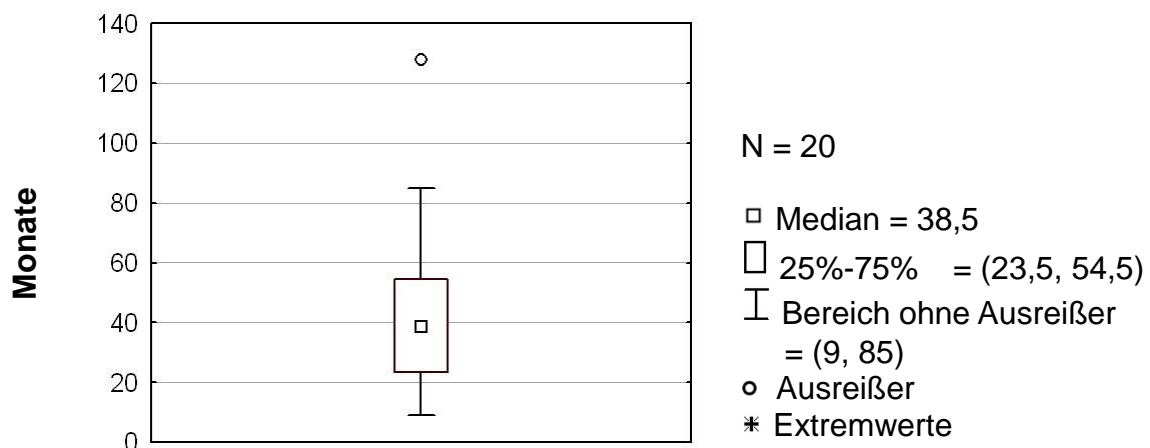
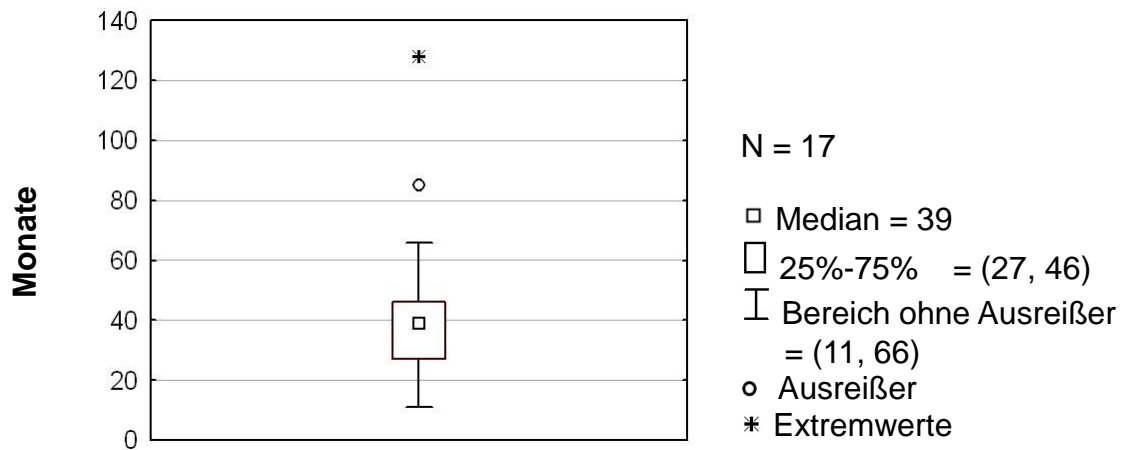
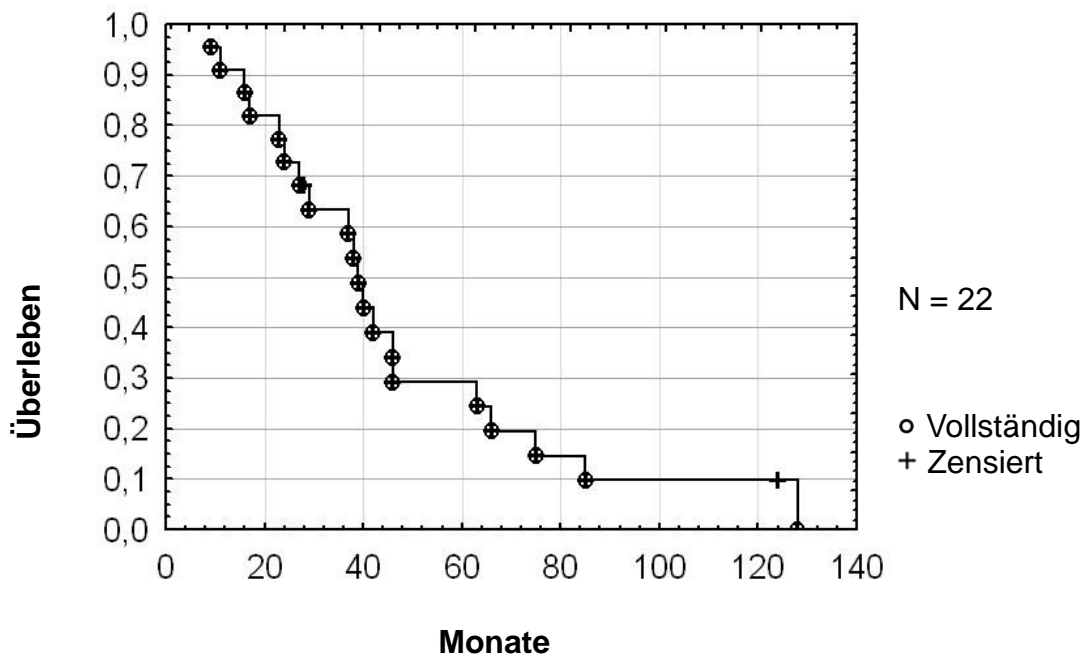


Abbildung 4: Box Plot, krankheitsspezifische Überlebenszeit

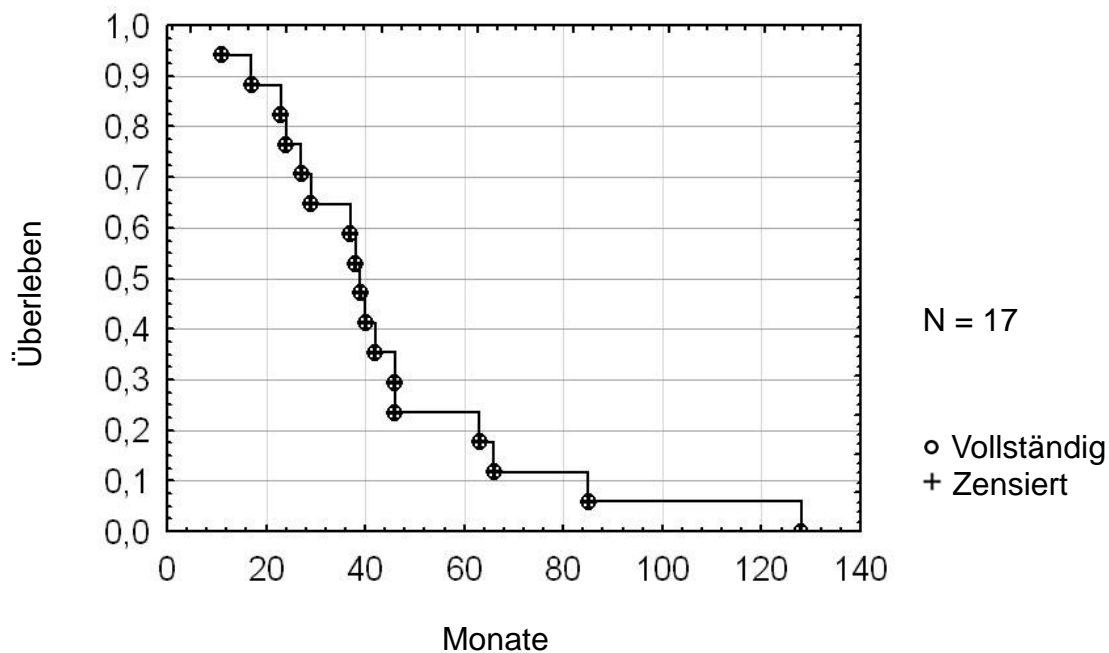
Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Gesamtüberlebenszeit und die krankheitsspezifische Überlebenszeit werden in Abbildung 5 und Abbildung 6 dargestellt.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Schätzer der Gesamtüberlebenszeit

Gesamtzahl gültiger Beobachtungen: 22

unzensiert: 20 (91 %) zensiert: 2 (9 %)

Zensor: Patient ist zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Schätzer der krankheitsspezifischen Überlebenszeit

Gesamtzahl gültiger Beobachtungen: 17

unzensiert: 17 (100 %) zensiert: 0 (0 %)

Zensor: Patient ist zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben

8.2.2 5-Jahresüberleben

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben nach der Diagnosestellung eines Sézary Syndroms betrug im untersuchten Patientenkollektiv 28,57 % (d. h. sechs von 21 Patienten waren fünf Jahre nach Diagnosestellung noch am Leben).

Das krankheitsspezifische 5-Jahresüberleben betrug im untersuchten Patientenkollektiv 23,53 % (d. h. vier von 17 Patienten, die später am Sézary Syndrom verstarben, waren fünf Jahre nach Diagnosestellung noch am Leben).

8.3 Untersuchung von Faktoren bezüglich ihres Einflusses auf die Gesamtüberlebenszeit und die krankheitsspezifische Überlebenszeit

Die unten aufgeführten Faktoren wurden mittels Kaplan-Meier-Überlebensschätzer und dem Log-Rank-Test hinsichtlich ihres möglichen Einflusses auf die Gesamtüberlebenszeit und die krankheitsspezifische Überlebenszeit untersucht.

8.3.1 Geschlecht

Die mittlere Gesamtüberlebenszeit in der Gruppe der Frauen (N = 8) betrug 3,3 Jahre (95 % Konfidenzintervall 0,5 – 6,2 Jahre), während die mittlere Gesamtüberlebenszeit in der Gruppe der Männer (N = 12) 3,8 Jahre (95 % Konfidenzintervall 2,7 – 4,8 Jahre) betrug. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit konnte zwischen den Gruppen nicht festgestellt werden ($p = 0,63$).

Die mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit lag in der Gruppe der Frauen (N = 6) bei 4,1 Jahren (95 % Konfidenzintervall 0,3 – 7,9 Jahre), während sie in der Gruppe der Männer (N = 11) einen Wert von 3,5 Jahren (95 % Konfidenzintervall 2,5 – 4,5 Jahre) annahm. Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Überlebenszeit konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden ($p = 0,52$). Die zugehörige deskriptive Statistik ist in der Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Einfluss des Geschlechts auf die Überlebenszeit

| | w | m | | w | m | |
|---------------------------|---------------|----------------|--------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|
| Überlebenszeit in Monaten | Gesamt ÜI | Gesamt ÜI | p-Wert (N = 22) | Krankheitsspezifische Überlebenszeit | Krankheitsspezifische Überlebenszeit | p-Wert (N = 17) |
| Mittelwert | 40,0 | 45,1 | 0,62897 | 49,2 | 42,4 | 0,52080 |
| Median | 22,0 | 39,5 | | 36,5 | 39,0 | |
| Maximum | 128 | 85 | | 128 | 85 | |
| Minimum | 9 | 23 | | 11 | 23 | |
| Unteres Quartil | 13,5 | 33 | | 17 | 29 | |
| Oberes Quartil | 56 | 54,5 | | 66 | 46 | |
| 95 % Konfidenzintervall | 6,1 – 73,9 | 32,7 – 57,5 | | 3,4 – 94,9 | 30,3 – 54,4 | |
| Standardabweichung | 40,6 | 19,5 | | 43,6 | 17,9 | |
| Anzahl | 8 | 12 | 6 | 11 | | |
| | 20 | | | 17 | | |

Die Verteilung der einzelnen Gesamtüberlebenszeiten ist nach den Geschlechtern getrennt im Box-Plot der Abbildung 7 und die Überlebenszeitkurven in der Abbildung 8 dargestellt.

Abbildung 7: Verteilung der Gesamtüberlebenszeiten getrennt nach Geschlecht

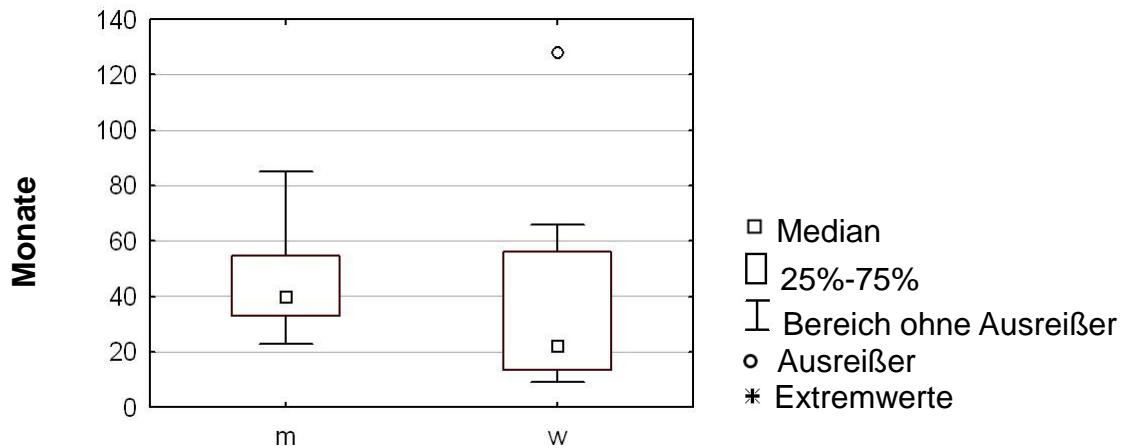
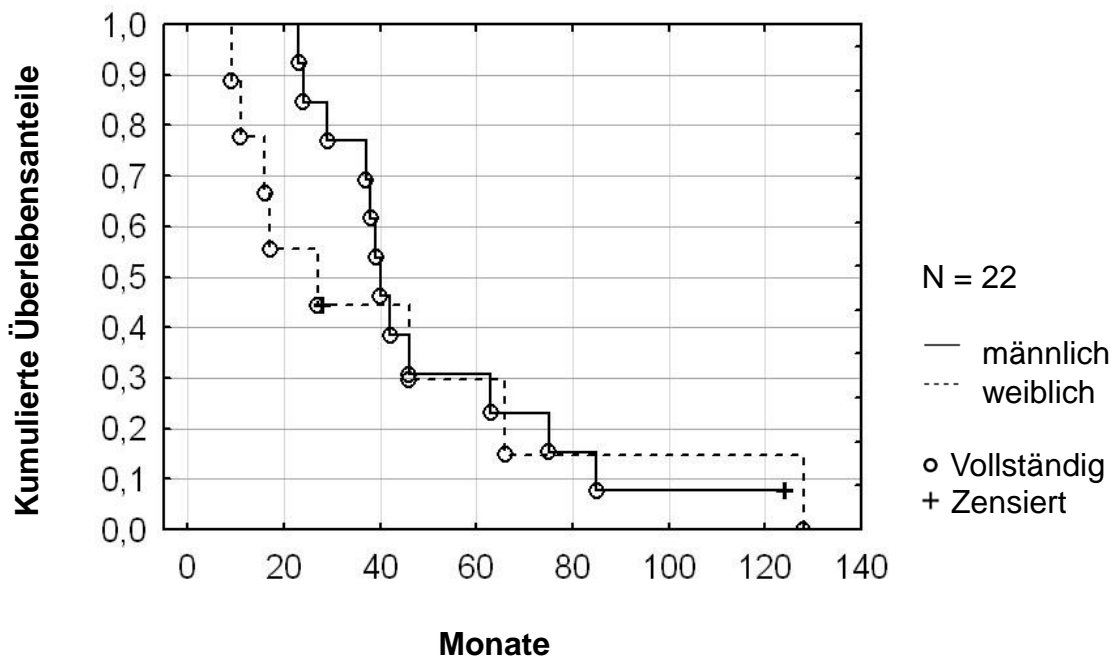


Abbildung 8: Gesamtüberlebenszeit-Schätzer getrennt nach Geschlecht



Gesamtzahl gültiger Beobachtungen: 22

unzensiert: 20 (90,91 %) zensiert: 2 (9,09 %)

Gültige Beobachtungen: (männlich) 13 (weiblich) 9

Unzensiert: 12 (92,31 %) 8 (88,89 %)

Zensiert: 1 (7,69 %) 1 (11,11%)

Zensurvariable: Patient lebt zum Zeitpunkt der Auswertung

Entsprechend sind die geschlechtsabhängige Verteilung der krankheitsspezifischen Überlebenszeiten im Box-Plot der Abbildung 9 und die entsprechenden Überlebenszeitkurven in der Abbildung 10 dargestellt.

Abbildung 9: Verteilung der krankheitsspezifischen Überlebenszeiten getrennt nach Geschlecht

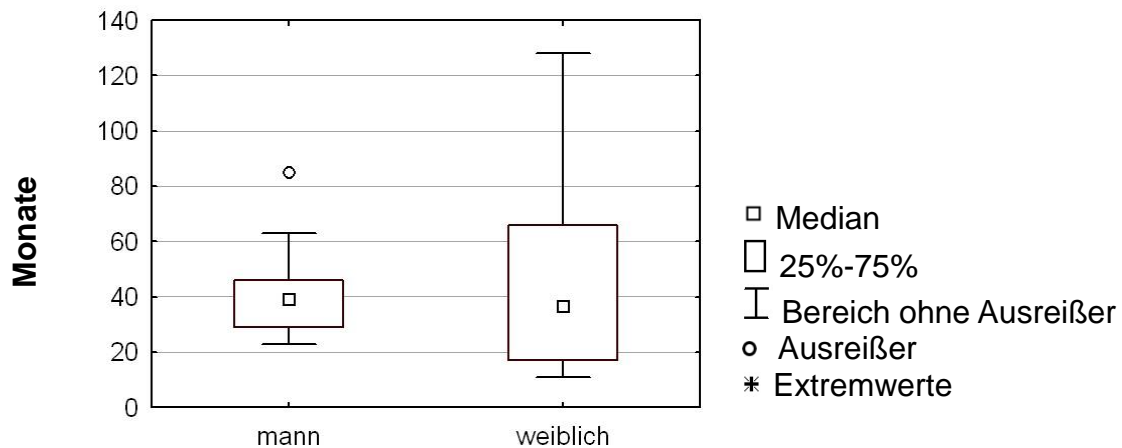
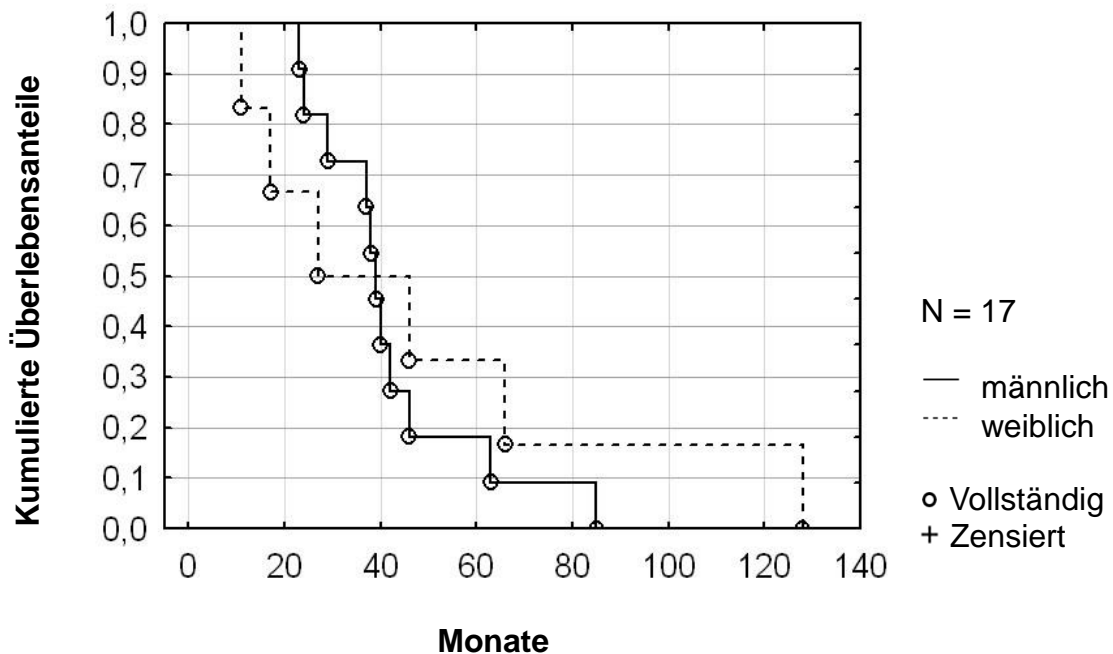


Abbildung 10: Krankheitsspezifische Überlebenszeit-Schätzer getrennt nach Geschlecht



Gesamtzahl gültiger Beobachtungen: 17

unzensiert: 17 (100 %) zensiert: 0 (0 %)

Gültige Beobachtungen: (männlich) 11 (weiblich) 6

Unzensiert: 11 (100 %) 6 (100 %)

Zensiert: 0 0

Zensurvariable: Patienten, die zum Auswertungszeitpunkt leben

8.3.2 Alter

Die mittlere Gesamtüberlebenszeit in der Gruppe der bei Erstdiagnose des Sézary Syndroms ≤ 65 Jährigen (N = 10) lag bei 4,5 Jahren (95 % Konfidenzintervall 2,5 – 6,4 Jahre), während die mittlere Gesamtüberlebenszeit in der Gruppe der > 65 Jährigen (N = 10) bei 2,7 Jahren lag (95 % Konfidenzintervall 1,5 – 4 Jahre). Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde hierbei zwischen den Gruppen nicht festgestellt ($p = 0,13$).

Die mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit lag in der Gruppe der ≤ 65 Jährigen (N = 10) bei 4,5 Jahren (95 % Konfidenzintervall 2,5 – 6,4 Jahre), hingegen betrug sie bei den Personen, die bei Erstdiagnose älter als 65 Jahre alt waren (N = 7), 2,7 Jahre (95 % Konfidenzintervall 1,6 – 3,8 Jahre). Die krankheitsspezifische Überlebenszeit betreffend wurde ebenfalls keine statistische Signifikanz zwischen den beiden Altersgruppen beobachtet ($p = 0,23$). Die deskriptive Statistik ist in der Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Einfluss des Alters bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit

| | ≤ 65 Lj | > 65 Lj | | ≤ 65 Lj | > 65 Lj | |
|---------------------------|----------------|----------------|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| Überlebenszeit in Monaten | Gesamt ÜI | Gesamt ÜI | p-Wert (N =22) | Krankheitsspezifische Überlebenszeit | Krankheitsspezifische Überlebenszeit | p-Wert (N = 17) |
| Mittelwert | 53,6 | 32,5 | 0,13100 | 53,6 | 32,1 | 0,23296 |
| Median | 39,0 | 31,5 | | 39,0 | 39 | |
| Maximum | 128 | 75 | | 128 | 46 | |
| Minimum | 23 | 9 | | 23 | 11 | |
| Unteres Quartil | 29 | 16 | | 29 | 17 | |
| Oberes Quartil | 66 | 46 | | 66 | 46 | |
| 95 % Konfidenzintervall | 30,1 – 77,1 | 17,6 – 47,4 | | 30,1 – 77,1 | 18,7 – 45,6 | |
| Standardabweichung | 32,9 | 20,8 | | 32,9 | 14,6 | |
| Anzahl | 10 | 10 | 10 | 7 | | |
| | 20 | | | 17 | | |

Lj = Lebensjahr

Die Verteilung der einzelnen Gesamtüberlebenszeiten ist nach den Altersgruppen (≤ 65 Lebensjahre und > 65 Lebensjahre) getrennt im Box-Plot der Abbildung 11 und die Überlebenszeitkurven in der Abbildung 12 dargestellt.

Abbildung 11: Verteilung der Gesamtüberlebenszeiten in den Altersgruppen ≤ 65 und > 65 Lebensjahre

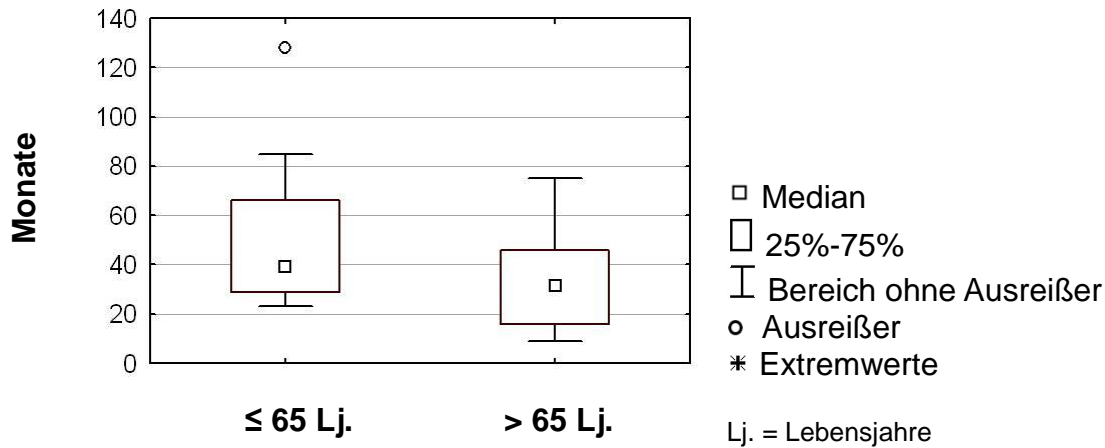
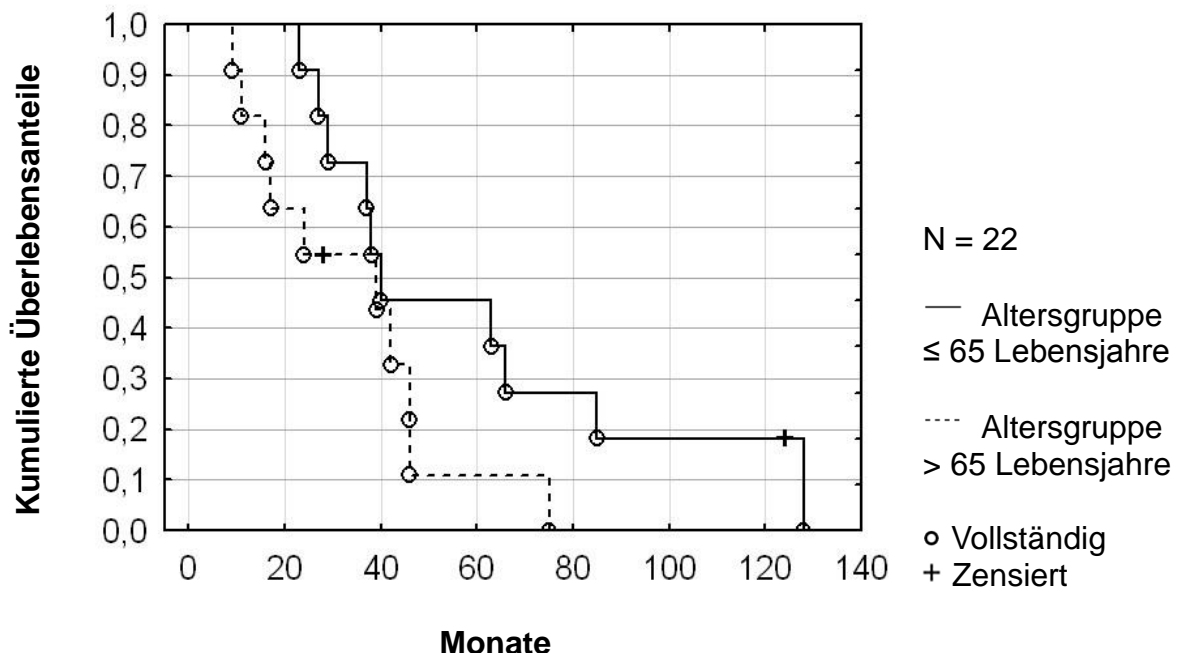


Abbildung 12: Gesamtüberlebenszeit-Schätzer der Altersgruppen ≤ 65 und > 65 Lebensjahre



Gesamtzahl gültiger Beobachtungen: 22

unzensiert: 20 (90,91 %) zensiert: 2 (9,09 %)

Gültige Beobachtungen: (≤ 65) 11 (> 65) 11

Unzensiert: 10 (90,91 %) 10 (90,91 %)

Zensiert: 1 (9,09 %) 1 (9,09 %)

Zensurvariable: Patient lebt zum Zeitpunkt der Auswertung

Die Verteilung der krankheitsspezifischen Überlebenszeiten innerhalb der beiden Altersgruppen ist im Box-Plot der Abbildung 13 und die Überlebenszeitkurven der Altersgruppen sind in der Abbildung 14 dargestellt.

Abbildung 13: Verteilung der krankheitsspezifischen Überlebenszeiten innerhalb der Altersgruppen ≤ 65 und > 65 Lebensjahre

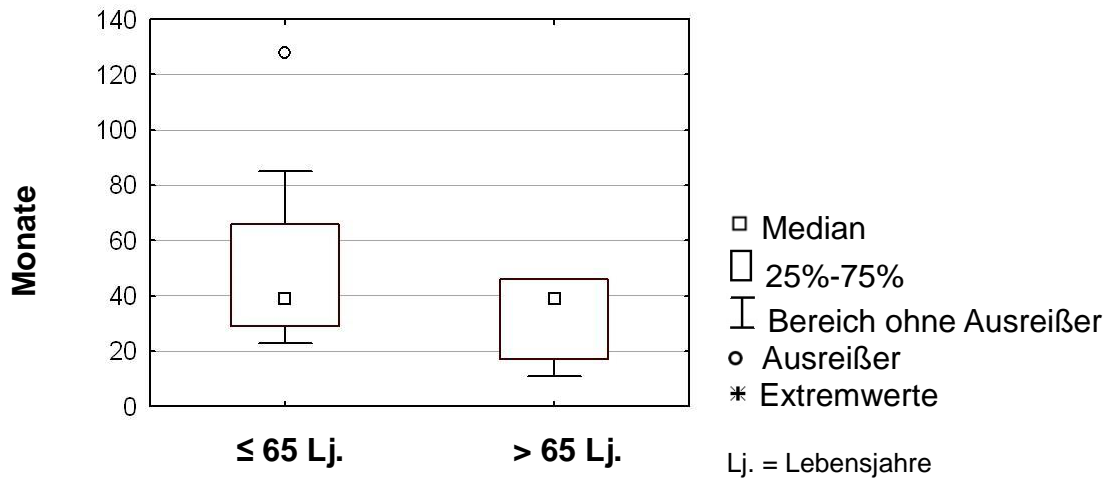
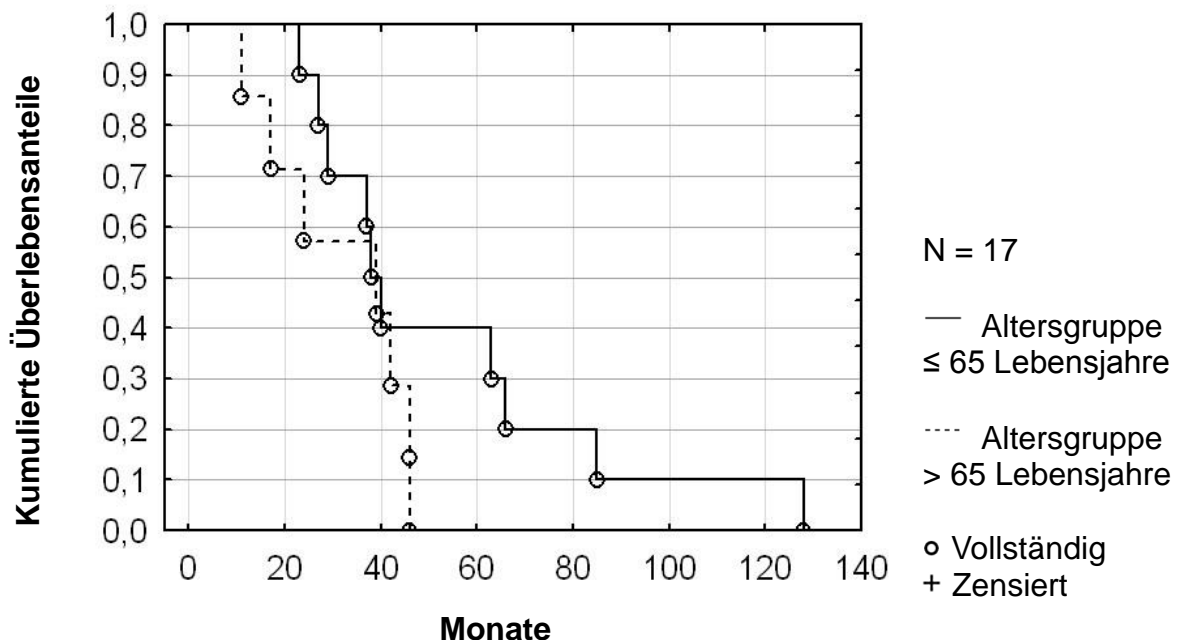


Abbildung 14: Krankheitsspezifische Überlebenszeit-Schätzer der Altersgruppen ≤ 65 und > 65 Lebensjahre



Gesamtzahl gültiger Beobachtungen: 17

unzensiert: 17 (100 %) zensiert: 0

Gültige Beobachtungen: (≤ 65) 10 (> 65) 7

Unzensiert: 10 (100 %) 7 (100 %)

Zensiert: 0 0

Zensurvariable: Patient lebt zum Zeitpunkt der Auswertung

8.3.3 Stadium

Die mittlere Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit einer Stadium IVA₁ Erkrankung bei Erstdiagnose (N = 11) lag bei 3,5 Jahren (95% Konfidenzintervall 2,1 – 4,8 Jahre), die mittlere Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Stadium IVA₂ bei Erstdiagnose (N = 4) bei 4,5 Jahren (95% Konfidenzintervall -2,3 – 11,2 Jahre), während sie bei den Patienten mit einer Stadium IVB Erkrankung (N = 5) 3,2 Jahre (95% Konfidenzintervall 1,1 – 5,2 Jahre) betrug. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen IVA₁ und IVA₂ ($p = 0,15$), IVA₂ und IVB ($p = 0,36$), IVA₁ und IVB ($p = 0,81$) wurde nicht festgestellt.

Die mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit der Patienten, die sich bei Erstdiagnose im Stadium IVA₁ befanden (N = 8), nahm den Wert 3,7 Jahre (95% Konfidenzintervall 2,1 – 5,2 Jahre) an, bei denen mit einer Stadium IVA₂ Erkrankung (N = 4) lag sie bei 4,5 Jahren (95% Konfidenzintervall -2,3 – 11,2 Jahre). Bei denjenigen Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Sézary Syndroms im Stadium IVB befanden (N = 5), betrug die mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit hingegen nur 3,2 Jahre (95% Konfidenzintervall 1,1 – 5,2 Jahre). Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Überlebenszeit konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen IVA₁ und IVA₂ ($p = 0,62$), IVA₂ und IVB ($p = 0,63$), IVA₁ und IVB ($p = 0,68$) beobachtet werden.

Die deskriptive Statistik ist in der Tabelle 15 zusammengestellt.

Die Verteilung der einzelnen Gesamtüberlebenszeiten ist getrennt nach den Erkrankungsstadien im Box-Plot der Abbildung 15 dargestellt, die entsprechenden Überlebenszeitkurven sind in der Abbildung 16 zusammengefasst.

Tabelle 15: Einfluss des Erkrankungsstadiums bei Erstdiagnose auf die Überlebenszeit

| | IVA ₁ | IVA ₂ | IVB | IVA ₁ | IVA ₂ | IVB |
|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------|
| Überlebenszeit in Monaten | Gesamtüberlebenszeit | | | Krankheitsspezifische Überlebenszeit | | |
| Mittelwert | 41,5 | 53,8 | 37,8 | 44,6 | 53,8 | 37,8 |
| Median | 38 | 35 | 40 | 38,5 | 35 | 40 |
| Maximum | 85 | 128 | 63 | 85 | 128 | 63 |
| Minimum | 9 | 17 | 11 | 23 | 17 | 11 |
| Unteres Quartil | 23 | 20,5 | 29 | 32 | 20,5 | 29 |
| Oberes Quartil | 66 | 87 | 46 | 54 | 87 | 46 |
| 95% Konfidenzintervall | 25,2 – 57,9 | -27,4 – 134,9 | 13,7 – 61,9 | 27,3 – 61,9 | -27,4 – 134,9 | 13,7 – 61,9 |
| Standardabweichung | 24,3 | 51 | 19,4 | 20,7 | 51 | 19,4 |
| Anzahl | 11 | 4 | 5 | 8 | 4 | 5 |
| | 20 | | | 17 | | |
| p Wert | IVA ₁ (N = 11) | IVA ₂ (N = 5) | IVB (N = 6) | IVA ₁ (N = 8) | IVA ₂ (N = 4) | IVB (N = 5) |
| | p = 0,14642 | | | p = 0,61882 | | |
| | p = 0,36054 | | | p = 0,63151 | | |
| | p = 0,81356 | | | p = 0,68292 | | |

Abbildung 15: Verteilung der Gesamtüberlebenszeiten getrennt nach Erkrankungsstadien bei Diagnosestellung

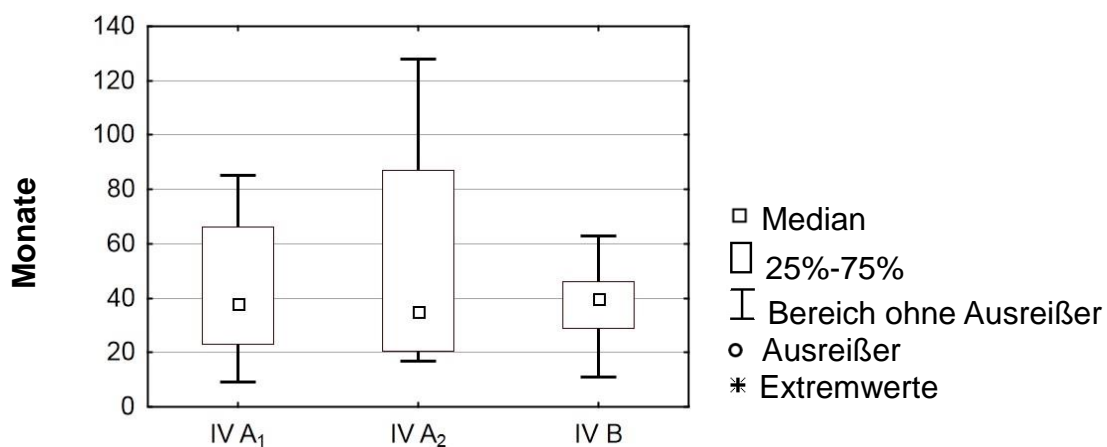
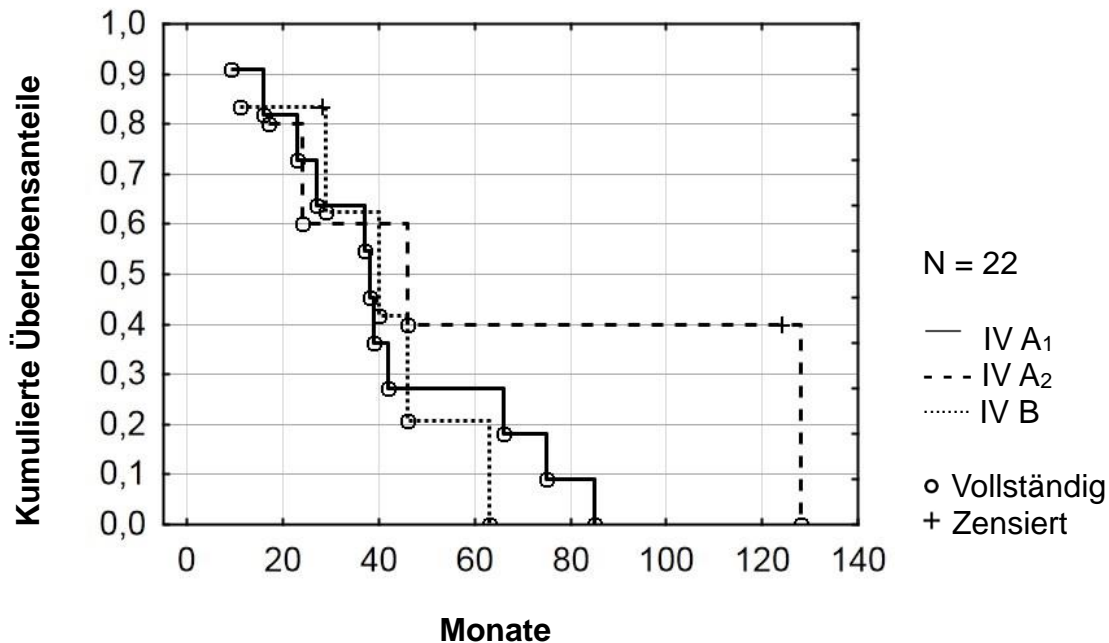


Abbildung 16: Gesamtüberlebenszeit-Schätzer getrennt nach den Erkrankungsstadien bei Diagnosestellung



Gesamtanzahl gültige Beobachtungen: 22
 unzensiert: 20 (90,91 %) zensiert: 2 (9,09 %)
 Gültige Beobachtungen: (IVA₁) 11 (IVA₂) 5 (IVB) 6
 Unzensiert: 11 (100 %) 4 (80 %) 5 (83,33 %)
 Zensiert: 0 1 (20 %) 1 (16,67 %)
 Zensurvariable: Patienten die zum Zeitpunkt der Auswertung leben

Die Verteilung der einzelnen krankheitsspezifischen Überlebenszeiten ist getrennt nach den Erkrankungsstadien im Box-Plot der Abbildung 17 dargestellt, die entsprechenden Überlebenszeitkurven sind in der Abbildung 18 zusammengefasst.

Abbildung 17: Verteilung der krankheitsspezifischen Überlebenszeiten getrennt nach den Erkrankungsstadien bei Diagnosestellung

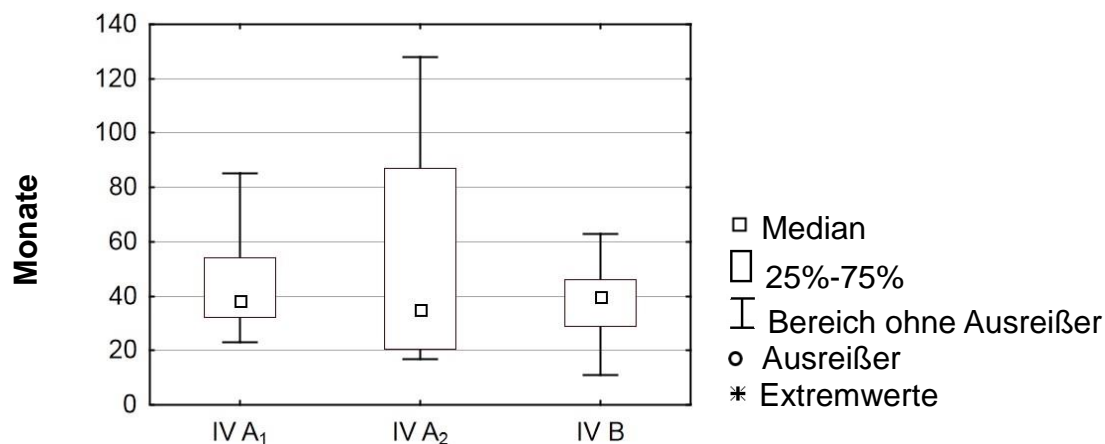
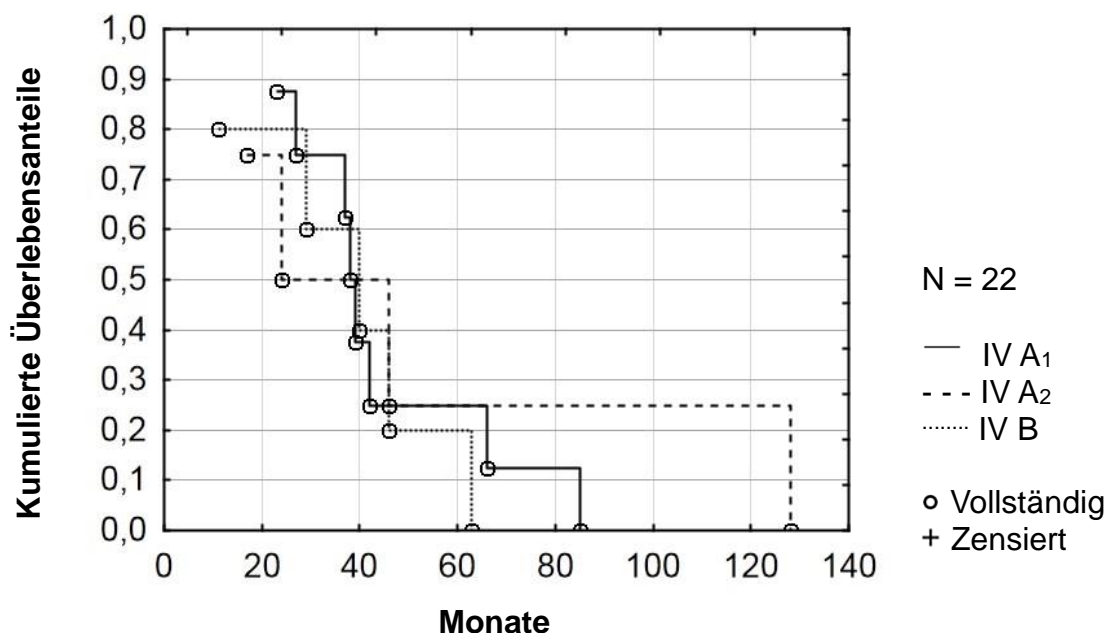


Abbildung 18: Krankheitsspezifischer-Überlebenszeit-Schätzer getrennt nach den Erkrankungsstadien bei Diagnosestellung



Gesamtanzahl gültige Beobachtungen: 17
 unzensiert: 17 (100 %) zensiert: 0
 Gültige Beobachtungen: (IVA₁) 8 (IVA₂) 4 (IVB) 5
 Unzensiert: 8 (100 %) 4 (100 %) 5 (100 %)
 Zensiert: 0 0 0
 Zensurvariable: Patienten, die zum Auswertungszeitpunkt leben

8.3.4 Therapie

Weiterhin wurde das Patientenkollektiv daraufhin untersucht, ob sich die Gesamtüberlebenszeiten und die krankheitsspezifischen Überlebenszeiten zwischen den Patientengruppen unterschieden, die zusätzlich zur übrigen Therapie entweder mit oder ohne Bexaroten behandelt worden waren.

Wie bereits in Kapitel 8.1.2 ausführlich beschrieben, erhielten acht Patienten aus dem Gesamtkollektiv zumindest zeitweilig eine Bexaroten Therapie, wobei sowohl Mono- als auch verschiedene Kombinationstherapien angewendet wurden.

Die mittlere Gesamtüberlebenszeit in der Patientengruppe, die kein Bexaroten erhalten hatte (N = 14), lag bei 3,2 Jahren (95% Konfidenzintervall 2 – 4,3 Jahre), während sie in der Gruppe mit Bexaroten Behandlung (N = 6, da zwei Patienten zum Auswertungszeitpunkt am Leben waren) mit 4,6 Jahren (95% Konfidenzintervall 1,3 – 7,9 Jahre) einen um 1,4 Jahre höheren Wert annahm. Ein statistisch signifikanter

Unterschied hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit konnte jedoch nicht festgestellt werden ($p = 0,11$).

Bei der mittleren krankheitsspezifischen Überlebenszeit lag die Differenz zwischen den beiden Gruppen mit 1,3 Jahren in der gleichen Größenordnung wie bei der mittleren Gesamtüberlebenszeit; so wurde die mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit in der Gruppe ohne Bexaroten ($N = 11$) auf 3,3 Jahre (95% Konfidenzintervall 2 – 4,5 Jahre) berechnet, während sie bei den Patienten, die Bexaroten erhalten hatten ($N = 6$), bei 4,6 Jahren (95% Konfidenzintervall 1,3 – 7,9 Jahre) lag. Auch dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,46$). Die deskriptive Statistik ist in der Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Einfluss der Bexaroten-Therapie auf die Überlebenszeit

| Überlebenszeit in Monaten | Gesamtüberlebenszeit | | | Krankheitsspezifische Überlebenszeit | | |
|---------------------------|----------------------|---------------|-----------------|--------------------------------------|---------------|-----------------|
| | Ohne Bexaroten | Mit Bexaroten | p Wert (N = 22) | Ohne Bexaroten | Mit Bexaroten | p Wert (N = 17) |
| Mittelwert | 37,9 | 55,2 | 0,10789 | 39,1 | 55,2 | 0,46265 |
| Median | 33,5 | 39,5 | | 38 | 39,5 | |
| Maximum | 85 | 128 | | 85 | 128 | |
| Minimum | 9 | 24 | | 11 | 24 | |
| Unteres Quartil | 17 | 37 | | 23 | 37 | |
| Oberes Quartil | 46 | 63 | | 46 | 63 | |
| 95% Konfidenzintervall | 24,1 – 51,7 | 15,5 – 94,9 | | 24,5 – 53,7 | 15,5 – 94,9 | |
| Standardabweichung | 23,9 | 37,8 | | 21,7 | 37,8 | |
| Anzahl | 14 | 6 | | 11 | 6 | |
| | 20 | | | 17 | | |

Die Verteilung der einzelnen Gesamtüberlebenszeiten in den Gruppen mit und ohne Bexaroten Therapie ist im Box-Plot der Abbildung 19 und die Überlebenszeitkurven sind in der Abbildung 20 dargestellt.

Abbildung 19: Verteilung der Gesamtüberlebenszeiten in den Gruppen mit und ohne Bexaroten Therapie

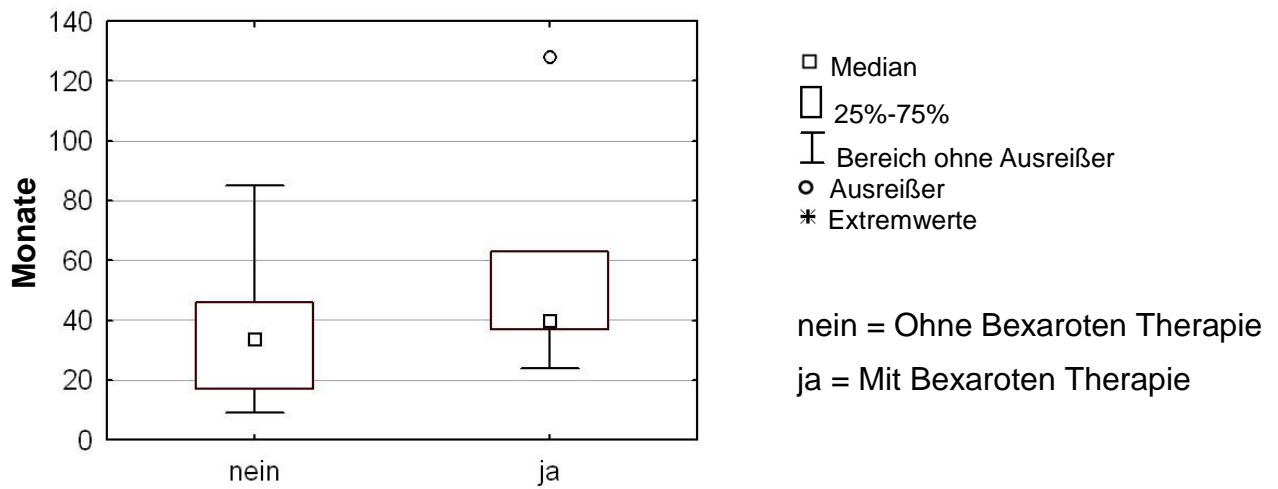
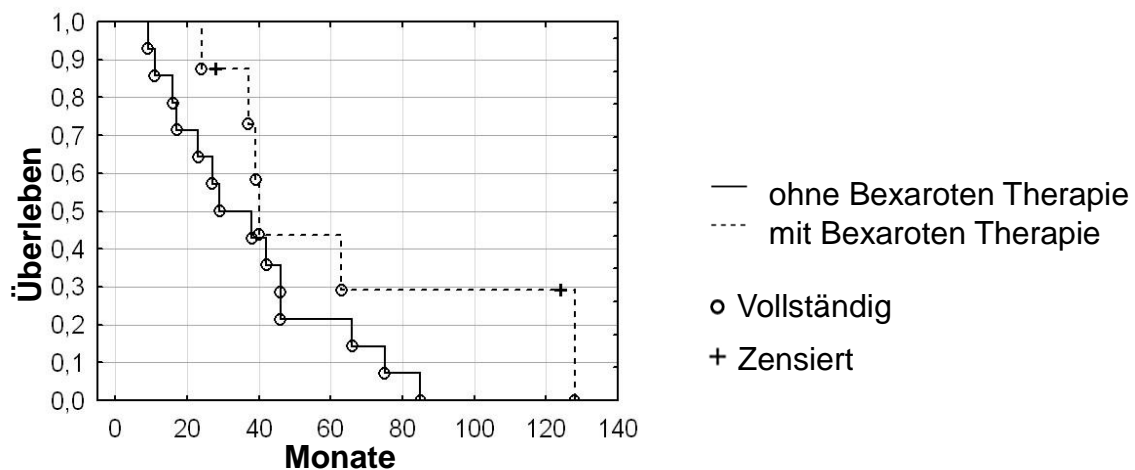


Abbildung 20: Gesamtüberlebenszeit-Schätzer für die Gruppen mit und ohne Bexaroten Therapie



Gesamtzahl gültiger Beobachtungen: 22
 unzensiert: 20 (90,91 %) zensiert: 2 (9,09 %)
 Zensurvariable: Patient lebt zum Auswertungszeitpunkt

Die Verteilung der einzelnen krankheitsspezifischen Überlebenszeiten in den Gruppen mit und ohne Bexaroten Therapie ist im Box-Plot der Abbildung 21 und die Überlebenszeitkurven sind in der

Abbildung 22 dargestellt.

Abbildung 21: Verteilung der krankheitsspezifischen Überlebenszeiten in den Gruppen mit und ohne Bexaroten Therapie

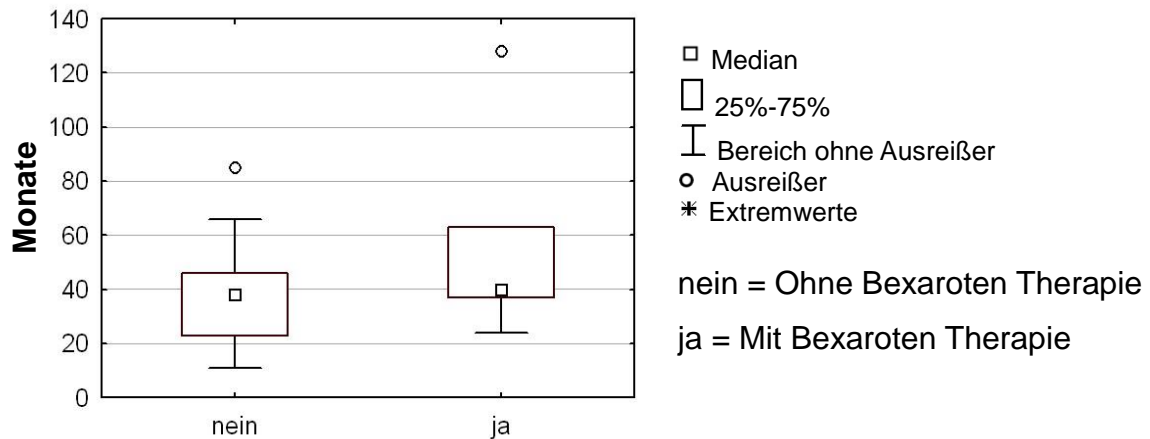
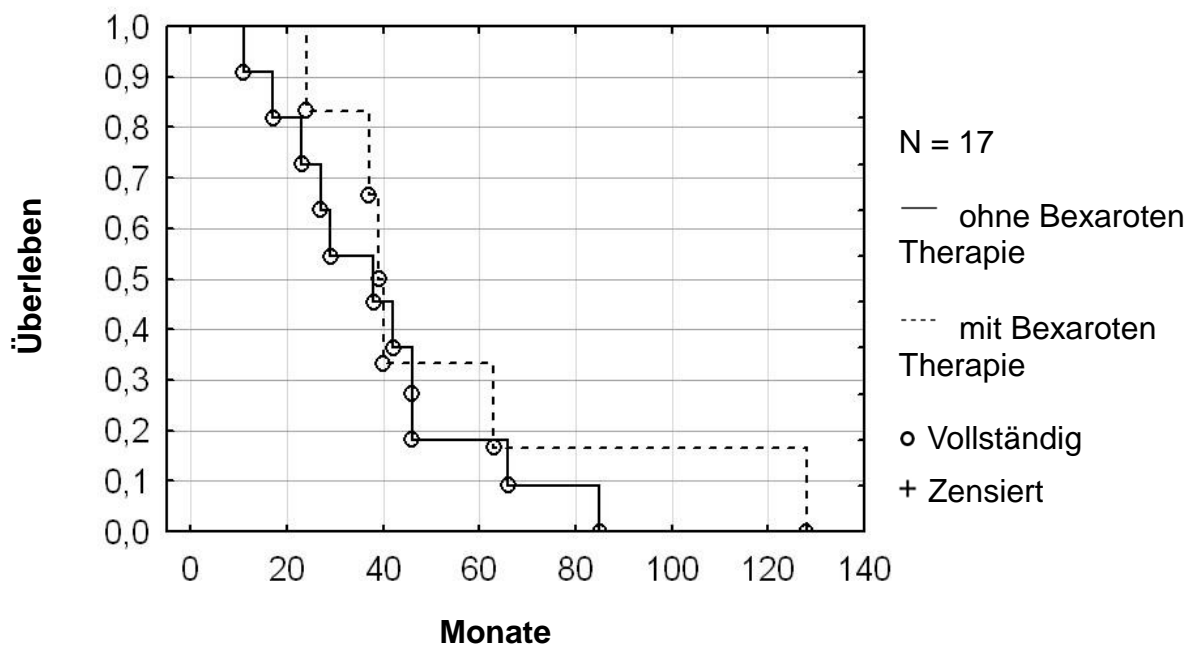


Abbildung 22: Krankheitsspezifischer-Überlebenszeit-Schätzer für die Gruppen mit und ohne Bexaroten Therapie



Gesamtzahl gültiger Beobachtungen: 17

unzensiert: 17 (100 %) zensiert: 0

Gültige Beobachtungen: (ohne Bexaroten) 11 (mit Bexaroten) 6

Unzensiert: 11 (100 %) 6 (100 %)

Zensiert: 0 0

Zensurvariable: Patient lebt zum Auswertungszeitpunkt

8.4 Untersuchung des Therapieansprechens hinsichtlich seiner prognostischen Aussagekraft für die Überlebenszeit

Retrospektiv wurde jeweils drei und sechs Monate nach Beginn einer ECP-Therapie, entsprechend den in der Tabelle 8 dargelegten Kriterien, das Ansprechverhalten jedes Patienten auf die Therapie bewertet.

Sechzehn Patienten konnten aus dem Kollektiv ausgewertet werden. Davon erhielten vier Patienten die ECP-Therapie als Monotherapie, die übrigen zwölf Patienten erhielten unterschiedliche Kombinationstherapien zusätzlich zur ECP, die im Folgenden aufgelistet sind: Zwei Patienten erhielten eine Kombination aus ECP und Interferon alpha; drei Patienten die Kombination ECP, Interferon alpha und Acitretin, wobei im Verlauf zwei dieser Patienten auf die Kombination ECP, Interferon alpha und Bexaroten umgestellt wurden; drei Patienten erhielten die ECP, Interferon alpha und PUVA, wobei im Verlauf bei einem Patienten die Kombination auf ECP, Interferon alpha und Bexaroten umgestellt wurde; insgesamt sieben Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus ECP, Interferon alpha und Bexaroten, wobei drei dieser Patienten wie oben bereits genannt noch andere Kombinationen mit Bexaroten erhielten.

Von den o.g. sechzehn auswertbaren Patienten zeigte nach drei Monaten der ECP-Therapie kein Patient eine komplette Remission (KR), allerdings wiesen fünf Patienten eine partielle Remission (PR) (31 %) und acht Patienten eine marginale Remission (MR) (50 %) auf. Keiner der Patienten zeigte eine stabile Erkrankung (SE), bei drei Patienten (19 %) lag eine fortschreitende Erkrankung (FE) vor.

Nach sechs Monaten ECP-Therapie zeigte ebenfalls keiner der sechzehn Patienten eine komplette Remission, sechs Patienten wiesen eine partielle Remission (38 %), vier Personen (25 %) eine marginale Remission auf. Bei einem Patienten blieb die Erkrankung stabil (6%), hingegen zeigten fünf Personen (31 %) eine fortschreitende Erkrankung.

Bei 14 von den o.g. 16 Patienten konnte die Gesamtüberlebenszeit bestimmt werden. (Zwei Patienten waren zum Auswertungszeitpunkt am Leben und konnten somit nicht berücksichtigt werden.) Ein krankheitsspezifisches Versterben lag bei 12 der 14 Patienten vor.

Aufgrund der geringen Größe des zur Verfügung stehenden Patientenkollektivs wurde die mittlere Gesamtüberlebenszeit und krankheitsspezifische Überlebenszeit nicht für jede Kategorie des Ansprechens einzeln bestimmt, sondern zuvor einzelne Kategorien zu definierten Gruppen des Ansprechens zusammengefasst (KR/PR; KR/PR/MR; KR/PR/MR/SE; MR/SE/FE; SE/FE; FE).

Um zu untersuchen, ob sich aus einem bestimmten Therapieansprechen, das unter einer laufenden Therapie des Sézary Syndroms zu einem definierten Zeitpunkt festgestellt worden war, möglicherweise eine prognostische Aussage für die weitere Überlebenszeit ableiten ließe, wurden zeitlich drei verschiedene Möglichkeiten verglichen. Zum einen wurden Patientengruppen gebildet, die nach drei Monaten Therapie das gleiche definierte Ansprechen zeigten, zum anderen wurden Patientengruppen gebildet, die nach sechs Monaten Therapie das gleiche definierte Ansprechen zeigten und zuletzt wurden Patientengruppen gebildet, die sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten Therapie jeweils das gleiche zuvor definierte Ansprechen gezeigt hatten. Für diese Patientengruppen wurden jeweils die Gesamtüberlebenszeit und die krankheitsspezifische Überlebenszeit bestimmt und in Kaplan-Meier-Überlebenszeitschätzern und mittels Log-Rank-Test gegeneinander verglichen.

Zuerst wurde untersucht, ob aus dem messbaren Ansprechverhalten nach drei Monaten Therapie möglicherweise eine prognostische Aussage über die zu erwartende Gesamtüberlebenszeit oder die krankheitsspezifische Überlebenszeit eines Patienten formuliert werden könnte. Dazu wurden die Überlebenszeiten in den Patientengruppen bestimmt und miteinander verglichen.

Das Kollektiv (N = 4), welches nach drei Monaten Therapie eine komplette oder partielle Remission zeigte, hatte eine mittlere Gesamt- und krankheitsspezifische Überlebenszeit von 52,3 Monaten. Dagegen hatte das Kollektiv, das eine marginale Remission, stabile Erkrankung oder fortschreitende Erkrankung zeigte, eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 48,3 Monaten (N = 10) und eine mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit von 49 Monaten (N = 8).

Diejenige Gruppe, die drei Monate nach Beginn der ECP-Therapie eine komplette Remission, partielle Remission oder marginale Remission zeigte, hatte eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 53,5 Monaten (N = 11) und eine krankheitsspezifische

Überlebenszeit von 55,3 Monaten (N = 9). Hingegen wiesen die Patienten (N =3), welche eine stabile oder fortschreitende Erkrankung zeigten, eine mittlere Gesamt- und krankheitsspezifische Überlebenszeit von nur 34,3 Monaten auf.

Bei den Personen, die nach drei Monaten ECP eine komplette Remission, partielle Remission, marginale Remission oder stabile Erkrankung zeigten, berechnete sich die mittlere Gesamtüberlebenszeit auf 53,5 Monate (N = 11) und die krankheitsspezifische Überlebenszeit auf 55,3 Monate (N = 9). Im Gegensatz dazu hatte das Kollektiv (N = 3), das eine fortschreitende Erkrankung zeigte, eine mittlere Gesamt- und krankheitsspezifische Überlebenszeit von 34,3 Monaten.

Tabelle 17: Überlebenszeiten in Kollektiven mit gleichem Ansprechverhalten nach drei Monaten Therapie

| Ausprägung des Ansprechens | Zeitpunkt ^g | Mittlere krh. spez. ÜI (95% KI) in Monaten | p-Wert (krh. spez. ÜI) | Mittlere Gesamt ÜI (95% KI) in Monaten | p-Wert (Gesamt ÜI) |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------|-----------------------------|
| KR/PR ^a | 3 | 52,3 (9 – 95,5) | p = 0,87585 N (4 vs. 8) | 52,3 (9 – 95,6) | p = 0,87585 N (4 vs. 10) |
| MR/SE/FE ^b | 3 | 49 (21,5 – 76,5) | | 48,3 (25,2 – 71,4) | |
| KR/PR/MR ^c | 3 | 55,3 (30,1 – 80,6) | p = 0,23020 N (9 vs. 3) | 53,5 (31,7 – 75,7) | p = 0,20619 N (11 vs. 3) |
| SE/FE ^d | 3 | 34,3 (9,5 – 59,2) | | 34,3 (9,5 – 59,2) | |
| KR/PR/MR/SE ^e | 3 | 55,3 (30,1 – 80,6) | p = 0,23020 N (9 vs. 3) | 53,5 (31,7 – 75,7) | p = 0,20619 N (11 vs. 3) |
| FE ^f | 3 | 34,3 (9,5 – 59,2) | | 34,3 (9,5 – 59,2) | |

^a Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt entweder ein komplette Remission oder eine partielle Remission zeigten; ^b Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt entweder eine marginale Remission, stabile Erkrankung oder fortschreitende Erkrankung zeigten; ^c Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt entweder eine komplette Remission, partielle Remission, oder marginale Remission zeigten; ^d Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt entweder eine stabile Erkrankung oder fortschreitende Erkrankung zeigten; ^e Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt entweder eine komplette Remission, partielle Remission, marginale Remission oder stabile Erkrankung zeigten; ^f Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt eine fortschreitende Erkrankung zeigten; ^g Zeitpunkt in Monaten nach Beginn der ECP-Therapie; Abkürzungen: vs = versus; krh. spez. ÜI = krankheitsspezifische Überlebenszeit; Gesamt ÜI = Gesamtüberlebenszeit.

Die Patientengruppe, die nach dreimonatiger Therapie eine fortschreitende Erkrankung zeigte, hatte gegenüber den restlichen Patienten eine um durchschnittlich 38 % geringere Gesamtüberlebenszeit. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch weder zwischen den Gesamtüberlebenszeiten noch den krankheitsspezifischen Überlebenszeiten der unterschiedlichen Kollektive festgestellt werden. Die Tabelle 17 fasst die mittleren Gesamt- und krankheitsspezifischen Überlebenszeiten mit den entsprechenden 95 % Konfidenzintervallen und den p-Werten zusammen.

Um zu untersuchen, ob aus dem messbaren Ansprechverhalten nach sechsmonatiger Therapie möglicherweise eine prognostische Aussage über die zu erwartende Gesamtüberlebenszeit oder krankheitsspezifische Überlebenszeit eines Patienten formuliert werden könnte, wurden diese Überlebenszeiten in den Patientenkollektiven bestimmt und miteinander verglichen.

Die mittlere Gesamt- und krankheitsspezifische Überlebenszeit bei den fünf Patienten, die nach sechsmonatiger Therapie eine komplette oder partielle Remission zeigten, lag bei 50,2 Monaten. Dagegen hatte das Kollektiv, das eine marginale Remission, stabile Erkrankung oder fortschreitende Erkrankung aufwies, eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 48,3 Monaten (N = 9) und eine mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit von 49,1 Monaten (N = 7).

Diejenige Patientengruppe, die sechs Monate nach Beginn der ECP-Therapie eine komplette Remission, partielle Remission oder marginale Remission zeigte, hatte eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 54,1 Monaten (N = 9) und eine krankheitsspezifische Überlebenszeit von 58,9 Monaten (N = 8). Im Vergleich dazu wiesen Patienten mit stabiler oder fortschreitender Erkrankung eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von nur 39,8 Monaten (N = 5) und eine krankheitsspezifische Überlebenszeit von 31 Monaten (N = 4) auf.

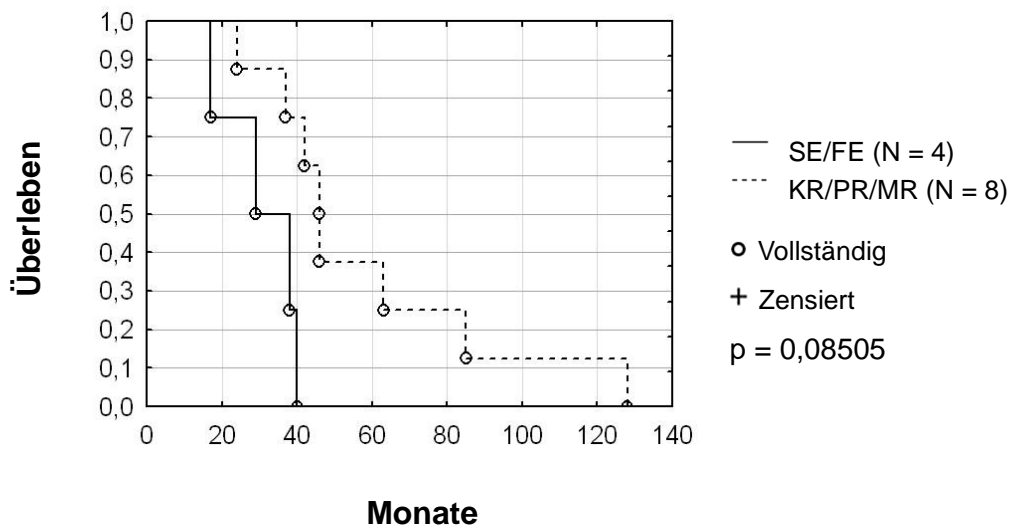
Das Kollektiv, das nach sechsmonatiger Therapie eine komplette Remission, partielle Remission, marginale Remission oder stabile Erkrankung zeigte, hatte eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 52,7 Monaten (N = 10) und eine krankheitsspezifische Überlebenszeit von 56,8 Monaten (N = 9). Dagegen hatte das Kollektiv, das eine fortschreitende Erkrankung zeigte, eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von nur 39,8 Monaten (N = 4) und eine krankheitsspezifische Überlebenszeit von 28 Monaten (N = 3).

Die Personen, die nach sechsmonatiger Therapie eine fortschreitende Erkrankung besaßen, hatten gegenüber den restlichen Patienten, die eine stabile Erkrankung oder eine Form der Remission zeigten, eine um durchschnittlich 51 % geringere krankheitsspezifische Überlebenszeit.

Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch weder zwischen den Gesamtüberlebenszeiten noch den krankheitsspezifischen Überlebenszeiten der verglichenen Kollektive festgestellt werden. Ein statistisch tendenzieller Unterschied konnte allenfalls hinsichtlich der krankheitsspezifischen Überlebenszeit zwischen den Kollektiven mit dem Ansprechverhalten KR/PR/MR und SE/FE festgestellt werden ($p = 0,08505$).

Die Abbildung 23 zeigt den dazugehörigen Kaplan-Meier-Überlebenszeitschätzer. Die Tabelle 18 fasst die mittleren Gesamt- und krankheitsspezifischen Überlebenszeiten mit den entsprechenden 95 % Konfidenzintervallen und den p-Werten zusammen.

Abbildung 23: Krankheitsspezifischer-Überlebenszeit-Schätzer für die Kollektive mit dem Ansprechverhalten (KR/PR/MR) oder (SE/FE) nach sechs Monaten Therapie



Gesamtzahl gültiger Beobachtungen: 12
 unzensiert: 12 zensiert: 0
 Zensurvariable: Patient lebt zum Auswertungszeitpunkt

Tabelle 18: Überlebenszeiten in Kollektiven mit gleichem Ansprechverhalten nach sechs Monaten Therapie

| Ausprägung des Ansprechens | Zeitpunkt ^g | Mittlere krh. spez. ÜI (95 % KI) in Monaten | p-Wert (krh. spez. ÜI) | Mittlere Gesamt ÜI (95 % KI) in Monaten | p-Wert (Gesamt ÜI) |
|----------------------------|------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------|
| KR/PR ^a | 6 | 50,2 (20,4 – 80) | p = 0,99252 N (5 vs 7) | 50,2 (20,4 – 80) | p = 0,74563 N (5 vs 9) |
| MR/SE/FE ^b | 6 | 49,1 (15,6 – 82,7) | | 48,3 (21,6 – 75) | |
| KR/PR/MR ^c | 6 | 58,9 (31 – 86,8) | p = 0,08505 N (8 vs 4) | 54,1 (27,7 – 80,5) | p = 0,85627 N (9 vs 5) |
| SE/FE ^d | 6 | 31 (14,3 – 47,7) | | 39,8 (12,9 – 66,7) | |
| KR/PR/MR/SE ^e | 6 | 56,8 (32,3 – 81,2) | p = 0,10685 N (9 vs 3) | 52,7 (29,3 – 76,1) | p = 0,94229 N (10 vs 4) |
| FE ^f | 6 | 28 (1,8 – 54,2) | | 39,8 (-0,1 – 79,6) | |

^a Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt entweder eine komplette Remission oder eine partielle Remission zeigten; ^b Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt entweder eine marginale Remission, stabile Erkrankung oder fortschreitende Erkrankung zeigten; ^c Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt entweder eine komplette Remission, partielle Remission, oder marginale Remission zeigten; ^d Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt entweder eine stabile Erkrankung oder fortschreitende Erkrankung zeigten; ^e Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt entweder eine komplette Remission, partielle Remission, marginale Remission oder stabile Erkrankung zeigten; ^f Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt eine fortschreitende Erkrankung zeigten; ^g Zeitpunkt in Monaten nach Beginn der ECP-Therapie; Abkürzungen: vs = versus; krh. spez. ÜI = krankheitsspezifische Überlebenszeit; Gesamt ÜI = Gesamtüberlebenszeit.

Hinsichtlich der Frage, ob aus einem gleichen Ansprechverhalten nach drei und sechs Monaten Therapie, möglicherweise eine prognostische Aussage über die zu erwartende Gesamtüberlebenszeit oder krankheitsspezifische Überlebenszeit eines Patienten formuliert werden könnte, wurden nur Patienten in Gruppen zusammengeschlossen, die zu beiden Zeitpunkten das gleiche definierte Ansprechen zeigten. Anschließend wurden die Überlebenszeiten in den Patientengruppen bestimmt und miteinander verglichen.

Das Kollektiv (N = 4), das sowohl nach drei und sechs Monaten Therapie eine komplette oder partielle Remission zeigte, hatte eine mittlere Gesamt- und

krankheitsspezifische Überlebenszeit von 52,3 Monaten. Dagegen hatte das Kollektiv, dass eine marginale Remission, stabile Erkrankung oder fortschreitende Erkrankung zeigte eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 48,8 Monaten (N =9) und eine mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit von 49,7 Monaten (N = 7).

Diejenige Personengruppe, die nach drei und sechs Monaten Therapie eine komplette Remission, partielle Remission oder marginale Remission zeigte, hatte eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 55,6 Monaten (N = 8) und eine krankheitsspezifische Überlebenszeit von 61,3 Monaten (N =7). Hingegen wiesen die Patienten, welche eine stabile oder fortschreitende Erkrankung zeigten, eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 40,2 Monaten (N = 6) und eine krankheitsspezifische Überlebenszeit von 33,2 Monaten (N = 5) auf.

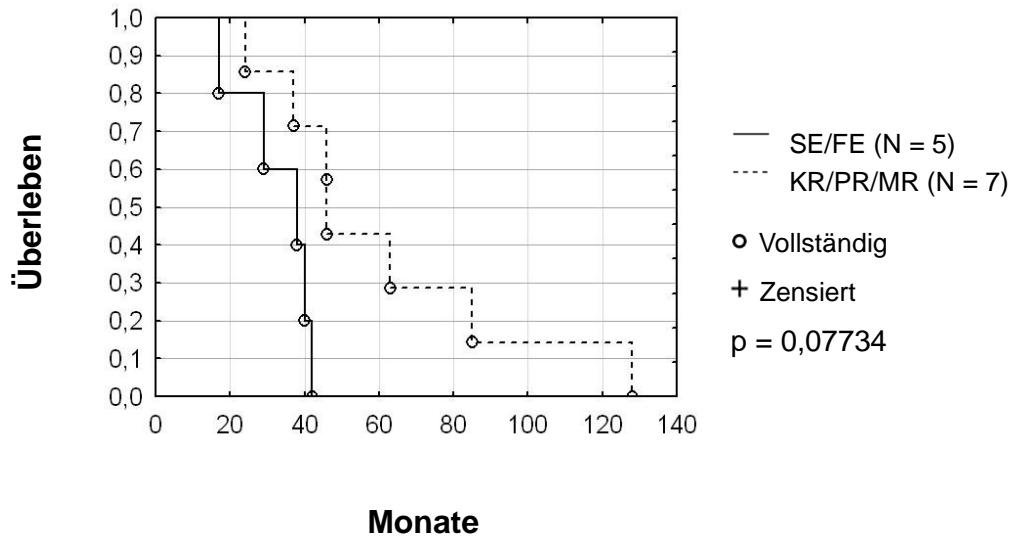
Bei den Personen, die nach drei und sechs Monaten Therapie eine komplette Remission, partielle Remission, marginale Remission oder stabile Erkrankung zeigten, berechnete sich die mittlere Gesamtüberlebenszeit auf 53,9 Monate (N = 9) und die krankheitsspezifische Überlebenszeit auf 58,6 Monate (N = 8). Im Gegensatz dazu hatte das Kollektiv, das eine fortschreitende Erkrankung zeigte, eine mittlere Gesamtüberlebenszeit von 40,8 Monaten (N = 4) und eine krankheitsspezifische Überlebenszeit von 29,3 Monaten (N = 3).

Die Patientengruppe, die jeweils nach drei und sechs Monaten Therapie eine fortschreitende Erkrankung besaß, hatte gegenüber den restlichen Patienten, die eine stabile Erkrankung oder eine Form der Remission zeigten, eine um durchschnittlich 50 % geringere krankheitsspezifische Überlebenszeit.

Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch weder zwischen den Gesamtüberlebenszeiten noch den krankheitsspezifischen Überlebenszeiten der unterschiedlichen Kollektive festgestellt werden. Ein statistisch tendenziell signifikanter Unterschied konnte allenfalls zwischen den krankheitsspezifischen Überlebenszeiten der Kollektive mit dem Ansprechverhalten KR/PR/MR und SE/FE festgestellt werden ($p = 0,07734$).

Die Abbildung 24 zeigt den dazugehörigen Kaplan-Meier-Überlebenszeitschätzer. Die Tabelle 19 fasst die mittleren Gesamt- und krankheitsspezifischen Überlebenszeiten mit den entsprechenden 95 % Konfidenzintervallen und den p-Werten zusammen.

Abbildung 24: Krankheitsspezifischer-Überlebenszeit-Schätzer für die Kollektive mit dem Ansprechverhalten (KR/PR/MR) oder (SE/FE) sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten Therapie



Gesamtzahl gültiger Beobachtungen: 12

unzensiert: 12 zensiert: 0

Zensurvariable: Patient lebt zum Auswertungszeitpunkt

Tabelle 19: Überlebenszeiten in Kollektiven mit gleichem Ansprechverhalten nach drei und sechs Monaten Therapie

| Ausprägung des Ansprechens | Zeitpunkt ^g | Mittlere krh. spez. ÜI (95 % KI) in Monaten | p-Wert (krh. spez. ÜI) | Mittlere Gesamt ÜI (95 % KI) in Monaten | p-Wert (Gesamt ÜI) |
|----------------------------|------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------|
| KR/PR ^a | 3 u 6 | 52,3 (9 – 95,5) | p = 0,96698 N (4 vs 7) | 52,3 (9 – 95,5) | p = 0,83311 N (4 vs 9) |
| MR/SE/FE ^b | 3 u/o 6 | 49,7 (16,3 – 83,1) | | 48,8 (22,2 – 75,4) | |
| KR/PR/MR ^c | 3 u 6 | 61,3 (28,7 – 93,9) | p = 0,07734 N (7 vs 5) | 55,6 (25,2 – 86) | p = 0,72831 N (8 vs 6) |
| SE/FE ^d | 3 u/o 6 | 33,2 (20,4 – 46) | | 40,2 (19,8 – 60,5) | |
| KR/PR/MR/SE ^e | 3 u 6 | 58,6 (30,6 – 86,6) | p = 0,14713 N (8 vs 3) | 53,9 (27,4 – 80,3) | p = 0,90977 N (9 vs 4) |
| FE ^f | 3 u/o 6 | 29,3 (-1,7 – 60,4) | | 40,8 (1 – 80,5) | |

^a Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt entweder eine komplette Remission oder eine partielle Remission zeigten; ^b Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt entweder eine marginale Remission, stabile Erkrankung oder fortschreitende Erkrankung zeigten; ^c Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt entweder eine komplette Remission, partielle Remission, oder marginale Remission zeigten; ^d Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt entweder eine stabile Erkrankung oder fortschreitende Erkrankung zeigten; ^e Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt entweder eine komplette Remission, partielle Remission, marginale Remission oder stabile Erkrankung zeigten; ^f Patienten, die zum angegebenen Zeitpunkt eine fortschreitende Erkrankung zeigten; ^g Zeitpunkt in Monaten nach Beginn der ECP-Therapie an dem das Ansprechen bestimmt wurde; Abkürzungen: u = und; u/o = und/oder; vs = versus; krh. spez. ÜI = krankheitsspezifische Überlebenszeit; Gesamt ÜI = Gesamtüberlebenszeit.

9 Diskussion

Die Diskussion gliedert sich in gleicher Reihenfolge wie der Ergebnisteil in vier Teile mit anschließender Diskussion möglicher Fehlerquellen.

9.1 Merkmale und Besonderheiten des Patientenkollektivs

Das dieser Untersuchung zugrunde gelegte Patientenkollektiv wurde nach den in Kapitel Patientenselektion und 7.1 definierten Kriterien ausgewählt. Daher handelte es sich um ein selektioniertes Kollektiv. Im Folgenden werden Charakteristika des Patientenkollektivs unter Berücksichtigung wissenschaftlicher Literatur erörtert.

9.1.1 Geschlecht

Im eingeschlossenen Kollektiv (N = 22) überwogen die Männer mit 59,1 % (N = 13) gegenüber den Frauen mit 40,9 % (N = 9). Dies entsprach einem Verhältnis der Männer zu den Frauen von 1/0,69. Dies stimmt mit der Lehrbuchangabe überein, dass Männer häufiger am SS erkranken als Frauen [Cerroni et al. 2009]. Im Krebsregister (NCI SEER) in den USA wurden im Zeitraum 2001 bis 2005 33 Neuerkrankungen mit einem Sézary Syndrom erfasst. Darin überwogen ebenfalls die Männer mit 60,6 % (N = 20) gegenüber den Frauen mit 39,4 % (N = 13). Dies entsprach ebenfalls einem Verhältnis Männer/Frauen von 1/0,69 [Bradford et al. 2009]. Somit kann von einer vergleichbaren Geschlechtsverteilung im untersuchten Kollektiv der Hautklinik Minden ausgegangen werden.

9.1.2 Alter

Das mittlere Erkrankungsalter lag im Kollektiv bei 64,9 Lebensjahren (95 % KI 60,4 – 69,3). Das mittlere Lebensalter bei Erstdiagnose des Sézary Syndroms lag bei den Männern mit 63,9 Jahren unter dem der Frauen mit 66,2 Jahren. In einer Studie aus Frankreich mit 28 Sézary Syndrom Patienten wird das mittlere Erkrankungsalter mit 69 Jahren angegeben [Foulc et al. 2003], eine italienische Arbeitsgruppe ermittelte ein mittleres Erkrankungsalter von 69,5 Jahren an 62 Patienten mit SS [Bernengo et al. 1998]. In einer Kohorte des M.D. Anderson Cancer Center mit 124 erythrodermischen CTCL Patienten, von denen 101 Patienten das ISCL/EORTC B2 Kriterium (> 1000 Sézary Zellen/ μ l) erfüllten, lag das mittlere Erkrankungsalter bei 63 Jahren [Vidulich et

al. 2009]. Somit ist das Erkrankungsalter im Kollektiv der Hautklinik Minden gut vereinbar mit den Beobachtungen der genannten Studien.

9.1.3 Stadium

Bei Erstdiagnose des Sézary Syndroms lag im Kollektiv bei 11 Patienten (50 %) eine Stadium IVA₁ Erkrankung, bei 5 Patienten (23 %) eine Stadium IVA₂ Erkrankung und bei 6 Patienten (27%) eine Stadium IVB Erkrankung vor.

In einem Patientenkollektiv aus Großbritannien wurden aus dem Zeitraum von 1980 bis 2009 entsprechend der ISCL/EORTC Stadieneinteilung von 2007 [Olsen et al. 2007], 1502 Patienten mit einer/einem Mf/SS untersucht, wovon 104 Patienten am Sézary Syndrom litten [Agar et al. 2010]. In dem Mf/SS Kollektiv mit 1502 Patienten hatten 67 Personen eine Stadium IVA₁ Erkrankung, 37 Personen eine Stadium IVA₂ Erkrankung und 14 Personen eine Stadium IVB Erkrankung. In der genannten Studie wurde nicht angegeben, wie sich die 104 Patienten mit einem SS auf die 118 Patienten mit einer Stadium IVA₁/A₂/B Erkrankung verteilen. Es darf jedoch vermutet werden, dass sämtliche 67 Patienten mit der Stadium IVA₁ Erkrankung einem SS entsprachen, was einem Anteil von 64 % entsprochen hätte.

In einem Patientenkollektiv der Universitätshautklinik Mannheim wurden aus dem Zeitraum von 2001 bis 2011 entsprechend der ISCL/EORTC Stadieneinteilung von 2007 [Olsen et al. 2007], 24 Patienten mit Sézary Syndrom untersucht [Booken et al. 2013]. Bei 54 % lag eine Stadium IVA₁ Erkrankung, bei 41 % eine Stadium IVA₂ Erkrankung und bei 4 % eine Stadium IVB Erkrankung vor. Im Vergleich mit dem Kollektiv der Hautklinik Minden wird zumindest bestätigt, dass der Anteil der SS Patienten mit einem Stadium IVA₁ deutlich gegenüber den Stadien IVA₂ und IVB überwiegt. Der Anteil mit einer Stadium IVB Erkrankung ist im Kollektiv der Hautklinik Minden höher als in der verglichenen Literatur.

9.1.4 Therapie

Die einzelnen Patienten im Kollektiv (N = 22) erhielten über den Zeitraum ihrer Erkrankung insgesamt individuell unterschiedliche Therapien. Sie wurden im Vorfeld oft extern und erst im Verlauf in der Hautklinik Minden behandelt. Die verschiedenen Therapien wurden teils kombiniert, teils auch nacheinander verabreicht. Alle Patienten wurden jedoch in der Hautklinik Minden einer extrakorporalen Photopherese Therapie

unterzogen. Dabei reichte die Anzahl der Behandlungszyklen der ECP von minimal drei bis maximal 127.

Es kamen 22 verschiedene Kombinationstherapien und neun verschiedene Monotherapien zur Anwendung. Bei 11 Kombinationstherapien war ein Kombinationsfaktor der Therapie die ECP, bei 11 anderen Kombinationstherapien war keine ECP enthalten.

Die weitere Aufschlüsselung der verabreichten Therapien findet sich im Ergebnisteil in Kapitel 8.1.2.

Die Anzahl der unterschiedlichen Therapien, die häufigen Wechsel und Anpassungen spiegeln die Schwierigkeit der Therapie des Sézary Syndroms und dessen fortschreitende Verlaufsdynamik wider. Die von der EORTC [Trautinger et al. 2006] und USCLC [Olsen et al. 2011] (siehe auch Kapitel 6.3.9.1 und Tabelle 6) empfohlenen grundlegenden Prinzipien der Therapie, nämlich möglichst lange auf eine immunmodulierende systemische Therapie zurückzugreifen und diese mit einer auf die Haut gerichtete Therapien zu kombinieren, lassen sich ebenso nachvollziehen. Die verschiedenen systemischen immunmodulierenden Therapien wurden, wie empfohlen, überwiegend kombiniert und entsprechend dem variablen klinischen Verlauf individuell angepasst. Daher ist eine retrospektive Untersuchung zur Wirksamkeit unterschiedlicher Therapien in dieser Patientenkohorte grundsätzlich nur sehr eingeschränkt möglich, und es bedarf diesbezüglich prospektiv randomisierter kontrollierter klinischer Studien [Fraser-Andrews et al. 1998; Russel Jones 2000].

Um die Immunkompetenz der Patienten möglichst lange zu erhalten, kamen Chemotherapien als Zweitlinientherapie zum Debulking und zur Krisenintervention zum Einsatz [Trautinger et al. 2006; Olsen et al. 2011].

9.2 Überleben

9.2.1 Gesamtüberlebenszeit und krankheitsspezifische Überlebenszeit

Die mittlere Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit Sézary Syndrom an der Hautklinik Minden (Zeitraum 1994 bis 2012) wurde aus dem Kollektiv der bereits verstorbenen (N = 20) berechnet und betrug 43,1 Monate (3,59 Jahre) (95 % Konfidenzintervall 29,5 – 56,6 Monate). Die mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit wurde aus dem

Kollektiv der am Sézary Syndrom Verstorbenen (N = 17) berechnet und betrug 44,8 Monate (3,73 Jahre) (95 % Konfidenzintervall 30,2 – 59,4 Monate).

In einem Kollektiv aus Großbritannien mit 104 SS Patienten (Zeitraum 1980 bis 2009), die entsprechend der ISCL/EORTC Stagingkriterien von 2007 reklassifiziert worden waren, wurde das mittlere Gesamtüberleben mit 3,13 Jahren, das 5-Jahres-Gesamtüberleben mit 26 % und das krankheitsspezifische 5-Jahresüberleben mit 31 % angegeben [Agar et al. 2010]. In einer 62 SS Patienten umfassenden italienischen Kohorte (Zeitraum 1975 bis 1995), die mit ISCL/EORTC vergleichbaren Diagnosekriterien zusammengestellt worden war, wurde das mittlere Gesamtüberleben mit 31 Monaten (2,58 Jahre; Spannweite von 1 Monat bis mehr als 15,7 Jahren) und das 5-Jahres-Gesamtüberleben mit 33,5 % beziffert [Bernengo et al. 1998].

Die mittleren Gesamtüberlebenszeiten sind somit insgesamt ähnlich gelagert, wobei eine Zunahme der Gesamtüberlebenszeiten über die Zeit (von 2,58 über 3,13 zu 3,59 Jahren) zu verzeichnen ist. Möglicherweise könnte dieser Effekt auf Fortschritte in der Therapie des Sézary Syndroms zurückzuführen sein.

Zur mittleren krankheitsspezifischen Überlebenszeit werden in den beiden oben zitierten Studien keine Angaben gemacht.

9.2.2 5-Jahresüberleben

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben nach Diagnosestellung eines Sézary Syndroms betrug im untersuchten Patientenkollektiv der Hautklinik Minden (Zeitraum 1994 – 2012) 28,57 % (d. h. sechs von 21 Patienten waren fünf Jahre nach Diagnosestellung noch am Leben). Das krankheitsspezifische 5-Jahresüberleben betrug im untersuchten Patientenkollektiv 23,53 % (d. h. vier von 17 Patienten, die später am Sézary Syndrom verstarben, waren fünf Jahre nach Diagnosestellung noch am Leben).

[Bernengo et al. 1998] gaben in ihrem italienischen Kollektiv aus 62 SS Patienten (Zeitraum 1975 – 1995) ein 5-Jahres-Gesamtüberleben mit 33,5 % an. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben der 104 britischen Sézary –Patienten (Zeitraum 1980 – 2009) lag mit 26 % etwas niedriger [Agar et al. 2010].

Das krankheitsspezifische 5-Jahresüberleben wurde aus Daten des niederländisch-österreichischen Lymphomregisters (Zeitraum 1986 bis 2002) mit 52 eingeschlossenen SS Patienten von [Willemze et al. 2005] mit 24 % angegeben. In den SEER Registern

der USA wurde jedoch das krankheitsspezifische 5-Jahresüberleben mit 41,7 % (N = 55, Zeitraum 1992 - 2002) [Dores et al. 2005] und das relative krankheitsspezifische 5-Jahresüberleben mit 39,5 % (N = 45, Zeitraum 1992 bis 2000) [Bradford et al. 2009] angegeben.

Die 5-Jahresüberlebensraten aus dem Kollektiv der Hautklinik Minden bestätigen die Angaben von [Bernengo et al. 1998; Willemze et al. 2005; Agar et al. 2010]. Es zeigt sich auch, dass die 1998 von Bernengo et al. verwendeten Diagnosekriterien, die Kriterien der WHO/EORTC Klassifikation von 2005 [Willemze et al. 2005], die ISCL/EORTC Kriterien von 2007 [Olsen et al. 2007] und die in dieser Untersuchung verwendeten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 7) vergleichbar sind. Die Abweichungen zu den Daten aus den SEER Registern in den USA lassen sich am ehesten aus den Problemen der Übersetzung der SEER Daten in die WHO/EORTC Klassifikation erklären. Dies wurde bereits von [Dores et al. 2005] als Ursache vermutet.

9.3 Mögliche Einflussfaktoren auf die Überlebenszeiten

In verschiedenen Veröffentlichungen wurden sich teils widersprechende Angaben betreffend prognostischer Einflussfaktoren für das Sézary Syndrom gemacht. Dabei muß unterschieden werden, ob die statistisch ermittelten Aussagen auf Grundlage eines rein aus SS Patienten bestehenden Kollektivs [Bernengo et al. 1998; Foulc et al. 2003, Booken et al. 2013] berechnet wurden, oder ob sich die Aussagen auf ein gemischtes Mf/SS Kollektiv [Kim et al. 2003; Agar et al. 2010] oder auf ein erythrodermisches CTCL-Kollektiv [Vidulich et al. 2009] beziehen. Zusätzlich wurden teils verschiedene Einschlusskriterien für das Sézary Syndrom verwendet, so dass teilweise nur eine beschränkte Vergleichbarkeit besteht.

Tabelle 20: Angaben zu prognostischen Faktoren des Sézary Syndroms in der Literatur

| Zusammensetzung des Kollektivs | | | | prognostische Faktoren | | | |
|-----------------------------------|---------------|-----------|------------------------|------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Autor | Kollektiv (N) | Anzahl SS | Anzahl Mf | Geschlecht | Alter | Stadium | Therapie |
| Bernengo et al. 1998 ¹ | SS (62) | 62 | 0 | p = 0,435 | ≤ 65 vs. > 65 p = 0,364 | oA | oA |
| Foulc et al. 2003 ² | SS (28) | 28 | 0 | p = 0,12 | ≤ 65 vs. > 65 p = 0,0109 | oA | oA |
| Vidulich et al. 2009 ³ | E-CTCL (124) | 101 | 23 erythrodermische Mf | oA | <60 vs. 60–80 vs. >80 p = 0,004 | nicht signifikant ⁸ | p = 0,953 ⁷ |
| Agar et al. 2010 ⁴ | Mf/SS (1502) | 104 | 1398 | p < 0,001 | < 42 vs. 42 – 55 vs. 56 – 66 vs. >66 p < 0,001 | nicht signifikant Stadium IVA ₁ vs. IVA ₂ vs. IVB ⁹ | oA |
| Kim et al. 2003 ⁵ | Mf/SS (525) | 28 | 497 | p = 0,14 | < 57 vs. ≥57 p < 0,001 | oA ¹⁰ | oA |
| Booken et al. 2013 ⁶ | SS (24) | 24 | 0 | nicht signifikant | nicht signifikant | nicht signifikant | oA |

Verwendete Einschlusskriterien für das SS: ¹ Erythrodermie mit peripherer Lymphadenopathie + absolute Zahl der SZ im Blut ≥ 1000 Zellen/mm³ + Anteil der SZ an den Lymphozyten im peripheren Blut ≥ 10 % (SZ wurden elektronenmikroskopisch bestätigt) + kutane Biopsie mit Nachweis eines CTCL. ² Drei der folgenden vier Einschlusskriterien mussten erfüllt sein: Erythrodermie und/oder Anteil der SZ an den Lymphozyten im peripheren Blut ≥ 20 % und/oder histologischer Nachweis eines erythrodermischen kutanen T-Zell Lymphoms und/oder Verlust der My7 (CD13) Expression in der Basalzellschicht der Epidermis. ³ Erythrodermie + Hautbiopsie mit einem Epidermotropismus von Lymphozyten hinweisend auf ein Lymphom oder ein nicht epidermotropisches Infiltrat atypischer Lymphozyten oder ein unspezifisches perivaskuläres Infiltrat + absolute Zahl der SZ im Blut ≥ 1000 Zellen/mm³ (morphologische Bestimmung oder mittels durchflußzytometrischem Nachweis von CD4+/CD26- Zellen). ⁴ Entsprechend der ISCL/EORTC Klassifikation von 2007, Erythrodermie + SZ im Blut ≥ 1000 Zellen/ μ l mit zusätzlichem Nachweis eines T-Zell Klon. ⁵ Erythrodermie + Anteil der SZ im Blut > 20% und/oder ≥ 1000 SZ/mm³. ⁶ ISCL/EORTC Kriterien von 2007: Erythrodermie + Nachweis eines Klon im peripheren Blut mittels PCR + SZ >1000/ μ l oder Vermehrung der CD3+ oder CD4+ Zellen mit einem CD4/CD8 Quotienten ≥ 10 ; oder Vermehrung von CD4+ T-Zellen mit abnormalem Immunphänotyp: CD4+/CD7- (≥ 40 % der Lymphozyten) oder CD4+/CD26- (≥ 30 % der Lymphozyten). ⁷ Patienten mit minimaler Therapie (keine Therapie oder eine systemischen Monotherapie) vs. stark therapierte Patienten (zwei oder mehr Therapeutika). ⁸ Erythrodermische CTCL Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung vs. E-CTCL mit Lymphknotenbeteiligung vs. E-CTCL mit Knochenmarks- oder visceraler Beteiligung. ⁹ ISCL/EORTC 2007 Stadien, fehlende statistische Signifikanz interpretiert aus dem Kaplan-Meier-Überlebenszeitschätzer in Abbildung Nr. 1, Agar et al. 2010. ¹⁰ Die verwendete Stadieneinteilung berücksichtigt nicht die B (Blut) Kategorie.

Abkürzungen: E-CTCL = erythrodermisches kutanes T-Zell Lymphom, oA = ohne Angaben; Mf = Mycosis fungoides; SS = Sézary Syndrom.

9.3.1 Geschlecht

Die mittlere Gesamtüberlebenszeit in der Gruppe der Frauen (N = 8) betrug 40 Monate (3,3 Jahre; 95 % Konfidenzintervall 0,5 – 6,2 Jahre), während die mittlere Gesamtüberlebenszeit in der Gruppe der Männer (N = 12) 45,1 Monate (3,8 Jahre; 95 % Konfidenzintervall 2,7 – 4,8 Jahre) betrug. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit konnte zwischen der beiden Gruppen nicht festgestellt werden ($p = 0,63$).

Die mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit lag in der Gruppe der Frauen (N = 6) bei 49,2 Monaten (4,1 Jahre; 95 % Konfidenzintervall 0,3 – 7,9 Jahre), während sie in der Gruppe der Männer (N = 11) einen Wert von 42,4 Monaten (3,5 Jahre; 95 % Konfidenzintervall 2,5 – 4,5 Jahre) annahm. Auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Überlebenszeit unterschied sich die Gruppe der Frauen von der der Männer nicht statistisch signifikant ($p = 0,52$).

Im italienischen Kollektiv mit 62 Sézary-Patienten von [Bernengo et al. 1998] lag die mittlere Gesamtüberlebenszeit (46 Monate) der Männer (N = 45) über dem der Frauen (N = 17; 24,7 Monate). Zwar zeigte sich im Kollektiv der Hautklinik Minden ebenfalls eine längere mittlere Gesamtüberlebenszeit der Männer, in der mittleren krankheitsspezifischen Überlebenszeit zeigten sich jedoch die Frauen überlegen. Diese sich widersprechenden Ergebnisse zwischen der krankheitsspezifischen Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit sind am ehesten auf die Besonderheiten im kleinen Kollektiv der Hautklinik Minden zurückzuführen, und lassen keine eindeutige Bevorzugung eines Geschlechtes erkennen. [Bernengo et al. 1998] konnten bei einem p-Wert von 0,435 ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenszeiten der Männer und Frauen feststellen. Im Kollektiv der Universitätshautklinik Mannheim mit 24 SS Patienten, die entsprechend der ISCL/EORTC Klassifikation von 2007 diagnostiziert und in Stadien eingeteilt worden waren, konnte ebenfalls kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Überleben festgestellt werden [Booken et al. 2013].

Das Geschlecht eines Patienten stellte somit für das Sézary Syndrom weder im Kollektiv der Hautklinik Minden noch im Kollektiv von [Bernengo et al. 1998] oder von [Booken et al. 2013] einen prognostischen Faktor dar.

Im Kollektiv der erythrodermischen CTCL Patienten von [Vidulich et al. 2009] wurden keine nach dem Geschlecht getrennten Angaben bezüglich der Überlebenszeit gemacht.

In einem großen, gemischten Kollektiv aus 1398 Mf Patienten und 104 SS Patienten, das entsprechend der ISCL/EORTC Kriterien von 2007 klassifiziert und nach Stadien eingeteilt worden war, wurde das männliche Geschlecht als signifikanter prognostischer Faktor für ein geringeres Überleben festgestellt [Agar et al. 2010]. Das Gesamtkollektiv enthielt mit 104 SS Patienten eine der größten veröffentlichten Kollektive für das Sézary Syndrom, bei dem durch die Anwendung der ISCL/EORTC Klassifikation von 2007 zusätzlich eine mit dem Kollektiv der Hautklinik Minden vergleichbare Definition für das SS angewendet wurde. Da aber die statistische Ermittlung von prognostischen Faktoren aus dem Mf/SS Gesamtkollektiv von 1502 Patienten erfolgte, an dem der Anteil der SS Patienten nur 6,92 % betrug, können die als signifikant ermittelten prognostischen Faktoren nicht sicher für die spezielle Gruppe der Sézary Syndrom Patienten übernommen werden. Um diese Frage weiter zu bearbeiten, wäre eine statistische Berechnung auf alleiniger Grundlage der 104 SS Patienten zu erstellen.

9.3.2 Alter

Die mittlere Gesamtüberlebenszeit in der Gruppe der bei Erstdiagnose des Sézary Syndroms ≤ 65 Jährigen (N = 10) lag bei 53,6 Monaten (4,5 Jahre; 95 % Konfidenzintervall 2,5 – 6,4 Jahre), während die mittlere Gesamtüberlebenszeit in der Gruppe der > 65 Jährigen (N = 10) bei 32,5 Monaten (2,7 Jahre; 95 % Konfidenzintervall 1,5 – 4 Jahre) lag. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit konnte zwischen den Gruppen nicht festgestellt werden ($p = 0,13$).

Die mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit betrug in der Gruppe der ≤ 65 Jährigen (N = 10) 53,6 Monate (4,5 Jahre; 95 % Konfidenzintervall 2,5 – 6,4 Jahre), während sie bei den > 65 Jährigen (N = 7) bei 32,1 Monaten (2,7 Jahre; 95 % Konfidenzintervall 1,6 – 3,8 Jahre) lag. Eine statistische Signifikanz wurde für dieses Kriterium in der hier vorliegenden Studie ebenfalls nicht nachgewiesen ($p = 0,23$).

Im Kollektiv von [Bernengo et al. 1998] zeigte die Gruppe der ≤ 65 Jährigen (N = 24) mit einer mittleren Gesamtüberlebenszeit von 30,2 Monaten ebenfalls eine längere Gesamtüberlebenszeit im Vergleich mit der Gruppe der > 65 Jährigen (N = 38) mit einer

mittleren Gesamtüberlebenszeit von 27 Monaten. Auch hier zeigte sich mit einem p-Wert von 0,364 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

In einem Kollektiv des MD Anderson Cancer Center (Zeitraum 1987 – 2007) mit 124 erythrodermischen CTCL Patienten waren 101 Patienten mit Sézary Syndrom enthalten (79 Patienten mit ≥ 1000 Sézary-Zellen/ μl aber < 10000 Sézary-Zellen/ μl ; 22 Patienten mit ≥ 10000 Sézary-Zellen/ μl), was einem Anteil von 81,45 % entsprach [Vidulich et al. 2009]. In diesem Kollektiv konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der Gesamtüberlebenszeit für die Altersgruppen < 60 Jahre, $60 - 80$ Jahre und > 80 Jahre festgestellt werden, weshalb eine höheres Lebensalter zum Diagnosezeitpunkt des SS als prognostischer Faktor für eine geringere Überlebenszeit für die Gruppe der erythrodermischen CTCL propagiert wurde.

Für die gemischte Patientengruppe mit Mycosis fungoides und Sézary Syndrom konnten [Agar et al. 2010] und [Kim et al. 2003] ebenfalls das Lebensalter zum Diagnosezeitpunkt des Sézary Syndroms als statistisch signifikanten prognostischen Faktor herausstellen.

In den rein aus Sézary-Patienten bestehenden Kollektiven der Hautklinik Minden, von [Bernengo et al. 1998] und von [Booken et al. 2013] konnte das Lebensalter jedoch nicht als statistisch signifikanter prognostischer Faktor bestätigt werden. Da dies möglicherweise in der zu geringen Größe der Kollektive begründet sein könnte, wäre ggf. eine Berechnung auf Grundlage der 104 Sézary-Patienten im Kollektiv von [Agar et al. 2010] hilfreich.

9.3.3 Stadium

Die mittlere Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit einer Stadium IVA₁ Erkrankung bei Erstdiagnose (N = 11) lag bei 3,5 Jahren (95 % Konfidenzintervall 2,1 – 4,8 Jahre), bei den Patienten mit einer Stadium IVA₂ Erkrankung bei Erstdiagnose (N = 4) bei 4,5 Jahren (95 % Konfidenzintervall -2,3 – 11,2 Jahre), während die mittlere Gesamtüberlebenszeit der Patienten im Stadium IVB bei Erstdiagnose (N = 5) 3,2 Jahre (95 % Konfidenzintervall 1,1 – 5,2 Jahre) betrug. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit konnte zwischen den Gruppen IVA₁ und IVA₂ (p = 0,15), IVA₂ und IVB (p = 0,36), IVA₁ und IVB (p = 0,81) nicht festgestellt werden.

Die mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit der Patienten mit einer Stadium IVA₁ Erkrankung bei Erstdiagnose (N = 8) lag bei 3,7 Jahren (95 % Konfidenzintervall 2,1 – 5,2 Jahre), wohingegen sie bei Patienten mit einer Stadium IVA₂ Erkrankung bei Erstdiagnose (N = 4) 4,5 Jahre (95 % Konfidenzintervall -2,3 – 11,2 Jahre) und bei Patienten im Stadium IVB bei Erstdiagnose (N = 5) 3,2 Jahre (95 % Konfidenzintervall 1,1 – 5,2 Jahre) betrug. Auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Überlebenszeit konnte keine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen IVA₁ und IVA₂ (p = 0,62), IVA₂ und IVB (p = 0,63), IVA₁ und IVB (p = 0,68) beobachtet werden.

Im Kollektiv der Hautklinik Minden konnte also kein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit festgestellt werden, egal ob die SS Patienten (definiert entsprechend Tabelle 7) eine zusätzliche N3 Lymphknotenbeteiligung (definiert entsprechend Kapitel 7.2) oder eine zusätzliche M1 Organbeteiligung (definiert entsprechend Kapitel 7.2) aufwiesen oder nicht.

Das nur aus Patienten mit Sézary Syndrom bestehende Kollektiv von [Bernengo et al. 1998] wurde verständlicherweise keiner den ISCL/EORTC Kriterien von 2007 entsprechenden Stadieneinteilung mit anschließender stadienbezogener Untersuchung der Überlebenszeiten unterzogen.

Im Kollektiv mit 124 erythrodermischen CTCL Patienten (davon 101 Sézary-Patienten) von [Vidulich et al. 2009] wurde kein Effekt auf die Überlebenszeit bezüglich einer N3 Lymphknotenbeteiligung (N Staging entsprechend der MFCG AJCC Klassifikation von 1979 [Bunn und Lamberg 1979], N3 = klinisch abnormale periphere Lymphknoten mit pathologisch bestätigter CTCL Positivität) und kein Effekt bezüglich einer Knochenmarksbeteiligung festgestellt. Das MFCG AJCC N3 Stadium von 1979 [Bunn und Lamberg 1979] beinhaltet das N2 und das N3 Stadium entsprechend der ISCL/EORTC Klassifikation von 2007 [Olsen et al. 2007], so dass die Vergleichbarkeit bezüglich der Lymphknotenkriterien eingeschränkt ist. Zusätzlich war die Vergleichbarkeit mit dem Kollektiv der Hautklinik Minden natürlich eingeschränkt, da im Kollektiv von [Vidulich et al. 2009] nur 81,45 % Sézary-Patienten enthalten waren.

Im gemischten Mf/SS Kollektiv mit insgesamt 1502 Patienten und einem Sézary Syndrom Anteil von 6,92 % (N = 104), das nach den ISCL/EORTC Kriterien von 2007 eingeteilt worden war, wurde die mittlere Gesamtüberlebenszeit für das Stadium IVA₁ (N = 67) mit 3,8 Jahren, für das Stadium IVA₂ (N = 37) mit 2,1 Jahren und für das

Stadium IVB (N = 14) mit 1,4 Jahren angegeben [Agar et al. 2010]. Es darf vermutet werden, dass alle oder fast alle der 67 Stadium IVA₁ Patienten das Sézary Syndrom aufwiesen. Unter dieser Annahme wäre dann die mittlere Gesamtüberlebenszeit der Stadium IVA₁ Patienten aus dem Kollektiv von [Agar et al. 2010] mit der der Stadium IVA₁ Patienten des Mindener Kollektivs vergleichbar und würde diese in etwa bestätigen. Ergebnisse einer paarweisen p-Wert Ermittlung zwischen den Überlebenszeiten der Gruppen IVA₁ und IVA₂, IVA₂ und IVB sowie IVA₁ und IVB wurden in der Studie nicht angegeben [Agar et al. 2010]. In der Abbildung 1 in der Veröffentlichung von [Agar et al. 2010] wurden jedoch die Kaplan-Meier Überlebenszeitschätzer des krankheitsspezifischen Überlebens für alle klinischen Stadien dargestellt. Darin überschneiden sich teilweise die Kurven für die Stadien IVA₁, IVA₂ und IVB, was gegen statistisch signifikante Unterschiede in den Überlebenszeiten spricht.

Bezüglich der Frage, ob eine zusätzliche N3 Lymphknotenbeteiligung (ISCL/EORTC Klassifikation von 2007) oder M1 Organbeteiligung (ISCL/EORTC Klassifikation von 2007) bei Patienten mit Sézary Syndrom statistisch signifikante prognostische Faktoren bezüglich der Überlebenszeit wären, würde sich ggf. die isolierte Betrachtung der 104 Sézary-Patienten im Kollektiv von [Agar et al. 2010] als hilfreich erweisen.

9.3.4 Therapie

Trotz des grundlegenden Problems der retrospektiven Untersuchung und den multiplen unterschiedlichen, uneinheitlich erfolgten Kombinationstherapien, wurde das hier betrachtete Kollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Die eine hatte zeitweilig Bexaroten erhalten (Monotherapie oder auch als Bestandteil einer Kombinationstherapie), die andere Gruppe nicht. Es wurde untersucht, ob sich die Gesamtüberlebenszeiten und die krankheitsspezifischen Überlebenszeiten zwischen den Patientengruppen unterschieden.

Die mittlere Gesamtüberlebenszeit in der Gruppe ohne Bexaroten Therapie (N = 14) lag bei 3,2 Jahren (95 % Konfidenzintervall 2 – 4,3 Jahre), während die mittlere Gesamtüberlebenszeit in der Gruppe mit Bexaroten (N = 6) bei 4,6 Jahren (95 % Konfidenzintervall 1,3 – 7,9 Jahre) lag. Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit wurde zwischen den Gruppen nicht beobachtet ($p = 0,11$).

In der Gruppe ohne Bexaroten (N = 11) betrug die mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit 3,3 Jahre (95 % Konfidenzintervall 2 – 4,5 Jahre), während sie in der Gruppe mit Bexaroten Therapie (N = 6) bei 4,6 Jahren (95 % Konfidenzintervall 1,3 – 7,9 Jahre) lag, wobei der Unterschied nicht signifikant war ($p = 0,46$).

In der retrospektiven Untersuchung von 124 erythrodermischen CTCL Patienten von [Vidulich et al. 2009] zeigte eine dreimonatige Kombinationstherapie aus Bexaroten und ECP im Vergleich mit anderen Therapien keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit. Dort war das untersuchte Kollektiv retrospektiv in vier verschiedene Behandlungsgruppen unterteilt worden und hinsichtlich der Gesamtüberlebenszeit verglichen worden. Die Gruppe 1 (N = 8) hatte keine systemische Therapie erhalten, die Gruppe 2 (N = 22) hatte eine systemische Monotherapie erhalten (Bexaroten oder ECP oder MTX, etc.), die Gruppe 3 (N = 89) hatte zwei oder drei systemische Monotherapien nacheinander oder eine Multichemotherapie erhalten (CHOP oder ESHAP, etc.) und die Gruppe 4 (N = 5) hatte zwei oder mehr verschiedene Multichemotherapien erhalten. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gesamtüberlebenszeiten der Gruppen festgestellt werden.

Auch wenn sich im Mindener Kollektiv die 30 % höhere mittlere Gesamtüberlebenszeit in der Patientengruppe mit erhaltener Bexaroten Therapie, gegenüber der Gruppe ohne Bexaroten statistisch signifikant gezeigt hätte, wäre weiterhin die Frage geblieben, ob es sich um den Effekt des Bexarotens gehandelt hätte. Alternativ hätte es sich auch um ein zufälliges statistisches Phänomen im vorliegenden Kollektiv gehandelt haben können oder aber der Unterschied hätte ggf. auch auf den allgemeinen medizinischen Fortschritt zurückzuführen sein können, da das Bexaroten erst im Jahr 2001 in Deutschland zugelassen worden war und eine zusätzliche zeitliche Selektion der Patienten bedeutete.

Dies macht wieder die grundsätzlichen Einschränkungen einer retrospektiven Untersuchung deutlich und unterstreicht den Bedarf an prospektiv randomisierten kontrollierten klinischen Studien [Fraser-Andrews et al. 1998; Russel Jones 2000].

9.4 Die prognostische Aussagekraft des Therapieansprechens für die Überlebenszeit

Eine weitere Fragestellung der Arbeit war, ob sich aus einem bestimmten Therapieansprechen, das unter einer laufenden Therapie des Sézary Syndroms zu einem definierten Zeitpunkt festgestellt worden war, möglicherweise eine prognostische Aussage für die weitere Überlebenszeit ableiten ließe.

Dazu wurden Patientengruppen mit verschiedenen Ausprägungsgraden des Ansprechens definiert (KR/PR vs MR/SE/FE; KR/PR/MR vs SE/FE; KR/PR/MR/SE vs FE). Als einheitlicher Zeitpunkt in dessen Bezug das Ansprechverhalten ausgewertet wurde, wurde der Beginn der ECP Therapie gewählt. Das Ansprechverhalten wurde drei Monate und sechs Monate nach Beginn der ECP Therapie aus den Patientenunterlagen ausgewertet. Zusätzlich wurden zeitlich drei verschiedene Möglichkeiten verglichen. Zum einen wurden Patientengruppen gebildet, die nach drei Monaten Therapie das gleiche definierte Ansprechen zeigten, zum anderen wurden Patientengruppen gebildet, die nach sechs Monaten Therapie das gleiche definierte Ansprechen zeigten und zuletzt wurden Patientengruppen gebildet, die sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten Therapie jeweils das gleiche zuvor definierte Ansprechen gezeigt hatten. Für diese Patientengruppen wurden jeweils die Gesamtüberlebenszeit und die krankheitsspezifische Überlebenszeit bestimmt und in Kaplan-Meier-Überlebenszeitschätzern und mittels Log-Rank-Test gegeneinander verglichen.

Sechzehn Patienten konnten bezüglich dieser Fragestellung aus dem Mindener Kollektiv ausgewertet werden. Davon erhielten vier Personen eine ECP als Monotherapie, die übrigen zwölf bekamen unterschiedliche Kombinationstherapien zusätzlich zur ECP.

Von diesen 16 auswertbaren Patienten zeigte nach drei Monaten ECP-Therapie niemand eine komplette Remission, 31 % wiesen eine partielle Remission auf (N = 5), 50 % eine marginale Remission (N = 8), niemand eine stabile Erkrankung und 19 % eine fortschreitende Erkrankung (N = 3).

Nach sechs Monaten ECP-Therapie wies von den 16 Patienten ebenfalls keiner eine komplette Remission auf, wohingegen 38 % eine partielle Remission (N = 6), 25 % eine

marginale Remission (N = 4), 6 % eine stabile Erkrankung (N = 1) und sogar 31 % eine fortschreitende Erkrankung (N = 5) zeigten.

Bei 14 von den 16 o.g. Patienten im Kollektiv konnte die Gesamtüberlebenszeit bestimmt werden. (Zwei Patienten waren zum Auswertungszeitpunkt am Leben und konnten somit nicht berücksichtigt werden.). Ein krankheitsspezifisches Versterben lag bei 12 der 14 Patienten vor.

Es zeigte sich keine statistisch signifikante Überlegenheit einer durch ein bestimmtes Ansprechen definierten Patientengruppe bezüglich der Gesamt- oder krankheitsspezifischen Überlebenszeit. Dies galt sowohl für das Ansprechverhalten, das nach drei Monaten Therapie bestimmt worden war, als auch für die Bestimmung nach sechs Monaten und für die Kombination aus dem Ansprechverhalten nach drei und sechs Monaten. Es konnte also im Kollektiv der Hautklinik Minden kein statistisch signifikanter Hinweis herausgestellt werden, dass ein bestimmtes Ansprechverhalten, das nach drei und/oder sechs Monaten Therapie bei einem Patienten bestimmt worden war, eine prognostische Aussage für das Gesamt- oder krankheitsspezifische Überleben dieses Patienten ermöglicht hätte.

Auffällig war jedoch, dass die Patientengruppe, die eine fortschreitende Erkrankung unter der Therapie zeigte, durchgehend die geringste mittlere Gesamtüberlebenszeit und die geringste mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit hatte, verglichen mit den Patientengruppen die eine KR/PR, KR/PR/MR oder KR/PR/MR/SE zeigten. Dabei machte es keinen Unterschied, ob das Ansprechverhalten nach drei Monaten, sechs Monaten oder aus dem kombinierten Ansprechverhalten nach drei und sechs Monaten bestimmt worden war. Dagegen zeigte sich, dass die mittleren Gesamtüberlebenszeiten und mittleren krankheitsspezifischen Überlebenszeiten in den Patientengruppen mit dem Ansprechverhalten KR/PR, KR/PR/MR oder KR/PR/MR/SE dicht beieinander lagen und keine einheitliche Rangfolge gebildet werden konnte. Es zeigte sich lediglich ein tendenzieller Unterschied der Gesamtüberlebenszeiten zwischen den Gruppen die nach sechs Monaten Therapie entweder eine FE/SE oder eine KR/PR/MR gezeigt hatten ($p = 0,08505$) und zwischen den Gruppen die sowohl nach drei und sechs Monaten Therapie jeweils entweder eine FE/SE oder eine KR/PR/MR gezeigt hatten ($p = 0,07734$).

Bezüglich der Überlebenszeit scheint es also möglicherweise wichtig zu sein, ob zu den genannten Zeitpunkten eine fortschreitende Erkrankung vorliegt oder nicht; hingegen macht es möglicherweise keinen so großen Unterschied, ob zu einem Zeitpunkt statt einer KR/PR eine KR/PR/MR oder KR/PR/MR/SE vorliegt. Für diese These konnten im Kollektiv der Hautklinik Minden aber keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Überlebenszeiten der Patientengruppen gezeigt werden. Um diese Fragestellung weiter zu bearbeiten, müssten gleichartige Berechnungen an größeren Gruppen von am Sézary Syndrom erkrankten Patienten erfolgen.

9.5 Mögliche Fehlerquellen

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Studie, die einer prospektiven Studie in der Güte der Daten grundsätzlich unterlegen ist. Eine nachträgliche Ergänzung fehlender Daten ist zumeist unmöglich.

Die Kriterien zur Diagnose eines Sézary Syndroms mussten gegenüber den Empfehlungen der ISCL/EORTC von 2007 [Olsen et al. 2007] modifiziert werden, da eine Klonalitätsuntersuchung im peripheren Blut und der Haut aufgrund des bis ins Jahr 1994 zurückreichenden Zeitraums nicht bei allen eingeschlossenen Patienten vorlag. Ein Ausschluss der Patienten mit den fehlenden Klonalitätsuntersuchungen hätte das Kollektiv jedoch weiter verkleinert und eine statistische Auswertung weiter erschwert. Die Vergleichbarkeit mit den ISCL/EORTC Kriterien ist damit etwas eingeschränkt.

Die Menge und Güte der in den Patientenakten dokumentierten Daten schwankte sowohl zwischen einzelnen Patienten als auch zwischen den verschiedenen dokumentierten stationären Aufenthalten der gleichen Patienten. Da bei einem Teil der Patienten keine ausreichenden Labordaten zur Bewertung des Therapieansprechens nach drei und sechs Monaten nach Beginn der ECP Therapie in den Unterlagen gefunden werden konnten, verringerte sich das Kollektiv für die Untersuchung des Therapieansprechens - zusätzlich zu den bereits verstorbenen Personen - auf 16 Patienten.

Die Bewertung des Therapieansprechens erfolgte nur anhand von Blutwerten. Falls zum Zeitpunkt drei oder sechs Monate nach Beginn der ECP Therapie sowohl der CD4/8 Quotient und der prozentuale Anteil der Sézary Zellen bestimmt worden war, und die Einordnung des Ansprechens nach den einzelnen Kriterien jeweils eine andere

Einordnung ergeben hätte, wurde nur das Ergebnis des CD4/8 Quotienten berücksichtigt.

Es erfolgten bei den Patienten multiple individuelle Anpassungen der Therapie, wobei der jeweilige exakte Zeitraum, für den die Therapie erfolgte, nicht lückenlos dokumentiert wurde. Daher konnte lediglich berücksichtigt werden, ob ein Patient eine bestimmte Therapie erhalten hatte, aber nicht die Dauer der Therapie oder das Ansprechverhalten auf die Therapie. Die Möglichkeit zur Untersuchung des Einflusses einer Therapie auf das Überleben war damit nur sehr eingeschränkt möglich.

9.6 Schlussfolgerungen

Die in der Einleitung (Kapitel 6.4) formulierten Fragen werden wie folgt beantwortet:

1. *War das für den Zeitraum von 1994 bis 2012 selektionierte Patientenkollektiv der Hautklinik Minden in seiner Zusammensetzung mit anderen in der Literatur beschriebenen Patientenkollektiven vergleichbar?*

Die Geschlechtsverteilung war mit den Literaturangaben nahezu deckungsgleich (m:w = 1:0,69). Das mittlere Erkrankungsalter lag mit 64,9 Jahren zwischen anderen in der Literatur angegebenen mittleren Erkrankungsaltern (63 und 69 Jahre). Der Anteil der Patienten mit einer Stadium IVA₁ Erkrankung (50 %) war etwa mit den Angaben in der Literatur (54 % und 64 %) vergleichbar. Der Anteil der Stadium IVB Erkrankungen war im Mindener Kollektiv mit 27 % jedoch gegenüber anderen Untersuchungen (4 %) deutlich höher, wogegen der Anteil an Stadium IVA₂ Erkrankungen mit 23 % gegenüber anderen Studien (41 %) vermindert war.

2. *Welche Gesamtüberlebenszeit, krankheitsspezifische Überlebenszeit und welches 5 Jahres-Überleben konnte für das Mindener Kollektiv bestimmt werden und wie unterschied es sich von den Angaben aus der Literatur?*

Die mittlere Gesamtüberlebenszeit war mit 43,1 Monaten (3,59 Jahre) länger als in vergleichbaren Studien (2,58 und 3,13 Jahre). Möglicherweise könnte dies auf den allgemeinen medizinischen Fortschritt zurückgeführt werden, da die verglichenen Arbeiten Patientengruppen aus den Jahren 1975 bis 1995 und 1980 bis 2009 untersuchten.

Die mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit betrug in der hier vorliegenden Untersuchung 44,8 Monate (3,73 Jahre). In den zitierten Studien fanden sich keine Angaben, die ausschließlich für das Sézary Syndrom berechnet worden waren.

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 28,57 % und war mit entsprechenden Literaturangaben vergleichbar (26 % und 33,5 %).

3. *Konnte am vorliegenden Kollektiv ein prognostischer Einfluss des Geschlechts, des Alters, des Stadiums oder einer Bexaroten Therapie auf die Überlebenszeit beobachtet werden und wie wurden diese Faktoren in der Literatur bewertet?*

Im vorliegenden Kollektiv konnte weder für das Geschlecht, das Alter, das Stadium bei Erstdiagnose, noch für eine Therapie mit Bexaroten ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit nachgewiesen werden. In den in dieser Untersuchung zitierten Studien, die ein Kollektiv ausschließlich mit Sézary-Patienten im Gegensatz zu einem gemischten Kollektiv (Mycosis fungoides und Sézary Syndrom) untersuchten, konnte ebenfalls weder für das Geschlecht oder das Stadium ein statistisch signifikanter Einfluss ermittelt werden. Bei den Studien mit reinen Sézary-Kollektiven konnte lediglich [Foulc et al. 2003] für das Alter einen statistischen Zusammenhang für das Überleben ermitteln, während [Bernengo et al. 1998] und [Booken et al. 2013] ebenfalls keinen Zusammenhang feststellen konnten. In der Tabelle 20 ist eine entsprechende Übersicht dargestellt. Betreffend des Versuchs der Korrelation einer erfolgten Bexaroten Therapie mit der individuellen Überlebenszeit bleibt grundsätzlich festzuhalten, dass auf Grundlage des untersuchten kleinen Kollektivs und der Vielzahl der unterschiedlichen erfolgten Therapien keine belastbaren Aussagen über eine Wirksamkeit oder Überlegenheit einer Therapieform gegenüber einer anderen möglich ist.

4. *Ließ sich aus einem definierten Ansprechverhalten nach drei- oder sechsmonatiger Therapie der weitere Krankheitsverlauf vorhersagen?*

Für eine prognostische Aussagekraft des Ansprechverhaltens unter Therapie ergaben sich im Kollektiv der Hautklinik Minden Hinweise, eine statistische Signifikanz wurde aber nicht erreicht.

Die Patientengruppe, die eine fortschreitende Erkrankung unter Therapie zeigte, hatte durchgehend die geringste mittlere Gesamtüberlebenszeit und die geringste mittlere krankheitsspezifische Überlebenszeit, verglichen mit den Patientengruppen, die zumindest eine stabile Erkrankung oder irgendeine Form der Remission zum gleichen

Zeitpunkt zeigten. Dabei machte es keinen Unterschied, ob das Ansprechverhalten nach drei Monaten, sechs Monaten oder aus dem kombinierten Ansprechverhalten nach drei und sechs Monaten bestimmt worden war. Dagegen zeigte sich, dass die mittleren Gesamtüberlebenszeiten und mittleren krankheitsspezifischen Überlebenszeiten in den Patientengruppen mit dem Ansprechverhalten KR/PR, KR/PR/MR oder KR/PR/MR/SE dicht beieinander lagen, aber keine einheitliche Rangfolge gebildet werden konnte. Betreffend der Überlebenszeit, scheint also möglicherweise vor allem die Unterscheidung zwischen einer fortschreitenden Erkrankung und einer kontrollierten Erkrankung (stabile Erkrankung oder marginale Remission oder partielle Remission oder komplette Remission) wichtig zu sein. Für diese These konnten im Kollektiv der Hautklinik Minden aber keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Überlebenszeiten der Patientengruppen gezeigt werden. Um diese Fragestellung weiter zu bearbeiten, müssten gleichartige Berechnungen an größeren Patientengruppen mit Sézary Syndrom erfolgen.

10 Literaturverzeichnis

Agar NS, Wedgeworth E, Crighton S et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised ISCL/EORTC proposal. *J Clin Oncol* 2010;28:4730-4739.

Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M, et al. Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:662-668.

Bernengo MG, Quaglino P, Novelli M, Cappello N, Doveil GC, Lisa F, et al. Prognostic factors in Sézary syndrome: a multivariate analysis of clinical, haematological and immunological features. *Ann Oncol* 1998;9:857-63.

Bernengo MG, Novelli M, Quaglino P, et al. The relevance of the CD4_CD26- subset in the identification of circulating Sézary cells. *Br J Dermatol* 2001;144:125-135.

Bekkenk MW, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC et al. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000;95:3653-3661.

Booken N, Nicolay JP, Weiss C, Klemke CD. Cutaneous tumor cell load correlates with survival in patients with Sézary syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013 Jan;11(1):67-79.

Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113:5064-5073.

Bunn PA, Lamberg SI. Report of the committee on staging and classification of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979;63:725-728.

Burg G, Kempf W, Cozzio A, et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects.
J Cutan Pathol 2005;32:647-674.

Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS. Sézary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors.
Blood 2010;116:767-771.

Caprini E, Cristofolletti C, Arcelli D, et al. Identification of Key Regions and Genes Important in the Pathogenesis of Sézary Syndrome by Combining Genomic and Expression Microarrays.
Cancer Res 2009;69:8438-8446.

Cerroni L, Gatter K and Kerl H. Sézary syndrome. In: Cerroni L, Gatter K and Kerl H, eds. Skin Lymphoma: The Illustrated Guide.
3rd ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009:57-65.

Clendenning WE, Brecher G, Van Scott EJ. Mycosis fungoides: relationship to malignant and cutaneous reticulosis and the Sézary syndrome.
Arch Dermatol 1964;89:785-92.

Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973–2002.
Arch Dermatol 2007;143:854-859.

Diamandidou E, Colome M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome.
J Am Acad Dermatol 1999; 40:914-24.

Dores G, William F, Devesa S. Cutaneous lymphomas reported to the National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology, and End Results Program: applying the New WHO-European Organisation for Research and Treatment of Cancer Classification System.
J Clin Oncol 2005;23:7246-7248.

Flandrin G, Brouet J-C. The Sézary cell: cytologic, cytochemical, and immunologic studies.

Mayo Clin Proc 1974;49:575-83.

Foulc P, N'Guyen JM, Dreno B. Prognostic factors in Sézary syndrome. a study of 28 patients.

Br J Dermatol 2003;149:1152-1158.

Fraser-Andrews E, Seed P, Whittaker S, Russell Jones R. Extracorporeal photopheresis in Sézary syndrome: no significant effect in the survival of 44 patients with a peripheral blood T-cell clone.

J Arch Dermatol 1998;134:1001-5.

Guccion JG, Fischmann AB, Bunn PA Jr, Schechter GP, Patterson RH, Matthews MJ. Ultrastructural appearance of cutaneous T cell lymphomas in skin, lymph nodes, and peripheral blood.

Cancer Treat Rep 1979;63:565-70.

Harmon CB, Witzig TE, Katzmann JA, Pittelkow MR. Detection of circulating T cells with CD4_CD7- immunophenotype in patients with benign and malignant lymphoproliferative dermatoses.

J Am Acad Dermatol 1996;35:404-410.

Introcaso CE, Micaily B, Richardson SK, Junkins-Hopkins JM, Yoon JS, Kim EJ, et al. Total skin electron beam therapy may be associated with improvement of peripheral blood disease in Sézary syndrome.

J Am Acad Dermatol 2008;58:592-5.

Iscovich J, Paltie O, Azizi E et al. Cutaneous lymphoma in Israel, 1985-1993: a population-based incidence study.

Br J Cancer 1998;77(1),170-173.

Iżykowska K, Przybylski GK. Genetic alterations in Sézary syndrome.

Leuk Lymphoma 2011 May;52(5):745-53.

Jackow CM, Cather JC, Hearne V, Asano AT, Musser JM, Duvic M. Association of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma, superantigenpositive *Staphylococcus aureus* and oligoclonal T-cell receptor V β gene expansion. *Blood*. 1997;89:32-40.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.

Kamarashev J, Burg G, Kempf W, Hess Schmid M, Dummer R. Comparative analysis of histological and immunohistological features in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Cutan Pathol* 1998;25:407-12.

Kempf W, Burg G. Cutaneous Lymphomas. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, eds. Braun-Falco's Dermatology. 3rd ed. Heidelberg, Germany: Springer Medizin Verlag, 2009:1478-1502.

Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M, Januszewicz H, Davison J, McCormack C, et al. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome with alemtuzumab. *Eur J Haematol* 2003;71:250-6.

Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Se'zary Syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003;139:857-866.

Korzilius H. Pharmaindustrie: Fragwürdige Preispolitik. *Dtsch Arztebl* 2013;110(41):A-1883

Li JY, Horwitz S, Moskowitz A, Myskowski PL, Pulitzer M, Querfeld C; Management of cutaneous T cell lymphoma: new and emerging targets and treatment options. *Cancer Manag Res* 2012;4:75-89.

Lin WM, Lewis JM, Filler RB, et al. Characterization of the DNA copy-number genome in the blood of cutaneous T-cell lymphoma patients.
J Invest Dermatol 2012;132(1):188-197.

Lutzner MA, Jordan HW. The ultrastructure of an abnormal cell in Sézary's syndrome.
Blood 1968;31:719-26.

Lutzner MA, Emerit I, Durepaire R, Flandrin G, Grupper C, Prunieras M. Cytogenetic, cytophotometric, and ultrastructural study of large cerebriform cells of the Sézary syndrome and description of the small-cell variant.
J Natl Cancer Inst 1973;50:1145-62.

Main RA, Goodall HB, Swanson WC. Sézary's syndrome.
Br J Dermatol 1959;71:335-43.

Marti RM, Pujol RM, Servitje O, Palou J, Romagosa V, Bordes R, González-Castro J, Miralles J, Gallardo F, Curcó N, Gómez X, Domingo A, Estrach T. Sézary syndrome and related variants of classis cutaneous T-cell lymphoma. A descriptive and prognostic clinicopathologic study of 29 cases.
Leuk Lymphoma 2003;44: 59-69.

McGinnis KS, Shapiro M, Vittorio CC, Rook AH, Junkins-Hopkins JM. Psoralen plus long-wave UV-A (PUVA) and bexarotene therapy: an effective and synergistic combined adjunct to therapy for patients with advanced cutaneous Tcell lymphoma.
Arch Dermatol 2003;139:771-5.

Meijer CJLM, van Leeuwen AWF, van der Loo EM, van de Putte LBA, van Vloten WA. Cerebriform (Sézary like) mononuclear cells in healthy individuals: a morphologically distinct population of T cells.
Virchows Arch B Cell Pathol 1977;25:95-104.

Mone AP, Cheney C, Banks AL, Tridandapani S, Mehter N, Guster S, et al. Alemtuzumab induces caspase-independent cell death in human chronic lymphocytic leukemia cells through a lipid raft-dependent mechanism.
Leukemia 2006;20:272-9.

Muche JM, Sterry W, Gellrich S, Rzany B, Audring H, Lukowsky A. Peripheral blood T-cell clonality in mycosis fungoides and nonlymphoma controls. *Diagn Mol Pathol* 2003;12:142-150.

Olsen E, Duvic M, Frankel A, Kim Y, Martin A, Vonderheid E, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:376-88.

Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713-22.

Olsen EA, Rook AH, Zic J, Kim Y, Porcu P, Querfeld C, Wood G, et al. Sezary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol* 2011;64:352-404.

Piekarz RL, Sackett DL, Bates SE. Histone deacetylase inhibitors and demethylating agents: clinical development of histone deacetylase inhibitors for cancer therapy. *Cancer J* 2007;13:30-9.

Posnett DN, Sinha R, Kabak S, Russo C. Clonal populations of T cells in normal elderly humans: the T cell equivalent to "benign monoclonal gammopathy". *J Exp Med* 1994;179:609-618.

Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT, How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2009;114:4337-4353.

Reinhold U, Herpertz M, Kukel S, Otermann I, Uerlich M, Kreysel H-W. Induction of nuclear contour irregularity during T-cell activation via the T-cell receptor/CD3 complex and CD2 antigens in the presence of phorbol esters. *Blood* 1994;83:703-6.

Riou-Gotta MO, Fournier E, Mermet I, et al. Primary cutaneous lymphomas: a population-based descriptive study of 71 consecutive cases diagnosed between 1980 and 2003.

Leuk Lymphoma 2008;49:1537-1544.

Russell Jones R. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma. Inconsistent data underline the need for randomized studies. Br J Dermatol 2000;142:16–21.

Sausville EA, Worsham GF, Matthews MJ, et al. Histologic assessment of lymph nodes in mycosis fungoides/Sezary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma): clinical correlations and prognostic import of a new classification system. Human Pathol 1985;16:1098-1109.

Scarisbrick JJ, Child FJ, Evans AV, et al. Secondary malignant neoplasms in 71 patients with Sezary syndrome.

Arch Dermatol 1999;135:1381–1385.

Scarisbrick JJ, Whittaker S, Evans AV, et al. Prognostic significance of tumor burden in the blood of patients with erythrodermic primary cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 2001;97:624-630.

Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U et al. UK consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus host disease.

Br J Dermatol 2008;158(4):659-678.

Scheffer E, Meijer CJLM, van Vloten WA. Dermatopathic lymphadenopathy and lymph node involvement in mycosis fungoides.

Cancer 1980;45:137-148.

Sentis HJ, Willemze R, Scheffer E. Histopathologic studies in Sézary syndrome and erythrodermic mycosis fungoides: a comparison with benign forms of erythroderma.

J Am Acad Dermatol 1986;15:1217-26.

Sézary A, Bouvrain Y. Erythrodermie avec présence de cellules monstrueuses dans le derme et le sang circulant.

Bull Soc Fr Derm Syph 1938;45:254-60.

Shapiro PE, Pinto FJ. The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sezary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma). A review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes.
Am J Surg Pathol 1994;18:645-667.

Stadler R, Assaf C, Klemke CD, Nashan D, Weichenthal M, Dummer R, Sterry W.
S2k Kurzleitlinie – Kutane Lymphome.
J Dtsch Dermatol Ges. 2013;11(Suppl 3):20-30.

Taswell HF, Winkelmann RK. Sézary syndrome: a malignant reticulemic erythroderma.
JAMA 1961;177:465-72.

Toro JR, Stoll HL, Stomper PC, Oseroff AR. Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sézary syndrome.
J Am Acad Dermatol 1997;37:58-67.

Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome.
Eur J Cancer 2006;42(8):1014-1030.

Trotter MJ, Whittaker SJ, Orchard GE, Smith NP. Cutaneous histopathology of Sezary syndrome: a study of 41 cases with a proven circulating T-cell clone.
J Cutan Pathol 1997;24:286-91.

van Doorn R, van Kester MS, Dijkman R et al. Oncogenic analysis of mycosis fungoides reveals major differences with Sézary syndrome.
Blood 2009;113:127–136.

van der Fits L, van Kester MS, Qin Y, et al. MicroRNA-21 expression in CD4+ T cells is regulated by STAT3 and is pathologically involved in Sezary syndrome.
J Invest Dermatol. 2011;131(3):762-768.

Vermeer MH, van Doorn R, Dijkman R, et al. Novel and highly recurrent chromosomal alterations in Sezary syndrome.
Cancer Res 2008;68(8):2689-2698.

Vidulich KA, Talpur R, Bassett RL, Duvic M. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma.
Int J Dermatol 2009;48:243-52.

Vonderheid EC, Kantor GR, Pequignot EC, Lessin SR, Nowell PC, Elfenbein JB, et al. Analysis of clinical, histopathologic and immunopathologic parameters in erythrodermic variants of cutaneous T-cell lymphoma with implications for staging. In: Lambert WC, Giannotti B, van Vloten WA, eds. Basic mechanisms of physiologic and aberrant lymphoproliferation in the skin.
New York, USA: Plenum Press, 1994:275-90.

Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, Laroche L, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas.
J Am Acad Dermatol 2002;46:95-106.

Weinberg JM, Jaworsky C, Benoit M, Telegan B, Rook AH, Lessin SR. The clonal nature of circulating Sézary cells.
Blood 1995;86:4257-4262.

Wieselthier JS, Koh HK. Sézary syndrome: diagnosis, prognosis and critical review of treatment options.
J Am Acad Dermatol 1990;22:381-401.

Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).
Blood 1997;90:354-371.

Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas.
Blood 2005;105:3768-3785.

Willemze R. Primary cutaneous lymphomas.
Ann Oncol 2011;22(4):72-75.

Winkelmann RK, Diaz-Perez JL, Buechner SA. The treatment of Sézary syndrome. J Am Acad Dermatol 1984;10:1000-4.

Zucca E, Roggero E, Bertoni F et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part I: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. Ann Oncol 1997;8:727-737.

11 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Richard-Christian Callies, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Charakteristika, Prognose und prognostische Faktoren des Sézary Syndroms. Eine retrospektive Verlaufsbeobachtung von 22 Patienten über den Zeitraum von 1994 bis 2012 an der Hautklinik Minden“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Aus der vorliegenden Dissertation sind bis zum Zeitpunkt der Eröffnung des Promotionsverfahrens keine Publikationen hervorgegangen oder in Vorbereitung.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Bonn, den 07.02.2014

Richard-Christian Callies

12 Lebenslauf

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

13 Danksagung

Als erstes möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater und Leiter der Hautklinik Minden, Herrn Prof. Dr. med. Rudolf Stadler, für die Vergabe des Dissertationsthemas und die Betreuung während der Erstellung der Arbeit bedanken.

Auch bedanke ich mich bei Frau Ute Everding, die mit der pflegerischen Durchführung der extrakorporalen Photopherese betraut ist, für die Zusammenstellung der mit extrakorporaler Photopherese therapierten Patienten mit der zugehörigen Anzahl der erfolgten Photopheresezyklen.

Desweiteren bedanke ich mich bei Frau Meier, Mitarbeiterin des Archivs des Johannes Wesling Klinikums Minden, die mich in die Bedienung des Mikrofilmlesegerätes eingewiesen hat, und die benötigten Mikrofilme bereitgestellt hat.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Tobias Lohse, Mitarbeiter des Institus für medizinische Statistik der Universität Göttingen, für die Einweisung in das verwendete Statistikprogramm.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und insbesondere bei meiner lieben Frau Anna für den Ausgleich und die seelische Unterstützung bedanken.