

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. T.A. Luger

Die Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome unter
besonderer Berücksichtigung der PUVA-Therapie -
retrospektive Analyse der Lymphomsprechstunde
der Universitäts-Hautklinik Münster

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Kirschner, Franz
aus Kaufbeuren

2008

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der westfälischen
Wilhelms-Universität Münster.

Dekan: Universitäts-Professor Dr. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Universitäts-Professor Dr. D. Nshan

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Schiller

Tag der mündlichen Prüfung: 19.06.2009

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. T. A. Luger
Referent: Univ. Prof. Dr. D. Nashan
Koreferent: Priv. Doz. Dr. M. Schiller

Zusammenfassung

Die Auswertung des Registers kutaner Lymphome in der Universitäts-Hautklinik Münster zeigt in den epidemiologischen Daten eine Übereinstimmung mit den Daten der publizierten Literatur. Die im Hinblick auf die Therapieformen der Mykosis fungoides detailliertere retrospektive Erhebung unterstreicht den etablierten Stellenwert der PUVA-Therapie in der Behandlung früher Formen einer MF. Die erzielten Ansprechraten liegen bei 70 – 80% und entsprechen als „response rate“ der publizierten Literatur. Die Daten zur kompletten Remission liegen auf Grund sehr strenger Kriterien an der unteren Grenze vielfach publizierter Ergebnisse. Dementsprechend ist ein größeres Kollektiv von partiellen Respondern in diesem Kollektiv zu verzeichnen.

Verhältnismäßig kurze behandlungsfreie Zeiten, die nicht unbedingt mit der rezidivfreien Zeit übereinstimmen, sind errechnet worden. Ungenaue Wahrnehmung, länger und auch im Sinne einer Erhaltungstherapie durchgeführte Therapien mögen die Behandlungsintervalle verlängert haben. Die Dauer der sich abwechselnden Behandlungsphasen und Therapiepausen lassen sich mit einem 12-Monats-Rhythmus zusammenfassen und als unzureichende Perspektive für den Patienten darstellen. Die Chronizität der Erkrankung und damit auch die Belastung der Patienten durch die Erkrankung und die Behandlung sind bisher nicht adäquat evaluiert.

Kernessenz der Arbeit ist die hier belegte These, dass die MF als eine chronische Erkrankung definiert werden muß, für die mittels der alleinigen PUVA-Therapie nicht von einem ausreichend effizienten Therapeutikum im Sinne einer Heilung ausgegangen werden kann. Die PUVA-Therapie gewährleistet lediglich eine Kontrolle des Krankheitsverlaufes.

Untersuchungen in diesem Ausmaß, sowohl Anzahl der Patienten mit einer MF betreffend als auch die konsequente Aufarbeitung der Verläufe unter wiederholter PUVA-Therapie, bei gleichzeitiger Dokumentation von Behandlungs-freien Zeiten, sind bisher nicht publiziert worden. Auf Grund der Vergleichbarkeit des Kollektivs in einzelnen Punkten mit publizierter Literatur möchten wir die erhobenen Daten, trotz der Einschränkung durch monozentrische und retrospektive Datenerhebung, als relevant ansehen.

Tag der mündlichen Prüfung: 19.06.2009

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Kutane Lymphome.....	1
1.2. Lymphomklassifikationen.....	1
1.3. Kutane T Zell Lymphome.....	2
1.3.1. Mycosis fungoides.....	2
1.3.2. Sézary Syndrom.....	8
1.3.3. Primär kutane CD30-positive lymphoproliferative Erkrankungen	9
1.3.3.1. Lymphomatoide Papulose.....	9
1.3.3.2. Primär kutanes anaplastisches CD30-positives T-Zell- Lymphom (C-ALCL)	11
1.3.4. Granulomatous slack skin	11
1.3.5. Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom	13
1.3.6. Nasal and nasal-type T/NK-cell lymphoma.....	14
1.3.7. T-Zell-Leukämie / Lymphom des Erwachsenen (ATLL)	15
1.3.8. Pleomorphes / immunoblastisches großzelliges CD30- negatives T-Zell-Lymphom.....	15
1.3.9. Provisional entities	16
1.3.9.1. Primär kutanes aggressives epidermotropes CD8-positives zytotoxisches T-Zell-Lymphom	16
1.3.9.2. Kutanes gamma/delta-(γ/δ)-T-Zell-Lymphom.....	16
1.3.9.3. Primär kutanes pleomorphes klein- und mittelgroßzelliges T-Zell-Lymphom.....	17
1.3.9.4. CD4+/CD56+ hematodermische Neoplasien (Blastisches NK-Zell-Lymphom).....	18
1.4. Primär kutane B-Zell-Lymphome	19
1.4.1. Primär kutanes Follikelzentrums-Lymphom (PCFCL)	20
1.4.2. Primär kutanes Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (PCMZL).....	21
1.4.2.1. Primär kutanes Plasmozytom	23
1.4.3. Großzelliges B-Zell-Lymphom der unteren Extremitäten (PCLBCL).....	24
1.4.4. Sonstige primär kutane diffuse großzellige B-Zell Lymphome.....	26

Inhaltsverzeichnis

1.4.4.1. Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom (maligne Angioendotheliomatose)	26
1.5. Kutane Pseudolymphome.....	27
1.5.1. Kutane T-Zell-Pseudolymphome	27
1.5.2. Kutane B-Zell-Pseudolymphome.....	29
1.6. Therapeutische Optionen bei der Behandlung kutaner Lymphome	30
1.6.1. PUVA-Therapie	30
1.6.2. Interferone.....	30
1.6.3. Retinoide	32
1.6.4. Kombination von PUVA und IFN α	33
1.6.5. Extrakorporale Photophorese.....	34
1.6.6. Strahlentherapie	36
1.6.7. Klassische lokale Therapien.....	37
1.6.8. Chemotherapien.....	39
1.6.8.1. Polychemotherapien	41
1.6.9. Innovative Therapiekonzepte	41
1.6.9.1. Interleukin-2 Fusions-Protein (DAB389IL-2, Ontak®)	41
1.6.9.2. Imiquimod	42
1.6.9.3. Photodynamische Therapie	43
1.6.9.4. Monoklonale Antikörper	43
2. Methoden und Ergebnisse	44
2.1. Datenerhebung	44
2.1.1. Stammdatei	44
2.1.2. Therapiedatei	45
2.1.3. Auswertungsdatei.....	45
2.1.4. Diagnose und Staging	46
2.1.5. Probleme der Datenerhebung	49
2.1.6. Ziele der Untersuchung:	51
3. Ergebnisse	53

Inhaltsverzeichnis

3.1. Entitäten des Lymphomregisters	53
3.2. Therapieformen	53
3.3. Geschlechter- und Altersverteilung (LR-UKM).....	54
3.4. Kollektiv der MF-Patienten.....	55
3.4.1. Alter der MF-Patienten	55
3.4.2. Stadienaufteilung der MF-Patienten	55
3.4.3. Stadienbezogene Therapien	56
3.5. Kollektiv der PUVA-therapierten Patienten	57
3.5.1. Ansprechraten	61
3.5.1.1. Ansprechraten aller primären Therapien.....	61
3.5.1.2. Ansprechraten primärer, sekundärer und tertiärer PUVA- Therapien.....	61
3.5.1.3. Nachbeobachtung bei CR nach primärer und sekundärer PUVA-Therapie.....	64
3.5.2. Behandlungsdauer primärer, sekundärer und tertiärer PUVA- Therapien	65
3.5.3. Rezidivraten der Patienten nach primärer und sekundärer PUVA-Therapie	67
3.5.4. Therapieauswahl nach 2. PUVA-Therapie und weiteren Rezidiven.....	69
3.5.5. Rezidivfreie Zeiten zwischen primärer / sekundärer und sekundärer / tertiärer PUVA-Therapie	69
3.6. Kombinationstherapie	71
3.6.1. PUVA + IFN α s.c.	71
4. Zusammenfassung der Ergebnisse	73
5. Diskussion	75

Inhaltsverzeichnis

5.1. Diagnosen und Geschlechterverteilung	75
5.2. Therapiedauer	96
5.3. Rezidive	98
5.3.1. Rezidivhäufigkeit	98
5.3.2. Rezidivfreie Zeit.....	100
5.4. Kombinationstherapien mit PUVA.....	101
6. Zusammenfassung der Diskussion	104
7. Schlussfolgerungen	106
8. Referenzen	107
9. Abkürzungsverzeichnis	124
10. Lebenslauf	125
11. Danksagung	127

Anhang

Abbildungen und Tabellen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Mycosis fungoides im Patch/Plaque-Stadium	3
Abbildung 2	Granulomatous slack skin	12
Abbildung 3	Primär kutanes Follikelzentrums-Lymphom	20
Abbildung 4	Großzelliges B-Zell-Lymphom der unteren Extremität	25
Abbildung 5	Therapiedauer in Tagen der 1., 2. und 3. PUVA-Therapie in Abhängigkeit von den Erkrankungsstadien	67
Abbildung 6	Rezidivhäufigkeit in Prozent nach 1. und 2. PUVA- Therapiezyklus in Abhängigkeit von den Erkrankungsstadien.	68
Abbildung 7	Rezidivfreie Zeit in Tagen nach 1. und 2. PUVA- Therapiezyklus in Abhängigkeit von den Erkrankungsstadien	71

Abbildungen und Tabellen

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Häufigere klinische Varianten der MF	5
Tabelle 2:	Stadieneinteilung der Mycosis fungoides	6
Tabelle 3:	Darstellung der stadienbezogenen erkrankungsabhängigen Überlebensraten und Gesamtüberlebensraten eines MF- Patienten-Kollektivs	7
Tabelle 4	Auflistung von Stoffnamen, Handelsnamen und Wirkprinzipien der bei kutanen Lymphomen verwendeten Chemotherapeutika unter Angabe der Referenzen.	39
Tabelle 5	EORTC-Klassifikation	46
Tabelle 6	WHO-EORTC classification of cutaneous lymphomas.....	47
Tabelle 7	Stadienabhängiges Nachsorgeschema; Deutsche Leitlinie: Kutane Lymphome	49
Tabelle 8	Verteilung der im Untersuchungskollektiv dokumentierten Entitäten mit einer zugehörigen Aufteilung in männliche und weibliche Patienten	54
Tabelle 9	Therapieformen die zur Ersttherapie für das Gesamtkollektiv der MF-Patienten gewählt wurden und ihre Aufschlüsselung in den einzelnen Tumorstadien.	56
Tabelle 10:	Wahl der Zweittherapie bei einem Rezidiv nach PUVA- Ersttherapie.....	58
Tabelle 11:	Dritt-Therapie bei 2. Rezidiv nach PUVA-Erst- und PUVA- Zweit-Therapie.	59
Tabelle 12	Darstellung des Gesamtkollektivs der MF-Patienten und daneben das Subkollektiv der mit PUVA behandelten MF- Patienten bei 1. bis 3. sequentieller PUVA-Therapie in Abhängigkeit von den einzelnen Tumorstadien.	60
Tabelle 13	Stadienadaptierte Darstellung der PUVA-Behandelten in Bezug zum Gesamtkollektiv der MF-Patienten bei sequentieller 1., 2. und 3. Therapie.....	60
Tabelle 14	Ansprechraten in Abhängigkeit von den Tumorstadien bei primärer PUVA-Therapie (RR = CR + PR).....	61

Abbildungen und Tabellen

Tabelle 15	Ansprechraten der MF im Stadium Ia unter dem Einsatz von PUVA als 1., 2. und 3. Therapiewahl.	63
Tabelle 16	Ansprechraten der MF im Stadium Ib unter dem konsequenten Einsatz von PUVA als 1., 2. und 3. Therapiewahl.	63
Tabelle 17	Ansprechraten der MF im Stadium III unter dem konsequenten Einsatz von PUVA als 1., 2. und 3. Therapiewahl.	64
Tabelle 18	Angaben zur Therapiedauer der PUVA-Monotherapie in den 3 Therapiezyklen.	66
Tabelle 19	Rezidivraten nach primärer und sekundärer PUVA-Therapie in den einzelnen Tumorstadien und in der Zusammenfassung der Kollektive.	68
Tabelle 20	Rezidivraten nach primärer und sekundärer PUVA-Therapie im Teilkollektiv der Patienten, die nach 1. und 2. PUVA-Therapie jeweils eine CR erzielt hatten.	69
Tabelle 21	Rezidivfreie Zeiten nach primärer und nach sekundärer PUVA-Therapie.	70
Tabelle 22	Ansprechraten, Therapiedauer und therapiefreie Zeit nach der Kombinationstherapie PUVA + IFN α	72
Tabelle 23	Therapeutisches Vorgehen in den Stadien I – III.	88
Tabelle 24	Therapeutisches Vorgehen in den Stadien I – III.	89
Tabelle 25	Vergleich der Ansprechraten nach PUVA-Monotherapie der Patienten des LR-UKM mit den Daten von Abel, Roenigk, Herrmann und Molin.	93
Tabelle 26	Stadienabhängige Überlebensraten von MF-Patienten nach Zackheim.	100

Tabellen im Anhang

Anhang Tab. 1	Patientennummern; Geburtsdaten der Patienten, Individuelle Geschlechterkodierung (1 = männlich, 2 = weiblich).	I
---------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

Abbildungen und Tabellen

Anhang Tab. 2 Auflistung der Diagnosen der im LR-UKM registrierten Patienten unter Zuweisung einer Code-Ziffer für jede Diagnose; Abkürzungen werden in der Abkürzungsliste erklärt.....	V
Anhang Tab. 3 Auflistung der im LR-UKM registrierten Therapieformen unter Zuweisung einer willkürlichen Code-Ziffer für jede Therapieform.....	VI

1. Einleitung

1.1. Kutane Lymphome

Maligne Lymphome werden entsprechend ihrer Erstmanifestation in "nodale" und "extranodale" Lymphome untergliedert. Diese Neoplasien leiten sich von unterschiedlich ausdifferenzierten Lymphozyten der B- und T-Zellreihe ab. Zur Diagnosestellung eines „Extranodalen Lymphoms“ ist der primäre Lymphomnachweis außerhalb des lymphatischen Gewebes sowie das Fehlen von nodalen Manifestationen in den 6 Monaten nach Erstdiagnose festgelegt [251].

Eine Form extranodaler Lymphome sind die kutanen Lymphome. Während bei den nodalen Lymphomen die B-Zell-Lymphome überwiegen, entwickelt sich die Mehrzahl der kutanen Lymphome aus T-Lymphozyten. Von den kutanen Lymphomen sind entzündliche Dermatosen abzugrenzen, die ein kutanes Lymphom klinisch und/oder histopathologisch nachahmen können. Hierzu zählen z.B. die sogenannten "Pseudolymphome" und die Parapsoriasis en plaque.

Im Folgenden werden die Entitäten der kutanen T-Zell- und B-Zell-Lymphome einschließlich der Pseudolymphome anhand ihrer Charakteristika dargestellt.

1.2. Lymphomklassifikationen

Mit den Erkenntnissen zur Vielfalt der lymphatischen Neoplasien und abzugrenzender entzündlicher Erkrankungen wurden Klassifikationen zu ihrer Einteilung erstellt. Aus der Vielzahl der Klassifikationen z.B. nach Rappaport und der Kiel-Klassifikation wurden in den neunziger Jahren des 20. Jahrhunderts die heute noch gültigen Klassifikationen der REAL-Gruppe und der WHO entwickelt [4, 100, 118, 145, 186, 219, 243]. Dabei wurden Lymphomentitäten auf der Basis von Klinik, Morphologie,

Immunphänotypisierung und Genotypen definiert. Die genannten Klassifikationen beinhalten nodale wie extranodale Lymphome [220].

Da die kutanen Lymphome in den Klassifikationen der WHO und der REAL-Gruppe nach Ansicht maßgeblicher Dermatopathologen zu wenig Gewicht fanden und manche Krankheitsentitäten gar nicht genannt wurden oder in bereits vorgegebenen Entitäten eingegliedert waren, entschloss man sich, eine zusätzliche Einteilung für die kutanen Lymphome zu entwickeln [251]. Die EORTC Klassifikation ist als Ergänzung und Berichtigung bestehender Lymphomklassifikationen geschaffen worden und kann laut den Autoren in die bestehenden Klassifikationen eingefügt werden [251]. Sie unterteilt die kutanen Lymphome in "indolant", "aggressive" and "provisional". Noch ungenügend definiert und als Entitäten zu bestätigende kutane Lymphome sind unter „provisional“ aufgelistet. 2005 wurden die Klassifikationen von WHO und EORTC in einer WHO-EORTC-Klassifikation zusammengefasst und aktualisiert [252].

1.3. Kutane T-Zell-Lymphome

1.3.1. Mycosis fungoides

Im Jahre 1806 wurde erstmalig von Alibert über das Krankheitsbild der Mycosis fungoides berichtet [3]. Der Umstand, dass es sich dabei um eine langsam "wachsende" Neoplasie der Haut handelt, wurde erst 1876 von Bazin erkannt [3, 11].

Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten. Das mittlere Patientenalter liegt bei 60 Jahren. Diagnosestellungen bei Kindern sind sehr selten [238]. Betroffen sind Männer und Frauen im Verhältnis 2:1 [4, 128, 138, 232, 240, 241].

Die Pathogenese der Mycosis fungoides ist in wesentlichen Punkten, wie dem T-Zell homing und Epidermotropismus, nicht geklärt [83]. Neben viraler Induktion, genetischen Mutationen liegt der Schwerpunkt bekannter Pathomechanismen auf einer Verschiebung der Th1-Th2-Zellpopulationen der

CD4- positiven Zellen. Bei in Progression befindlicher MF werden bedingt durch ein Th2-Profil erhöhte IL-10 und verminderte INF- γ -Spiegel gemessen [55].

Klinische Kennzeichen sind Flecken (patches), Plaques und in den höheren Stadien Erythrodermien und Tumorknoten. Die Hauterscheinungen können am gesamten Integument auftreten; Stamm und Extremitäten sind bevorzugt betroffen.



Abbildung 1 Mycosis fungoides im Patch/Plaque-Stadium

Im Stadium I der MF werden Maculae, Patches und Plaques erfasst. Im Stadium Ia sind weniger als 10% der Körperoberfläche, im Stadium Ib mehr als 10% der Körperoberfläche betroffen. Klein- bis großfleckige, relativ scharf begrenzte, kaum oder verstärkt infiltrierte Erytheme, zumeist mit leichter psoriasiformer Schuppung sind Charakteristika. Zum Teil kann eine Randschuppung vorliegen, wie auch durch ein vermehrtes Infiltrat eine Randbetonung entstehen kann. Die Konfiguration kann arciform, annulär,

serpiginös, polyzyklisch oder plateauartig sein. Die Hautoberfläche kann atroph-gefältelt, glänzend oder vergrößert sein. Die Läsionen sind unregelmäßig und unterschiedlich groß konfiguriert. Das Farbspektrum reicht von hellem rot, orange bis hin zu leuchtendem rot. Auch ein livider oder braunroter Farbton ist möglich. Eine spontane Regression der Herde, zentral oder auch vollständig, ist möglich. Eine umschriebene Alopezie kann in Assoziation mit typischen MF-Herden aber auch auf Normalhaut gefunden werden. Prädilektionsstellen, asymmetrisch am unteren Abdomen, Hüften, Gesäß und Brust, entsprechen einer „Badeanzug-Verteilung“. Hinzu kommen dann Herde medial an den Oberarmen und Oberschenkeln. Eine Schleimhautbeteiligung ist in jedem Stadium der MF möglich.

Im Stadium IIB, dem Tumorstadium zeigen sich unterschiedlich große Tumorknoten, abgeflacht oder rund gebuckelt, ulzeriert, farblich von geblich-rot, rötlich-blau bis braun imponierend, sind sie prominenter und reichen tiefer als Plaques. Eine palpatorisch weiche Oberfläche unterscheidet die Tumoren von den Metastasen solider Tumoren. Zunächst erosiv, nässend können die Tumoren ulzerieren und sich sekundär infizieren. Die Tumoren entstehen auf Vorgänger-Läsionen (Maculae, Plaques) wie auch de novo.

Im Stadium III wird die Erythrodermie mit einem roten bis rot-bläulichen Colorit erfasst. Das gesamte Integument ist betroffen, zum Teil unter Aussparung gesunder Hautinseln. Die Schuppung reicht von leichter Exfoliation bis hin zu massiver Desquamation.

Im Stadium IV der Mycosis fungoides können alle Formen der Hautbeteiligung vorliegen oder anamnestisch vorgelegen haben. Für diese Einstufung ist eine Organbeteiligung erforderlich.

Liegen nur Maculae und insbesondere fingerförmige, striäre Effloreszenzen im Bereich der Flanken vor, so ist eine Parapsoriasis en plaque abzugrenzen. Ob es sich dabei um ein eigenständiges Krankheitsbild, dass keinen malignen Zellklon beinhaltet oder um eine Vorläufer- oder Frühform der MF, ein sogenanntes Prämykosid handelt, ist unklar. Lazar und Kollegen berichten über

eine Untersuchung von 240 Patienten mit der großfleckigen Form der Parapsoriasis en plaque. Bei 30 % dieser Patienten entwickelte sich eine Mycosis fungoides, bei 2/3 davon in einem Zeitraum von 3 Jahren. Zumindest die Parapsoriasis en grande plaque wird demnach als Vorstufe der MF betrachtet [140]. Vergleichbare Berichte von der Form der kleinfleckigen Parapsoriasis bestehen nicht.

Für die klinische Diagnosestellung von Bedeutung sind die zahlreichen klinischen und / oder histopathologischen Varianten der MF [167]

Tabelle 1: Häufigere klinische Varianten der MF

Adnexotrophe MF
Bullöse MF
Dyshidrotische MF
Erythroderme MF
Granulomatous slack skin
Hypopigmentierte MF
Ichthyosiforme MF
MF mit Follikulärer Muzinose
Pagetoide Retikulose
Poikiloderme MF
Pustulöse MF
Verruköse / hyperkeratotische MF

Die klinische Diagnose einer MF wird durch eine histologische Untersuchung und PCR-Untersuchung des Gewebes auf eine Monoklonalität des T-Zellinfiltrates bestätigt [166, 181, 223]. Bei Bestätigung der Verdachtsdiagnose MF wird die Diagnostik durch eine Lymphknoten-sonographie und einen Röntgen-Thorax komplettiert. Ein klinisch und/oder sonographisch verdächtiger Lymphknoten ist zu exzidieren und histologisch aufzuarbeiten. Neue Ergebnisse zeigen, dass bereits in dermopathischen Lymphknoten gleiche monoklonale T-Zellinfiltrate wie in den Hautläsionen gefunden werden [6]. Im Rahmen einer Erythrodermie empfiehlt sich zum Ausschluss eines Sézary Syndroms die Blutuntersuchung auf Sézary Zellen [121]. Die

Hauteffloreszenzen, Palpation und Sonographie der Lymphknoten gehen in das TNMB-Staging ein [26].

Tabelle 2: Stadieneinteilung der Mycosis fungoides

Stadium	TNM	Klinisches Kriterium
IA	T1, N0, M0	Ekzem, Patch, Papel, <10%
IB	T2, N0, M0	>10%
IIA	T1-T2, N1, M0	Lymphadenopathie
IIB	T3, N0 od. N1, M0	Kutane Tumoren
III	T4, N0 od. N1, M0	Erythrodermie
IVA	T1-T4, N2 od. N3, M0	Lymphknotenbeteiligung
IVB	T1-T4, N0-N3, M1	Viszerale Beteiligung

Zahlreiche Variablen wurden bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft untersucht: Das Ausmaß der Hautbeteiligung (T-Klassifizierung) und der Lymphknotenstatus (N-Klassifizierung) sowie das „Krankheitsgefühl“ stellen in multifaktoriellen Analysen die wichtigsten Faktoren dar [4, 7, 94, 127, 139, 153]. Einige weitere Faktoren waren univariabel signifikant (Juckreiz, $p=0.039$, Brennen, $p=0.035$, Alopezie 0,0003, Ulzera <0.0001). Diese häufig erst in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien anzutreffenden Symptome bieten eine Einschätzung des Erkrankungsverlaufs und stellen „Warnfaktoren“ dar.

Die Überlebensrate ist, im Vergleich zur Gesamtbevölkerung, bei langsam progredientem Erkrankungsverlauf, der für die niedrigen Stadien typisch ist, gar nicht oder nur wenig eingeschränkt. Lange Remissionsphasen nach Therapien werden beschrieben und lassen in Einzelfällen an eine Restitutio ad integrum denken. Mit zunehmendem Tumorstadium werden erscheinungsfreie Phasen und die Überlebenszeit kürzer. Van Doorn und Kollegen haben das Überleben in ihrem Patientenkollektiv von 309 MF-Patienten analysiert [232].

Tabelle 3: Darstellung der stadienbezogenen erkrankungsabhängigen Überlebensraten und Gesamtüberlebensraten eines MF-Patienten-Kollektivs von van Doorn [232].

Stadien	N	Überleben in %, krankheitsspezifisch		Gesamtüberleben in %	
		5 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Ia	89	100	97	99	84
Ib	135	96	83	86	61
II	18	68	68	49	49
Ic	46	80	40	65	27
III	18	40	20	40	20
IV	3	0	0	0	0
Gesamt	309	89	75	80	57

Die Arbeit verwendet 3 Stadienbezeichnungen, die sich von der Einteilung von Bunn und Lamberg [26] unterscheiden: Stadium Ic: Patienten mit kutanen Tumoren; Stadium II: Hautveränderungen wie im Stadium Ia oder Ib, Lymphknoten vergrößert, aber nicht befallen; Stadium III: Hautveränderungen wie im Stadium I bis II, Lymphknoten befallen.

Das histologische Bild der frühen MF ist von einem kleinzelligen, fleck- oder bandförmigen Entzündungsinfiltrat dominiert, was die Abgrenzung zu chronisch entzündlichen Dermatosen erschwert. Psoriasiforme Muster sind häufig. Einzelne atypische Zellen können auftreten. Der Epidermotropismus findet sich oft in Form von einzelnen sich in die Basalzellreihe drängenden Lymphozyten. Diagnostisch wertvoll sind einzelne intraepidermal gelegene Lymphozyten mit vergrößertem Kern.

Das Plaquestadium der MF zeigt hingegen ein typisches Bild. In der Dermis dominieren kleine Lymphozyten mit zerebriformen Zellkernen. Bandförmig können sich Infiltrate mit diesen Lymphozyten, Langerhans-Zellen und Makrophagen, eosinophilen Granulozyten und Nestern von Plasmazellen entlang der Grenze zur Epidermis in den oberen Dermissschichten aufreihen. Ein Epidermotropismus findet sich häufig, ebenso Ansammlungen von

Lymphozyten in der Epidermis (Pautrier'sche Mikroabszesse). Immunphänotypisch exprimieren die kleinen Lymphozyten meist CD3-/CD4-Antigene und sind vornehmlich CD8-negativ.

Die Knoten im Tumorstadium der MF weisen dichte noduläre oder diffuse Zellansammlungen auf, die die gesamte Dermis durchsetzen und bis ins Fettgewebe reichen können. Nicht selten findet sich eine starke Reduktion oder der Verlust des Epidermotropismus. Mit der Entwicklung großer pleomorpher, immunoblastischer oder anaplastischer Zellen kann es zur sogenannten „large cell-transformation“ der MF kommen. Diese liegt vor, wenn sich mehr als 25 % des Infiltrats aus diesen großen Tumorzellen, diffus verteilt oder in mikroskopisch kleinen Knötchen angeordnet, zusammensetzen. Das CD30-Antigen verliert in diesen Infiltraten seine prognostische Bedeutung. Die Prognose der „transformierten MF“ ist schlecht.

1.3.2. Sézary Syndrom

Das Sézary Syndrom wurde 1938 von Sézary und Bouvrain beschrieben. Die Patienten haben zu Erkrankungsbeginn ein Durchschnittsalter von 60 Jahren. Betroffen sind zu zwei Drittel Männer. Das Sézary Syndrom wird als „leukämische“ Variante der Mycosis fungoides betrachtet. Die betroffenen Patienten haben unbehandelt eine durchschnittliche Überlebenszeit von 30 Monaten [127, 150]. Die Erkrankung weist per definitionem eine Erythrodermie, eine generalisierte Lymphadenopathie und im Blut zirkulierende, ungewöhnlich große mononukleäre Zellen mit hyperkonvolutierten Nuklei, die Sézary-Zellen, auf. Zusätzlich können Facies leonina, Ektropium, partielle Alopezie des Capillitiums, palmo-plantare Hyperkeratosen z.T. mit Fissuren und Nageldystrophien auftreten [245]. Weitere Symptome sind Fieber und Schüttelfrost, starker Juckreiz und brennende Schmerzen.

Die Abgrenzung des Sézary Syndroms gegenüber der erythrodermen MF und den nicht näher definierten erythrodermen kutanen T-Zell-Lymphomen ist nach dem klinischen Bild allein häufig nicht möglich. Nach Vonderheid und Kollegen

wurden 2002 in einem Konsensusbericht der internationalen Gesellschaft für kutane Lymphome folgende 4 Abgrenzungskriterien zusammengefasst:

1. Eine absolute Zahl der Sézary-Zellen im Blut größer als 1000 Zellen/ μ l [207]
2. CD4/CD8-Ratio größer 10
3. Erhöhte Lymphozytenzahl im Blut in der Southern blot- oder PCR-Technik mit Anzeichen eines malignen Lymphozytenklons
4. Chromosomal veränderte T-Zellklone [237].

Zur weiteren Charakterisierung besonders dieser Entität werden die inzwischen begonnenen und vereinzelt publizierten Chip-technologischen Genanalysen beitragen können [122, 152].

Bei der histologischen Untersuchung fallen kleine mononukleäre Zellen in der Dermis auf, die in der Regel etwas monomorpher sind als bei der MF. Im Verlauf können auch große immunoblastische, anaplastische und pleomorphe Zelltypen auftreten. Ein Epidermotropismus findet sich seltener als bei der MF [25, 205].

1.3.3. Primär kutane CD30-positive lymphoproliferative Erkrankungen

1.3.3.1. Lymphomatoide Papulose

Definiert ist diese Erkrankung als chronisch rezidivierende, selbst-heilende Erkrankung, die in der Histopathologie die Kriterien eines T-Zell-Lymphoms erfüllt. Betroffen sind vor allem junge Erwachsene. Kinder können ebenfalls erkranken. In 10-20 % der Fälle geht die Lymphomatoide Papulose einer anderen Lymphomerkkrankung voraus oder geht damit einher, z.B. assoziiert mit einer MF, einem Morbus Hodgkin oder einem anaplastischen großzelligen kutanen Lymphom [9].

Es kommt zu einem generalisierten Auftreten von rötlich-braunen Papeln oder kleinen Knoten am Stamm und den proximalen Extremitäten, die zumeist ulzerieren. Ein lokalisiertes Auftreten wird seltener beobachtet. Das Gesamtbild der Effloreszenzen erscheint, bei schubartigem Verlauf, polymorph.

Das histologische Bild der Lymphomatoiden Papulose ist äußerst variabel und kann einem CD30-positiven kutanen T-Zell-Lymphom, einem Morbus Hodgkin oder einer MF ähnlich sehen. Nach Willemze und Kollegen können drei histologische Typen unterschieden werden [246, 249-251].

Typ A weist große Zellen mit vesikulärem Kern, prominenten Nukleoli und einem lavendelfarbenen Zytoplasmasaum auf. Die Zellen sind manchmal mehrkernig oder Reed-Sternberg-Zellen ähnlich, CD30-Antigen-positiv und UHCL-Antigen-negativ. Sie sind eingebettet in ein starkes Entzündungsinfiltrat von Histiozyten, kleinen Lymphozyten, Neutrophilen und Eosinophilen. Die Zellen des B-Types sind perivaskulär bis bandförmig angeordnet. Es sind mittelgroße, cerebriforme, mononukleäre Zellen mit wenig Zytoplasma; sie sehen damit den klassischen MF-Zellen ähnlich. Diese Zellen sind CD30-Antigen-negativ und UHCL-Antigen-positiv. Manche Läsionen enthalten auch ausgewogene Mischungen aus A- und B-Typ-Zellen. Willemze und Mitarbeiter haben zusätzlich einen weiteren Zelltyp der Lymphomatoiden Papulose beschrieben. Bei diesem Typ C besteht ein Zellbild wie bei einem CD30-Antigen-positiven großzelligen T-Zell-Lymphom mit monotoner Zellpopulation oder Ansammlungen von großen CD30-Antigen-positiven Zellen.

Basarab und Kollegen beschrieben 1998 eine weitere Variante mit großen atypischen, mononukleären Zellen, die weder Typ A- noch Typ B-Zellen entsprechen, möglicherweise aber eine Sonderform des Typ A darstellen und große hyperchromatische Nuklei mit dichtem Chromatin und einem dünnen eosinophilen Zytoplasmasaum aufweisen. Eine Monoklonalität für den T-Zell Rezeptor findet man häufig bei Patienten mit einem Typ B der Lymphomatoiden Papulose; bei Typ A ist sie selten.

Bei Patienten mit MF und Lymphomatoider Papulose konnte man z.T. denselben Klon in Läsionen der MF und der Lymphomatoiden Papulose nachweisen. Somit kann ein maligner Klon zwei unterschiedliche klinische Erkrankungsbilder hervorrufen. Die Prognose ist trotz zweifacher Lymphomerkrankung nicht ungünstig [9].

1.3.3.2. Primär kutanes anaplastisches CD30-positives T-Zell-Lymphom (C-ALCL)

Diese kutanen T-Zell-Lymphome treten meist als solitäre oder lokalisierte Nodi oder Tumoren auf. Betroffen sind Erwachsene mittleren Alters. Die Geschlechterverteilung ist ausgeglichen. Die kutanen anaplastischen CD30-positiven T-Zell-Lymphome besitzen eine ausgezeichnete Prognose. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 90 %. Es werden sogar spontane Remissionen in bis zu 25% der Fälle beschrieben.

Histologisch fallen knotige Infiltrate mit einer Dominanz großer anaplastischer, zusätzlich auch pleomorpher oder immunoblastischer CD30-positiver T-Lymphozyten (>75 %) auf. Das Zellbild ist sehr vielgestaltig und häufig dem der Lymphomatoiden Papulose ähnlich. Prognostisch eher ungünstig sind ein ausgedehnter klinischer Befund und ein Eosinophilen-reiches Zellinfiltrat.

Abzugrenzen sind die deutlich schlechter verlaufenden kutanen CD30-negativen T-Zell-Lymphome und kutane Herde nodaler anaplastischer T-Zell-Lymphome. Letztere weisen, im Gegensatz zu den kutanen anaplastischen CD30-positiven T-Zell-Lymphomen, regelmäßig eine (2;5)-Translokation auf [258].

Ebenfalls zu unterscheiden sind die pleomorphen T-Zell-Lymphome, die sich aus einer MF entwickelt haben und ähnliche klinische Bilder bieten können [14, 124, 221].

1.3.4. Granulomatous slack skin

Die histologische und klinische Beschreibung dieser Erkrankung fasste Ackerman 1978 erstmalig unter dem Namen „Granulomatous slack skin“ zusammen [2]. Von Bazex und Kollegen und Convit und Mitarbeitern waren sehr ähnliche Beschreibungen unter anderen Bezeichnungen veröffentlicht worden [10, 44]. Erst 1987 / 1988 führte LeBoit die Erkrankung als mögliche Variante eines kutanen T-Zell-Lymphomes ein [141, 142]. Insgesamt wurden 42 Fälle bis 2003 publiziert. Männer erkranken ca. zweieinhalb Mal häufiger als

Frauen. Granulomatöse T-Zell-Infiltrate und Verlust elastischer Fasern führen zu asymptomatischen Hautfalten mit der Prädilektion in Gelenkbeugen.



Abbildung 2 Granulomatous slack skin

Erythematöse schuppige Patches oder Makulae ähnlich einem Poikiloderma vasculare atrophicans können der Faltenbildung vorausgehen und verursachen selten Pruritus [227]. Indolente wie auch progressive Verläufe sind bekannt. Dabei kann es zur zentrifugalen Ausdehnung der Elastolyse kommen. Eine extrakutane Beteiligung ist selten und betrifft lymphatisches Gewebe wie Lymphknoten oder Milz. Eine Ko-Existenz mit der klassischen MF, einem Morbus Hodgkin oder nicht kutanen Non-Hodgkin Lymphomen liegt in 50% der Fälle vor. Im Hinblick darauf ist eine lebenslange Nachsorge ratsam. Nach der WHO-EORTC-Klassifikation wird diese Lymphomform als eine Unterform der Mycosis fungoides eingestuft [252].

In frühen Läsionen erkennt man lymphohistiozytäre bandartige Infiltrate entlang der oberen Dermisgrenze. Die Lymphozyten sind klein bis mittel-groß und besitzen weniger gewundene und geringer hyperchromatische Kerne als die Lymphozyten der MF. Die elastischen Fasern der papillären und retikulären Dermis sind vermindert bis fehlend. Zeichen einer fortgeschrittenen Läsion sind

die Infiltration der Subkutis durch die kleinen bis mittel-großen Lymphozyten, das Auftreten von Fremdkörper- und Langerhans-Riesenzellen mit phagozytierten elastischen Fasern und die Invasion umliegender Gewebestrukturen mit Ausbildung nicht verkäsender Granulome. Es ist von einem positiven Rearrangement für den TCR- β und $-\gamma$ auszugehen [234].

1.3.5. Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom

Dieses Lymphom zytotoxischer T-Zellen betrifft Erwachsene und Kinder beiderlei Geschlechts gleichermaßen. Die Klinik umfaßt einzelne oder multiple erythematöse, gewöhnlich nicht ulzerierende Tumoren oder Plaques. Die Hautveränderungen bilden sich hauptsächlich an den Extremitäten, aber auch am Stamm und am Kopf. Fieber, Unwohlsein, Krankheitsgefühl und Gewichtsverlust treten auf. Als Komplikation kann sich ein Hämophagozytose-Syndrom entwickeln. Der Verlauf ist gewöhnlich protrahiert [253]. Mittlerweile geht man allerdings von 2 verschiedenen Formen aus. Fälle mit α/β -positiven T-Zell Phänotypen sind gewöhnlich CD8-positiv, streng auf das subkutane Fettgewebe beschränkt und zeigen einen oftmals unproblematischen Verlauf [199]. Das histologische Bild zeigt subkutane Infiltrate klein-, mittel- oder großzelliger pleomorpher T-Zellen gemischt mit einer unterschiedlichen Anzahl von Makrophagen. Epidermis und Dermis sind nicht infiltriert. In frühen Phasen dominiert oft das entzündliche, nicht neoplastische Infiltrat. Wertvoll für die Diagnosestellung ist das Vorkommen von durch Tumorzellen eingerahmten Lipozyten [112, 154]. Die Tumorzellen sind CD3- und CD8-positiv, CD4-negativ und eher selten CD30- und CD56-positiv [112, 199]. Das TCR-Genrearrangement für den T-Zell Rezeptor ist häufig monoklonal.

Subkutane Pannikulitis-artige T-Zell-Lymphome von zytotoxischen T-Zellen mit γ/δ -T-Zell Phänotyp sind dagegen nicht auf das subkutane Fettgewebe beschränkt, sondern infiltrieren auch die Dermis, haben eine wesentlich schlechtere Prognose und werden in der WHO-EORTC-Klassifikation als eine eigene provisionale Entität eingestuft [154, 199].

1.3.6. Nasal and nasal-type T/NK-cell lymphoma

Dem „nasal and nasal-type T/NK-cell lymphoma“ liegt die „Natürliche Killerzelle“ als maligne proliferierende Zelle zugrunde. Anhand klinischer Muster, wie sie von Jaffe und von Su definiert wurden, lassen sich klinisch zwei Varianten dieses Lymphoms differenzieren [117, 224].

In der einen Gruppe zeigen die Patienten eine zumeist lokalisierte Erkrankung mit einem Erstmanifestationsherd, welcher häufig intranasal liegt. Eine systemische Aussaat ist sehr selten. Eine B-Symptomatik tritt nicht auf. Ein primär kutanes Auftreten ist extrem selten und geht dann mit purpurfarbenen, harten, aggregiert auftretenden Knoten einher. Das Erkrankungsalter liegt bei 50 Jahren. Die Prognose für diesen Typ ist als eher schlecht zu bewerten [66, 117, 137].

Der zweite Typ entspricht einer Multiorganerkrankung. Sie tritt plötzlich auf, betrifft ausschließlich junge Männer. Eine B-Symptomatik sowie Infiltration des Knochenmarkes liegen vor. Bei diesem in Asien häufiger vorkommenden Erkrankungstyp handelt es sich um ein aggressives NK-Zell-Lymphom [115, 117]. Nach Kato liegt beim „nasal and nasal-type T/NK-cell lymphoma“ fast immer eine EBV-Infektion zu Grunde [123]. Su und Kollegen finden ebenfalls beim aggressiven Multiorgan-Typ eine EBV-Genese [117, 224]. Diese Genese wird aber noch kontrovers diskutiert, wobei die Prognose in jedem Fall schlecht ist [41].

Histologisch zeigt der Tumor ein monomorphes Infiltrat von mittelgroßen- bis großen Zellen, welche die Dermis und das subkutane Fettgewebe anfüllen. Zusätzlich werden große pleomorphe Lymphozyten und Blasten mit prominenten Nukleoli, reichlich Zytoplasma und grobscholligem Chromatin gefunden. Häufig bilden die Tumorzellen angiozentrische Proliferationen [32]. Deshalb werden diese Tumoren in der REAL- Klassifikation auch unter „angiocentric lymphoma“ eingestuft. CD3-, CD5-, CD57-Antigene sind in der immunhistochemischen Färbung negativ, wobei zytoplasmatisches CD3 ϵ -Antigen vorliegt. Die Zellen sind CD4- und CD56(N-CAM)-Antigen-positiv [41].

In der Regel wird ein positives monoklonales Rearrangement für T-Zell-Rezeptor β , γ , δ -Gene gefunden [157].

1.3.7. T-Zell-Leukämie / Lymphom des Erwachsenen (ATLL)

Diese Erkrankung ist gekoppelt an einen Infekt mit humanem T-Zell-Leukämie-Virus 1 (HTLV-1). In der Regel treten Hautveränderungen erst im Rahmen einer Disseminierung der Erkrankung auf, es wurden aber einzelne nur mit einer Hautmanifestation einhergehende Erkrankungen beschrieben [209].

In den endemischen Gebieten (Japan, Karibik, Südamerika, Zentralafrika) entwickeln 1 bis 5 % der vom HTLV-1-Virus Befallenen diese Erkrankung. Bei 50 % der Erkrankten treten neben Leukämie, Lymphadenopathie, Befall viszeraler Organe und Hyperkalzämie auch eine Hautbeteiligung zumeist in Form von Knoten und Tumoren auf [206].

Das histologische Bild ist dem der MF sehr ähnlich und zeigt oft einen ausgeprägten Epidermotropismus. Die Tumorzellen sind CD3- und CD4-positiv, CD8-negativ und häufig CD25-positiv. Das T-Zell-Rearrangement ist positiv. HTLV-1 kann in allen Fällen nachgewiesen werden und dient damit auch in den Fällen einer reinen Hautbeteiligung zur Abgrenzung von einer MF [170].

1.3.8. Pleomorphes / immunoblastisches großzelliges CD30-negatives T-Zell-Lymphom

Die Erkrankung ist sehr selten und gehört in die Gruppe der aggressiven kutanen Lymphome. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 15 % [77]. Als kutane Effloreszenzen treten solitäre, lokalisierte oder generalisierte Plaques, Knoten und Tumoren auf. Obwohl nur kleine Kollektive analysiert sind, ist davon auszugehen, daß das generalisierte Auftreten wesentlich öfter (17 von 21 Patienten) als beim CD30-positiven T-Zell-Lymphom vorkommt (5 von 47 Patienten) [14].

In der Histologie erkennt man bis in die Dermis und Subcutis reichende knotige und diffuse Ansammlungen von mittelgroßen bis großen pleomorphen und

immunoblastischen Lymphozyten, die sich nur in geringem Ausmaß epidermotrop verhalten. Die Zellen exprimieren kein CD30- und ALK-Antigen. In den meisten Fällen zeigt das TCR-Gen-Rearrangement eine monoklonale Bande [222].

1.3.9. Provisional entities

1.3.9.1. Primär kutanes aggressives epidermotropes CD8-positives zytotoxisches T-Zell-Lymphom

Im Rahmen der WHO-EORTC-Klassifikation wurde diese einstweilige Entität für besonders aggressive Krankheitsverläufe und in Abgrenzung zu anderen zytotoxischen T-Zell-Lymphomen mit ebenfalls ausgeprägt epidermotropem T-Zell-Verhalten, wie bei der Pagetoiden Retikulose und in manchen Fällen der MF und der CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen, eingeführt. Das klinische Bild umfasst eruptive Papeln, Knoten und Tumore mit zentraler Ulzeration und Neigung zur Nekrose. Auch Verlaufsformen mit eher oberflächlichen, hyperkeratotischen Flecken und Plaques finden sich [17]. Große Ähnlichkeit besteht zu den beschriebenen Fällen einer generalisierten Pagetoiden Retikulose [154]. Die Prognose des CD8-positiven zytotoxischen T-Zell Lymphoms ist ungünstig. Die Überlebenszeit wird von Berti im Median mit 32 Monaten angegeben [17].

Histologisch finden sich Akanthose und Atrophie der Epidermis, Spongiose bis zur Bläschenbildung, Einzelzellnekrosen bis hin zu Ulzerationen. Der Epidermotropismus ist ausgeprägt, die Invasion der Adnexen findet sich häufig und ist auch in den Hautgefäßen manchmal zu sehen. Neben CD3 und CD8 sind CD45RA, Granzyme B, Perforin und TIA-1 positiv, CD2, CD4, CD45RO und CD5 negativ. Das T-Zell-Rearrangement ist monoklonal.

1.3.9.2. Kutanes gamma/delta-(γ/δ)-T-Zell-Lymphom

Es handelt sich um ein kutanes T-Zell-Lymphom aus reifen, aktivierten γ/δ -T-Zellen mit einem zytotoxischen Phänotyp. Man fasst in dieser Gruppe möglicherweise unterschiedliche Lymphome der Haut wie der Schleimhaut

zusammen. Die Prognose ist in allen Fällen sehr schlecht, wie Toro bei 33 Patienten zeigen konnte, die eine mediane Überlebenszeit von nur 15 Monaten erreichten [228].

Plaques und ulzerierende Tumorknoten treten disseminiert, meist an den Extremitäten, auf. Die Schleimhäute sind häufig betroffen [5]. Lymphknoten und andere lymphatische Gewebe sind in der Regel nicht spezifisch beteiligt. Zugehörige pannikulitische Verlaufsformen gehen nicht selten auch mit einem Hämophagozytose-Syndrom einher [88, 228].

Die Tumorzellen sind mittelgroß bis groß und zeigen ein verklumptes Chromatin. Häufige Befunde sind Apoptose, Einzelzellnekrosen und Invasion von Gefäßen. Die Lipozyten werden von Tumorzellen eingerahmt. Die Tumorzellen sind CD2-, CD3-, CD56- und häufiger CD7-positiv. CD4 ist immer negativ, CD8 fast immer negativ. In Gefrierschnitten sind die Zellen regelmäßig positiv für TCR- δ . Die Zellen zeigen ein monoklonales Rearrangement für den TCR- γ [5, 16, 228].

1.3.9.3. Primär kutanes pleomorphes klein- und mittelgroßzelliges T-Zell-Lymphom

Es handelt sich klinisch um purpurrote Knoten, Tumoren oder Plaques. Die Läsionen treten als Einzelherde ebenso wie multipel auf. Starke Schmerzen und Juckreiz werden beschrieben.

Das histologische Bild setzt sich aus pleomorphen, lymphoiden Zellen mit fehlender oder geringer Neigung zum Epidermotropismus zusammen. Infiltrate können bis in die Subkutis reichen. In einem Einzelfall wurden entzündliche muskuläre Infiltrate beschrieben. Die Zellen zeigen ein fahles Zytoplasma und einen irregulären hyperchromatischen Kern ohne cerebriforme Gestalt. Entzündungszellen, auch Riesenzellen, werden beobachtet. Für die CD4-positiven, CD8-negativen und CD30-negativen Zellen findet sich meist ein positives Genrearrangement des T-Zell-Rezeptors.

Beljaards und Mitarbeiter heben den besseren Verlauf der klein- und mittelgroßzelligen pleomorphen CD30-negativen T-Zell-Lymphome gegenüber der schlechten Prognose der großzelligen pleomorphen CD30-negativen T-Zell-Lymphome hervor [15]. In einer Arbeit von Friedman und Kollegen lag die mittlere Beobachtungszeit für 11 Fälle bei 70 Monaten, die mediane Beobachtungszeit bei 20 Monaten. In diesem Zeitraum war nur ein Patient verstorben [73]. Zwei Fälle eines parallel aufgetretenen Morbus Hodgkin und ein Fall mit einem zusätzlichen nodalen B-Zell-Lymphom sind publiziert worden [73, 222].

1.3.9.4. CD4+/CD56+ hematodermische Neoplasien (Blastisches NK-Zell-Lymphom)

Hierunter können Erkrankungen fallen, die bisher unter 1.3.6 eingestuft wurden, da die CD4+ und CD56+ Blasten ursprünglich auf eine NK-Zell-Herkunft hinzudeuten scheinen. Untersuchungen fanden aber Ergebnisse, die auf eine Abstammung von plasmazytoiden dendritischen Vorläuferzellen hinweisen [116, 176, 177]. Einzelne stehende oder multipel auftretende Knoten bestimmen das klinische Bild. Extrakutane Manifestationen können vorkommen. Eine Knochenmarksbeteiligung liegt bei 50 Prozent der Patienten bei Diagnosestellung bereits vor [116, 176, 177]. Die Hauptdifferentialdiagnose ist die myelomonozytäre Leukämia cutis [154]. Das zytologische Bild wird von nicht epidermotropen monomorphen mittelgroßen Zellen bestimmt, die an Myeloblasten oder Lymphoblasten erinnern. Die Nukleoli sind klein oder absent, mitotische Figuren häufig. Nekrose und Angioinvasion treten nicht auf. CD4 und CD56 sowie CD45RA werden regelmäßig exprimiert, CD3 hingegen nicht [116, 176, 177]. Der fehlende Nachweis von CD3 und die negative Myeloperoxidase-Reaktion sind die Unterscheidungsmerkmale zu lympho- und myeloblastischen Neoplasien. Positive T-Zell-Rearrangements sind häufig. Der EBV-Nachweis ist negativ. Die Erkrankung verläuft aggressiv mit schlechter Prognose [116].

1.4. Primär kutane B-Zell-Lymphome

Erst seit den 80-er Jahren des 20. Jahrhunderts, seit Einführung der Immunhistochemie, war man in der Lage, die Erkrankungsgruppe der kutanen B-Zell-Lymphome (CBCL) zu spezifizieren. Hinzu kamen die Klonalitätsuntersuchungen zu den Immunglobulinen, die speziell in der Abgrenzung zu reaktiven lymphozytären Hyperplasien verwendet werden.

Die Definition kutaner B-Zell Lymphome stützt sich auf folgende Kriterien:

1. Primäres Auftreten des Lymphoms an der Haut.
2. Keine Anzeichen einer extrakutanen Erkrankung bei Erstmanifestation und in den folgenden 6 Monaten.
3. Vorhandensein monoklonaler Leichtkettenexpression oder Abwesenheit von Oberflächenimmunglobulinen auf CD20- und CD22-positiven Zellen.

Die Anzahl der primären kutanen B-Zell-Lymphome ist weitaus höher als man noch vor einigen Jahren vermutete. Auf Grund der genannten Kriterien und klinischen Verläufe muß ein Teil der zu den Pseudolymphomen gerechneten Tumoren als B-Zell-Lymphom, zumeist niedriger Malignität, eingestuft werden. Diese Unterscheidung ist dennoch häufig schwierig.

Es bestehen zudem unterschiedliche Auffassungen über die Genese der B-Zell-Lymphome. Eine Gruppe von Autoren hält den Großteil der kutanen B-Zell-Lymphome ursprünglich für aus Keimzentrumzellen sich entwickelnde Tumoren (Primary Cutaneous Follicle Center Cell Lymphoma (PCFCCL)), während eine andere Gruppe von Autoren die Marginalzonen-Zellen als Entstehungsort (Primary Cutaneous MALT-like Mucosa Associated Lymphoid Tissue) für die meisten kutanen B-Zell-Lymphome beschreibt [36].

Die Pathogenese der kutanen B-Zell-Lymphome ist unklar. Die Virus-induzierte Genese einzelner Tumorvarianten wird beschrieben [21, 90] wie auch *Borrelia burgdorferi*-assoziierte Formen [79]. Die folgende Zusammenstellung hält sich an die Einteilung der EORTC-Klassifikation [251] bzw. der WHO-EORTC-Klassifikation [252].

1.4.1. Primär kutanes Follikelzentrums-Lymphom (PCFCL)

Es handelt sich dabei um einen Tumor des Follikelzentrums des Lymphknotens. Diese Entität stellt mit 90 % den größten Anteil der kutanen B-Zell-Lymphome dar [198]. Die Patienten kommen mit einzeln oder gruppiert stehenden Plaques oder Tumoren an der Kopfhaut, der Stirn sowie am Stamm und selten auch an den Beinen. Von Willemze und Kollegen wird das von Crosti erstbeschriebene „Reticulohistiozytoma des Rückens“, bei welchem der zentral gelegene Tumor von kleinen erythematösen Papeln umgeben ist, zu den Follikelzentrums-Lymphomen gezählt [47, 252].

Die PCFCL zeigen einen protrahierten Verlauf, sprechen sehr gut auf eine Radiotherapie an und besitzen mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 95 % eine ausgezeichnete Prognose [92, 180, 191, 212].



Abbildung 3 Primär kutanes Follikelzentrums-Lymphom

Die Lymphomknoten setzen sich aus Zentrozyten und Zentroblasten zusammen, Zellen, die man normalerweise in den Zentren physiologischer Lymphknotenstrukturen findet [247, 248]. Unter die Zentrozyten und Zentroblasten mischen sich kleine Lymphozyten. Es finden sich follikuläre,

diffuse Zellinfiltrate oder Mischformen, die fast immer die Epidermis aussparen. Ein follikuläres Muster mit neoplastischen Keimzentren findet sich am ehesten in frühen Läsionen. Dabei werden die malignen BCL-6-positiven Follikelzentrumszellen von CD21- und CD35-positiven follikulären dendritischen Zellen umgeben [38, 50, 89]. Die Tumorzellen exprimieren die B-Zell-Antigene CD19, CD20, CD22 und CD79a und sind CD5-, CD10- und CD43-negativ. Immunhistologisch findet man gewöhnlich einen monotypischen Nachweis von Immunglobulinen (slgs); dies ist aber für die Diagnosestellung nicht notwendig [89, 251].

Ein monoklonales Immunglobulin-Rearrangement der Gene für die schweren Ketten der Immunglobuline (J_H) kann in den meisten Fällen nachgewiesen werden. Anders als bei den follikulären nodalen Lymphomen findet man bei den PCFCL keine t(14;18) Translokation und, bis auf wenige Fälle, keine BCL-2-Antigen-Expression [29]. Neuere Untersuchungen fanden, dass die PCFCL's das gleiche Genexpressionsmuster haben wie großzellige, „germinal-center-like“ B-Zell-Lymphome [107].

1.4.2. Primär kutanes Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (PCMZL)

Nach lange währenden kontrovers geführten Diskussionen hat man sich in der neuen WHO-EORTC-Klassifikation geeinigt, welche Lymphomarten zu der Gruppe der PCMZL zu zählen sind. In diese Gruppe gehören demnach die vormals als primär kutane Immunozytome genannten Erkrankungen sowie Fälle kutaner follikulärer lymphoider Hyperplasie mit monotypischen Plasmazellen [190, 203]. Ebenso wird das primär kutane Plasmozytom in dieser Gruppe geführt, welches in dieser Arbeit extra besprochen wird. Die Gruppe der PCMZL Lymphome wird als Teil der sogenannten MALT-Lymphome (mucosa-associated lymphoid tissue) aufgefasst [252].

Klinisch sieht man isoliert oder gruppiert stehende rote bis violett-farbene Plaques und kuppelförmige Tumorknoten. Die Effloreszenzen treten im Gegensatz zu den PCFCL-Effloreszenzen fast ausnahmslos an den Armen und Beinen, selten am Stamm auf. Die Patienten haben eine ausgezeichnete

Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nahezu 100 % [30, 146, 190]. Therapeutisch bestehen neben der Strahlen-Therapie und der Tumorexzision weitere Therapieoptionen z.B. mit Anti-CD20-Antikörpern (Rituximab, Mabthera®), IFN α und Chemotherapeutika wie z.B. Chlorambucil, insbesondere bei multifokalem Auftreten [273].

Sekundär kutane Immunozytome haben im Gegensatz zur primär kutanen Erkrankung häufig einen ausgedehnten Hautbefall und werden oft in Verbindung mit anderen Erkrankungen angetroffen, wie z.B. dem Sjögren Syndrom, einer Epidermolysis bullosa acquisita, der idiopathischen Thrombozytämie oder in Assoziation mit einer Paraproteinämie [190], [143]. Öfter beschrieben wird die Assoziation von PCMZL und *Borrelia burgdorferi* assoziierter Acrodermatitis chronica atrophicans [90], [21]. Ein eigenständiger Nachweis für Borrelien in einem PCMZL konnte bis dato nur bei europäischen Patienten geführt werden. In diesen Fällen könnte eine durch Borrelien-Infektionen induzierte unkontrollierte Aktivierung des immunologischen Systems Ursache für die Entwicklung eines PCMZL sein. Ronna MacKie sieht in den durch Borrelien-Infektionen induzierten kutanen Lymphomen eine eigene klinische Entität. Sie weist insbesondere auf den meist positiven Nachweis von kappa-Leichtketten in diesen Fällen hin [151]. Daneben gibt es keinen Anhalt für eine EBV-Genese, wie sie für Plasmazytome [155] und lymphomproliferative Erkrankungen nach Transplantationen beschrieben wurde [143, 165].

Histologisch finden sich bei den PCMZL noduläre und diffuse Infiltrate, die hauptsächlich die Dermis durchsetzen, aber bis in das subkutane Fettgewebe reichen können. Die Epidermis ist nicht betroffen. Die nodulären Infiltrate bestehen aus reaktiven Keimzentren mit einer Mantelzone, die von nur gering anzufärbenden kleinen und mittelgroßen Zellen umgeben ist (Marginalzonen-Zellen, Zentrozyten-artige Zellen) [37]. Häufig handelt es sich um ein monomorphes Zellbild. Fälle mit Keimzentren, polymorphem Zellbild und einem geringen Anteil neoplastischer Zellen erschweren die Diagnosestellung [231]. Diagnostisch wertvoll können PAS-positive Kerneinschlüsse (Dutcher bodies) bei einem Überwiegen von lymphoplasmazytoiden Zellen sein. Die

Marginalzonen-B-Zellen exprimieren CD20, CD79a und BCL-2, sind aber negativ für CD5, CD10 und BCL-6. Reaktive Keimzentren sind dagegen BCL-6, CD10-positiv und CD20-negativ.

Monoklonale Rearrangements sind für die Gene schwerer Ketten (IgH) nachzuweisen[31]. In letzter Zeit wurden t(14;18) (q32;q21) Translokationen beschrieben, die das IgH-Gen auf dem Chromosom 14 und das MLT-Gen auf Chromosom 18 betreffen sowie das IgH Gen und das FOXP1-Gen betreffende t(1;14) (p22;q32) Translokationen. Andererseits ließen sich keine für MALT-Lymphome des Magen-Darmtraktes typischen Translokationen finden [97, 99].

1.4.2.1. Primär kutanes Plasmozytom

Mittlerweile wird diese Erkrankung als Variante primär kutaner Marginalzonen-Lymphome aufgefasst. Zur Diagnosestellung ist das Vorliegen eines Multiplen Myeloms durch Laboruntersuchungen, radiologische Untersuchungen und die Knochenmarksbiopsie auszuschließen. Jedoch muß für die Diagnose eines primär kutanen Plasmozytoms der Nachweis monoklonaler Immunglobulinketten als Zelloberflächenantigen im Tumoringfiltrat nachweisbar sein [230]. Solche Fälle mit kutaner IgA- und IgG-Paraproteinsynthese wurden von Pianzola, Stankler [179, 218] und Bork [20] beschrieben.

Die Effloreszenzen des primär kutanen Plasmozytoms sind erythematöse, rötlich-braune oder violette, kutane und subkutane Plaques oder Tumoren. Solitäre oder gruppiert stehende oder auch generalisiert auftretende Herde werden beschrieben. Die Herde findet man bevorzugt am Kopf oder Stamm. Betroffen sind meist ältere Männer. Die Aussagen zur Prognose beruhen auf Einzelfallberichten. Müller und Kollegen bestätigen im Zusammenhang mit einzelnen Herden, die zumeist exzidiert oder bestrahlt wurden, eine gute Prognose mit einer Nachbeobachtung von 10 -20 Jahren [164]. Green und Mitarbeiter halten auch bei einzelnen Herden Übergänge zum Multiplen Myelom und zur systemischen Weichteilmetastasierung für sehr wahrscheinlich [95]. In jedem Fall ist davon auszugehen, dass das Auftreten multipler Herde eine Systembeteiligung und schlechte Prognose bedeuten [230].

Im Vergleich hierzu zeigen Patienten mit einem extramedullären, nicht kutanen Plasmozytom für gewöhnlich als erste Manifestation einen solitären Herd, der häufig im submukosalen Lymphgewebe des Nasopharynx oder in den paranasalen Sinus auftritt. Betroffen sind meist jüngere Patienten. Die Prognose stellt sich positiv dar, insofern von einer mittleren Überlebenszeit von über 10 Jahren auszugehen ist [148].

Histologisch findet man beim primär kutanen Plasmozytom knotige oder diffuse Infiltrate mit reifen und unreifen Plasmazellen. Zusätzlich lassen sich multinukleäre Riesenzellen mit kristallinen Inhalten nachweisen. Differentialdiagnostisch sind reaktive Plasmazellgranulome (Syphilis und Granuloma inguinale) sowie Plasmazellaggregate (Syringocystadenom) abzugrenzen [230].

1.4.3. Großzelliges B-Zell-Lymphom der unteren Extremitäten (PCLBCL)

Das Großzellige B-Zell-Lymphom des (distalen) Beines tritt meist in Form von solitären oder in Trauben angeordneten erythematösen oder rötlich-braunen, nicht selten ulzerierenden Knoten an den Unterschenkeln auf. Neben den Knoten finden sich manchmal kleine erythematöse Papeln. Betroffen sind zumeist ältere weibliche Patienten (weiblich:männlich = 3:1). Vermeer und Kollegen berichten von einem Altersmedian von 76 Jahren. Die Überlebensraten sind für 2 und 5 Jahre mit 77 % und 58 % ungünstig und lassen sich meist mit einer frühen Streuung in extrakutane Organe begründen [235]. Auch eine kutane Aussaat verschlechtert die Prognose. Die Fünfjahres-Überlebensrate bei Patienten mit solitären Tumoren liegt bei 100 %, bei Patienten mit multiplen Hauttumoren bei 36 – 45% [92]. Als ein zuverlässiger prognostischer Marker wurde von Grange und Kollegen die BCL-2-Expression beschrieben. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt in seinem Kollektiv für BCL-2-negative Patienten 89 %, für BCL-2-positive Patienten nur 41 % [93].



Abbildung 4 Großzelliges B-Zell-Lymphom der unteren Extremität

Therapeutisch sollte wie bei einem systemischen großzelligen B-Zell Lymphom vorgegangen werden. Das therapeutische Spektrum umfasst Chemotherapie mit Anthracyclinen, Rituximab® sowie Radiotherapie lokalisierter Herde [92, 102, 235].

Gewöhnlich besteht ein monotones histologisches Bild aus diffusen Infiltraten von Zentroblasten, aus großen Zentrozyten und üblicherweise wenigen Immunoblasten. Die Zellen zeigen kein epidermotropes Verhalten. Die Zahl der Immunoblasten kann in Einzelfällen bis zu 30 % aller Zellen des Infiltrates ausmachen. Vermeer und Kollegen sprechen in solchen Fällen von immunoblastischen B-Zell-Lymphomen [235].

Die Zellen des großzelligen B-Zell-Lymphoms des Beines exprimieren CD19, CD20, CD22 und CD79a und sind im Gegensatz zu PCFCL und PCMZL strikt BCL-2-positiv. BCL-6 wird meist, CD10 nicht exprimiert. Zusätzlich werden MUM-1/IRF4-Proteine exprimiert [80, 106][93].

Monoklonale Rearrangementergebnisse für die Gene schwerer Ketten werden gefunden. Eine Assoziation zur t(14;18) Translokation besteht wie beim PCFCL nicht. Neuere Studien haben aber Translokationen in den myc-, BCL-6- und IgH-Genen [99] und ein Expressionsprofil aktivierter B-Zellen festgestellt [107].

1.4.4. Sonstige primär kutane diffuse großzellige B-Zell Lymphome

Hierunter werden in der neuen WHO-EORTC-Klassifikation solche großzelligen B-Zell-Lymphome zusammengefasst, die nicht eindeutig den PCLBCL vom Unterschenkeltyp zugeordnet werden können. Innerhalb dieser Gruppe lässt sich allerdings nur die Entität der intravaskulären großzelligen B-Zell-Lymphome eindeutig als eigene Entität abgrenzen.

1.4.4.1. Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom (maligne Angioendotheliomatose)

1959 wurde die Erkrankung von Pfleger und Tappeiner beschrieben und als Systemerkrankung eingestuft. 1985 führte Wrotnowski den Terminus angiotropic lymphoma ein [178, 259]. Zeitgleich charakterisierten Miori und Mitarbeiter die malignen Zellen als B-Zellen [162].

Erwachsene Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen. Die Patienten entwickeln indurierte, erythematöse oder violette Makulae und Plaques, vorrangig am Stamm und an den Oberschenkeln. Klinisch kann die Unterscheidung von einer Pannikulitis schwierig sein. Von der benignen Angioendotheliomatose nach subakuter bakterieller Endokarditis lässt sich die maligne Form durch die monoklonale Produktion von leichten und schweren Immunglobulinketten unterscheiden [161].

Beim Intravaskulären großzelligen B-Zell-Lymphom treten die malignen Zellen multifokal in den Gefäßlumina auf. Die Erkrankung war zunächst auf Grund der Angiotropie als Gefäßtumor fehlgedeutet worden. Die Lymphomzellen sind in Kapillaren, Venolen, Arteriolen und kleinen Arterien der Haut und bei systemischer Beteiligung auch in den Sinusoiden der Leber und des Knochenmarks lokalisiert. Häufig sind dann auch cerebrale Gefäße betroffen.

Ein generalisiertes Vorkommen mit Beteiligung der viszeralen Organe sowie der Muskulatur wurde beschrieben [244]. Tiefe Beinvenenthrombosen und arterielle Gefäßerkrankungen wie eine Arteriitis temporalis können assoziiert auftreten. Zeichen eines extrakutanen Befalls sind Fieber, Schüttelfrost, mentale Ausfälle, starke Kopfschmerzen, Myalgien, Dyspnoe, Schwäche und B-Symptomatik. Die Überlebensraten im 3-Jahres-Intervall betragen bei reiner Hautbeteiligung 56 %, bei Systembeteiligung nur 22 % [68]. Für diese Fälle ist damit die Prognose in der Regel als infaust anzusehen.

Histologisch fallen große Lymphozyten in den erweiterten Blutgefäßen der Dermis und Subkutis auf. Die Gefäße sind von einem Infiltrat großer atypischer Zellen umgeben. Die Tumorzellen exprimieren CD19, CD20, CD22 und CD79a. Monotypische Ig sind in der immunhistochemischen Färbung nachzuweisen. Ein monoklonales Rearrangement für ein Gen der schweren Immunglobulinkette ist zur Diagnosestellung erforderlich [251].

1.5. Kutane Pseudolymphome

Bei den kutanen Pseudolymphomen handelt sich um entzündliche Erkrankungen der Haut, die histologisch und/oder klinisch ein kutanes Lymphom imitieren. Die kutanen Pseudolymphome wurden 1990 von Smolle und Kollegen klassifiziert [213]. 1992 wurde von Rijlaarsdam eine modifizierte Einteilung veröffentlicht [189]. Entsprechend immunhistologischer Färbung wird auch hier ein B-Zell- und T-Zell-Ursprung differenziert.

1.5.1. Kutane T-Zell-Pseudolymphome

Die kutanen T-Zell-Pseudolymphome sind klinisch und histologisch eine heterogenere Erkrankungsgruppe. Die Abgrenzung einzelner Entitäten wurde stets vehement diskutiert [189, 213]. Cerroni und Mitherausgeber haben versucht die klinischen, histologischen und immunhistologischen Kriterien zur Abgrenzung einzelner T-Zell-Pseudolymphomformen zusammenzufassen [35]. Unterschieden werden hier das Aktinische Retikuloid, das lymphomatoide Kontaktekzem, das lymphomatoide Arzneimittellexanthem und das solitäre T-

Zell-Pseudolymphom. Überschneidend finden sich bei diesen Krankheitsbildern rote Flecken, Plaques oder einzelne Knoten. Neben der Klinik bietet die Anamnese konkrete Hinweise für eine Diagnosestellung. Spontanes Abheilen eines Herdes, Arzneimittlexantheme, Kontaktallergien, Lichtschädigung der Haut, Insektenstiche, Lues im Stadium II liefern dabei für die Ursachenklärung und die Therapieentscheidung wertvolle anamnestische Fakten [189]. Klassische Auslöser eines lymphomatoiden Arzneimittlexanthems sind Antikonvulsiva (Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin) und Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (Captopril, Enalapril) sowie Beta-Blocker (Atenolol, Propanolol) [78, 103, 214].

Histologisch werden die kutanen T-Zell-Pseudolymphome in zwei Varianten unterteilt; dabei werden bandartige Zellinfiltrate von knotigen Zellansammlungen unterschieden. Das bandförmige subepidermale Infiltrat besteht hauptsächlich aus Lymphozyten mit mittelgroßen zerebriformen Kernen. Mäßig viele Histiocyten, mittelgroße Blasten, aber kaum Plasmazellen oder Eosinophile werden gefunden. Da dieses Bild dem histologischen Bild der MF ähnelt spricht man vom MF-artigen Typ. Als wesentliche Unterschiede findet man bei der MF in der Regel einen ausgeprägten Epidermotropismus, oft Pautrier's Mikroabszesse und auch größere Zellformen.

Bei dem nodulären Pseudolymphom-Typ besteht das gemischtzellige Infiltrat aus großen blastenartigen Lymphozyten mit mittelgroßen bis großen zerebriformen Kernen und aus vielen kleinen, runden Lymphozyten. Im Unterschied zu den pleomorphen T-Zell-Lymphomen sind die Zellen dieser T-Zell Pseudolymphome eher mittelgroß bis klein, die reaktiven blastenartigen Zellen liegen verteilt und nicht aggregiert vor, die Histiocyten sind zahlreich. Immunhistochemisch konnte Rijlaarsdam keinen Verlust der T-Zell-Antigene CD2, CD3 und CD5 nachweisen. T-Zell-Pseudolymphome sind per definitionem polyklonal. Ein Autor berichtet fragwürdigerweise allerdings von einem monoklonalen Fall [18].

1.5.2. Kutane B-Zell-Pseudolymphome

Hierunter werden Erkrankungen zusammengefaßt, die im klinischen Bild und in der Histologie B-Zell-Lymphome nachahmen. Generell treten die Pseudolymphome bei einem jüngeren Patientenkollektiv mit meist nur einem oder wenigen Herden auf. Nach Rijlaarsdam und Mitarbeitern stellen diese Pseudolymphome im Wesentlichen eine einheitliche Gruppe dar [188]. Cerroni und Fritsch untergliedern die B-Zell-Pseudolymphome jedoch in 4 Erkrankungsgruppen [34, 75]: Die Lymphadenosis cutis benigna (Lymphocytoma cutis), das lymphomatoide Medikamentenekzem, die lymphomatoide Reaktion auf Arthropodenbisse und entzündliche Pseudotumoren (Plasmazellgranulom).

Von diesen wird in Folgendem, auf Grund der Häufigkeit ihres Auftretens, auf die Lymphadenosis cutis benigna exemplarisch näher eingegangen. Vermehrt betroffen sind Mädchen und Frauen in der zweiten Lebenshälfte. Oft nur einzelne rot- bis purpurfarbene Papeln und kleine weiche, polsterartige Knoten vor allem im Gesicht (Ohrläppchen), am Nacken und an den Brustwarzen gehören zum Erkrankungsbild. Gelegentlich findet sich ein solcher Knoten im Zentrum eines Erythema chronicum migrans. In einer Reihe von Veröffentlichungen wurden Übergänge einer Lymphadenosis cutis benigna in ein B-Zell-Lymphom beschrieben [28, 208]. Diese Fälle stellen aber tatsächlich Ausnahmen dar.

Histologisch findet man bei B-Zell-Pseudolymphomen eine keilförmige Abnahme des Infiltrates in die Tiefe. In Abgrenzung zu den Lymphomen mit einem „bottom heavy“ Aufbau hat sich der Begriff „top heavy“ geprägt. Zudem besteht der Aufbau aus einem symmetrischen, polymorphen Zellbild. Die Adnexen werden ausgespart. Keimzentren, Gefäßvermehrung und eosinophile Zellen treten häufig auf. Es ist grundsätzlich von einem polyklonalen Zellinfiltrat auszugehen [75].

1.6. Therapeutische Optionen bei der Behandlung kutaner Lymphome

1.6.1. PUVA-Therapie

Psoralenextrakte wurden bereits im Altertum zur Behandlung der Vitiligo verwendet. 1834 wurde Bergapten (5-Methoxypsoralen) von Kalkbrunner aus der Bergamottfrucht, 1911 8-Methoxypsoralen von Thoms isoliert und 1937 von Spät synthetisiert. 1951 wurde 8-Methoxypsoralen in Kombination mit Sonnenlicht zur Therapie der Vitiligo, seit Mitte der 70iger Jahre als Photochemotherapie für zahlreiche Erkrankungen eingesetzt.

Psoralen (8-Methoxypsoralen, kurz „8-MOP“) wird durch UVA-Licht im Wellenlängenbereich von 330 – 340 nm aktiviert. Das so angeregte Psoralen bindet kovalent und reversibel an die DNA, wobei es sich in die DNA-Helix einlagert und dabei vorwiegend an die Pyrimidin-Basen Adenosin und Thymin anbindet [82, 132] und Quervernetzungen zwischen den Pyrimidinen in basengepaarten Regionen erzeugt. UVA-Licht alleine fördert ebenfalls die Pyrimidindimerbildung. Es kommt also zu einem Summationseffekt. Die Folgen sind Membranschäden, Beschädigung des mikrosomalen P-450 Systems und Inaktivierung von Enzymen (z.B. Hemmung der DNA-Polymerasen und dadurch Hemmung der DNA- und RNA-Synthese der Zellen).

Johnson und Kollegen fanden, dass die PUVA-Behandlung selektiv in T-Lymphozyten zur Blockade des Zellzyklus und damit zur Apoptose führt [119]. Resultate sind die Hemmung der Zellreplikation sowie die Reduktion des entzündlichen Infiltrates insbesondere von Langerhanszellen, CD4+ und CD8+-Lymphozyten [74, 133], wodurch die antientzündliche und gegen Lymphome der Haut betstehende Therapiewirkung im Wesentlichen erklärt wird.

1.6.2. Interferone

Interferon α (IFN α), Interferon β (IFN β) und Interferon γ (IFN γ) besitzen pleiotrope Wirkmechanismen. Die antiviralen, antiproliferativen und immunmodulierenden Effekte der Interferone wirken synergistisch. Die antivirale Wirkung entsteht durch die Induktion der 2'5'-Oligo-Adenylatsynthetase,

Phosphodiesterase und Proteinkinasen, welche den Abbau viraler Proteine begünstigen und die virale Proteinsynthese inhibieren [67, 197].

Die wachstumshemmende Wirkung der Interferone ist reversibel und wird durch die hemmende Wirkung auf PDGF, sowie auf PDGF nachgeschaltete Botenstoffe (EGF, IGF, Insulin) in den Zielzellen erklärt, welche ohne diese Hemmung den Übergang aus der G₀/G₁- in die S-Phase des Zellzyklus begünstigen würden [46, 105, 113, 114].

Die immunregulatorischen Mechanismen der Interferone sind vielseitig und eingewoben in ein immunmodulierendes Zytokinnetzwerk. Durch die Ausschüttung von Zytokinen wie GM-CSF, IL-2, IL-1 und Tumornekrosefaktor [8] aktivieren IFN α und β die Zellen der spezifischen Immunabwehr, T-Lymphozyten, Killerzellen und Makrophagen [19, 130]. Sie induzieren eine Verstärkung der MHC-I Expression. Gleichzeitig erreichen sie eine verstärkte Expression und Präsentation von Oberflächenantigenen auf Tumorzellen [24, 114, 215].

Die antitumorale Wirkung beruht auch auf einer antiangiogenen Wirkung, die auf einer Unterdrückung der Neoangiogenese basiert [210].

Neben Tiermodellen wurde die antitumorale Wirkung des IFN α in der Behandlung der chronisch myeloische Leukämie, der Haarzell-Leukämie, des disseminierten Karposi-Sarkoms, des malignen Melanoms, endokriner Pankreastumore und Dünndarmkarzinoide gezeigt [12, 56, 98]. Zur Behandlung der kutanen T-Zell Lymphome ist IFN α zugelassen. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der vor allem in den 80-er Jahren durchgeführten Interferon-Monotherapien bei kutanen Lymphomen findet sich bei Bunn und Kollegen [27]. Heute wird es beim kutanen T-Zell Lymphom zumeist in einer Kombination mit PUVA-Therapie eingesetzt. Das Dosierungsspektrum der herkömmlichen Formen liegt zwischen 3 x 3 Mio IE und 3 x 9 Mio IE IFN α ; für die pegylierten Formen werden zur Zeit Studien durchgeführt, deren Ergebnisse stehen aber noch aus. Als besondere Anwendungsform für solitäre Herde gilt die intraläsionale Applikation von IFN α [134, 254].

1.6.3. Retinoide

Die natürlichen Retinoide Retinsäure und Retinol werden durch die spezifischen zellulären Transportproteine Zelluläres Retinsäure-bindendes-Protein (CRABP) und Zelluläres Retinol-bindendes-Protein (CRBP) aus dem Zytosol zum Zellkern transportiert. Acitretin konkurriert mit den natürlichen Retinoiden um die Bindung an CRABP. Etretinat findet einen anderen, bisher nicht genau definierten Weg zum Nukleus. Am Zellkern werden die Retinoide über Retinoidrezeptoren gebunden und eingeschleust. Für die nukleären Retinoidrezeptoren liegen zwei Typen, RXR und RAR, mit jeweils multiplen Isoformen vor. Es wird angenommen, dass der heterodimere RXR alpha/RAR gamma Rezeptor der Hauptregulator retinoidsensibler Zielgene in den Zellen der adulten menschlichen Haut ist. Intranukleär fungieren die Rezeptor-Retinoid-Produkte als Transkriptionsfaktoren. Über die Bindung an regulierenden Hilfsproteinen folgt eine Aktivierung oder auch Hemmung der Transkription einzelner Zielgene. Folgende Effekte der geschilderten molekularen Wirkmechanismen werden diskutiert: Die Modulation der Zellproliferation und der Zelldifferenzierung insbesondere der T-Lymphozyten und eine antiinflammatorische Wirkung durch eine Inhibition der Freisetzung reaktiver Sauerstoffverbindungen aus polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten. In Tierversuchen konnte eine Inhibition von Tumorwachstum nachgewiesen werden [62, 85, 86, 175, 225, 260].

Acitretin hat seinen Schwerpunkt in der Behandlung der Psoriasis vulgaris, der Ichthyosen, des Morbus Darier und der Pityriasis rubra pilaris [87], ist auf Grund der Leitlinien auch ferner Bestandteil der Lymphombehandlung.

In der Monotherapie kutaner T-Zell-Lymphome werden mit oralen Retinoiden bei bis zu 30 % der behandelten Patienten komplette Remissionen erzielt [126, 160]. Die Gesamtansprechraten, also komplette und partielle Remissionen, liegen für Isotretinoin und Etretinat bei 59 % und 65 % [160]. Die Remissionsdauer ist jedoch mit 1-25 Monaten kurz, so dass die klassischen Retinoide beim Lymphom heute nur noch in Kombination mit anderen Therapeutika, wie IFN α und PUVA eingesetzt werden.

Targretin (Bexaroten) ist ein relativ neues Retinoid. Die bis dato vorliegenden Daten haben zur Zulassung in der Behandlung kutaner Lymphome geführt [63]. Das Therapeutikum erreicht gute Ansprechraten, die aber nach Absetzen der Therapie mit einer hohen Rezidivrate einhergehen. Desweiteren schränken die Medikamenten-induzierten Nebenwirkungen wie Hyperthyreose und Hyperlipidämien den allgemeinen Gebrauch ein. Dies führt heute dazu, dass man Targretin nicht als Therapie der 1. Wahl, jedoch zunehmend häufiger in der 2. oder 3. Wahl verwendet und dabei ein Intervallkonzept verfolgt, bei dem z.B. alle 6 Monate für 1-2 Monate therapiert wird. Dies soll die Nebenwirkungsrate reduzieren und diese orale Therapieform als Erhaltungstherapie etablieren. Eine gleichzeitige Heraufregulation des Interleukin-2-Rezeptors durch systemische Bexaroten-Gabe macht man sich in der Kombinationstherapie mit Denileukin Diftitox (Ontak®) zu Nutze [71].

Die lokale Anwendung von Bexaroten hat sich aufgrund der hohen Kosten bisher nicht durchgesetzt [22].

1.6.4. Kombination von PUVA und IFN α

Für die Kombination von PUVA und IFN α wurden verbesserte CR-Raten postuliert. Patienten, die auf eine Monotherapie nicht adäquat angesprochen hatten, profitierten von einer Kombinationstherapie.

Grundlegend war eine Phase-I-Studie mit einer Kombination von rekombinantem IFN α 2a und PUVA. 75 % der Patienten erreichten eine CR. Die verwendeten Interferon-Dosierungen waren mit bis zu 30 MIO IE 3 x /Woche sehr hoch [193].

Kuzel und Kollegen erzielten bei 39 Patienten eine Gesamtansprechrates von 90 % (62 % CR und 28 % PR). Dabei waren 25 Patienten in den Stadien IIb – IVb. Die durchschnittliche Remissionsdauer betrug 28 Monate, bei einer Spannweite von 1 bis 64 Monaten. Die mediane Überlebenszeit betrug 62 Monate [135].

Im Vergleich dazu führten Rupoli und Kollegen bei 25 Patienten (19 im Stadium I, 6 im Stadium II) eine Kombinationstherapie von PUVA mit niedrigeren IFN α -Dosen durch. Zu Beginn wurde in einer Induktionsphase IFN α 3 MIO IE 3 x / Woche für 3 Wochen verabreicht, dann die Kombinationstherapie von PUVA mit 6 MIO IE IFN α 3 x / Woche. Nach Erreichen einer CR oder nach maximal 2 Monaten Kombinationstherapie wurde eine Erhaltungstherapie mit einer Dosis von maximal 6 MIO IE IFN α / Woche für weitere 12 Monate fortgeführt. Vor der Erhaltungstherapie waren 36 % der Patienten in der CR, 56 % in der PR. Fünf Monate nach Beginn der Erhaltungstherapie lag die klinische CR bei 76 % (19 Patienten), die PR bei 20% (5 Patienten), was einer Gesamtansprechrate von 96 % entspricht. Das Rezidiv-freie Kollektiv umfaßte in der Nachbeobachtungsphase von 48 Monaten 75 % [195].

Wichtige Hinweise für die Effizienz der IFN α -PUVA-Kombinationstherapie erbrachte die Arbeit von Otte und Kollegen [173]. In einer mittleren Behandlungszeit von 48 Tagen und einer mittleren Bestrahlungsdosis von nur 22,6 J/cm² (7 - 62,9 J/cm²) wurde bei 45 % der behandelten Patienten eine CR und bei 55 % eine partielle Remission erreicht. Die mittlere Gesamtdosis von IFN α lag bei 125 MIO IE.

Eine darauf aufbauende randomisierte Multicenter-Studie von Stadler und Kollegen bestätigte diese Daten zur Leistungsfähigkeit der Kombinationstherapie. Stadler und Kollegen ermittelten bei den Patienten, die mit PUVA und IFN α behandelt worden waren mit 70 % eine deutlich bessere Rate kompletter Remissionen als für die Patienten, die IFN α und Retinoide erhalten hatten (CR 38 %). Zusätzlich war die Dauer bis zum Eintritt der Remission bei der Kombination IFN α + PUVA signifikant kürzer [216].

1.6.5. Extrakorporale Photophorese

Mit oralem Psoralen photosensitivierte Blutlymphozyten werden mittels eines Zellseparators aus dem Blut entfernt und in sehr dünnwandigen Polythene-Schläuchen mit UVA-Licht bestrahlt, um dann in den Körper reinfundiert zu

werden. Die Therapie erfolgt einmal monatlich an zwei aufeinanderfolgenden Tagen [64, 101].

Die Photosensitivierung der Lymphozyten mit 8-Methoxypsoralen erhöht dabei die Zahl der antigenen Peptide an der Zelloberfläche. Dies ermöglicht eine gesteigerte cytotoxische Antwort der CD8-positiven T-Zellen gegen die neoplastische CD4-positive T-Zell-Population [65, 174]. Da die Sézary-Zellen im Sinne einer leukämischen Aussaat im Blut vorkommen, eignet sich das Sézary Syndrom besonders für diese Behandlungsmethode [91].

Dummer und Kollegen und Di Renzo und Mitarbeiter betonen die Dominanz von T-Helfer-2-Zytokinen bei Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen [58]. Nach einjähriger ECP-Therapie im frühen Stadium eines kutanen T-Zell-Lymphoms (Stadium Ib) konnten Di Renzo und Kollegen keine T-Helfer-2-Zytokin-Dominanz mehr feststellen. Diese Beobachtungen gingen mit einem guten klinischen posttherapeutischen Verlauf einher [52]. Hinzu kommen ein deutlicher Abfall Makrophagen-abhängiger Zytokine (TNF- α , Interleukin-6) und eine Aktivierung von CD36-positiven Makrophagen [70].

Edelson und Kollegen erzielten Ansprechraten von 73 % mit der ECP in einem Patientenkollektiv mit erythrodermen kutanen T-Zell-Lymphomen. Das mittlere Überleben der Patienten lag bei 60 Monaten [65]. Betrachtet man die Wirkung der Photophorese-Therapie auf ein definiertes Kollektiv von Sézary Syndrom-Patienten, zeigt sich allerdings, dass die Überlebenszeit der mit Photophorese behandelten Patienten mit 37 Monaten nur geringfügig und nicht signifikant besser war, als die mit anderen Therapieoptionen erzielte Überlebenszeit von 30 Monaten [72].

In kleinen Studien wurden Kombinationstherapien der extrakorporalen Photophorese mit Interleukin-2 und IFN α [76] oder mit IFN α und Retinoiden durchgeführt [256]. Nicht zuletzt aufgrund des Nebenwirkungsprofils bleiben diese Kombinationstherapien Einzelfallbehandlungen vorbehalten.

1.6.6. Strahlentherapie

Die Radiotherapie kutaner Lymphome wird als External-Beam Radiatio (EBR) und als Ganzkörper-Bestrahlung mit schnellen Elektronen (total skin electron-beam therapy, TSEBT) durchgeführt. Die EBR wird zur Behandlung größerer Tumormassen oder für therapieresistente Herde verwendet. Aufgrund der erhöhten Eindringtiefe dieser Strahlen ist die Toxizität höher; Knochenmarkssuppression und Radiodermatitis sind die Therapie-limitierenden Nebenwirkungen.

Die Behandlung mit „schnellen Elektronen“ (TSEBT) wird zur Behandlung großer Körperflächen, bei Patienten mit Sézary Syndrom oder bei aggregiert stehenden therapie-refraktären Herden verwendet. Diese Therapie wird mit Linearbeschleunigern durchgeführt. Hierbei werden Elektronen mit einer Energie von 4-9 MeV erzeugt, welche fast ausschließlich die Haut und keine tieferen Körperschichten erreichen [120].

Laut Hoppe ist die Radiotherapie die effektivste Monotherapie bei der MF. Dabei gibt es sehr gut definierte Dosis-Wirkungs-Beziehungen sowie Dosis-Remissionsdauer-Beziehungen [111]. Während die Radiatio für einige Therapeuten eine Therapie der 1. Wahl ist, wird sie von anderen Therapeuten zumeist erst dann angewendet, wenn andere Optionen schon ausgeschöpft sind. Die Ansprechraten für die TSEB-Therapie liegen zwischen 56 % und 96 % in den Stadien Ia bis IIa. Die Rezidivraten sind nach einer Monotherapie hoch. Die 10-Jahres Überlebensrate lag bei den Untersuchungen von Hoppe und Quiros für Patienten im Stadium Ia bei 33 % bis 52 %, bei Patienten im Stadium Ib bei nur mehr 16 % [109, 184]. Interessante neuere Daten von Ysbaert zeigen bei 141 Patienten in den Stadien T1 und T2 nach einer 6MV-TSEB-Therapie im Linearbeschleuniger mit einer absoluten Dosis von 30 Gy, appliziert über 4 Wochen mit 2 Gy täglich an 4 Tagen der Woche, Komplet-Ansprechraten von 87,5 % im Stadium T1 und von 84,8 % im Stadium T2. 54,4 % der Patienten erlitten ein Rezidiv innerhalb eines Jahres. Nach einem zweiten Behandlungsintervall ergab sich eine Rezidivfreiheit von 70 % nach 5 Jahren

gegenüber 39 % bei Vergleichstherapien. 29 % erlitten in diesem Zeitraum ein zweites Rezidiv [261].

Mit der TSEBT tritt nur extrem selten eine Knochenmarkssuppression auf [120]. Die toxischen Reaktionen des Epithels, als einem vornehmlichen Absorber der Energie, fallen stärker aus als bei der EBR. Akute Reaktionen sind Erythem, Schmerzen und Hautschwellung. Mittelfristig kommt es zu reversiblen Haarausfall und Verlust der Schweißdrüsenfunktion [109, 184]. Therapiepausen können die Verträglichkeit verbessern [184]. Spätfolgen sind Teleangiektasien und Xerosis cutis. Anders als bei der Verwendung von Mechlorethamin oder PUVA-Therapie fanden Licata und Kollegen bei der Radiatio keine signifikante Assoziation zwischen Therapie und dem Auftreten von epithelialen Tumoren. Allerdings schränkt der Autor ein, dass in seiner Studie nur kleine Bestrahlungsfelder behandelt worden sind und keine Radiodermatitis erzeugt worden sei [147].

1.6.7. Klassische lokale Therapien

Klassische, bei T-Zell-Lymphomen lokal angewendete Therapeutika sind Mechlorethamine (Nitrogen mustard, HNO₂, Stickstoff-Lost) und Carmustine (BCNU), welche seit den späten fünfziger Jahren bei der MF verwendet werden [236, 239, 262, 263].

Mechlorethamine wird hauptsächlich in den USA bei Patienten der Stadien T1 und T2 eingesetzt. Price und Kollegen beschreiben die Verwendung einer 20 % Lösung aus Mustargen (HNO₂) und Wasser, welche manuell mit einem Handschuh oder einem Schwämmchen auf die betroffene Haut mit Ausnahme des Capillitiums, der Augenlider, der Axillen und des Perineums aufgetragen wird. Axillen und Perineum können ggf. mit einer 10 %-igen Lösung behandelt werden [182]. Die Effektivität dieser Therapie wurde vielfach publiziert [110, 183, 185].

Die topische Anwendung von BCNU erfolgt in einem Ethanol-Wasser-Gemisch bestehend aus 10 mg BCNU gelöst in Ethanol und 60 ml Wasser. Bei der

lokalen Anwendung sind Gesicht, Hände, Körperfalten und Genitalbereich auszusparen. Die Lösung wird einmal täglich auf betroffene Hautareale aufgetragen [211].

Externe Steroidapplikation ist die Therapie der Wahl bei gering ausgeprägtem Befund eines kutanen T Zell Lymphoms. Bei rezidivierendem oder fortschreitendem Befund dienen lokale Glukokortikosteroide als Zusatztherapie wie auch zum Aufrechterhalten von Remissionen. Zackheim hat in zwei Arbeiten seine Erfahrungen in der Monotherapie mit topischen Glukokortikosteroiden zusammengefasst. Die Behandlung wurde mit dem Klasse I-Glukokortikosteroid Clobetason-Propionat 0,05 % durchgeführt. Zackheim erwähnt gute Ansprechraten, nimmt aber keine Stellung zu den Rezidivraten [267, 270]. Es ist von einer antiinflammatorischen und weniger von einer antitumoralen Wirkung der Glukokortikosteroide auszugehen.

FK506 (Tacrolimus, Protopic^R) ist ein zyklisches Makrolactam, welches aus dem Pilz *Streptomyces tsukubaensis* gewonnen wird. Ähnlich dem Cyclosporin bindet es an einen Immunnophilin-Rezeptor, hemmt so die Calcineurinphosphatase und über die Hemmung der nukleären Translokation des cytoplasmatischen NF-AT die IL-2- Transkription in den Zellen. Neben der immunsupprimierenden Aktivität wird die VL-4/VCAM-1 vermittelte transendotheliale Wanderung von Lymphozyten gehemmt [229]. Über die erfolgreiche Anwendung von Tacrolimus bei persistierenden Einzelherden wurde berichtet.

1.6.8. Chemotherapien

Tabelle 4 Auflistung von Stoffnamen, Handelsnamen und Wirkprinzipien der bei kutanen Lymphomen verwendeten Chemotherapeutika unter Angabe der Referenzen (Nachzulesen bei Schmoll [204]).

Stoffgruppen	Handels-Namen		Wirkmechanismen	Referenzen
Etoposid	Vepesid®	Mitose-hemmer	Hemmung von Membrantransportvorgängen, insbesondere für Nukleoside. Bildung freier Radikale, Induktion der Apoptose. Durch Glutathionverarmung sowie Hemmung der Topoisomerase II verminderte DNS-Reparaturkapazität.	[69]
Bleomycin	Bleomycinum Mack®	Glyko-peptid	Hemmung der DNS-Polymerase und der DNS-Reparatur. In höheren Konzentrationen erzeugt es Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNS durch O ₂ -Radikale. Die Apoptose wird induziert. Die Inaktivierung durch Hydrolasen erfolgt in der Haut und Lunge am langsamsten. Deshalb ist hier die Wirkung protrahiert.	[69]
Mechlor-ethamin (externe Therapie)		Alkylans	Antimitotische Effekte: Über die beiden 2-Chlorethyl Ketten bindet das Molekül kovalent an die Guanidin-Basen der DNS; dies führt zu DNS-Schäden und Zelltod.	[40, 129]
Carmustin (BCNU)	Carmubris®	Alkylans	Carmustin greift am Punkt G1 in den Zellzyklus ein und führt über Veränderungen an der DNS zur Apoptose der Zellen.	[211, 263]
Methotrexat (MTX)	Methotrexat „Lederle“®, Methotrexat medac®, Farmitrexat®	Anti-metabolit; Folsäure-antagonist	Entleerung der intrazellulären Pools der reduzierten Folate durch Inhibition der Dehydrofolat- Reduktase (DHFR) mit der Folge einer verminderten de-novo- Synthese der Purin- und Pyrimidinbasen und damit einer Störung der DNS-Biosynthese.	[125, 264, 266]
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	Caelyx®	Anthra-zyklin	Immunmodulierend über die Aktivierung von T-Zell- und Monozytenfunktionen und Erhöhung der IL-2-Produktion bei Kostimulation durch Concanavalin A. Polyethylenglycol-Modifizierung der Moleküloberfläche (Pegylierung) führt zu erhöhten Wirkstoffkonzentrationen im Tumor, damit bessere Wirksamkeit bei geringeren Nebenwirkungen	[84, 163, 256, 257]

Einleitung — Therapeutische Optionen bei der Behandlung kutaner Lymphome

Stoffgruppen	Handels-Namen		Wirkmechanismen	Referenzen
Vincristin Vinblastin Vincristin Liquid	Lilly® / Velbe®	Mitose- hemmer	Hemmung der intrazellulären Tubulinsynthese und hierdurch Arretierung der Zellen in der Metaphase der Mitose; Störung der DNS- und RNS-Synthese und Induktion der Apoptose; Hemmung der Zellteilung durch Stimulation der Adenylatzyklase.	[69]
Cyclophosphamid	Endoxan®	Alkylans	Die Alkylierung erfolgt nach Abspaltung der Chloratome von den Chloräthylgruppen. Es entstehen kovalente Bindungen mit der DNS („intra- und interstrand crosslinks“). Zudem besteht eine immunmodulierende Wirkung über die Hemmung von T-Supressorzellen.	[69, 201]
Fludarabin	Fludara®	Anti- metabolit; Purin- antagonist	Es ist ein gegenüber Desaminierung resistentes halogeniertes Adeninanalog. Intrazellulär erfolgt eine enzymatische Aktivierung zu Fludarabintriphosphat; dadurch kommt es zur Hemmung der Zellprogression in der S- Phase des Zellteilungszyklus. Zusätzlicher S-Phasen-unabhängiger Toxizitätsmechanismus in nicht proliferierenden Zellen und Induktion von Apoptose.	[69, 200, 201]
2-Deoxy-coformicin (2-DCF)	Pentostatin®	Anti- metabolit; Purin- antagonist mit adenin- ähnlicher Struktur	Produkt von Streptomyces antibioticus. Spezifischer Hemmstoff der Adenosindesaminase (ADA). ADA katalysiert die irreversible Desaminierung von Adenosin zu Inosin und von Deoxyadenosin zu Deoxyinosin und führt zur Akkumulation von Adenosin- bzw. Desoxyadenosinnukleotiden und -nukleosiden bis zu zytotoxischen Konzentrationen, mit den Folgen der allosterischen Hemmung der Ribonukleotidreduktase und damit zur Depletion weiterer rasch proliferierender Lymphozytenpopulationen. DNS-Strangbrüche, Reparaturdefekte, NAD-Depletion, Hemmung der DNS/RNS-Transkription, Hemmung von Transmethylierungsreaktionen, Induktion von Apoptose werden für gering-proliferierende Gewebe diskutiert.	[48, 49, 200] [96]

Stoffgruppen	Handels-Namen		Wirkmechanismen	Referenzen
2-Chlordeoxyadenosin (2-CDA)	Leustatin®	Anti-metabolit; Purin-analog; Deoxyadenosinanalogue	Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase durch das dreifach phosphorylierte Derivat und intrazelluläre Kumulation mit Folge der Störungen der Desoxyribonukleotid-Balance, daraus resultierend DNS-Schäden und Zelltod.	[136, 200, 204]

1.6.8.1. Polychemotherapien

Das Prinzip der Polychemotherapien (Kombinations-Chemotherapien) beruht auf folgenden Überlegungen:

1. Erhöhte zytostatische Wirkung bei tolerabler, möglichst nicht überlappender Toxizität
2. Besseres therapeutisches Ansprechen von für Einzelsubstanzen primär resistenten Klonen
3. Verhinderung oder Verzögerung der Entwicklung sekundär resistenter Klone.

Die Polychemotherapie hat bei den kutanen Lymphomen ihren Stellenwert in der Behandlung weit fortgeschrittener kutaner Formen und im Stadium IV. Meist aber sind die rezidivfreien Zeiten nur kurz. Mit einer Heilung der Erkrankung ist durch diese Therapieansätze nicht zu rechnen.

1.6.9. Innovative Therapiekonzepte

1.6.9.1. Interleukin-2 Fusions-Protein (DAB389IL-2, Ontak®)

Dieses Fusionsprotein besteht aus der cytotoxischen A-Kette und der translozierten B-Kette des Diphterietoxins und rekombinantem Interleukin-2 [169]. Zahlreiche Tumorzellen exprimieren Interleukin-2-Rezeptoren in großer Zahl. Hierzu zählen das kutane T-Zell-Lymphom, weitere Non-Hodgkin-Lymphome und das Hodgkin-Lymphom. Über die Interleukin-2-Bindung an den CD25-Rezeptor entfaltet dieses Molekül seine zellbezogene zytotoxische Wirkung. In einem Bystander-Effekt sind auch umliegende maligne Zellen davon betroffen. Die Phase I-Studie hierzu wurde 1998 publiziert. In der Studie waren 35 Patienten, davon 30 Patienten mit einer Mycosis fungoides, behandelt

worden. 34 Patienten hatten zuvor schon „erfolglos“ eine konventionelle Therapie erhalten. 5 Patienten (14 %) erzielten unter der Therapie eine komplette Remission, 8 weitere Patienten (23 %) eine partielle Remission. Komplette Remissionen wurden vor allem bei Patienten mit Erythrodermie und im Tumor-Stadium erreicht [196].

Eine Dosisfindungsstudie ergab 2001, dass keine Unterschiede in den Ansprechraten für 9 und 18 microgramm/kg Tagesdosis bestehen [171]. Saleh und Kollegen hatten eine gute Toleranz der Therapie bis zu einem Dosisbereich von 30 microgramm/kg und Tag festgestellt (8 [196]). Weitere Studienergebnisse zu diesem Medikament folgen.

1.6.9.2. Imiquimod

Das Medikament ist zur Behandlung von Condylomata accuminata, Basalzell-Karzinomen und für die Therapie aktinischer Keratosen zugelassen. Imiquimod bindet in dendritischen Zellen an den toll-like Rezeptor 7 und stimuliert über diesen die „angeborene Körperabwehr“. Die Annahme, dass vor allem Erkrankungen, bei denen ein pathologisches Übergewicht der Th-2-Lymphozyten und ihrer „Leitenzyme“ besteht, auf dieses Medikament ansprechen, ließ sich in vivo bestätigen. Aus diesem Kontext versteht sich, dass man das Medikament bereits frühzeitig als effizientes Therapeutikum für MF-Herde einschätzte [43]. Deeths und Kollegen behandelten 6 Patienten in den Stadien IA bis IIB 3 Mal pro Woche über 12 Wochen in einer „open label“-Pilot-Studie mit Imiquimod 5 %. Die Therapie wurde gut toleriert und erreichte ein klinisches und histologisches Ansprechen von 50 %. Nebenwirkungen traten nur bei den Patienten auf, die auch ein Ansprechen auf die Therapie zeigten [51].

In Einzelfallberichten wird u.a. von der erfolgreichen Therapie eines CD30+ T-Zell-Lymphoms mit topischem Imiquimod [54] oder von einer Ergänzungstherapie einzelner Plaques im Gesicht eines Patienten mit Mycosis fungoides [59] berichtet.

1.6.9.3. Photodynamische Therapie

Erste Behandlungsberichte liegen für die Photodynamische Therapie vor [172]. Bis jetzt wurde die Therapie nur in Einzelfällen verwendet wie z.B. als Folgetherapie bei partieller Remission nach konventionellen Ersttherapien. Die Anwendung betraf vorrangig oberflächliche MF-Herde [45].

1.6.9.4. Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper wurden als Monotherapie oder gebunden an Radioisotope oder an Toxine in kleinen Patientenkollektiven eingesetzt. Die Antikörper sind gegen spezielle Zelloberflächen Antigene (z.B. CD4, CD5) gerichtet. Ein adäquates Ansprechen war dabei bisher nur bei wenigen Patienten beobachtet worden und war von kurzer Dauer gewesen [53].

2. Methoden und Ergebnisse

2.1. Datenerhebung

Die Akten von 255 Patienten der Lymphomambulanz der Hautklinik der Universität Münster wurden in Bezug auf zahlreiche Kriterien analysiert. Diese Kriterien wurden verschlüsselt in Excell-Dateien eingegeben. Auf Grund des Datenumfanges wurden zwei Excell-Dateien, eine Stammdatei und eine Therapiedatei, erstellt. Jedem Patienten wurde eine programminterne Nummer zugewiesen, die in beiden Dateien verwendet wurde.

Diese Datenerhebung stützt sich ausschließlich auf die Akten der Lymphomambulanz der Hautklinik der Universität Münster. In der Folge wird diese Sammlung von Patientendaten als Lymphomregister kutaner Lymphome der Universität Münster, abgekürzt „LR-UKM“, bezeichnet. Bereits seit 1960 waren Akten zu einzelnen Lymphompatienten erstellt worden. Die Überführung in ein einheitliches äußerliches Erscheinungsbild sowie in ein gemeinsames inhaltliches Format ist 1990 erfolgt. Dieses Aktenformat ist mit den zunehmenden Erkenntnissen über die Erkrankungen stetig ergänzt und angepaßt worden.

Die Einrichtung einer eigenen „Lymphomsprechstunde“ war die konsequente Antwort auf eine stetig zunehmende Anzahl von Lymphompatienten. Die ersten 7 Patienten wurden im Zeitraum von 1965 bis 1985 dokumentiert. 249 Patienten folgten in den folgenden Jahren, davon 18 Patienten zwischen 1985 und 1989, 98 Patienten zwischen 1990 und 1994 und 133 Patienten von 1995 bis Januar 2000.

2.1.1. Stammdatei

Neben den persönlichen Stammdaten wie Name, Vorname, Geschlecht und Geburtsdatum gehörten das Aufnahmedatum, das Datum der ersten Diagnosestellung, eine klare Definition des Stadiums anhand der

Effloreszenzen und des Lymphknotenstatus zur Stammdatei. Desweiteren wurden der Nachweis viraler Antikörper (Borrelien, EBV, Herpes), das CD4/CD8-Zell-Verhältnis im Blut, die PCR-Ergebnisse aus Gewebe und Blut, sowie Ergebnisse über pathologische Immunglobuline, Immundefizienz, Epidermotropismus und immunhistologische Parameter, die Nebendiagnosen der Patienten und das Datum der letzten Kontrolluntersuchung bzw. ihres Todes in der Stammdatei registriert.

2.1.2. Therapiedatei

In der Therapiedatei wurden die Daten für Erstdiagnose (ED), Stadium, Therapieform, Beginn und Ende der jeweiligen Therapie, Rezidivzeitpunkte bzw. Kontrollzeitpunkte mit Therapiekonsequenz oder Zeitpunkt des Therapieabbruchs sowie ein möglicherweise geändertes Stadium eingetragen. Als Rezidivzeitpunkt wurde der Beginn einer neuen Therapie gewertet.

Die Kategorien der Therapieergebnisse schlossen die komplette Remission (CR), die teilweise Remission (PR), den stabilen, unveränderten Zustand (SD) und die Verschlechterung des Zustandes (PD) ein. Die ersten 3 Therapiezyklen wurden statistisch ausgewertet. Aufgrund einer zu geringen Fallzahl wurde auf die Auswertung weiterer Therapiezyklen verzichtet.

2.1.3. Auswertungsdatei

Die kritisch zu evaluierenden Daten wurden zur erleichterten Verwendung der Daten in einer Auswertungsdatei zusammengeführt. Die Berechnungen der Anzahl „n“ der jeweiligen Kriterien (z.B. Patienten, Therapiedauer etc.) und die prozentualen Verhältnisse wurden für das Gesamtkollektiv und für Subkollektive (z.B. PUVA-behandelte Patienten) mit dem Excell-Programm und dem Statistik-Programm Sigma-Blot berechnet. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden Tabellen und Graphiken erstellt.

2.1.4. Diagnose und Staging

Die kutanen Lymphome wurden in den Akten entsprechend der EORTC-Klassifikation eingeteilt und zugeordnet [251]. Die Diagnosen finden sich zu einem großen Teil und nachvollziehbar in der neuen WHO-EORTC-Klassifikation wieder. Um dieses Nachzuvollziehen sind die 2 Klassifikationen hier nebeneinander gestellt.

Tabelle 5 EORTC-Klassifikation (Willemze [251])

EORTC Klassifikation 1997	
PRIMARY CTCL	PRIMARY CBCL
Indolent	Indolent
MF	Follicle center cell lymphoma
MFwith follicular mucinosis	Immunocytooma /marginal zone B-cell lymphoma
Pagetoid reticulosis	
Large cell CTCL, CD30+	
Anaplastic	
Immunoblastic	
Pleomorphic	
Lymphomatoid papulosis	
Aggressive	Intermediate
SS	Large B-cell lymphoma of the leg
Large cell CTCL, CD30-	
Immunoblastic	
Pleomorphic	
Provisional	Provisional
Granulomatosis slack Skin	Intravascular large B-cell lymphoma
CTCL, pleomorphic small/ medium-sized	Plasmocytoma
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	

Tabelle 6 WHO-EORTC classification of cutaneous lymphomas (Willemze [252])

WHO / EORTC Klassifikation 2005	
PRIMARY CTCL	PRIMARY CBCL
Myocosis fungoides	Primary cutaneous marginal zone BCL
MF variants and subtypes	Primary cutaneous follicle center lymphoma
Folliculotropic MF	Primary cutaneous diffuse large BCL, leg type
Pagetoide reticulosis	Primary cutaneous diffuse large BCL, other
Granulomatous slack skin	Intravascular large B-cell lymphoma
Sézary Syndrom	Precursor hematologic neoplasm
Adult T-cell leukemia/lymphoma	CD4-/CD65-hematodermic neoplasm
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	
Lymphomatoid papulosis	
Subcutaneous panniculitis-like TCL	
Extranodal NK/TCL, nasal type	
Primary cutaneous peripheral TCL, unspecified	
Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8 TCL (provisional)	
Cutaneous γ/δ TCL (provisional)	
Primary cutaneous CD4 small/medium-sized pleomorphic TCL (provisional)	
CD4+/CD56+ hematodermic neoplastic NK-Zell-Lymphom	

Bei primärer Dokumentation waren Anamnese, einschließlich Erkrankungsbeginn, Vorbehandlungen und radiologische Voruntersuchungen festzuhalten gewesen. Das Staging der Patienten erfolgte entsprechend Bunn und Lamberg nach der TNM-Klassifikation [26].

Auf die Abgrenzung der Fälle einer Mycosis fungoides von denen einer Parapsoriasis en plaque wurde geachtet; und nur bei dem Vollbild einer MF, basierend auf Klinik, Histologie und der Bestimmung der Monoklonalität des T-Zell-Rezeptors in der PCR, wurden die Patienten in die Gruppe der MF eingestuft.

Dabei entspricht das Stadium Ia Flecken und Plaques an umschriebenen Körperstellen; insgesamt sind weniger als 10 % der Körperoberfläche betroffen. Im Stadium Ib bedecken Flecken und Plaques mehr als 10 % der Körperoberfläche. Im Stadium IIa besteht zusätzlich zum Hautbefund des Stadiums I eine klinisch erfaßbare Lymphadenopathie, im Stadium IIb treten kutane Tumoren mit oder ohne Lymphadenopathie auf; aber ein Lymphknoten- und/oder Visceralbefall sind nicht vorhanden. Das Stadium III entspricht einer Erythrodermie und das Stadium IV einer Generalisierung der Erkrankung mit histologisch gesichertem Lymphknotenbefall (IVa) oder beliebigem Lymphknotenstatus und Viszeralbefall (IVb).

Die in vielfachen Wiedervorstellungen vorgenommene Datenerfassung von Anamnese, Klinik und Laborparametern war in groben Zügen durch den Untersuchungsbogen vorgegeben und schloß auch den Palpationsbefund der Lymphknoten ein. Die Einrichtung des deutschen Zentralregisters für primär kutane Lymphome der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft führte zur Erstellung eines optimierten Registrierungsbogens, der für die weitere klinik-interne Dokumentation wertvolle Ergänzungen lieferte.

Die Nachsorge der Patienten erfolgte stadienabhängig wie es 2004 in der „Deutschen Leitlinie: Kutane Lymphome“ zusammengefasst worden ist.

Tabelle 7 Stadienabhängiges Nachsorgeschema; Deutsche Leitlinie: Kutane Lymphome [60]

Stadienabhängiges Nachsorgeschema	
Stadien	Zeitangabe in Monaten
Ia	6 – 12
Ib	6
IIa	6
IIb	3
III	Individuell
IV	Individuell

2.1.5. Probleme der Datenerhebung

Ungenauigkeiten in der Dokumentation, die auch unsere Ergebnisse beeinflussen könnten, sind z.B. eine durch wechselnde Ärzte bedingte variable klinische Untersuchung. Kritisch zu hinterfragen sind insbesondere die exakte Dokumentation des klinischen Ausmaßes der Hautveränderungen wie auch die Palpation der peripheren Lymphknotenstationen. Bezüglich der angewendeten Therapien, der Behandlungsdauer und der therapeutischen Erfolge waren wir zum Teil auf die Angaben der Patienten und der zuweisenden Ärzte angewiesen. Unklarheiten in der Aktenlage versuchten wir durch Nachfragen bei Patienten oder behandelnden Ärzten zu beheben.

Die Diagnosestellung wurde neben Anamnese und Klinik auf die histologischen Ergebnisse gestützt. Bei fast allen Patienten wurden die Gewebeproben in unserer Klinik entnommen und histologisch von Professor Dr. med. D. Metzger oder PD Dr. med. S. Ständer untersucht. Die auswärts entnommenen Biopsien wurden zur Klärung des Sachverhaltes zur Zweitbegutachtung angefordert.

Zum Teil wurden schwierige Histologien zur eignene Absicherung an ein Referenzzentrum, insbesondere an die Professores Kerl und Cerroni, Universitätsklinik Graz, versendet. Die in dieser Arbeit angeführten PCR-Ergebnisse wurden in den Universitätskliniken Ulm und der Charité in Berlin, Leitung Professor Dr. med. W. Sterry, erstellt.

In der Liste der Gesamtdarstellung der Lymphomvarianten ist zu berücksichtigen, dass einzelne Entitäten erst im Laufe der hier dokumentierten Jahre definiert und charakterisiert wurden. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt jedoch auf der Mycosis fungoides, die bereits für den Beginn der Dokumentationsarbeit charakterisiert vorlag.

Das Stadium IIa ist in dieser Erhebung zugunsten des Stadiums Ib sicher unterrepräsentiert. Dies liegt an der mangelhaften Bestimmbarkeit respektive Dokumentation eines reaktiven oder lymphadenopathisch vergrößerten Lymphknotens.

Das Stadium IVa könnte ebenfalls unterrepräsentiert sein, da generell eine deutliche Zurückhaltung gegenüber der diagnostischen Lymphknotenextirpation besteht, die für eine exakte Zuordnung einer Lymphknotenbeteiligung im Rahmen des kutanen Lymphoms und damit für das Stadium IVa unerlässlich wäre.

Die Vorgehensweise, ein initiales Patientenkollektiv über einen längeren Zeitraum bezüglich Therapieformen, Therapiedauer, Ansprechraten, Rezidivraten und rezidivfreie Zeiten zu dokumentieren, lässt einen Schrumpfungsprozeß dieses Kollektivs im Kontrollzeitraum erwarten. Von den anfänglich 77 PUVA-therapierten Patienten verblieben zu einem späteren Zeitpunkt noch 17 bzw. 7 Patienten für die Beobachtung bei Zweit- und Dritt-PUVA-Therapie. Die Mehrzahl der Patienten blieb auch mit einer kompletten Remission in der Nachsorge, jedoch konnte nicht für alle Patienten zum Abschluß der Untersuchung ein Status angegeben werden. Es ist aber davon auszugehen, dass tendenziell die schwerer erkrankten Patienten weiterhin in diese spezialisierte Sprechstunde gekommen sind, da auch in der nahen

Umgebung kein ähnliches Zentrum besteht, während Fälle im Stadium Ia sich vielleicht einer Wiedervorstellung aufgrund geringer Beschwerdelage entzogen haben oder durch den Arzt am Heimatort weiter betreut wurden. Eine regelmäßige Wiedervorstellung der Patienten im Rahmen der Nachsorge wurde grundsätzlich allen Patienten angeboten.

Unsere Vorgehensweise bedingte die retrospektive Benennung eines Rezidivs anhand der Aktenlage. Das Kriterium für ein Rezidiv war eine „neue Therapie“ bei gleichzeitig dokumentierten spezifischen Hautveränderungen, die histologisch als Lymphom verifiziert wurden.

Zwischen den Vorstellungen begonnene Rezidive konnten auf Grund der Patientenangaben und fehlender Histologie nicht zuverlässig datiert werden. Zeitverschiebungen in der Diagnose eines Rezidivs von 3 bis 6 Monaten wären theoretisch möglich. Bei einem akuten und auch klinisch eindeutig zunehmenden Befund darf von einer zeitnahen Wiedervorstellung der Patienten ausgegangen werden, da sowohl Patienten als auch niedergelassenen Kollegen entsprechend sensibilisiert waren.

2.1.6. Ziele der Untersuchung:

1. Darstellung aller Lymphompatienten anhand ihrer Diagnose
2. Darstellung aller primär gewählten Therapieoptionen
3. Darstellung des Subkollektivs der MF-Patienten im Verlauf
4. Ansprechen auf eine PUVA-Therapie bei Erstdiagnose (ED), 1. und 2. Rezidiv
5. Therapiedauer des 1., 2. und 3. PUVA-Zyklus mit der jeweiligen Rezidivfreien Zeit
6. Änderung der Therapien für MF-Patienten bei Rezidiv nach PUVA-Therapie

Das besondere Augenmerk lag auf dem Kollektiv der MF-Patienten. In der retrospektiven Auswertung wurden die Therapien bei ED dargestellt. Das PUVA-therapierte Kollektiv wurde mit dem 1. Rezidiv, den dann gewählten Therapieoptionen, und im Falle einer erneuten PUVA-Therapie auch mit dem 2. Rezidiv und den Therapieentscheidungen konsequent verfolgt. Die alltäglichen

Therapieentscheidungen für eine klar zu definierende Lymphomerkrankung sollten deutlich werden. Vielfalt oder Standard, Stadien-abhängigkeit oder flexible Gestaltung in der Praxis sollten verdeutlicht werden. Dabei interessierte uns besonders die Anwendung der PUVA-Therapie; ihre Effizienz in der Praxis, ohne Studien-gesteuert zu sein, wie auch die erzielten Ansprechraten bei primärem und auch wiederholtem Einsatz der PUVA-Therapie.

3. Ergebnisse

3.1. Entitäten des Lymphomregisters

Im LR-UKM sind 255 Patienten erfasst, aufgeteilt in 175 Patienten mit primär kutanen T-Zell-Lymphomen, 13 Patienten mit primär kutanen B-Zell-Lymphomen, 45 Patienten mit Parapsoriasis en plaque und 16 Patienten mit Pseudolymphomen (Tabelle 8). Zwei Patienten leiden an einer Follikulären Muzinose ohne MF-Nachweis. Ein Patient erkrankte an einem nicht näher definierten Non-Hodgkin-Lymphom, 1 Patient hat ein „primär nodales Lymphom“, 1 Patient ein Myeloproliferatives Syndrom, und 1 Patient eine chronisch lymphatische Leukämie. Letztere jeweils mit sekundär kutanen Veränderungen. Sieben Patienten mit dem Verdacht auf ein kutanes T-Zell-Lymphom waren zeitweise in dieser Kartei geführt worden, nach Verifizierung eines Ekzems wurden sie aus dem Register und der Datei gelöscht.

Die Daten von 249 Patienten wurden für die Auswertungen herangezogen. Die Vorgehensweise und Details zu den einzelnen Patienten sind im Anhang Tab. 1

Patientennummer; Geburtsdatum des Patienten, Individuelle Geschlechterkodierung (1 = männlich, 2 = weiblich).

und Tabelle 2 zu entnehmen.

3.2. Therapieformen

Für die Auswertung der Therapieergebnisse wurde eine Therapiekodierung erstellt. Bei gleichzeitiger Anwendung mehrerer Therapien wurde dies durch einen eigenen Therapiekode berücksichtigt. Eine detaillierte Auflistung der in den Akten registrierten Therapieoptionen und ihrer Kombinationen ist im Anhang Tab. 3 zu finden.

3.3. Geschlechter- und Altersverteilung (LR-UKM)

Von den 249 Patienten waren 161 (64,7 %) männlich und 88 (35,3 %) weiblich. Das Alter der Patienten bei erster Aktendokumentation betrug im Mittel 53,45 + 16,5 Jahre, der Median lag bei 56,1 Jahren. Bei Diagnosestellung war der jüngste Patient 10 Jahre alt, der älteste Patient 87 Jahre. Dreiviertel der Patienten waren 65 Jahre und älter. Die weiblichen Patienten zeigten im Mittel ein Alter von 53 + 18 Jahren, die männlichen Patienten ein Alter von 53,6 + 15,4 Jahren.

Tabelle 8 Verteilung der im Untersuchungskollektiv dokumentierten Entitäten mit einer zugehörigen Aufteilung in männliche und weibliche Patienten

Diagnosen	Anzahl (Anteil in %) einzelner Diagnosen im Gesamtkollektiv	Anzahl (Anteil in %) weiblicher Patienten	Anzahl (Anteil in %) männlicher Patienten
Mycosis fungoides	146 (83,4)	50 (34,2)	96 (65,8)
Lymphomatoide Papulose	10 (5,7)	6 (60)	4 (40)
Sézary Syndrom	6 (3,4)	2 (33)	4 (67)
Groß- und mittelgroßzellige pleomorphe kutane T-Zell-Lymphome (CD30-positiv >75%)	5 (2,9)	4 (80)	1 (20)
Pleomorphe kutane T-Zell-Lymphome (CD30-positiv <75%) aus MF entwickelt	3 (1,7) 1 (0,6)	0 (0) 0 (0)	3 (100) 1 (100)
CD30-negative T-Zell-Lymphome	2 (1,1)	1 (50)	1 (50)
Angiozentrische/angiotrope T-Zell-Lymphome	2 (1,1)	1 (50)	1 (50)
T-Zell-Lymphome gesamt	175 (100)	64 (36,6)	111 (63,4)
Primär kutane B-Zell-Lymphome	2 (15,4)	0 (0)	2 (100)
Follikelzentrums-Lymphome	8 (61,6)	4 (50)	4 (50)
Immunozytom/Marginalzonen-Lymphome	3 (23,1)	3 (100)	0 (0)
B-Zell-Lymphome gesamt	13 (100)	7 (53,8)	6 (46,2)
Kutane Lymphome gesamt	188 (100)	71 (37,8)	117 (62,2)
Kutane Pseudolymphome	8 (53,3)	3 (37)	5 (63)
T-Zell-Pseudolymphome	5 (26,7)	2 (40)	3 (60)
B-Zell-Pseudolymphome	3 (20)	0 (0)	3 (100)

Ergebnisse — Kollektiv der MF-Patienten

Pseudolymphome gesamt	16 (100)	5 (31,2)	11 (68,8)
Parapsoriasis en plaque	45 (100)	12 (26,7)	33 (73,3)

3.4. Kollektiv der MF-Patienten

Bei der Mycosis fungoides handelt es sich mit 146 Betroffenen um die quantitativ hervorstechende Patientengruppe, die bezüglich therapeutischer Ansprechraten, Therapiedauer und rezidivfreier Zeiten unter besonderer Berücksichtigung der PUVA-Therapien genauer analysiert werden sollte.

Von den 146 Patienten mit einer Mycosis fungoides wurde für 126 Patienten mittels Klinik, Histologie und PCR die Diagnose einer Mycosis fungoides bestätigt. Bei einem dieser Patienten lag neben der MF anamnestisch ein Morbus Hodgkin vor. Der Patient war jedoch seitlangem rezidivfrei und litt nachweislich nur noch an einer Mycosis fungoides. Bei weiteren 14 Patienten lag in zwischenzeitlichen histologischen Beurteilungen die übergeordnete Bezeichnung „kutanes T-Zell-Lymphom“ vor. Der Beschreibung der klinischen Bilder als auch der jeweilige Verlauf sprachen jedoch für eine Mycosis fungoides. Weitere 4 Patienten hatten eine Mycosis fungoides mit Follikulärer Muzinose und für 2 Patienten wurde die Kombination einer Mycosis fungoides mit einer Lymphomatoiden Papulose nachgewiesen.

3.4.1. Alter der MF-Patienten

Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose betrug im Schnitt 55,1 Jahre. Die 50 (34,2 %) weiblichen Patienten waren im Mittel 55,2 Jahre alt, die 96 (65,8 %) männlichen Patienten im Mittel 55 Jahre alt.

3.4.2. Stadienaufteilung der MF-Patienten

Die Aufteilung der 146 Patienten mit einer Mycosis fungoides in die TNM Klassifikation ergab vor Beginn der ersten Behandlung 58 Patienten im Stadium Ia, 60 Patienten im Stadien Ib/Ila, 9 Patienten im Stadium IIb, 14 Patienten im Stadium III und 2 Patienten im Stadium IV. Bei 3 Patienten fehlten exakte Angaben zur Bestimmung des Erkrankungsstadiums.

3.4.3. Stadienbezogene Therapien

77 (52,7 %) der 146 MF-Patienten erhielten primär eine PUVA-Behandlung. Von den PUVA-behandelten Patienten waren 27 im Stadium Ia, 40 im Stadium Ib und 1 Patient im Stadium Ila. 2 Patienten waren im Stadium IIb, 7 im Stadium III.

69 Patienten wurden mit anderen Therapien als der systemischen PUVA-Therapie behandelt. Die Verteilung der Therapien entsprechend der Stadien ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9 Therapieformen die zur Ersttherapie für das Gesamtkollektiv der MF-Patienten gewählt wurden und ihre Aufschlüsselung in den einzelnen Tumorstadien.

	Gesamt	St. Ia	St. Ib	St. Ila	St. IIb	St. III	St. IV	Unklar
PUVA	77	27	40	1	2	7	-	-
SUP	2	1	-	-	-	1	-	-
IFN α	1	1	-	-	-	-	-	-
PUVA + IFN α	13	4	7	-	2	-	-	-
Photophorese	1	-	-	-	-	1	-	-
COP / CHOP	1	-	-	-	-	-	1	-
Andere Polychemotherapien	1	-	-	-	-	1	-	-
Systemische Kortikoide	2	-	1	-	-	1	-	-
Quensyl	1	1	-	-	-	-	-	-
Hautpflege	1	1	-	-	-	-	-	-
Systemische Antibiose	2	2	-	-	-	-	-	-
IFN α + Retinoide	3	3	-	-	-	-	-	-
Bade-PUVA	4	2	2	-	-	-	-	-
PUVA-Creme-Therapie	1	1	-	-	-	-	-	-
UVA-Therapie	1	1	-	-	-	-	-	-
UVA-1-Therapie	1	-	1	-	-	-	-	-

Ergebnisse — Kollektiv der PUVA-therapierten Patienten

	Gesamt	St. Ia	St. Ib	St. IIa	St. IIb	St. III	St. IV	Unklar
PUVA + Hand-Fuß-PUVA	1	1	-	-	-	-	-	-
PUVA + systemische Kortikoide	1	-	1	-	-	-	-	-
Sterecyt	1	-	-	-	1	-	-	-
Knospe-Schema	1	-	-	-	-	-	1	-
Kortison lokal	1	1	-	-	-	-	-	-
Psorcutan-Creme	2	1	1	-	-	-	-	-
PUVA + Knospe-Schema	1	-	-	-	1	-	-	-
SUP + Kortison lokal	1	-	1	-	-	-	-	-
SUP + Psorcutan-Creme®	1	-	-	-	1	-	-	-
PUVA + IFN α + Fiblaferon-Gel	1	-	-	-	1	-	-	-
Kortison lokal + Hautpflege	3	2	1	-	-	-	-	-
Kortison lokal + Psorcutan-Creme	1	1	-	-	-	-	-	-
Unklar / fehlend	19	8	4	-	1	3	-	3
Summe PUVA + Summe weiterer Therapien	77 + 69	27 + 31	40 + 19	1 + 0	2 + 7	7 + 7	0 + 2	0 + 3
Gesamt	= 146	= 58	= 59	= 1	= 9	= 14	= 2	= 3

3.5. Kollektiv der PUVA-therapierten Patienten

Zwei größere PUVA-Kollektive sind zu differenzieren: Einmal Patienten, die eine PUVA-Monotherapie erhalten haben neben solchen, die eine Kombination von PUVA und IFN α bekamen. Die weiteren Ausführungen befassen sich mit dem Kollektiv der 77 primär PUVA-Therapierten. Von diesen 77 PUVA-Patienten haben sich 53 Patienten mit einem Rezidiv zur erneuten Therapie vorgestellt. Für 17 Patienten schloß sich eine erneute PUVA-Therapie an (Tabelle 10). Von diesen verbliebenen 17 PUVA-Behandelten stellten sich 13 Patienten mit einem 2. Rezidiv zur Therapieeinleitung vor, dabei wurde 7mal die PUVA-Therapie gewählt (Tabelle 11).

Ergebnisse — Kollektiv der PUVA-therapierten Patienten

Tabelle 10: Wahl der Zweittherapie bei einem Rezidiv nach PUVA-Ersttherapie.

	Gesamt	St. Ia	St. Ib	St. IIa	St. IIb	St. III	St. IV	Unklar
PUVA	17	6	11	-	-	-	-	-
SUP	4	2	1	-	-	-	-	1
IFN α	4	2	-	-	1	1	-	-
Retinoid	2	-	2	-	-	-	-	-
IFN α -Therapie + PUVA	4	1	1	-	1	1	-	-
Photophorese	2	-	-	-	-	2	-	-
MTX-low-dose-Therapie	1	-	1	-	-	-	-	-
IFN α -Therapie + Retinoide	1	-	1	-	-	-	-	-
Bade-PUVA	1	1	-	-	-	-	-	-
Hand-Fuß-Bade-PUVA	1	1	-	-	-	-	-	-
UVA-Therapie	3	2	1	-	-	-	-	-
PUVA + Hand-Fuß-PUVA	1	1	-	-	-	-	-	-
Komplette Excision	1	1	-	-	-	-	-	-
UVA/UVB	1	-	1	-	-	-	-	-
Lokale Kortikoide	4	3	1	-	-	-	-	-
Psorcutan®-Creme	3	3	-	-	-	-	-	-
Lokale Kortikoide + Psorcutan®-Creme	2	2	-	-	-	-	-	-
Summe PUVA + Summe weiterer Therapien	17 + 36	6 + 20	11 + 9	0	0 + 2	0 + 4	0	0 + 1
Gesamt	=53	=26	= 20		= 2	= 4		= 1

53 der ursprünglichen 77 Patienten hatten eine 2. Therapie notwendig. Die Therapieentscheidungen sind in der Tabelle entsprechend der Stadien aufgelistet. 1 Pat. erhielt nur pflegende Maßnahmen.

Ergebnisse — Kollektiv der PUVA-therapierten Patienten

Tabelle 11: Dritt-Therapie bei 2. Rezidiv nach PUVA-Erst- und PUVA-Zweit-Therapie.

	Gesamt	St. Ia	St. Ib	St. IIa	St. IIb	St. III	St. IV	Unklar
PUVA	7	3	4	-	-	-	-	-
SUP	1	1	-	-	-	-	-	-
IFN- α -Therapie + PUVA	1	-	1	-	-	-	-	-
IFN- α -Therapie + Retinoide	1	-	1	-	-	-	-	-
Bade-PUVA	1	-	1	-	-	-	-	-
Lokale Kortikoide	1	1	-	-	-	-	-	-
Psorcutan®-Creme	1	1	-	-	-	-	-	-
Summe PUVA + Summe weiterer Therapien	7 + 6	3 + 3	4 + 3	0	0	0	0	0
Gesamt	= 13	= 6	= 7					

Von den 17 Patienten, die bereits zweimal eine PUVA-Therapie erhalten hatten, stellten sich 13 mit einem 2. Rezidiv vor und wurden den aufgelisteten Therapieentscheidungen zugeführt.

Die Therapie der 1. Wahl war in 77 (52,7%) von 146 MF-Fällen eine PUVA-Therapie. Bei einem 1. Rezidiv wurde die PUVA-Therapie für 17 von 53 (32,1%) betroffenen Patienten gewählt und nach dem erneuten, also 2. Rezidiv, bei 7 der 13 (53,8%) vom ursprünglichen Kollektiv verbliebenen Patienten durchgeführt; d.h. in der Hälfte der Fälle wurde zu Beginn und auch bei chronischem Verlauf eine PUVA-Therapie eingesetzt. Diese Therapiewahl dominiert, insofern ein ganzes Spektrum therapeutischer Optionen für die andere Hälfte der Betroffenen gewählt wurde.

In einem therapeutischen Ranking bei ED einer MF sind weitere gewählte Optionen eine PUVA-Interferon Therapie mit 13 behandelten Patienten vor 4 Patienten, die eine Bade-PUVA-Therapie erhielten und 4 Patienten, die nur mit lokalem Steroid und zusätzlich rückfettenden Maßnahmen behandelt worden waren. 3 Patienten wurden mit einer Interferon-Retinoid-Kombination behandelt.

Ergebnisse — Kollektiv der PUVA-therapierten Patienten

Alle weiteren Therapieformen wurden nur für einzelne Patienten ausgewählt.
Bei 19 Patienten fehlen nähere Angaben.

Tabelle 12 Darstellung des Gesamtkollektivs der MF-Patienten und daneben das Subkollektiv der mit PUVA behandelten MF-Patienten bei 1. bis 3. sequentieller PUVA-Therapie in Abhängigkeit von den einzelnen Tumorstadien.

Stadium	bei 1. Therapie		bei 2. Therapie		bei 3. Therapie	
	MF	PUVA	MF	PUVA	MF	PUVA
IA	58 (40,3%)	27 (35,1%)	26 (49,1%)	6 (35,3%)	6 (46,2)	3 (42,9%)
IB	59 (40,4%)	40 (52 %)	20 (37,7 %)	11 (64,7%)	7 (53,8%)	4 (57,1%)
IIA	1 (0,7%)	1 (1,3%)	-	-	-	-
IIB	9 (6,2 %)	2 (2,6 %)	2 (3,8%)	-	-	-
III	14 (9,6 %)	7 (9,1%)	4 (7,5%)	-	-	-
IV	2 (1,4%)	-	-	-	-	-
Nicht klassifiziert	3 (2,1%)	-	1 (1,9%)	-	-	-
Gesamt	146	77	53	17	13	7

Tabelle 13 Stadienadaptierte Darstellung der PUVA-Behandelten in Bezug zum Gesamtkollektiv der MF-Patienten bei sequentieller 1., 2. und 3. Therapie.

Stadium	bei 1. Therapie		bei 2. Therapie		bei 3. Therapie	
	PUVA	MF	PUVA	MF	PUVA	MF
IA	27 / 58 (46,6 %)		6 / 26 (23,1 %)		3 / 6 (50 %)	
IB	40 / 59 (67,8 %)		11 / 20 (55 %)		4 / 7 (57,1 %)	
IIA	1 / 1 (100 %)		-		-	
IIB	2 / 9 (22,2 %)		0 / 2 (0 %)		-	
III	7 / 14 (50 %)		0 / 4 (0 %)		-	
IV	0 / 2 (0 %)		0 / 0 (0 %)		-	
Nicht klassifiziert	0 / 3 (0 %)		0 / 1 (0 %)		-	
Gesamt	77 / 146 (52,7 %)		17 / 53 (32,1 %)		7 / 13 (53,8%)	

3.5.1. Ansprechraten

3.5.1.1. Ansprechraten aller primären Therapien

Die Evaluation der Ansprechraten auf eine Therapie war von 117 der 146 MF-Erkrankten möglich. Die Erstbehandlung von 117 MF-Patienten resultierte unabhängig von den Tumorstadien für alle durchgeführten Therapien in einer Gesamtansprechrate von 62 %, aufgeschlüsselt in 46 (31,5 %) CR, 44 (30,1 %) PR, 20 (13,7 %) SD und 7 (9,1 %) PD. Bei 29 (19,9 %) Patienten waren die therapeutisch erzielten Ergebnisse nicht bekannt (Tabelle 14).

Tabelle 14 Ansprechraten in Abhängigkeit von den Tumorstadien bei primärer PUVA-Therapie (RR = CR + PR)

	St. Ia, Ib, Iia, Iib, III,IV MF	Stadium Ia PUVA	Stadium Ib PUVA	Stadium IIa PUVA	Stadium IIb PUVA	Stadium m III PUVA	
CR	46 (31,5%)	31 (40,3%)	13 (48%)	16 (40%)	1 (100%)	-	1 (14,3%)
PR	44 (30,1%)	29 (37,7%)	10 (37%)	18 (45%)	-	-	1 (14,3%)
SD	20 (13,7%)	4 (5,2%)	1 (3,7%)	1 (2,5%)	-	2 (100%)	0 (0%)
PD	7 (9,1%)	6 (7,8%)	1 (3,7%)	1 (2,5%)	-	-	4 (57,1%)
Keine Angaben	29 (19,9%)	7 (9,1%)	2 (7,4%)	4 (10%)			1 (14,3%)
RR	90 (61,6%)	60 (77,9%)	23 (85%)	34 (85%)	1 (100%)	0 (0%)	2 (28,6%)
Gesamt	146	77	27	40	1	2	7

In den ersten beiden Spalten werden die Ansprechraten aller MF-Patienten ohne besondere Berücksichtigung einer Einzeltherapie mit den Ansprechraten der PUVA-Ersttherapierten Patienten verglichen.

3.5.1.2. Ansprechraten primärer, sekundärer und tertiärer PUVA-Therapien

Von den 77 in der Primär-Therapie mit PUVA behandelten Patienten erzielten 31 (40,3 %) eine CR, 29 (37,7 %) eine PR, 4 (5,2 %) ein SD und 6 (7,8 %)

Patienten entwickelten einen progressiven Verlauf. Bei 7 (9,1 %) Patienten, die eine PUVA- Behandlung bekommen hatten, war das Therapieergebnis nicht dokumentiert.

Die PUVA-Behandlung erzielte in den Stadien Ia und Ib jeweils ein Ansprechen von 85 %, im Stadium IIa 100 % und im Stadium III 29 %. Dies entspricht einer Gesamtansprechrate von 78 % (Tabelle 14 - 17).

Für die Ansprechraten einzelner Erkrankungsstadien unter einer PUVA Therapie im 1. Therapiezyklus ergeben sich folgende Daten: Von 27 Patienten im Stadium Ia erreichten 13 Patienten (48 %) eine CR, 10 Patienten (37 %) eine PR, jeweils 1 Patient ein SD (3,7 %) und eine PD (3,7 %). Bei 2 Patienten fehlten die Angaben (7,4 %) (Tabelle 15). Von 40 Patienten in den Stadien Ib erreichten 16 Patienten (40 %) eine CR, 18 Patienten (45 %) eine PR, jeweils 1 Patient ein SD (2,5 %) und ein PD (2,5 %), bei 4 Patienten fehlten die Angaben (10 %) (

Tabelle 16). 1 Patient im Stadium IIa erreichte eine CR (100 %), 2 Patienten im Stadium IIb ein SD (100 %).

Von 7 Patienten im Stadium III erreichten jeweils 1 Patient eine CR (14,3 %) und eine PR (14,3 %), kein Patient eine SD (0%), 4 Patienten erlitten eine PD (57,1 %). Bei 1 Patient fehlten die Angaben (14,3 %) (Tabelle 17).

Von 51 Patienten, die nach primärer PUVA-Therapie ein Rezidiv entwickelt hatten, wurden 17 Patienten, die ausnahmslos den Stadien Ia und Ib angehörten, einer sekundären PUVA-Therapie zugeführt.

Von 6 Patienten im Stadium Ia erreichten 3 Patienten (50 %) eine CR, 2 Patienten (33,3 %) eine PR und 1 Patient (16,7 %) ein SD. PD trat als Ergebnis nicht auf.

Von 11 Patienten im Stadium Ib erreichten 5 Patienten (45,5 %) eine CR, 3 Patienten (27,3 %) eine PR und 1 Patient (9,1 %) eine PD. SD trat als Ergebnis nicht auf (Tabelle 15 und

Tabelle 16).

Von 13 Patienten die nach sekundärer PUVA-Therapie ein erneutes Rezidiv entwickelt hatten, wurden 7 Patienten mit einer tertiären PUVA-Therapie behandelt. Von 3 Patienten im Stadium Ia erreichten 1 Patient (33,3 %) eine CR, 2 Patienten (66,6 %) eine PR. Von 4 Patienten im Stadium Ib erreichten alle 4 Patienten (100 %) eine CR (Tabelle 15 und

Tabelle 16).

Tabelle 15 Ansprechraten der MF im Stadium Ia unter dem Einsatz von PUVA als 1., 2. und 3. Therapiewahl.

Ansprechraten im Stadium Ia auf 1.-3. PUVA-Therapie			
	bei 1. Therapie	bei 2. Therapie	bei 3. Therapie
CR	13 (48%)	3 (50%)	1 (33,3%)
PR	10 (37%)	2 (33,3%)	2 (66,6%)
SD	1(3,7%)	1 (16,7%)	-
PD	1 (3,7%)	-	-
Keine Angaben	2 (7,4%)	-	-
Gesamt	27	6	3

Tabelle 16 Ansprechraten der MF im Stadium Ib unter dem konsequenten Einsatz von PUVA als 1., 2. und 3. Therapiewahl.

Ansprechraten im Stadium Ib			
	bei 1. Therapie	bei 2. Therapie	bei 3. Therapie
CR	16 (40%)	5 (46%)	4 (100%)
PR	18 (45%)	3 (27%)	-
SD	1(2,5%)	-	-
PD	1(2,5%)	1 (9%)	-
Keine Angaben	4 (10%)	2 (18%)	-
Gesamt	40	11	4

Tabelle 17 Ansprechraten der MF im Stadium III unter dem konsequenten Einsatz von PUVA als 1., 2. und 3. Therapiewahl.

Ansprechraten im Stadium III			
	bei 1. Therapie	bei 2. Therapie	bei 3. Therapie
CR	1(14,3%)	-	-
PR	1(14,3%)	-	-
SD	-	-	-
PD	4 (57,1%)	-	-
Keine Angaben	1(14,3%)	-	-
Gesamt	7	-	-

3.5.1.3. Nachbeobachtung bei CR nach primärer und sekundärer PUVA-Therapie

Von den 77 PUVA-Ersttherapierten erscheinen 23 Patienten nicht mehr in weiteren Therapiedokumentationen; aufgeschlüsselt in folgende Stadien waren das 7 im Stadium Ia, 13 im Stadium Ib, 1 Patient im Stadium IIa und 2 Patienten im Stadium III. Von diesen Patienten hatten durch eine erste PUVA-Therapie 11 eine CR, 10 eine PR entwickelt, von 2 Patienten fehlten die Therapieergebnisse. Neun Patienten waren lost to follow up, 7 Patienten waren in erst kurzzeitiger Remission (2 CR, 5 PR). 7 weitere Patienten sind im Median über 54 Monate (Range von 2 bis 107 Monaten), im Schnitt über 52,6 + 36,7 Monate, nachbeobachtet und mit einer CR bestätigt worden.

Von den weiteren 17 Patienten, die bei der 1. und auch 2. Wahl eine PUVA-Therapie erhalten hatten, waren 3 Patienten zum Zeitpunkt der endgültigen Datenerhebung noch in kompletter Remission. Ein weiterer Patient hatte die Zweittherapie noch nicht abgeschlossen. Die kompletten Remissionen bestanden bei den 3 Patienten im Median über 24 Monate (Range 5 bis 89 Monate), im Schnitt 39,33 + 44,05 Monate.

3.5.2. Behandlungsdauer primärer, sekundärer und tertiärer PUVA-Therapien

Die Behandlungsdauer von 73 der 77 PUVA-behandelten Patienten war zuverlässig dokumentiert; für 4 Patienten fehlte die Angabe des Behandlungsendes. Die mittlere Behandlungsdauer der Patienten betrug 214,8 + 379 Tage, der Median 103 Tage.

Die mittlere Behandlungsdauer der primären PUVA-behandelten Patienten im Stadium Ia betrug 160,2 +141 Tage, der Median 113,5 Tage (n=26), für einen Patienten war die Dauer nicht zu evaluieren. Die mittlere Behandlungsdauer der Patienten im Stadium Ib betrug 281,2 + 507,5 Tage, der Median 91 Tage, bezogen auf 37 Patienten, für 3 Patienten fehlten Angaben. Die Behandlungsdauer im Stadium IIa betrug 301 Tage (n = 1), im Stadium IIb 30,5 Tage, gemittelt für 2 Patienten. Die mittlere Behandlungsdauer der Patienten im Stadium III betrug 106,7 + 98 Tage, der Median 53 Tage (n = 7).

Bei einer zweiten nachfolgenden PUVA-Behandlung betrug die mittlere Behandlungsdauer im Stadium Ia 71 + 47,7 Tage, der Median 50 Tage (n = 6). Die mittlere Behandlungsdauer der Patienten im Stadium Ib betrug im zweiten Therapiezyklus 157,6 + 169,8 Tage, der Median 122 Tage (n = 11). Höhere Stadien wurden in der Zweittherapie nicht mit PUVA behandelt.

Ergebnisse — Kollektiv der PUVA-therapierten Patienten

Tabelle 18 Angaben zur Therapiedauer der PUVA-Monotherapie in den 3 Therapiezyklen.¹

	Dauer der PUVA-Therapiezyklen											
	Zyklus 1				Zyklus 2				Zyklus 3			
	N	MW	STD	Me- dian	N	MW	STD	Me- dian	N	MW	STD	Me- dian
Stadium IA	26	160,2	±141,2	113,5	6	71	±47,7	50	3	196,7	±150,1	113
Stadium IB	37	281,2	±507,5	91	11	157,6	±169,8	122	4	253,3	±306,2	138
Stadium IIA	1	301	±0	301								
Stadium IIb	2	30,5	±13,4	30,5								
Stadium III	7	106,8	±98,1	53								
Gesamt (alle Stadien)	73	214,8	±376,9	103	17	127	±142,5	101	7	229	±235,2	120
Anzahl aller behandelter MF-Pat.	117				52				13			
Anzahl aller PUVA-behandelten MF-Pat.	73	65,8%			17	32,7%			7	54,2%		

¹ MW = Mittelwert mit Standardabweichung (STD) und Angabe der Patientenzahl in den einzelnen Tumorstadien wie auch der Gesamtzahl der PUVA-Behandelten-Patienten

Dauer der PUVA-Therapiezyklen

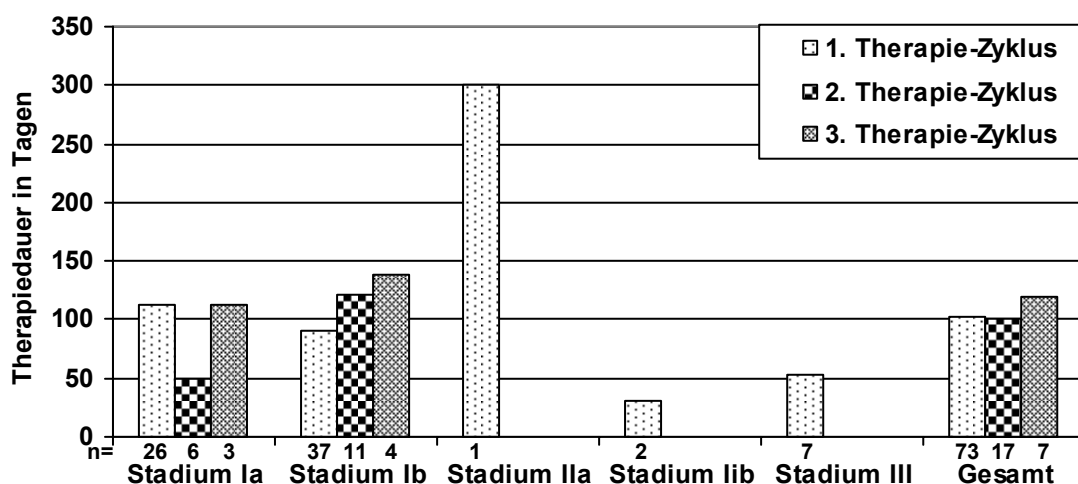


Abbildung 5 Therapiedauer in Tagen der 1., 2. und 3. PUVA-Therapie in Abhängigkeit von den Erkrankungsstadien

Bei der dritten PUVA-Behandlung betrug die mittlere Behandlungsdauer im Stadium Ia 196,7 +150,1 Tage, der Median 113 Tage (n = 3). Die mittlere Behandlungsdauer der Patienten im Stadium Ib betrug im zweiten Therapiezyklus 253,3 + 306,2 Tage, der Median 138 Tage (n = 4). Höhere Stadien wurden in der Drittherapie nicht mit PUVA behandelt.

3.5.3. Rezidivraten der Patienten nach primärer und sekundärer PUVA-Therapie

53 der 77 mit PUVA erstbehandelten Patienten benötigten eine erneute Lymphomtherapie. Das entspricht einer Rezidivrate von 68,8 % nach Ersttherapie. Von den 53 Zweittherapierten haben 17 Patienten erneut eine PUVA-Therapie erhalten. Dreizehn dieser 17 Patienten benötigten eine Drittherapie. Dies entspricht einer Rezidivrate von 76,5 % nach Zweittherapie. Die Aufschlüsselung nach Tumorstadien ist der Tabelle 15 zu entnehmen.

Ergebnisse — Kollektiv der PUVA-therapierten Patienten

Tabelle 19 Rezidivraten nach primärer und sekundärer PUVA-Therapie in den einzelnen Tumorstadien und in der Zusammenfassung der Kollektive.

	Rezidiv nach 1. PUVA	Rezidiv nach 2. PUVA
Stadium Ia	20 / 27 (74,1 %)	4 / 6 (66,6%)
Stadium Ib	26 / 40 (65 %)	9 / 11 (81,8%)
Stadium IIa	0 / 1 (0 %)	-
Stadium IIb	2 / 2 (100 %)	-
Stadium III	5 / 7 (71,4 %)	-
Gesamt	53 / 77 (68,8 %)	13 / 17 (76,5 %)

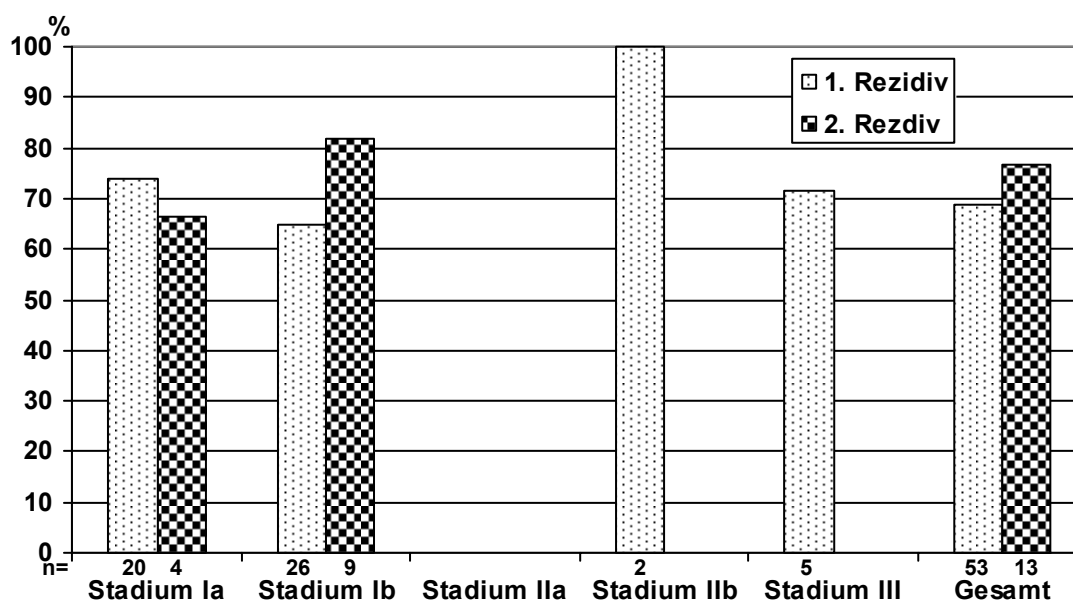


Abbildung 6 Rezidivhäufigkeit in Prozent nach 1. und 2. PUVA-Therapiezyklus in Abhängigkeit von den Erkrankungsstadien.

Vom Gesamtkollektiv der PUVA-Erstbehandelten (n = 77) erreichten 31 Patienten durch die Ersttherapie mit PUVA eine komplette Remission. Von diesen 31 Patienten wurden 19 Patienten mit einem Rezidiv erneut behandelt. Dies entspricht einer Rezidivrate von 61,3 % nach primärer kompletter Remission. Acht dieser 19 Patienten wurden wieder mit einer PUVA-Monotherapie behandelt (42,1 %). Davon konnten 3 Patienten eine komplette

Remission erreichen (Ansprechrate von 37,5 %). 2 dieser 3 Patienten erhielten erneut eine Therapie (PUVA-Therapie n=1, Psorcutan n=1).

Tabelle 20 Rezidivraten nach primärer und sekundärer PUVA-Therapie im Teilkollektiv der Patienten, die nach erster und 2. PUVA-Therapie jeweils eine CR erzielt hatten.

	Rezidiv nach 1. PUVA	Rezidiv nach 2. PUVA
Gesamt	19/31 (61,3%)	2/3 (66,6%)

3.5.4. Therapieauswahl nach 2. PUVA-Therapie und weiteren Rezidiven

Sieben von 13 Patienten erhielten zum 3. Mal eine PUVA-Therapie. Die weitere Nachbeobachtung dieser Patienten ergab, dass 5 dieser Patienten einen 4. Therapiezyklus, 4 Patienten einen 5., 3 Patienten einen 6., 2 Patienten einen 7. und 8. Therapiezyklus und ein Patient einen 9. und 10. Therapiezyklus mit PUVA bis zum Ende des Beobachtungszeitraums benötigten. Bei dem letztgenannten Patient hatte sich zum 5. Therapiezyklus aus der MF ein pleomorphes T-Zell-Lymphom entwickelt.

Sechs Patienten erhielten nach der sekundären PUVA-Therapie eine andere Therapie: 1 Patient IFN α + Retinoid, 1 Patient PUVA + IFN α , 1 Patient SUP-Bestrahlungen, 1 Patient Psorcutan-Salbe, 1 Patient lokales Glukokortikosteroid und 1 Patient eine Bade-PUVA-Therapie. Fünf dieser Patienten erhielten auch eine 4. Therapie: 3 Patienten davon erneut PUVA, 1 Patient IFN α und 1 Patient Psorcutan Salbe. Für 2 Patienten folgte eine 5. Therapie: einmal PUVA und einmal IFN α . Ein Patient wurde noch zum sechsten (PUVA + IFN α) und siebenten Mal (PUVA) behandelt.

3.5.5. Rezidivfreie Zeiten zwischen primärer / sekundärer und sekundärer / tertiärer PUVA-Therapie

Für alle PUVA-behandelten Patienten betrug die rezidivfreie Zeit nach der ersten PUVA-Therapie im Mittelwert 317,9 + 426 Tage, im Median 140 Tage (n = 53). Für 24 Patienten fehlten genauere Angaben.

Ergebnisse — Kollektiv der PUVA-therapierten Patienten

Die behandlungsfreie Zeit wurde für die einzelnen Stadien wie folgt aufgeschlüsselt: Sie betrug für die Patienten im Stadium Ia im Mittel 504,7 + 515,1 Tage, der Median betrug 265 Tage (n = 19; 8 fehlende Angaben). Für die Patienten im Stad. Ib betrug sie im Mittel 261 + 351,3 Tage, der Median lag bei 146,5 Tage (n = 27, 13 fehlende Angaben). Für den Patienten im Stadium IIa lagen keine Daten vor. Im Stad. IIb betrug die rezidivfreie Zeit zwischen primärer PUVA-Therapie und sekundärer PUVA-Therapie im Mittel 0,5 + 0,7 Tage (n = 2), im Stad. III betrug sie im Mittel 22 + 40,3 Tage (n = 5; 2 fehlende Angaben).

Nach der zweiten PUVA-Therapie lag für 13 von 17 PUVA-behandelten Patienten der Mittelwert bei 324,8 + 318 Tage, der Median bei 246 Tage (4 fehlende Angaben).

Im Stadium Ia betrug der Mittelwert 386 + 300,4 Tage, der Median 318 Tage (n = 4; 2 fehlende Angaben): Im Stadium Ib lag der Mittelwert bei 297,6 + 339,3 Tage, der Median bei 243 Tage (n = 9; 2 fehlende Angaben). Höhere Stadien wurden nicht mit PUVA behandelt.

Tabelle 21 Rezidivfreie Zeiten nach primärer und nach sekundärer PUVA-Therapie. Da von einem Patienten im Stadium IIa keine Daten vorlagen, wurde auf die Darstellung dieses Stadiums verzichtet.

	Rezidivfreie Zeit nach 1.PUVA-Therapie (in Tagen)	Rezidivfreie Zeit nach 2. PUVA- Therapie (in Tagen)
Stadium Ia	MW: 504,7 ± 515,1 Median: 265 (n = 19 /27)	MW: 386 ± 300,4 Median: 318 (n = 4/ 6)
Stadium Ib	MW: 261 ± 351,3 Median: 146,5 (n = 27/40)	MW: 297 ± 339,3 Median: 243 (n = 9/11)
Stadium IIb	MW: 0,5 ± 0,7 Median: 0,5 (n = 2/2)	MW: - Median: -
Stadium III	MW: 22 ± 40,27 Median: 1 (n = 5/7)	MW: - Median: -
Gesamt	MW: 317,9 ± 426 Median: 140 (n = 53 /77)	MW: 324,8 ± 318, Median 246 (n = 13/17)

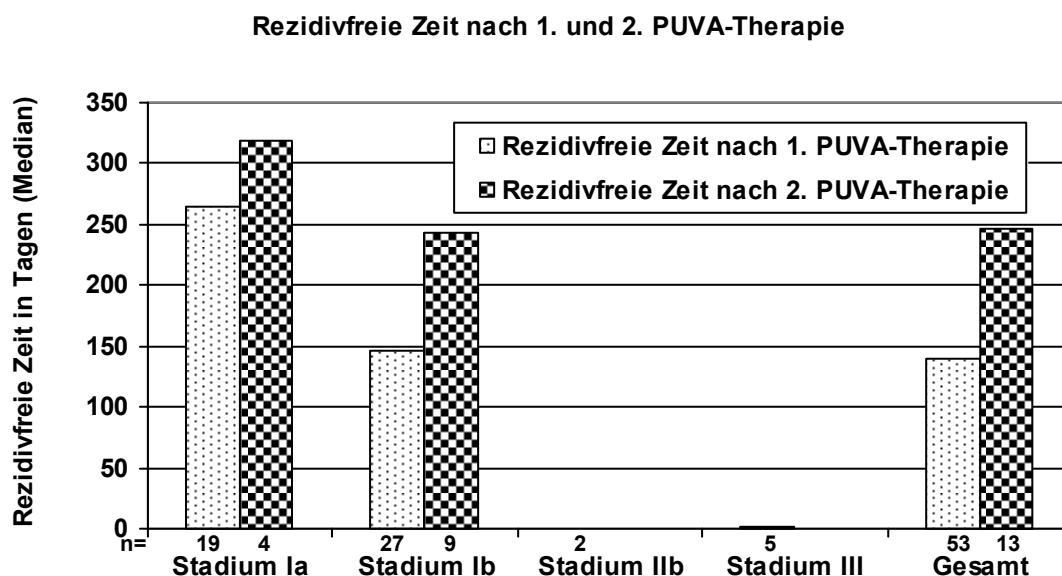


Abbildung 7 Rezidivfreie Zeit in Tagen nach 1. und 2. PUVA-Therapiezyklus in Abhängigkeit von den Erkrankungsstadien

3.6. Kombinationstherapie

3.6.1. PUVA + IFN α s.c.

Zwanzig Patienten erhielten in einem Therapiezyklus diese Kombinationstherapie. Der Altersdurchschnitt der Patienten betrug $53,75 \pm 13,8$ Jahre. Die Untersuchung der Ansprechraten bei $n = 20$ Patienten ergab 4 CR, 9 PR, 3 SD und 1 PD. Drei Patienten waren nicht auszuwerten. Die mittlere Therapiedauer der Patienten betrug $126,8 \pm 95$ Tage, der Median lag bei 120,5 Tagen. Die prozentuale Verteilung, die Verteilung nach Stadien sowie die Therapiedauer für die einzelnen Stadien sind aus der Tabelle 22 zu entnehmen.

Ergebnisse — Kombinationstherapie

Tabelle 22 Ansprechraten, Therapiedauer und therapiefreie Zeit nach der Kombinationstherapie PUVA + IFN α ; Angabe von Mittelwerten und Medianen in Tagen sind in Lymphomstadien aufgeschlüsselt.

	PUVA + IFN α				
	Gesamt	St. Ia	St. Ib	St. IIb	St. III
CR	4 (20 %)	3 (50 %)	1 (11,1 %)	-	-
PR	9 (45 %)	2 (33,3 %)	5 (55,6 %)	2 (50 %)	-
SD	3 (15 %)	1 (16,7 %)	1 (11,1 %)	1 (25 %)	-
PD	1 (5 %)	-	-	1 (25 %)	-
Unklar	3 (15 %)	-	2 (22,2 %)	-	1
Gesamt	20	6	9	4	1
Th.-Dauer in Tagen MW	126,8 \pm 95	118,2 \pm 101,1	132,3 \pm 107,3	116,3 \pm 61,7	252
Median	120,5	100	120	120,5	252
Th.-Pause in Tagen	232,7 \pm 50,8 /	-	-	-	-

Dreizehn Patienten bedurften einer Folgetherapie nach der Kombinationstherapie mit PUVA + IFN α . Die therapiefreie Zeit bis zum Rezidiv betrug dabei im Schnitt 232,7 + 50,8 Tage, die Spanne reicht von 0 – 1495 Tagen. Sechs Patienten erhielten als Folgetherapie wieder eine Kombination aus PUVA + IFN α , bei 7 Patienten wurde die Therapie nach Beendigung der PUVA + IFN α -Therapie abgeändert. Vier Patienten erhielten (SD n=2, PD n = 1, PR n=1) eine PUVA-Monotherapie, 2 Patienten (PD n=1, PR n=1) in Folge eine IFN α -Monotherapie. Bei einem Patienten war die weitere Therapie unklar.

4. Zusammenfassung der Ergebnisse

- 4.1. Bei 146 / 175 (>70%) Patienten eines Kollektivs von Patienten mit kutanen T-Zell Lymphomen wurde eine MF diagnostiziert. Die Erkrankungshäufigkeit betraf doppelt so viele Männer wie Frauen; das Durchschnittsalter lag bei 55 Jahren. Geschlechts- und Altersverteilung der MF-Patienten entsprechen den Daten des Gesamtkollektivs.
- 4.2. Das dominierende Subkollektiv waren Patienten mit einer MF, zweit- und dritt-häufigste Diagnose war die Lymphomatoide Papulose und das Sézary Syndrom.
- 4.3. Die Verteilung der MF in den einzelnen Stadien wurde zu Beginn für alle MF-Patienten und für das Teilkollektiv der primär PUVA-behandelten Patienten folgendermaßen aufgeschlüsselt: Ia 58/27, Ib 59/40, IIa 1/1, IIb 9/2, III 14/7, IV 2/0, d.h. 80% der Patienten befanden sich zu Beginn unserer Untersuchungen in den Stadien Ia und Ib.
- 4.4. Die PUVA-Therapie war die Therapie 1. Wahl in den Stadien Ia und Ib. 35% der Therapieentscheidungen im Stadium Ia umfassten eine PUVA-Therapie und sogar 52% im Stadium Ib. Das Spektrum der sonstigen gewählten Therapien war breit.
- 4.5. Die primären PUVA-Anwendungen in den frühen Stadien der MF (St. Ia, Ib) umschlossen ein Kollektiv von 63 Patienten, mit einer mittleren Behandlungsdauer von 160,2 +141 Tagen, Median 113,5 Tagen im St. Ia, von 281,2 + 507,5 Tagen, Median 91 Tagen im Stadium Ib.
- 4.6. In der Nachsorge dieser primär PUVA-behandelten und der sekundär PUVA-therapierten Patienten ergab die Analyse der Rezidiv-freien Zeit folgende Zeitmaße: MW nach 1. PUVA-Therapie 317,9 ± 426 Tage, Median 140 Tage (n = 53 v. 77), MW nach 2. PUVA-Therapie 324,8 ± 318 Tage, Median 246 Tage (n = 13 v. 17).
- 4.7. Relevante Remissionsraten liegen bei entsprechend großen Kollektiven in den Stadien Ia und Ib vor und betragen im LR-UKM bei primärem Einsatz einer PUVA-Therapie im Stadium Ia CR 48 %, PR 37 %, SD 3,7 %, PD 3,7 % im Stadium Ib CR 40 %, PR 45 %, SD 2,5, PD 2,5 %.
- 4.8. Bei wiederholtem Einsatz einer PUVA-Therapie zeigen sich ähnliche Ansprechraten; im Stadium Ia bei 2. PUVA-Therapie CR 50 %, PD 33,3%, SD 16,7 % und bei 3. PUVA-Therapie CR 33,3 %, PR 66,7 %. Im Stadium Ib bei 2. PUVA-Therapie CR 46 %, PR 27 %, PD 9 %. Die Remissionsraten einer MF unter einer PUVA-Therapie unterscheiden sich nicht wesentlich in den Stadien Ia und Ib; sie liegen bei 70-80%.

- 4.9. 10-30 % der Patienten haben nach einer primären PUVA-Therapie längeranhaltende Remissionen. Dies gilt auch für Patienten, die bereits ein Rezidiv auf eine PUVA-Therapie entwickelt haben.
- 4.10. Behandlungsbedürftige Rezidive nach einer primären PUVA-Therapie treten in 68,8 % der Fälle auf. Wir gehen dabei davon aus, dass die von Rezidiven betroffenen Patienten in der fest etablierten „Lymphomsprechstunde“ beim Eintreten des Rezidivs wiedervorge stellt wurden und, dass das Fehlen der Wiedervorstellung einem Fehlen der Behandlungsbedürftigkeit entsprach. Ein gewisser Prozentsatz „lost to follow-up“ kann natürlich nicht ganz ausgeschlossen werden.
- 4.11. Gemessen an einer Rezidivhäufigkeit von 68,8% aller primär PUVA Behandelten – also solcher mit CR, PR und SD - liegt die Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit einer CR nach primärer PUVA-Therapie mit 61,3 % ähnlich hoch.
- 4.12. Die rezidivfreie Zeit war sowohl für die Patienten im Stadium Ia wie für die im Stadium Ib nach sekundärer PUVA-Therapie länger als nach dem ersten PUVA-Therapie-Zyklus.
- 4.13. Auf Grund interessanter vorliegender Studienergebnisse sollte das Subkollektiv von 20 Patienten (15 Männer und 5 Frauen), die eine PUVA-IFN α -Kombinationsbehandlung erhalten hatten, analysiert werden. Der Alterdurchschnitt lag bei $53,75 \pm 13,8$ Jahren.
- 4.14. Die Untersuchung der Ansprechraten nach PUVA + IFN ergab 4 CR, 9 PR, 3 SD, 1 PD, 3 Patienten waren „lost to follow up“.
- 4.15. Die mittlere Therapiedauer der Patienten mit einer PUVA-IFN α -Behandlung betrug $126,8 \pm 95$ Tage, der Median lag bei 120,5 Tagen. 13 Patienten bedurften einer weiteren Therapie nach Therapie mit PUVA + IFN α .
- 4.16. Die therapiefreie Zeit nach einer PUVA- IFN α -Behandlung betrug im Schnitt $232,7 \pm 50,8$ Tage. Der Median betrug 0 Tage, die Range reichte von 0 – 1495 Tagen. 7 Patienten hatten nach PUVA + IFN α -Therapie keinen Tag Therapiepause.

5. Diskussion

5.1. Diagnosen und Geschlechterverteilung

Die Lymphomambulanz der Hautklinik der Universität Münster ist eine Spezialsprechstunde für Patienten mit kutanen Lymphomen. In dieser Sprechstunde wurden die in dieser Arbeit dargestellten Daten ermittelt und registriert (LR-UKM). Erste Patienten waren zu Beginn der 80iger Jahre registriert worden. 1980 bis 1984 waren zunächst 5 Patienten, 1985 bis 1989 bereits 18 Patienten spezifisch aktenkundlich dokumentiert worden. In den nächsten 5 Jahren (1990 bis 1994) folgte eine konsequente Zunahme der registrierten Patienten mit kutanen Lymphomen (93 Patienten), bevor die Zahl der Neuerkrankten in den Jahren von 1995 bis 1999 noch weiter anstieg (116 Patienten). Die These steigender Inzidenzraten im Sinne einer Zunahme der Erkrankung wurde bis Anfang der 90iger Jahre formuliert [241]. Tatsächlich waren es wohl auch andere Mechanismen, die diesen Zahlenanstieg erklären. Der Patientenzuwachs im Kollektiv der LR-UKM zeigt diese Entwicklung als eine Phase der klinischen Definition und der Wahrnehmung in der Praxis. Durch wachsende Kenntnisse in der Histologie, Immunhistologie und Molekularbiologie kam es zu einem „Boom“ in der Diagnosestellung, insbesondere auch der frühen Formen der Erkrankung. Hinzu kam die Abgrenzung kutaner Lymphome von klinisch als auch histologisch überschneidenden Bildern, eine Herausforderung, die auch heute noch ihre Gültigkeit hat; so manches Mal lässt sich ein jahrelang nicht biopsiertes Ekzem oder eine atopische Dermatitis als kutanes Lymphom verifizieren. Neben der herkömmlichen Diagnostik bietet die Gendiagnostik eine weitere Grundlage für die Definition und Absicherung neuer Lymphom-Entitäten.

Die Zahl an MF-Erkrankten hat somit faktisch wahrscheinlich kaum zugenommen, sondern lediglich die Erkenntnis der Untersuchenden hat die zunehmende Diagnosestellung bedingt. Hinzu kommt eine konsequentere Registrierung der Erkrankten in den Registern [7]. Die Zunahme der Inzidenzen

in den ersten Jahren der Registrierung in der LR-UKM ist wiederum auch als Folge der Einrichtung einer Lymphomambulanz mit speziellem Angebot für Patienten und zuweisende Ärzte zu sehen.

Erklärungsansätze für den zu Beginn langsamen Anstieg der Erkrankungsraten und für das nachfolgende Plateau in den 90iger Jahren können neben den anfänglichen Schwierigkeiten in der Diagnosestellung auch die Charakterisierung und Abgrenzung neuer Entitäten in den späteren Jahren sein wie z.B. der *granulomatous slack skin*, die 1978 durch Ackermann als Lymphomvariante erstbeschrieben worden ist. Kotz und Kollegen berichten von einer Verdoppelung der jährlichen Inzidenz von 1973 bis 1984, danach von einer gleichbleibenden Inzidenz [131]. Nach ihrer Veröffentlichung von 1988 revidierten Weinstock und Kollegen 1999 eine zunehmende jährliche Inzidenz, indem sie eine über 20 Jahre stabile Inzidenz von 36 Erkrankungen pro 10 Millionen Einwohner pro Jahr beschrieben [241, 242].

Gerade die Diagnosestellung in den frühen Stadien einer MF kann schwer sein. Geläufige Differentialdiagnosen sind seborrhoische und numuläre Ekzeme, palmoplantares Ekzem oder Hyperkeratosen, Parapsoriasis und Psoriasis vulgaris, Kontaktdermatitis und Formen der Tinea [269]. Waren es anfänglich vornehmlich schwere Erkrankungsverläufe, die registriert wurden, so konnte in den letzten Jahren eine Verschiebung zugunsten früher Stadien registriert werden. Diese Tatsache geht bei Kotz und Kollegen, wie auch bei Weinheim und Kollegen mit einer sinkenden Mortalität in den Jahren 1979 bis 1991 einher [131]. Die frühe Diagnosestellung führt – wie bereits angeführt – für einen gewissen Zeitraum auch zu einer scheinbar höheren Inzidenz, um sich dann über die Jahre an ein gleichbleibendes Niveau anzugleichen.

Da die kutanen Lymphome in den Klassifikationen der WHO und der REAL-Gruppe zu wenig Gewicht fanden und manche Krankheitsentitäten gar nicht genannt wurden oder in bereits vorgegebenen Krankheitsgruppen fehlplaziert waren, wurde 1997 die EORTC-Klassifikation für kutane Lymphome geschaffen. Eine Stärke dieser Klassifikation liegt in der Berücksichtigung der Besonderheiten kutaner Lymphome und deren klinischen Bildern und

Verläufen, welche in den nicht von Dermatologen gestalteten Klassifikationen nicht ausreichend berücksichtigt worden waren.

Die gemeinsame Bewertung von Klinik, Histologie, Immunhistologie und PCR führen zur Diagnose. Beispielsweise war in der REAL-Klassifikation bis dahin die Diagnosestellung für das großzellige B-Zell-Lymphom nur nach histologischen Kriterien erfolgt, während die EORTC-Klassifikation auf Grund der bestehenden Datenlage, zusätzlich gestützt auf Klinik und Prognose, das großzellige B-Zell-Lymphom der unteren Extremitäten von anderen großzelligen B-Zell-Lymphomen abgrenzt.

Das Spektrum der kutanen Lymphome wird zudem ständig erweitert und in einzelnen Aspekten neu definiert. Im interdisziplinären Gespräch entstand 2005 eine neue Konsensus-Klassifikation, die WHO- und EORTC-Klassifikation [252].

Die Existenz von „provisional“ Formen, die auch noch in der aktuellen EORTC-WHO-Klassifikation bestehen, verdeutlicht die Grenzen einer exakten Zuordnung mancher Fälle. Diese Subgruppen der „provisional entities“ bieten Raum für noch nicht primär einzuordnende Lymphomformen, bis neue Erkenntnisse ihre sichere Eingruppierung zulassen. So wurde z.B. 2003 durch die EORTC Lymphoma-Arbeitsgruppe die Definition kutaner zytotoxischer T-Zell-Lymphome erarbeitet, und diese Erkrankungen wurden aus dem provisorischen Status in eine eigene Entität überführt [199].

Entsprechend der aktuellen Klassifikationen stellen die T-Zell-Lymphome mit ca. 80% den größten Anteil kutaner Lymphome. Daneben betragen die B-Zell-Lymphome 20 – 25%. Bei den T-Zell-Lymphomen liegt in 80% der Fälle eine MF vor. Nur ca. 2 % der Patienten sind an einem Sézary Syndrom erkrankt. Weitere 10% der kutanen T-Zell-Lymphome sind anaplastische großzellige T-Zell-Lymphome (ALCL). Die übrigen Fälle verteilen sich auf seltenere Varianten [251].

Die Untersuchungen dieser Arbeit beziehen sich auf ein Kollektiv von 255 Patienten mit kutanen Lymphomen, die in der Lymphomambulanz der

Dermatologie der Universität Münster gesehen wurden. Darin enthalten ist ein Anteil von 175 T-Zell Lymphom-Patienten.

Von diesen 175 T-Zell Lymphom-Patienten waren 146 Patienten (83,4 %) an einer Mycosis fungoides und 6 Patienten (3,4 %) an einem Sézary Syndrom erkrankt. Weitere Teilkollektive umfassten 10 Patienten (5,7%) mit einer Lymphomatoiden Papulose und 11 Patienten mit einem pleomorphen kutanen T-Zell-Lymphom, davon 5 Patienten mit groß- und mittelgroßzelligem pleomorphem kutanem T-Zell-Lymphom mit mehr als 75 % CD30-positiven Zellen, 3 Patienten mit pleomorphem T-Zell-Lymphom mit weniger als 75 % CD30-positiven Zellen, 1 Patient, der ein pleomorphes CTCL auf der Basis einer MF entwickelte, 2 Patienten mit CD30-negativem-T-Zell-Lymphom. 2 Patienten hatten ein Angiozentrisches T-Zell-Lymphom.

Im Vergleich dazu wies das Patientenkollektiv der Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group (n = 508 pCTCL) 1997 folgende Verteilung auf: 56 % MF-Patienten (n=315; FM und Pagetoide Retikulose eingeschlossen), 2 % (n=12) mit einem Sézary Syndrom, 14 % (n=70) mit einer Lymphomatoiden Papulose und 22 % (n=111) mit einem primär kutanen großzelligen CD30-positiven und 7 % mit einem CD30-negativen (n=36) sowie 3,5 % mit einem klein- und mittelgroßzelligem kutanem T-Zell-Lymphom (n=18) [251].

Als drittes Vergleichskollektiv kann das deutsche Zentralregister für primär kutane Lymphome der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Berlin herangezogen werden, welches allerdings zum Erhebungszeitpunkt zu 25 % aus den Patienten des LR-UKM bestand. Dabei fanden sich im Mai 2001 256 pCTCL Patienten, die sich in 187 MF-Patienten (73,0 %) (inklusive Patienten mit FM und Pagetoider Retikulose), 8 Patienten mit Sezary-Syndrom (3,1 %), 21 Patienten mit Lymphomatoider Papulose (8,2 %) und 36 Patienten mit kutanen klein-, mittelgroß- und großzelligen Lymphomen (14,1 %) aufteilten.

Vergleicht man die Häufigkeiten der verschiedenen Lymphom-Entitäten in den drei Registern, so fällt die starke Dominanz der MF gegenüber den anderen CTCL-Entitäten auf. Allerdings schwanken die Zahlen zwischen 56 % im

niederländischen Kollektiv, 73 % im deutschen Lymphomregister und 83 % im LR-UKM. Im holländischen und deutschen Lymphomregister finden sich dafür anteilig mehr Fälle der Lymphomatoiden Papulose wie auch pleomorpher Lymphomvarianten.

Bei allen Patienten des LR-UKM mit Lymphomatoider Papulose wurde die Diagnose erst in den 90iger Jahren gestellt. Die Diagnose einer Lymphomatoiden Papulose war jedoch schon viel länger klinisch und histologisch eindeutig. Da diese Erkrankung eher als eine entzündliche, gutartige Dermatose, nicht selten auch spontan limitierende Verlaufsform aufgefasst wurde, sind diese Patienten zunächst einer kosequenten Registrierung und Nachsorge in Münster entgangen. Eine Fortführung der Lymphomregistrierung dürfte auch hier zu einem Angleichen der Anzahl führen.

Bezüglich der weiteren Entitäten aus dem Formenkreis der CTCL, besonders der verschiedenen groß-, mittelgroß- und kleinzelligen pleomorphen Varianten zeigt sich die Vorreiterrolle der holländischen Lymphomgruppe. Bereits seit 1986 wurden in den Niederlanden alle Fälle kutaner Lymphome in einem einzigen zentralen Lymphomregister gesammelt und sehr konsequent aufgearbeitet. Dadurch gelang die frühzeitige Differenzierung und Charakterisierung neuer Lymphomentitäten. Aufgrund der relativ großen Fallzahlen auch seltenerer Lymphom-Entitäten konnten wertvolle Informationen über Klinik und Prognose der kutanen Lymphomerkrankungen gewonnen werden, die dann in internationaler Abstimmung mit anderen spezialisierten Klinikern als Basis für die EORTC-Klassifikation dienten. Dieser zeitliche Vorsprung drückt sich in der Folge auch in der Diagnosehäufigkeit und -verteilung in den Registern aus. Möglicherweise bestehende epidemiologische Unterschiede können hier noch nicht bestätigt oder herausgearbeitet werden. Entsprechend aussagekräftige Angaben über Inzidenzen der verschiedenen selteneren Entitäten kutaner Lymphome wird es sicherlich erst nach einer flächendeckenden Registrierung aller Patienten, möglichst in einem jeweiligen nationalen Register, geben. Ein nächster Schritt wäre dann ein Vergleich auf europäischer Ebene.

Anhand von Klinik und Histologie lassen sich unter der Diagnose MF Sonderformen definieren. Die Ichthyosiforme MF erscheint als ichthyosiforme suberythroderme Variante. Die syringotropen und follikulotropen Formen sind durch akneiforme Bilder und ein lymphoides Infiltrat um entsprechende Adnexen gekennzeichnet. Die 2 zuletzt genannten Formen werden auch als adnexotrope MF zusammengefasst. Bei der granulomatösen MF und der granulomatous slack skin geht man von der unterschiedlichen Ausprägung einer histologisch durch Granulome geprägten MF aus. Das Papuloerythroderma Ofuji wird zunehmend als eine Frühform der MF angesehen; und die MF vom Typ Worringer Kolopp ist eine MF-Variante mit erythematös psoriasiformen Einzelläsionen und ausgeprägtem Epidermotropismus der T Lymphozyten [167, 168]. Eine weitere Sonderform ist die follikuläre Muzinose bei MF, die von einer idiopathischen Follikulären Muzinose ohne MF abzugrenzen ist. Klinische Kennzeichen der MF mit Follikulärer Muzinose sind follikuläre Papeln, Alopezie, akneiforme Läsionen, Muzinorrhoe assoziiert mit starkem Pruritus. Diese Form tritt bevorzugt in Lokalisationen wie Kopf und Nacken, aber auch an den Extremitäten und am Stamm auf [233]. Die Abgrenzung der MF assoziierten Follikulären Muzinose als eine eigene Entität ist zu befürworten, da eine schlechtere Prognose damit assoziiert ist [233]. Im LR-UKM zeigten nur 4 Patienten (2,7 %) diesen spezifischen Befund. Von diesen 4 Patienten des LR-UKM, die männlichen Geschlechts sind, sind nur von 2 Patienten weitere Details bekannt. Beide (28 und 36 Jahre alt) wurden bereits in der Ersttherapie mit einer Kombinationstherapie aus PUVA und Interferon behandelt und erreichten darunter eine partielle Remission. Einer der beiden Patienten war bis zu 15 Monaten nach Therapieende (Beobachtungszeitraum) nicht wieder therapiebedürftig. Bei dem anderen Patient wurde die Interferon-Therapie als Monotherapie beibehalten, da er die Fortsetzung der PUVA-Therapie ablehnte, worunter es dann zu einer Zunahme des Befundes kam, was in diesem Einzelfall doch eine gewisse Therapieresistenz unterstreicht.

Van Doorn et al. berichten von 32 Patienten mit einer Follikulären Muzinose bei MF in einem Kollektiv von 309 MF-Patienten. Dies entspricht einem Anteil von

10,4 %. 89 % der 32 Patienten mit MF und Follikulärer Muzinose entwickelten innerhalb von 10 Jahren eine Progression der Erkrankung. Im Vergleich dazu geschah dies nur bei 32 % der 277 Patienten, die an einer MF ohne Follikuläre Muzinose litten; das heißt, es besteht in einem 10-Jahres Intervall ein annähernd dreifach höheres Risiko für einen Krankheitsprogress bei gemeinsamem Auftreten von MF und Follikulärer Muzinose [232]. In einer Folgearbeit berichten van Doorn und Kollegen von einem Vergleich von 49 Patienten mit Follikulärer Muzinose bei MF, 122 Patienten mit MF im generalisierten Plaque Stadium und 36 Patienten im Tumorstadium. Die Wahrscheinlichkeiten einer Progression innerhalb von 5 Jahren lagen in der Reihenfolge der Erkrankungsformen bei 36, 12 und 24 %. Die krankheitsbezogenen Überlebensraten für die Patientengruppe mit MF und Follikulärer Muzinose betragen nach 5 Jahren 68 % und nach 10 Jahren 26 %. Diese Kennzahlen betragen für die Gruppe der Patienten im Plaque-Stadium 95 % und 84 % und für die Gruppe der Patienten im Tumorstadium 79 % und 61 % [233].

Damit gewinnt die Diagnose der MF mit follikulärer Muzinose eine besondere Bedeutung. Zur Abgrenzung der idiopathischen Follikulären Muzinose von der Follikulären Muzinose bei MF reichen weder die Histologie noch der Nachweis der Monoklonalität des T-Zell-Rezeptors aus, da auch die idiopathische Follikuläre Muzinose monoklonale T-Zell-Populationen aufweisen kann. Als allgemeine Unterschiede für die Kollektive mit oder ohne MF fanden Cerroni und Kollegen, dass die Patienten mit idiopathischer Follikulärer Muzinose jünger sind (37,5 versus 52,2 Jahre) und wesentlich öfter solitäre anstelle multipler Herde (68,6 %) ausbildeten (7,1 %). Die Vermutung, dass es sich bei der idiopathischen Follikulären Muzinose trotz Fehlen eindeutiger Hinweise auch um eine Form der MF handeln kann, ist daher nicht abzulehnen [39].

Zahlreiche Publikationen beschäftigen sich mit der Definition, Ein- und Zuordnung von Parapsoriasis en plaque und MF. Ob ein Übergang von der Parapsoriasis en plaque zur MF möglich ist, wird kontrovers diskutiert. Mögliche Stimuli für den Progreß von einer Parapsoriasis en plaque zur MF sind

unbekannt. Als primär chronische Erkrankung ohne eindeutige Malignitätskennzeichen mit prognostisch günstigem Verlauf haben wir auf den Einschluß der 45 Patienten des LR-UKM mit Parapsoriasis in unsere Auswertung verzichtet.

Bei den von uns untersuchten 146 MF-Patienten zeigte sich eine Androtropie mit einem Verhältnis von 1,65:1. Van Doorn und Kollegen fanden in einer Untersuchung von 309 MF-Patienten eine Verteilung von 1,7:1 [232], das deutsche Zentralregister für primär kutane Lymphome der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft eine Verteilung von 1,5:1 Männer zu Frauen und damit weisen alle 3 Kollektive eine fast identische Geschlechterverteilung auf.

Die Verteilung beim Sézary Syndrom zeigte im LR-UKM ein Verhältnis von 2:1 von Männern und Frauen (6 Patienten). Cerroni beschreibt für das Sézary Syndrom ein Verhältnis von 3:2 für Männer und Frauen [33]. Das deutsche Zentralregister für primär kutane Lymphome weist dagegen bei 8 Patienten ein Verhältnis von 1:1 auf. Auf Grund der kleinen Zahlen sind diese Daten nur begrenzt zu werten.

Die Datenlage weiterer Lymphomvarianten ist ähnlich: Während wir bei 10 Patienten mit Lymphomatoider Papulose eine Verteilung von 3:2 von Frauen zu Männern fanden, geben LeBoit und Kollegen ein Verhältnis von 2:1 von Männern zu Frauen an [144]. Willemze und seine Arbeitsgruppe fanden für das kutane großzellige CD30+ T-Zell-Lymphom eine Geschlechterverteilung männlich zu weiblich von 3:2 (47 Patienten) [14]. Für dieses Teilkollektiv stellten wir im LR-UKM eine weibliche Dominanz von 4:1 Fällen fest. Für die B-zell-Lymphome fand sich in unserem Kollektiv ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis (13 Patienten). Santucci und Kollegen fanden ein Verhältnis von 1,6:1 von Männern zu Frauen. Diese zahlenmäßige Geschlechterverschiebung soll jedoch nicht überinterpretiert werden, da die Gesamtzahl der Patienten dieser Teilkollektive sehr gering sind.

Insbesondere für das große Kollektiv der MF-Patienten ergibt sich in unserem Kollektiv eine mit der Literatur sehr gut übereinstimmende und damit auch repräsentative Geschlechterverteilung. Die männliche Dominanz in fast allen Entitäten ist ganz offensichtlich, kann aber bisher nicht erklärt werden.

Die Assoziation der MF wie auch der Lymphomatoiden Papulose mit weiteren Neoplasien wie z.B. dem Morbus Hodgkin, bei einer doch relevanten Anzahl von Patienten lässt sich ebenfalls nicht erklären. Ob sich die Erkrankungen in ihrer Entstehung gegenseitig begünstigen, oder ob ein begünstigender Gendefekt zugrunde liegt, ist nicht geklärt. Im LR-UKM fanden sich 2 Fälle einer MF, die mit einer Lymphomatoiden Papulose einhergingen. Ein Morbus Hodgkin war in 2 weiteren Fällen in der Anamnese von MF-Patienten zu finden. Die 2 Patienten des LR-UKM, die im Rahmen der Lymphomatoiden Papulose eine MF entwickelten, entsprechen 20 % aller im LR-UKM registrierten Patienten mit Lymphomatoides Papulose. Umgekehrt entsprechen diese 2 Patienten 1,4 % der MF-Patienten der Lymphomambulanz.

Beljaards und Kollegen bestätigen eine Inzidenz des Auftretens zweier maligner lymphozytärer Erkrankungen wie der MF, dem CD30-positiven großzelligen kutanen T-Zell-Lymphom oder dem Morbus Hodgkin in Kombination mit der Lymphomatoiden Papulose in 10-20 % der Erkrankungsfälle [13]. Zackheim und Kollegen fanden in einem Kollektiv von 54 Patienten mit Lymphomatoider Papulose sogar einen Anteil von 39 %, der zusätzlich an einer MF erkrankt war [271]. Damit ist in ca. 10-40 % der Lymphomatoiden Papulose-Fälle die Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines zusätzlichen Lymphoms gegeben. Der betreuende Arzt der Lymphomambulanz hat diesem Punkt Beachtung zu schenken, um eine zweites Malignom frühzeitig zu diagnostizieren.

Neben der diagnostischen Differenzierung stellt die Therapie der MF eine Herausforderung dar. Eine fundamentale Säule ist die PUVA-Therapie.

In dieser Arbeit soll die Effektivität der PUVA-Therapie anhand der Daten des LR-UKM betrachtet werden. Hierzu wurden Beurteilungsgrößen wie Ansprechrate, Therapiedauer, Rezidivhäufigkeit und rezidivfreie Zeit

herangezogen und mit den Daten der Literatur verglichen. Diese Parameter wurden für die Patienten nach PUVA-Erst-, Zweit- und Dritttherapie erhoben, eine bisher in der Literatur noch nicht dargestellte Evaluation.

Nach der Erstbeschreibung einer erfolgreichen PUVA-Therapie bei MF-Patienten folgten zahlreiche Studien an größeren Patientenkollektiven zur Evaluierung dieser Therapie [104, 108, 192, 193]. Während sich die PUVA-Therapie in den Vereinigten Staaten von Amerika nie vollständig durchsetzen konnte, war dies in den europäischen Staaten, insbesondere in Deutschland anders. Hier wurde die PUVA-Therapie für die frühen Stadien der MF, insbesondere in den Zentren, zur Therapie der Wahl. Entsprechende Leitlinien berücksichtigen den vorrangigen Stellenwert der PUVA-Therapie im europäischen Raum [60]. Auch in den aktualisierten Leitlinien, die 2008 publiziert wurden, bleibt der Stellenwert der PUVA-Therapie erhalten. Diese Präferenz wie auch weitere angewendete Therapieoptionen lassen sich den Auflistungen der im LR-UKM verwendeten Therapien kutaner Lymphome wie auch Stadien-bezogenen Anwendungen nachvollziehen. Anhand der von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie ins Netz gestellten Leitlinien zu Kutanen Lymphomen ist mit einer Vereinheitlichung des therapeutischen Vorgehens zu rechnen, so dass die in unserem Kollektiv gefundene Vielfalt einem Algorithmus weichen dürfte (www.ado-homepage.de). Leitlinien-konform ist die in unserem Kollektiv für 52,7 % der MF-Patienten gewählte PUVA-Therapie, die mit Abstand am häufigsten gewählte Therapie, wobei sie fast ausschließlich in den Stadien Ia, Ib und III angewendet wurde. In den Stadien Ia und Ib wurde die PUVA-Therapie als Ersttherapie für 57,3 % der Patienten gewählt. Die in diesen beiden Stadien 2. häufigste Therapieform war die PUVA-IFN- α -Kombinationstherapie, die für 9,4 % der Patienten eingesetzt wurde.

Im LR-UKM wurde die PUVA-Mono-Therapie im Stadium Ib deutlich öfter (67,8 %) angewandt, als im Stadium Ia (46,6 %). Eine Erklärung hierfür ist aus unserer Sicht die „systemische Behandlungsbedürftigkeit“ der Patienten im Stadium Ib, welche die PUVA-Therapie bietet. Sie übertrifft in ihrer „flächendeckenden Effizienz“ lokale Behandlungsmaßnahmen. Im Stadium Ia

hingegen sprechen zahlreiche Gründe wie geringerer Therapieaufwand, eigenständige Durchführbarkeit, Vermeidung der Nebenwirkungen einer UV-Therapie für eine Lokalthherapie der maximal 10 % betroffenen Körperoberfläche. Weiterhin lässt sich erkennen, dass die PUVA-Therapie als sekundäre Therapie im Stadium Ia prozentual nur ungefähr halb so oft gewählt wird wie bei der primären oder tertiären Therapieentscheidung. Im Stadium Ib bestand kein Unterschied in der Anwendung der PUVA-Therapie als 1., 2. oder 3. Therapie. Auch hier ist die Zurückhaltung durch das geringere Erkrankungsmaß im Stadium Ia gemessen an dem relativ großen Aufwand einer PUVA-Therapie zu sehen. Für die Patienten stellen die Tabletteneinnahme, das stundenlange Tragen einer Schutzbrille und die wiederholten wöchentlichen Bestrahlungen eine Belastung dar.

Von 19 Patienten, die vor der Ersttherapie im Stadium Ia waren und durch PUVA in eine komplette Remission kamen, erhielten nur 40 % (n = 7) erneut eine PUVA-Mono-Therapie. Die übrigen 60 % wurden bei Rezidiven mit SUP, UVA, lokaler Glukokortikosteroid-Monotherapie oder Psorcutan® Creme behandelt. Ein ähnliches Prozedere betrifft 7 der 26 Patienten, die vor der primären PUVA-Therapie im Stadium Ib waren und vor der nächsten Therapie in das Stadium Ia rückgestuft werden konnten. Von diesen wurde nur ein Patient mit PUVA, die übrigen mit lokalen Therapien wie z.B Psorcutan® Creme oder Steroiden behandelt. Dieses Vorgehen stützt die These, dass PUVA bei geringer ausgeprägten Rezidiven nicht vorrangig eingesetzt wurde, jedoch bei chronisch rezidivierendem Verlauf dann erneut angewendet wurde. Andere UV-Therapien wie SUP- oder UVB-Bestrahlungen wurden in einzelnen Fällen vorgezogen, gehen jedoch beide nicht mit der Tabletteneinnahme und dem langen Tragen einer Schutzbrille einher. Auswertungen zur therapeutischen Effizienz verschiedener UV-Therapien wie auch deren sequenzieller Einsatz liegen bisher nicht vor.

Zum Vergleich erhielten von den 19 Patienten, die zur Zweittherapie unverändert im Stadium Ib waren, 10 Patienten erneut eine PUVA-Therapie. Therapieumstellungen auf eine UVA/UVB-Therapie, SUP- und UVA-

Bestrahlungen wurden bei Patienten durchgeführt, die bei der vorangegangenen PUVA-Therapie eine partielle Remission erreicht hatten. Bei einem Befundprogreß nach einer PUVA-Monotherapie wurde in der Regel mit Kombinationstherapien oder MTX behandelt.

Man kann aus der ersten und den Folgetherapien für das Stadium I folgende Pauschalierung ableiten: Die Therapie der ersten Wahl in den Stadien Ia und Ib war die PUVA-Therapie. Bei geringerer Ausprägung des Befundes und insbesondere bei geringgradigem Rezidiv wurden lokale Glukokortikosteroide, UVA- und UVB-Therapie als Monotherapie oder in Kombination angewandt. Bei ausgeprägteren Rezidiven nach PUVA-Therapie oder mangelndem Ansprechen auf PUVA-Therapie wurde auf eine PUVA-Kombination z.B. mit IFN α , Retinoiden oder MTX umgestellt.

In den Stadien IIb und III wurde die PUVA-Therapie im LR-UKM in Einzelfällen als Ersttherapie gewählt, als Zweit- oder Dritttherapie aber nicht mehr durchgeführt. Ein Patient im Stadium IIb erhielt IFN α , ein anderer Patient IFN α plus PUVA. Von fünf Patienten im Stadium der erythrodermen MF erhielten zwei Patienten Photophorese-Behandlungen, ein Patient IFN α + PUVA, ein Patient IFN α -Monotherapie sowie ein Patient SUP als Zweittherapie. Die PUVA-Therapie hatte als Ersttherapie bei den beiden Patienten im Stadium IIb nur ein stable disease erreicht, bei 4 der 5 erythrodermen Patienten war eine Befundverschlechterung unter PUVA festgestellt worden. Die Zurückhaltung in der Wahl der PUVA-Therapie wie auch fehlendes Ansprechen verdeutlichen die aus der Literatur bekannte Limitierung der PUVA-Therapie in diesen Stadien. Die hier genannten variablen Therapieversuche verdeutlichen die fehlende Standardisierung in der Praxis, wie auch die niedrigen Patientenzahlen die Schwierigkeiten, eine Studie durchzuführen, klar machen.

Von der Deutschen Krebsgesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologen (ADO) existieren entsprechende Therapieleitlinien [60]. Die Leitlinien legen für das Stadium III als 1. Wahl die PUVA-IFN α Therapie neben der lokalen BCNU/HN2 Therapie und neben der ECP + IFN α / + MTX fest. In 2. Linie folgen dann Bexaroten, MTX,

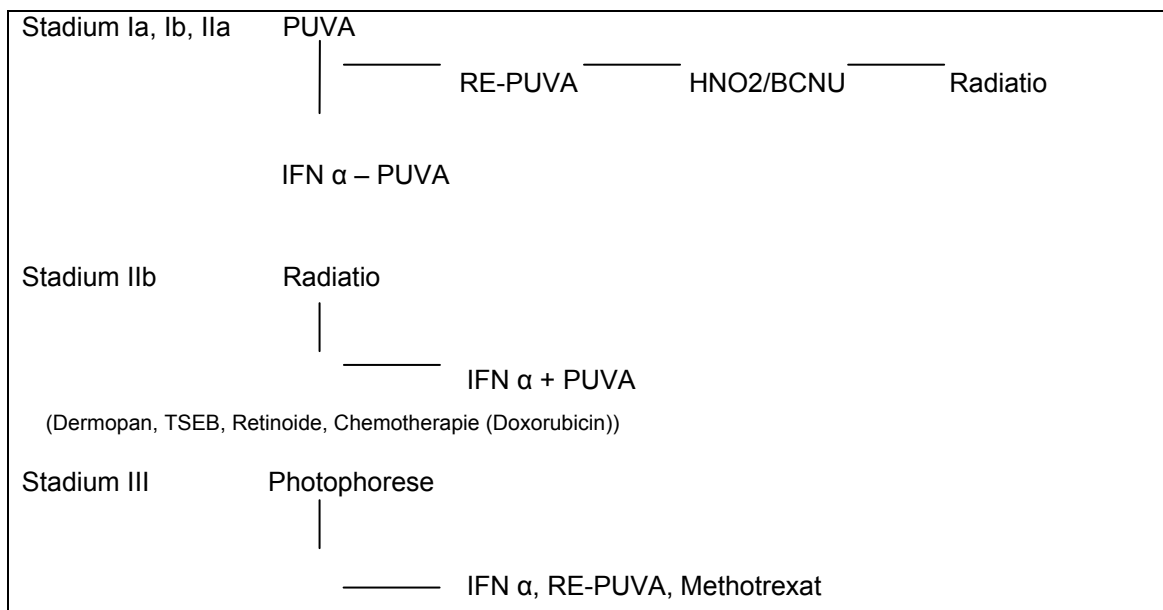
Röntgenweichteilbestrahlungen, schnelle Elektronen, Chlorambucil/Steroid. Entsprechend viele Kombinationen können daraus resultieren, sind für den Kliniker auch sinnvoll und verständlich, erschweren jedoch die weitere Auswertung und Standardisierung. Von Stadler ist eine klarere Stratifizierung vorgeschlagen worden [217]. Randomisiert kontrollierte Studien zu diesen Therapieoptionen sind notwendig, um dann auf einem höheren Evidenz-Niveau die Leitlinien zu verbessern. Abgesehen von den subjektiven Beschwerden des Patienten, der eine PUVA-Therapie schon auf Grund einer Stigmatisierung durch die PUVA-Brille ablehnen mag, ist die Führung durch den erfahrenen Kliniker wünschenswert, um so eine Behandlungsstringenz zu sichern und auch bei der Wahl von Interferonen, MTX, ECP und Bexaroten die Nebenwirkungen und Erfolgschancen abwägen zu können.

Tabelle 23 Therapeutisches Vorgehen in den Stadien I – III ²

Stadien	Empfohlene Therapie (first line)	Empfohlene Therapie (second line)
IA	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachten • PUVA • Steroide Klasse III-IV • HN2/BCNU lokal • UVB/UVB Schmalband Radiotherapie für Pagetoide Retikulose	<ul style="list-style-type: none"> • Bexaroten Gel • Hexadecyphosphocoline Lsg. PUVA, IFN α intraläsional Steroide Klasse III-IV
IB – IIA	<ul style="list-style-type: none"> • PUVA • HN2/BCNU lokal 	<ul style="list-style-type: none"> • PUVA + IFN α • Orales Bexaroten
IIB	<ul style="list-style-type: none"> • PUVA + IFN-α • Radioth. für Tumoren • HN2/BCNU lokal 	<ul style="list-style-type: none"> • Low-dose MTX • Orales Bexaroten • Ganzhaut-schnelle Elektronen • Denileukin diftitox
III	<ul style="list-style-type: none"> • PUVA • ECP Evtl. kombiniert mit IFN- α oder MTX	<ul style="list-style-type: none"> • Low-dose MTX • Orales Bexaroten • Ganzhaut – schnelle Elektronen • Chromabucil/Steroid • Röntgenfernbestrahlungen

² entsprechend der Leitlinien wie sie von der ADO im Internet vorliegen (
www.ado-homepage.de/projekte/1/upload/leitlinie_lymphome_ado_2008.pdf
www.ado-homepage.de/projekte/1/upload/kurzleitliniekutlymph20064.pdf

Tabelle 24 Therapeutisches Vorgehen in den Stadien I – III nach einem von Stadler präsentierten Algorithmus[217]



In der amerikanischen Literatur sind in den Stadien Ia und Ib die lokalen Chemotherapien mit Mechlorethamine (Nitrogen mustard, HNO₂) [182] und Carmustine (BCNU) [265] seit über 50 Jahren beschrieben worden und als Therapie der Wahl in den niedrigen Stadien der MF etabliert worden. Die Ansprechraten und die Dauer des Therapieerfolges sind vergleichbar der PUVA-Therapie [268]. Der Nachteil einer Therapie mit Mechlorethamine besteht in der Entwicklung von Spättypsensibilisierungen gegenüber dem Wirkstoff und für beide Chemotherapeutika gilt die Induktion epithelialer Hauttumoren [147].

In neuerer Zeit wird die lokale Anwendung von Glukokortikosteroiden von Zackheim als Monotherapie propagiert [267, 271]. An der University of California, San Francisco, verwendet er Klasse-I-Glukokortikosteroide als first line-Therapie in den Stadien Ia und Ib der MF mit Ansprechraten von 94 % im Stadium Ia und 82 % im Stadium Ib. Im Stadium Ib erreichen allerdings nur 25 % eine CR, 57 % eine PR. Der Autor betont aber die ausgezeichnete Akzeptanz der Therapie durch die Patienten, die leichte Anwendbarkeit der Therapie bei relativ geringen Nebenwirkungen. Beschrieben wurde eine Purpura in behandelten Arealen bei 20 % der Patienten, eine irritative Kontaktdermatitis bei 10 % der Patienten, sowie Striae und Hautatrophie bei

einzelnen Patienten. Damit sind die Ansprechraten der lokalen Glukokortikosteroid-Therapie in den frühen Stadien der MF mit denen einer PUVA-Therapie vergleichbar; es ist aber zu bemängeln, dass keine Rezidivraten angegeben werden [270]. Es ist davon auszugehen, dass die lokalen Glukokortikosteroide Lymphom und Begleitentzündung unterdrücken und damit schnell sichtbare Effekte schaffen, aber einen geringeren langfristigen Effekt auf die malignen Zellpopulationen zeigen. Dementsprechend wäre mit einer schnelleren Entwicklung von Rezidiven zu rechnen.

Die Glukokortikosteroide wurden in unserem Kollektiv von den behandelnden Ärzten vornehmlich als Therapieoption für leichtgradige Rezidive eingesetzt. Die entzündlichen Infiltrate und der häufig auftretende Juckreiz können so kontrolliert werden; dies verbessert die Akzeptanz und die Lebensqualität der Patienten. Die lokale Steroidapplikation ist unter diesen Aspekten zu wählen und gehört nicht als dauerhafte Monotherapie in die Hände der Patienten. Zwar ermöglichen wechselnde Herde in verschiedenen Lokalisationen auch längerfristige Behandlungen, aber auch im Gesicht anzutreffende MF-Herde, die nur ganz kurz mit Steroiden anbehandelt werden können, stellen noch einmal das Limit für dieser Behandlung dar.

Die UVB-Breitband-Therapie war von Milstein sowie von Resnick und Vonderheid als eine gute Alternative zu den genannten Therapieformen in den frühen Stadien beschrieben worden [156, 187]. Ähnlich gute Therapieergebnisse wurden nach der Anwendung von UVB-311-nm berichtet [42]. Die Daten zur Hochdosis-UVA-1-Therapie sind noch nicht ausreichend umfangreich, um eine endgültige Bewertung und Einordnung der Therapie vorzunehmen [272]. Zackheim verwendet bei fehlendem Ansprechen von PUVA-, UVB- oder topischen Therapien eine MTX-low-dose-Therapie. Die MTX-Therapie wie auch ihre Kombination mit topischem Glukokortikosteroid scheinen erfolgversprechend und bedürfen mit der Zeit einer gesonderten, gezielten Untersuchung [266].

Entsprechend der Arbeiten von Zackheim gelten in den USA im Stadium der erythrodermatischen MF low-dose-MTX-Gaben, im ausgedehnten Plaque-

und/oder Tumorstadium die Ganzkörper-Radiatio (TSEB) als Therapie der Wahl [270]. Die Ganzhautradiatio wird in Deutschland eher unter palliativen Gesichtspunkten betrachtet, und ihr Einsatz richtet sich nach der Erfahrung der jeweiligen kooperierenden Strahlentherapeuten. IFN α kommt in den USA erst als Therapieoption der zweiten Wahl in Betracht. Die nicht-pegylierten IFN α wurden bereits in Studien als Monotherapie untersucht; jetzt liefern die pegylierten IFN α -Präparate einen neuen Therapieansatz, der zurzeit in Studien überprüft wird. Wenn auch vielleicht nicht in der ersten Wahl, so werden sie doch häufiger als Erhaltungstherapie gewählt, oft auch in einer Kombination mit einer PUVA-Therapie. Eine Übersicht über die Therapieoptionen in der Erhaltungstherapie kutaner Lymphome, insbesondere mit IFN α , wurde 2007 von Dummer und Mitarbeitern publiziert [61]. Neuere Therapieoptionen hier wie dort sind Bexaroten (Targretin®) und Denileukin diftitox (Ontac®). Polychemotherapien werden von Seiten der Dermatologen als letzte Möglichkeit der therapeutischen Optionen vornehmlich im Stadium IV betrachtet. Nachfolgend ist mit einer schnellen Rezidiventwicklung zu rechnen.

Damit ist der Einsatz der PUVA-Therapie in einem großen Teilkollektiv der MF Patienten in seiner Bedeutung und Quantität herausgestellt. Die Frage muß gestellt werden, inwieweit nach erfolgreicher primärer PUVA-Monotherapie das Rezidiv durch eine erneute PUVA-Therapie behandelbar ist? Wird die Wirkung der PUVA-Monotherapie bei mehrmaliger Behandlung der Patienten nachlassen, die Ansprechrate also sinken? Verändern sich die Behandlungsdauer und nachfolgende rezidivfreie Phasen bei wiederholter PUVA-Therapie? Hierfür gibt es bis heute keine Datenerhebungen. Viele Therapeuten entscheiden sich bei der Wahl der sekundären und tertiären Therapie wieder für eine PUVA-Mono-Therapie. Die Daten über PUVA-Mehrfachtherapien stellen einen wichtigen Bestandteil in der Diskussion der Folgetherapien dar. In den folgenden Abschnitten werden Daten zu den Ansprechraten, der Therapiedauer, den Rezidivraten und Rezidiv-freien Intervallen wiederholter PUVA-Therapien diskutiert. Die entsprechenden Therapiedaten dreier sequentieller PUVA-Therapiezyklen im Kollektiv der MF-Patienten des LR-UKM wurden erhoben und miteinander verglichen.

Die PUVA-Therapie ist eine herausragende Therapieoption für die MF. Erstmalig durch Gilchrest und Kollegen 1976 als erfolgversprechende Therapieform für die MF beschrieben, wurde sie in diversen Studien erprobt [81], [23, 149, 158, 192, 194]. Hierbei erwies sie sich vor allem als optimale Therapieform für die frühen Stadien der MF.

Wie oben bereits dargelegt, wurde die PUVA-Therapie auch bei einem hohen Prozentsatz der MF-Patienten des LR-UKM, insgesamt an 77 Patienten, als primäre Therapie durchgeführt. Davon waren 68 Patienten in frühen Erkrankungsstadien, d.h. 27 Patienten im Stadium Ia, 40 Patienten im Stadium Ib, 1 Patient im Stadium IIa. Dieser Einsatz entspricht den Leitlinien (s. www.ado-homepage.de) [60].

Die Ansprechraten der MF lagen in der Zusammenschau aller Stadien bei 77,3 %, die CR-Rate bei 40,3 %, die PR-Rate bei 37%. Sowohl im Stadium Ia wie auch Ib konnte eine Ansprechrate von 85 % ermittelt werden. Die CR lagen bei 48 % und 40 % in den Stadien Ia und Ib, die Rate der PR bei 37 % im Stadium Ia und 45 % im Stadium Ib.

Der Vergleich von Ansprechraten der primären PUVA-Therapie im Kollektiv des LR-UKM mit den Ansprechraten vergleichbarer Literatur ergibt folgende Schlussfolgerungen: In allen Arbeiten lassen sich gute bis sehr gute Gesamtansprechraten in Zusammenschau aller Stadien, mit Werten zwischen 64% und 90 %, erkennen. Die guten Gesamtansprechraten beruhen vor allem auf dem sehr guten Ansprechen in den niedrigen Stadien Ia und Ib.

Die Ansprechraten des Gesamtkollektivs der LR-UKM liegen mit 77,3 % zwischen den Ansprechraten des Kollektivs von Herrmann und Kollegen (86 %) und Roenigk und Kollegen (64,1 %). Die geringeren Ansprechraten bei Roenigk et al. erklären sich teilweise aus der Zusammensetzung der einzelnen Kollektive. Während 88 % bzw. 90 % der Patienten in den Kollektiven der LR-UKM bzw. von Herrmann im St. Ia, Ib oder IIa waren, bestand das Kollektiv von Roenigk und Kollegen nur zu 65,7 % der Patienten aus diesen frühen Stadien zu 32 % aus Patienten im Tumor- oder Erythrodermie-Stadium.

Tabelle 25 Vergleich der Ansprechraten nach PUVA-Monotherapie der Patienten des LR-UKM mit den Daten von Abel, Roenigk, Herrmann und Molin

	St.Ia/St.Ib/Ila				St.Ia				St.Ib/Ila				St.Ia/ Ib/Ila
		RR	CR	PR		RR	CR	PR		RR	CR	PR	St. ges.
	N	%	%	%	N	%	%	%	N	%	%	%	%
LR-UKM	68	77,3	40,3	37	27	85	48	37	41	85	40	45	88
Abel[1]	12	89,6	58,6	31	2	100	100	0	10	100	50	50	51,7
Roenigk[193]	44	64,1	52,2	11,9	17	93,6	88	5,6	27	66,8	52	14,8	65,7
Herrmann[104]	68	86,0	65	31	19	95	79	16	49	94	59	35	90,2
Molin[159]			58										

Betrachtet man die Ansprechraten für das Stadium Ia und Ib, so fallen in allen Kollektiven sehr hohe Ansprechraten zwischen 85 und 95 % auf. Für das Stadium Ib zeigen nur Roenigk und Kollegen ein um 20 % niedrigeres Gesamtansprechen; wobei die CR-Raten nahezu identisch mit den Angaben der anderen Autoren und um 12 % höher als bei den Patienten der LR-UKM sind. Die PR-Raten sind dagegen aber mit 15 % für das Stadium Ib erstaunlich niedrig, so dass ggfs. eine Verschiebung von PR in CR oder SD bei unterschiedlicher Definition zu vermuten ist oder aber der Einsatz der PUVA-Therapie weniger effizient war. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, dass 1/3 der mit PUVA-Monotherapie behandelten Patienten (n=9) in der Roenigk-Studie kein Ansprechen auf diese Therapie zeigten. Keine der anderen Studien weisen so hohe Raten von Non-Respondern auf.

Bei der Betrachtung der CR- und PR-Raten erkennt man, dass die Patienten des LR-UKM im Vergleich zur weiteren Literatur relativ geringe CR-Raten von 40 und 48 % in den Stadien Ia und Ib, aber gleichzeitig mit 37 % und 48 % hohe PR-Raten in diesen Stadien aufweisen.

Im Vergleich mit der „Herrmann-Studie“, die bezüglich Patientenzahl und Stadienverteilung dem Kollektiv des LR-UKM sehr ähnlich ist, betragen die Unterschiede für das LR-UKM in der Gesamt-RR -7,7 %, bei den CR -24,7 % bei den PR + 6 %. Im Stadium Ia entspricht das Unterschieden in der RR von -

10 %, bei der CR -31 % und bei der PR + 21 %, in den Stadien Ib/IIa in der RR -9 %, bei der CR -19 %, bei der PR + 10 %. Die Erklärung liegt u.a. in der besonders kritischen Bewertung einer CR. Wir werteten nur die Fälle als CR, in denen eine vollkommene klinische und möglichst auch eine histologisch gesicherte Abheilung vorlagen, und diese auch eindeutig dokumentiert waren. Im Vergleich dazu, wird in Studienprotokollen eine CR mit einer mehr als 90-95% Besserung oder bei vollständigem Abklingen des pathologischen Hautbefundes angenommen. Diese verbliebenen vagen <10 %, die sich in der Definition verbergen, wurden in unserer Auswertung nicht akzeptiert. Bei nur deutlicher Befundbesserung oder Residualbefunden und immer, wenn die Aktenlage nur einen geringen Zweifel an einem kompletten Abheilen der Hautveränderungen zuließen, wurde eine PR dokumentiert. So ist eine kalkulierbare Verschiebung zu Gunsten der PR entstanden. Streng genommen kann in unserem Kollektiv bei einer CR von einer vollständigen Abheilung ausgegangen werden, und die daraus resultierenden Zahlen halten einem Vergleich mit anderen Therapiestudien stand.

Neben diesen gezielten Vergleichen zu anderen PUVA-Kollektiven bietet sich die Zusammenschau mit den retrospektiv erworbenen Daten des niederländischen Lymphomregisters an, in dem 89 Patienten im St. Ia und 135 Pat. im St. Ib mit verschiedenen Therapien registriert wurden. Unter diesen 224 Patienten erhielten 140 Patienten eine PUVA-Therapie, 57 % (n=51) der Patienten im Stadium Ia und 66 % (n=89) der Patienten im Stadium Ib. Die RR wurden von van Doorn und Kollegen nicht Therapie-spezifisch aufgeschlüsselt, beinhalten aber einen PUVA-Therapiegruppe von 62 % [232]. Die CR-Rate lag bei 47 % im Stadium Ia und 30 % im Stadium Ib und damit vergleichbar unserer CR unter PUVA-Therapie im Stadium Ia mit 48% und Ib mit 37%.

Die CR der prospektiven Therapiestudien von Herrmann wie auch von Roenigk liegen damit deutlich über den CR-Raten der retrospektiv analysierten Registerkollektive, die Behandlungen dokumentiert haben, welche in der täglichen Klinikroutine durchgeführt werden. Die Klinikroutine und Kooperation mit heimatnahen Versorgungsstrukturen hat ihre Handicaps. In Studien ist eine

engere Anbindung der Patienten, oft auch nur die Durchführung der Therapien in einer Hand, also der Klinik, gewährleistet. Die klinische und histologische Erfassung der Lymphome in CR und PR wird in Protokollen gesichert wie auch häufig die genaue Evaluation der betroffenen Körperoberfläche entsprechend vorgegebener Rechenexempel gefordert wird. Schemata und Berechnungsmodelle zur Bestimmung des „tumor burden“ und Bestimmungen des „body-mass Index“ wurden erarbeitet [202].

Die Ganzkörperuntersuchung durch erfahrene Kollegen in einer Spezialsprechstunde und eine kritische retrospektive Auswertung unter strengsten Kriterien lassen die Zahlen des LR-UKM im publizierten Kontext, fundiert, repräsentativ und vergleichbar erscheinen. Die Untersuchung bestärkt aber, dass auch im klinischen Alltag standardisierte Dokumentationsverfahren für die Erhebung des klinischen Befundes, insbesondere des Hautbefundes, angewendet werden müssen.

Der Vergleich der Ansprechraten einer ersten und zweiten PUVA-Therapie zeigt mit 85 % und 83 % im Stadium Ia und 85 % und 73 % im Stadium Ib für die niedrigen Stadien unseres Kollektivs eine gleiche oder nur gering verminderte Therapie-Effizienz. Nach der tertiären PUVA-Therapie findet sich mit 100 % ein optimales Ansprechen, bei allerdings sehr geringer Patientenzahl ($n = 4$). Die These, dass bei wiederholter Anwendung der PUVA-Therapie sehr hohe verlässliche Ansprechraten zu erzielen sind, bleibt daher weiter zu beweisen. Ggfs. liegt hier bei sich deutlich reduzierender Patientenzahl eine ungewollte Selektion der Ansprecher vor. Dies wäre durch weitere Studien zu belegen.

In der Literatur wird von einzelnen Patienten berichtet, die nach mehrmaligem Ansprechen auf eine PUVA-Mono-Therapie am Ende nicht mehr ansprechen (Molin 1981). Dies wurde als Resistenzentwicklung diskutiert. Die Therapieergebnisse im LR-UKM weisen in den Stadien Ia und Ib 15 % Patienten mit PD und SD auf, in Zusammenschau aller Stadien sind es ca. 23 %. Trotz des fehlenden Ansprechens auf die primäre PUVA-Therapie wurden einige dieser Patienten zu einem späteren Zeitpunkt bei wiederholtem PUVA-Einsatz erfolgreich damit therapiert. Unserer Meinung nach bleibt neben

der Resistenzentwicklung das Nicht-Ansprechen auf eine PUVA-Therapie als ein zeitlich begrenztes Phänomen zu diskutieren, welches im Verhältnis zur Stärke des jeweiligen „akuten Erkrankungsschubes“ auftreten kann (tumorburden). Vergleichbar dazu findet sich bei akut entzündlichen Hauterkrankungen wie dem atopischen Ekzem auch häufiger im Rahmen der Krankheitserruption ein mangelndes Ansprechen. Diese in größeren Erkrankungskollektiven geschärfte Sichtweise ist bezüglich der kutanen Lymphome noch nicht üblich. Eine Auswahl der Therapeutika in den Stadien ermöglicht zwar die Therapievariation, bedarf aber auch der Erfahrung um sinnvolle Therapiewechsel durchzuführen oder -kombinationen einzusetzen.

5.2. Therapiedauer

Die Therapiedauer einer Behandlung ist die Zeit, die für das Erreichen des bestmöglichen Therapieergebnisses erforderlich ist. Sie ist in vielerlei Hinsicht von Bedeutung, z.B. beeinflusst die Therapiedauer die Compliance des Patienten, die Nebenwirkungsrate und die Behandlungskosten. Der Median der PUVA-Behandlungsdauer für $n = 77$ MF-Patienten im Kollektiv der Universität Münster betrug zusammengefaßt für alle Stadien 103 Tage (Mittelwert $214,8 \pm 376,9$ Tage). Im Stadium Ia war der Median der Therapiedauer für 27 Patienten 113,5 Tage (Mittelwert $160,2 \pm 141,2$), der Median im Stadium Ib für 37 Patienten 91 Tage (Mittelwerte $281,2 \pm 507,5$). Damit ergibt sich im Median eine Therapiedauer von 3 bis 4 Monaten, in den Mittelwerten von 5 bis 9 Monaten.

Hermann und Kollegen geben Therapiedauern von 3 Monaten im St. Ia und 2 Monaten im Stadium Ib an. Roenigk behandelte im Durchschnitt im Stadium Ia 2 Monate, in den Stadien Ib/IIa $7 \frac{1}{2}$ Monate. Somit findet sich in unserem Kollektiv wie auch in der Vergleichsliteratur eine stadienabhängige Therapiedauer von einem Vierteljahr im Stadium Ia und von längerer Dauer im Stadium Ib.

Betrachtet man nun die Therapiedauern von drei nacheinander durchgeführten PUVA-Therapiezyklen eines MF-Kollektivs nebeneinander, so ergeben sich folgende Schlußfolgerungen: Für die erste und dritte Therapie sind die

Mittelwerte und Mediane der jeweiligen Therapiedauer sehr ähnlich. Die Werte für die 2. Therapie fallen dagegen etwas kürzer aus, sowohl im PUVA-Einsatz im Stadium Ia als auch im Stadium Ib. Möglicherweise war bei vielen Patienten nach Auftreten des Rezidivs schneller mit einer erneuten Behandlung begonnen worden, als bei Erstdiagnose und daraus hat eine geringere Bestrahlungsdauer resultiert. Möglicherweise wurde aber auch die geringere Behandlungsdauer durch eine höhere Bestrahlungsdosis erreicht, einem Faktor, der in unseren Unterlagen nicht zu eruieren war, den wir aber auch im Rahmen der täglichen PUVA-Anwendung in der Praxis nicht kontrollieren wollten; sondern die auf Remission gerichtete Anwenderfreundlichkeit der PUVA-Therapie stand in unserem Fokus.

Im Vergleich der Stadien Ia und Ib liegen in allen 3 Therapiezyklen die Mittelwerte der Therapiedauern im Stadium Ib deutlich über denen im Stadium Ia. Somit sind die Therapiedauern in den niedrigen Stadien auch nach ein oder zwei Rezidiven auf PUVA-Therapien stadienabhängig unterschiedlich.

Einflussfaktoren auf die Therapiedauer umfassen die Frequenz der UV-Therapien, die angewendete Bestrahlungsdosis und die Art der Durchführung.

Die PUVA-Behandlung wird in der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität Münster entsprechend einer Standardisierung durchgeführt, wie sie in den Lehrbüchern von Braun-Falko und Co-Autoren und von Fritsch beschrieben und wie sie im Wesentlichen schon von Gilchrest entwickelt worden war. Dabei wird 8-Methoxypsoralen (8-MOP) in einer Dosis von 0,6-0,8 mg/kgKG oral 2 Stunden vor der UV-Bestrahlung verabreicht. Die Bestrahlungsdosis liegt initial bei $\frac{1}{2}$ - 1 MPD. Vier Bestrahlungstage pro Woche (Mo, Di, Do, Fr) werden eingesetzt [81, 255]. Von Diamandidou und Kollegen wird zum Vergleich eine Behandlungsfrequenz von 3 Bestrahlungen pro Woche über 3 bis 6 Monate postuliert [53]. Es besteht auch die Möglichkeit, dass bei der ambulanten Durchführung in den Praxen ein anderes Bestrahlungsschema gewählt wird, da hier mehr auf die zeitlichen Belange der Patienten, die in das alltägliche Berufs- und Familienleben eingebunden sind, eingegangen werden muß. Es bleibt spekulativ, ob mit einer

standardisierten Straffung des Vorgehens, die Therapiedauer in unerem Kollektiv hätte gekürzt werden können. Sicher ist dies ein Vorteil in prospektiv angegangenen Therapieprotokollen, die häufig geringere Bestrahlungsintervalle vorgeben.

5.3. Rezidive

5.3.1. Rezidivhäufigkeit

Zur besseren Vergleichbarkeit der Rezidivraten mit den Kollektiven aus der Literatur beziehen wir uns zunächst auf die Patientengruppe, die nach Ersttherapie eine CR entwickelt hatte. Diese entsprach 31 von 77 behandelten Patienten. 19 der 31 Patienten mit CR (61,3 %) entwickelten ein Rezidiv. 65% dieser Rezidive traten innerhalb eines Zeitraumes von 24 Monaten auf, die restlichen Rezidive wurden in den folgenden 3 Jahren registriert.

Hönigsmann und Kollegen ermittelten nach CR in einem Nachbeobachtungsintervall von 44 Monaten bei 45 % der Patienten im Stadium Ia und bei 61 % der Patienten im Stadium Ib Rezidive [108]. Hönigsmann gab Rezidivraten in einem 5 Jahres-Intervall von 64 % an. Roenigk und Kollegen unterscheiden Patienten mit begrenzter Plaque-MF (Stadium Ia) und ausgeprägter Plaque-MF, die teilweise auch klinisch tastbare Lymphknoten aufwiesen (St. Ib und IIa). Im Stadium Ia entwickelten in einer Nachbeobachtungsphase von 3 Jahren und 5 Monaten 8 von 15 Patienten nach einer CR ein Rezidiv (53 %). In den Stadien Ib/IIa entwickelten 9 von 14 Patienten in einer Nachbeobachtungsphase von 2 Jahren und 10 Monaten ein Rezidiv (64 %).

Hermann et al. geben für die Nachbeobachtungszeit von 2 und 5 Jahren im Stadium Ia 33 % und 42 % Rezidive an. Im Stadium I b hatten nach 2 Jahren 59 % der Patienten ein Rezidiv und 75 % nach 5 Jahren [104].

Diese Arbeiten sowie unsere Ergebnisse unterstreichen, dass ein höheres Tumorstadium mit einer steigenden Rezidivhäufigkeit einhergeht, wobei in den externen Vergleichsstudien bei zum Teil nur geringen Patientenzahlen

geringere Rezidivraten dokumentiert wurden. Hinzu kommt, dass in einzelnen Studien Erhaltungstherapien eingesetzt wurden, so dass eine geringere Rezidivrate daraus resultieren kann.

Für die tägliche Praxis verweisen wir auf die Relevanz unserer Erhebung, nach der, ohne Erhaltungstherapie, nach abgeschlossener PUVA-Therapie in 61 % der Fälle innerhalb von 2 Jahren mit einem behandlungsbedürftigen Rezidiv zu rechnen ist, und dass in 2/3 der primär PUVA-Therapierten in den Stadien Ia und Ib in 1 bis 5 Jahren ein Rezidiv folgen wird.

Neben den Daten der Patienten mit CR können wir Aussagen über das gesamte Kollektiv der PUVA-Behandelten machen. Von 77 primär PUVA-behandelten Patienten im Münsteraner Kollektiv mußten 53 Patienten wieder behandelt werden. Das entspricht einer Rezidivrate von 68,8 % nach Ersttherapie. Von den 53 Patienten des LR-UKM, die nach primärer PUVA-Therapie ein Rezidiv entwickelt hatten, waren 17 Patienten erneut mit einer zweiten PUVA-Sequenz behandelt worden. 13 dieser 17 Patienten benötigten eine Dritttherapie. Dies entspricht einer Rezidivrate von 76,5 % nach Zweittherapie, daß heißt einer relativen Zunahme der Rezidive mit steigender Anzahl der Therapien. Verbirgt sich in dieser Beschreibung die Selektionierung eines Therapie-resistenteren Kollektivs? Sind in unserem Kollektiv die Patienten verblieben, deren Erkrankung mit häufigeren Schüben verläuft oder bei denen die PUVA-Therapie keine langanhaltenden Remissionen erzielt?

Die Rezidiventstehung ist nicht generell einem Progreß der Erkrankung gleichzusetzen. In etwa 80% aller MF Fälle ist, bei insgesamt chronischem Verlauf, eine günstige Prognose vorrauszusetzen. Nur in 20% der Fälle, und zwar Stadien-adaptiert zunehmend, ist von einem Progreß in eine aggressivere MF-Form wie auch andere Lymphomvarianten auszugehen [268]. Ein Rezidiv bedeutet damit auch einen Therapiebedarf um einem möglichen Progreß vorzubeugen. Ganz grundsätzlich ist mit den Rezidiven weniger eine Progreßerwartung verknüpft als die These, dass die MF nicht heilbar ist und chronisch rezidivierend über lange Zeit verläuft.

Zackheim und Kollegen beobachteten in ihrer Analyse von 489 MF-Patienten einen starken Trend, dass eine frühe Diagnosestellung und Therapie auch eine Verlängerung der Lebensdauer nach sich zieht [268]. Die Daten des LR-UKM ergaben, dass kein mit PUVA-Therapie behandelter Patient nach dem Auftreten des Rezidivs in einem fortgeschritteneren Stadium war als zu Beginn der primären Therapie. Zusätzlich fanden wir aber, dass 7 von 26 Patienten, die ihre Primärtherapie im Stadium Ib erhalten hatten, bei ihrem ersten Rezidiv in das Stadium Ia zurückgestuft werden konnten, dass durch die Therapie also eine Rückführung aus einem höheren Stadium in ein niedrigeres Stadium realisiert werden konnte. Zackheim und Kollegen geben für das Stadium Ib eine statistisch signifikant verkürzte Überlebenszeit an, während das Stadium Ia die gleiche Überlebenszeit wie das gesunde Kontrollkollektiv aufweist [268]. Berücksichtigt man diesen Trend, so resultiert durch die PUVA-Therapie in einem Teilkollektiv ein Überlebensvorteil der betroffenen Patienten im Stadium Ib.

Tabelle 26 Stadienabhängige Überlebensraten von MF-Patienten nach Zackheim[268]

Stadium	Jahr	Beobachtetes Überleben	Erwartetes Überleben	Relatives Überleben
T1 = Ia	15	79.5 %	74.0 %	107,4 %
T2 = Ib	15	47,1 %	75.4 %	62,5 %
T3 = IIb	15	21,7 %	53.6 %	40,5 %
T4 = III	10	29,7 %	72,4 %	41,0 %

5.3.2. Rezidivfreie Zeit

Neben der Zielsetzung einer optimierten Ansprechrate ist die Verlängerung der rezidivfreien Zeit ein wichtiges Kriterium für die Wertigkeit der Therapie.

Die Zeit zwischen primärer und sekundärer PUVA-Therapie (n=53 von 77) betrug in unserem Kollektiv für alle Stadien im Median 140 Tage (MW: 317,9 ± 426 Tage), zwischen sekundärem und tertiärem Therapiezyklus (n=13 von 17)

im Median 246 Tage (MW: 324,8 ± 318). Damit findet sich eine deutliche Zunahme der behandlungsfreien Zeit nach dem zweiten Rezidiv.

Dies lässt sich für die Stadien Ia und Ib in gleicher Weise zeigen, denn sowohl für Patienten im Stadium Ia wie auch im Stadium Ib nehmen die Therapiepausen nach Zweittherapie im Median gegenüber der Länge der Therapiepausen nach Ersttherapie deutlich zu.

Die Auswertungen von Roenigk und Mitarbeitern ergaben etwas längere erscheinungsfreie Zeiten bei einer Nachbeobachtung von 45 Monaten mit im Mittel 13 Monaten im Stadium Ia und 11 Monaten in den Stadien Ib/IIa [193]. Es kann also besonders hervorgehoben werden, dass auch in den frühen Stadien der Erkrankung durchschnittlich mit einer Therapie-freien Zeit von etwa einem halben bis einem Jahr zu rechnen ist. Dementsprechend sollten Patienten bei Diagnosestellung darüber aufgeklärt werden, dass bei Wahl der PUVA-Therapie die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Therapie innerhalb eines Jahres groß ist, wie auch mit weiteren Rezidiven und Therapien zu rechnen ist.

5.4. Kombinationstherapien mit PUVA

Der medizinische Fortschritt führte zu weiteren Therapieoptionen und –strategien für die MF. Bereits 1980 veröffentlichten du Vivier und Vollum die Ergebnisse einer Kombinationstherapie von PUVA und Mechlorethamin [57], die aber in Europa keine Nachahmung gefunden hat.

Für die Kombination PUVA- und Retinoid-Therapie fanden Thomsen und Kollegen 1989 keine Verbesserung der CR-Raten im Vergleich zu Patienten, die PUVA-Mono-Therapie erhalten hatten [226]. Dennoch hat diese Kombination noch eine klinische Berechtigung. Von größerer Bedeutung ist allerdings die Kombination einer PUVA und IFN α Therapie.

Gute Ansprechraten für die Kombinationstherapie von PUVA- und IFN α zeigten sich in den Arbeiten von Roenigk und Kollegen [193] sowie Kuzel und Kollegen [135]. Ein Gesamtansprechen von 90 % und eine CR-Rate von 62 % bei mehrheitlich fortgeschrittenen Erkrankungsstadien wird berichtet [53]. Die Arbeit

von Otte und Kollegen [173] erbrachte den Nachweis, dass die PUVA-IFN α -Kombinationstherapie gegenüber der PUVA-Monotherapie ein mindestens gleichwertiges Ansprechen zeigt, allerdings sowohl eine deutlich geringere Therapiedauer als auch geringere UVA-Bestrahlungsdosen erforderlich macht. Damit rückt die Kombinationstherapie mit IFN α - und PUVA auf neben die PUVA-Monotherapie; und so kann diese Kombination bei unzureichendem Ansprechen auf PUVA oder gebotener Zurückhaltung im Hinblick auf die UV-Dosis befürwortet werden.

Durch eine prospektiv randomisierte Multizenterstudie in den Stadien I und II gelang es Stadler und Kollegen eine weitere Wichtung der gängigen Kombinationstherapien zu erreichen. Die Kombinationstherapie Retinoide und IFN α schnitt hinsichtlich der RR deutlich schlechter ab als die Kombination aus PUVA- und IFN α -Therapie. Mit dem erfolgreichen Einsatz der PUVA-IFN α -Kombination wurden die Ergebnisse der Vorgängerstudie von Otte und Kollegen zudem bestätigt.

Die Untersuchungen am LR-UKM ergaben für die Kombinationstherapie PUVA + IFN α bei 20 Patienten folgende Ansprechraten: 20 % CR, 45 % PR. Die Gesamtansprechrates lag also bei 65 %. Im Vergleich zur Studie von Stadler war die CR-Rate deutlich schlechter. Die geringeren CR-Raten im LR-UKM lassen sich teilweise durch das ungleiche Kollektiv erklären. Bei Stadler und Kollegen [216] sind nur 10 % der PUVA-IFN α -Gruppe im St. IIb und kein Patient im Stadium III, im LR-UKM 20 % im St. IIb und 5 % im St. III. Betrachtet man selektiv die Stadien Ia und Ib im LR-UKM-Kollektiv, so zeigen sich ein Gesamtansprechen von 73,3 % und eine PR-Rate von 46,6 %. Die CR-Rate ist mit 26,7 % allerdings auch für dieses Teilkollektiv der Patienten eher gering. Eine Erklärung könnte darin liegen, dass von den hier angeführten 20 Patienten 5 die Therapiekombination als sekundäre Therapie und 2 als tertiäre Therapie erhielten.

Die mittlere Therapiedauer der mit dieser Therapie behandelten Patienten des LR-UKM betrug $126,8 \pm 95$ Tage, der Median lag bei 120,5 Tagen. Die Therapiedauer war fast identisch mit der mittleren Therapiedauer, die Stadler et

al.angaben. Die therapiefreie Zeit bis zum Rezidiv betrug im Schnitt $232,7 \pm 50,8$ Tage. Aufgrund von direkten Therapieumstellungen bei 7 Patienten, die zu einer Wertung einer therapiefreien Zeit von 0 Tagen für diese Patienten führten, können die ermittelten Werte nur begrenzt zum Vergleich mit der Literatur herangezogen werden. Von Roenigk und Kollegen und Kuzel und Kollegen werden Ansprechdauern von 28 Monaten (1-64 Monaten) berichtet. Die Aussagekraft dieses Parameters muß aber bei allen Studien hinterfragt werden, da kurzfristige Therapieumstellungen und Erhaltungstherapien die Wertung erschweren.

6. Zusammenfassung der Diskussion

Alters-, Geschlechtsverteilung und auch Quantifizierung einzelner Lymphomentitäten in dieser Auswertung entsprechen der publizierten Literatur.

Diese retrospektive Erhebung unterstreicht den bisherigen Stellenwert der PUVA-Therapie in der Behandlung früher Formen einer MF.

Trotz konsequenter Datenerhebung besteht bei einer retrospektiven Auswertung die Erschwernis das Ansprechen zeitlich exakt und quantitativ verlässlich zu erfassen. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkung wird dennoch deutlich, dass die Therapiedauer, sowohl bei 1., 2. wie auch 3. PUVA-Therapie unangemessen lang ist.

Die erzielten Ansprechraten liegen bei 70 – 80% und entsprechen als RR der publizierten Literatur. Die Daten zur CR liegen an der unteren Grenze vielfach publizierter Ergebnisse. Bedingt durch sehr strenge Kriterien wurde nur bei klinisch/ histologischem Nachweis eine CR dokumentiert; dementsprechend ist ein größeres Kollektiv von partiellen Respondern entstanden.

Verhältnismäßig kurze behandlungsfreie Zeiten, die nicht unbedingt mit der rezidivfreien Zeit übereinstimmen, sind errechnet worden. Im Falle einzelner länger als nötig durchgeführter Therapien wäre z.B. eine längere rezidivfreie Zeit zu werten gewesen; Schwächen in der Präzisierung, die jedoch exakt das tägliche Therapieverhalten von Arzt und Patient wiedergeben.

Die Dauer der sich abwechselnden Behandlungsphasen und Therapiepausen lassen sich mit einem 12-Monats-Rhythmus vereinheitlicht angeben und als Perspektive für den Patienten zusammenfassen; entsprechend wird die Belastung des Patienten durch die Erkrankung und die Behandlung darstellbar.

Die MF muß als eine chronische Erkrankung definiert werden, für die mittels der alleinigen PUVA-Therapie nicht von einem ausreichend effizienten Therapeutikum im Sinne einer Heilung ausgegangen werden kann; sondern die

Zusammenfassung der Diskussion

PUVA-Therapie dient einer Kontrolle des Krankheitsverlaufes. Eine Zunahme der PUVA-IFN α -Kombinationsbehandlungen ist weiterhin zu erwarten.

Untersuchungen in diesem Ausmaß, sowohl Anzahl der Patienten mit einer MF betreffend als auch die konsequente Aufarbeitung der Verläufe unter wiederholter PUVA-Therapie, bei gleichzeitiger Dokumentation von Behandlungs-freier Zeit, sind bisher nicht publiziert worden. Auf Grund der Vergleichbarkeit des Kollektivs in einzelnen Punkten mit publizierter Literatur möchten wir die erhobenen Daten, trotz der Einschränkung durch monozentrische und retrospektive Datenerhebung, als relevant ansehen.

7. Schlussfolgerungen:

Die PUVA-Mono-Therapie zeigt vor allem in den niedrigen Stadien hervorragende Ansprechraten. Es handelt sich um eine Therapie, die für 80% der Patienten einen Behandlungserfolg verspricht. Die Rezidive nach PUVA-Monotherapie betreffen mit 2/3 der Behandelten einen großen Teil des Kollektivs. Das Rezidiv kann zudem im Schnitt bereits innerhalb eines Jahres erwartet werden. Die Therapieintervalle bis zum Ansprechen sind sehr lang, insbesondere im Verhältnis zu den dazu relativ kurzen Remissionszeiten. Eine die Lebensqualität einschränkende Belastung ist anzunehmen. Die Rezidivraten nehmen nach wiederholten PUVA-Therapien eher noch zu. Dies legt, ausgehend vom gleichen Kollektiv, eine Selektionierung Therapie-resistenter Erkrankungsfälle nahe. Insbesondere für diese Patienten ist eine kumulative UV-Dosis im Hinblick auf die kutane Kanzerogenese zu berücksichtigen.

Die Behandlung der Patienten mit einer MF in Klinik und Praxis zeigt eine Aufspaltung in zahlreiche Therapieoptionen, einen fehlenden Algorithmus für Folgetherapien und als wichtigsten Punkt eine unangemessen lange Behandlungszeit gemessen an den erzielten kurzen Therapie-freien Zeiten.

In der Diskussion bleibt offen, ob eine intensiviertere Therapie oder auch aggressivere Therapie zu Beginn des Erkrankungsverlaufes bessere Erfolge erzielt. Vielfach versucht, jedoch nie standardisiert sind die Erhaltungstherapien, die ebenfalls als eine Möglichkeit zum Erreichen längerer Remissionsphasen gedacht sind.

Die Beeinflussung der Lebensqualität durch eine PUVA-Therapie wurde bisher nicht adäquat evaluiert oder dokumentiert.

Als Fazit bleibt bestehen, dass neue Therapiekonzepte dringend notwendig sind, die noch gezielter ihre Wirkung entfalten und langfristige Remissionen erreichen.

8. Referenzen

1. Abel, E.A., et al., *PUVA treatment of erythrodermic and plaque-type mycosis fungoides. Ten-year follow-up study.* Arch Dermatol, 1987. **123**(7): p. 897-901.
2. Ackerman, A.B., *Granulomatous slack skin*, in *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases.*, A.B. Ackerman, Editor. 1978, Lea & Febiger: Philadelphia. p. 483-5.
3. Alibert, J.L.M., *Tableau du plan fongoide. Description des maladies de la peau observées à l'Hopital St Louis, Paris.* 1806, Barrois l'Ainé et Fils: France. p. 413-446.
4. Anonymous. *National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project.* in *The Non-Hodgkin's Lymphoma classification project.* 1982.
5. Arnulf, B., et al., *Nonhepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma: a subset of cytotoxic lymphomas with mucosal or skin localization.* Blood, 1998. **91**(5): p. 1723-31.
6. Assaf, C., et al., *Early TCR-beta and TCR-gamma PCR detection of T-cell clonality indicates minimal tumor disease in lymph nodes of cutaneous T-cell lymphoma: diagnostic and prognostic implications.* Blood, 2005. **105**(2): p. 503-10.
7. Assaf, C., et al., *Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG).* J Dtsch Dermatol Ges, 2007. **5**(8): p. 662-8.
8. Balkwill, F.R., *Interferons.* Lancet, 1989. **1**(8646): p. 1060-3.
9. Basarab, T., et al., *Lymphomatoid papulosis in association with mycosis fungoides: a study of 15 cases.* Br J Dermatol, 1998. **139**(4): p. 630-8.
10. Bazex, A., A. Dupre, and B. Christol, *[Chalazodermic Besnier-Boeck-Schaumann disease?]*. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr, 1968. **75**(4): p. 448-9.
11. Bazin, P.A.E., *Maladies de la peau Observees a l'Hopital St Louis, Paris.* 1876.
12. Bedi, A., et al., *Growth factor-mediated terminal differentiation of chronic myeloid leukemia.* Cancer Res, 1994. **54**(21): p. 5535-8.
13. Beljaards, R.C. and R. Willemze, *The prognosis of patients with lymphomatoid papulosis associated with malignant lymphomas.* Br J Dermatol, 1992. **126**(6): p. 596-602.
14. Beljaards, R.C., et al., *Primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma: definition of a new type of cutaneous lymphoma with a favorable prognosis. A European Multicenter Study of 47 patients.* Cancer, 1993. **71**(6): p. 2097-104.
15. Beljaards, R.C., et al., *Primary cutaneous T-cell lymphoma: clinicopathological features and prognostic parameters of 35 cases other than mycosis fungoides and CD30-positive large cell lymphoma.* J Pathol, 1994. **172**(1): p. 53-60.
16. Berti, E., et al., *Primary cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma presenting as disseminated pagetoid reticulosis.* J Invest Dermatol, 1991. **96**(5): p. 718-23.

Referenzen

17. Berti, E., et al., *Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior.* Am J Pathol, 1999. **155**(2): p. 483-92.
18. Bignon, Y.J. and P. Souteyrand, *Genotyping of cutaneous T-cell lymphomas and pseudolymphomas.* Curr Probl Dermatol, 1990. **19**: p. 114-23.
19. Blasi, E., R.B. Herberman, and L. Varesio, *Requirement for protein synthesis for induction of macrophage tumoricidal activity by IFN-alpha and IFN-beta but not by IFN-gamma.* J Immunol, 1984. **132**(6): p. 3226-8.
20. Bork, K. and U. Weigand, *[Multiple skin plasmocytomas, increased serum IgA and lack of bone marrow lesions (author's transl)].* Arch Dermatol Res, 1975. **254**(3): p. 245-52.
21. Braun-Falco, O., et al., *[Immunocytoma simulating chronic acrodermatitis atrophicans].* Hautarzt, 1978. **29**(12): p. 644-7.
22. Breneman, D., et al., *Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma.* Arch Dermatol, 2002. **138**(3): p. 325-32.
23. Briffa, D.V., et al., *Photochemotherapy in mycosis fungoides. A study of 73 patients.* Lancet, 1980. **2**(8185): p. 49-53.
24. Brouty-Boye, D. and B.R. Zetter, *Inhibition of cell motility by interferon.* Science, 1980. **208**(4443): p. 516-8.
25. Buechner, S.A. and R.K. Winkelmann, *Sezary syndrome. A clinicopathologic study of 39 cases.* Arch Dermatol, 1983. **119**(12): p. 979-86.
26. Bunn, P.A., Jr. and S.I. Lamberg, *Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas.* Cancer Treat Rep, 1979. **63**(4): p. 725-8.
27. Bunn, P.A., Jr. and D.A. Norris, *The therapeutic role of interferons and monoclonal antibodies in cutaneous T-cell lymphomas.* J Invest Dermatol, 1990. **95**(6 Suppl): p. 209S-212S.
28. Burg, G., O. Braun-Falco, and C. Schmoeckel, *Differentiation between pseudolymphomas and malignant B-cell lymphomas of the skin,* in *Lymphoproliferative diseases of the skin*, M. Goos and E. Christophers, Editors. 1982, Springer: Berlin Heidelberg New York Toronto. p. 101-34.
29. Cerroni, L., et al., *bcl-2 protein expression and correlation with the interchromosomal 14;18 translocation in cutaneous lymphomas and pseudolymphomas.* J Invest Dermatol, 1994. **102**(2): p. 231-5.
30. Cerroni, L., et al., *Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a recently described entity of low-grade malignant cutaneous B-cell lymphoma.* Am J Surg Pathol, 1997. **21**(11): p. 1307-15.
31. Cerroni, L., H. Kerl, and K. Gatter, *An illustrated guide to skin lymphoma.* 1998, Blackwell Science: Oxford London Edinburgh Malden Carlton Paris Berlin Tokyo. p. 72.
32. Cerroni, L., H. Kerl, and K. Gatter, *An illustrated guide to skin lymphoma.* 1998, Blackwell Science: Oxford London Edinburgh Malden Carlton Paris Berlin Tokyo. p. 57.

Referenzen

33. Cerroni, L., H. Kerl, and K. Gatter, *An illustrated guide to skin lymphoma*. 1998, Blackwell Science: Oxford London Edinburgh Malden Carlton Paris Berlin Tokyo. p. 27.
34. Cerroni, L., H. Kerl, and K. Gatter, *An illustrated guide to skin lymphoma*. 1998, Blackwell Science: Oxford London Edinburgh Malden Carlton Paris Berlin Tokyo. p. 93,101-106.
35. Cerroni, L., H. Kerl, and K. Gatter, *An illustrated guide to skin lymphoma*. 1998, Blackwell Science: Oxford London Edinburgh Malden Carlton Paris Berlin Tokyo. p. 93,95-100.
36. Cerroni, L., H. Kerl, and K. Gatter, *An illustrated guide to skin lymphoma*. 1998, Blackwell Science: Oxford London Edinburgh Malden Carlton Paris Berlin Tokyo. p. 66.
37. Cerroni, L., H. Kerl, and K. Gatter, *An illustrated guide to skin lymphoma*. 1998, Blackwell Science: Oxford London Edinburgh Malden Carlton Paris Berlin Tokyo. p. 69-70.
38. Cerroni, L., et al., *Primary cutaneous follicle center cell lymphoma with follicular growth pattern*. *Blood*, 2000. **95**(12): p. 3922-8.
39. Cerroni, L., et al., *Follicular mucinosis: a critical reappraisal of clinicopathologic features and association with mycosis fungoides and Sezary syndrome*. *Arch Dermatol*, 2002. **138**(2): p. 182-9.
40. Chabner, B., D. Ryan, and L. Paz-Ares, *Antineoplastic agents*, in *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, J. Hardman and L. Limbird, Editors. 2001, Mc Graw-Hill Medical Publishing Division: New York, NY. p. 1389-1399
%n 10th ed.
41. Chang, S.E., et al., *Clinicopathological features of CD56+ nasal-type T/natural killer cell lymphomas with lobular panniculitis*. *Br J Dermatol*, 2000. **142**(5): p. 924-30.
42. Clark, C., et al., *Narrowband TL-01 phototherapy for patch-stage mycosis fungoides*. *Arch Dermatol*, 2000. **136**(6): p. 748-52.
43. Cohen, M.H., et al., *Drug approval summaries: arsenic trioxide, tamoxifen citrate, anastrozole, paclitaxel, bexarotene*. *Oncologist*, 2001. **6**(1): p. 4-11.
44. Convit, J., et al., *Progressive, atrophying, chronic granulomatous dermohypodermatitis. Autoimmune disease?* *Arch Dermatol*, 1973. **107**(2): p. 271-4.
45. Coors, E.A. and P. von den Driesch, *Topical photodynamic therapy for patients with therapy-resistant lesions of cutaneous T-cell lymphoma*. *J Am Acad Dermatol*, 2004. **50**(3): p. 363-7.
46. Creasey, A.A., J.C. Bartholomew, and T.C. Merigan, *Role of G0-G1 arrest in the inhibition of tumor cell growth by interferon*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1980. **77**(3): p. 1471-5.
47. Crosti, A., *[Mycosis fungoides and malignant cutaneous reticulo-histiocytomas.]*. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)*, 1951. **78**(5): p. 576-8.
48. Cummings, F.J., et al., *Phase II trial of pentostatin in refractory lymphomas and cutaneous T-cell disease*. *J Clin Oncol*, 1991. **9**(4): p. 565-71.

Referenzen

49. Dang-Vu, A.P., et al., *Treatment of cutaneous T cell lymphoma with 2'-deoxycoformycin (pentostatin)*. J Am Acad Dermatol, 1988. **19**(4): p. 692-8.
50. de Leval, L., et al., *Cutaneous b-cell lymphomas of follicular and marginal zone types: use of Bcl-6, CD10, Bcl-2, and CD21 in differential diagnosis and classification*. Am J Surg Pathol, 2001. **25**(6): p. 732-41.
51. Deeths, M.J., et al., *Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream*. J Am Acad Dermatol, 2005. **52**(2): p. 275-80.
52. Di Renzo, M., et al., *Extracorporeal photochemotherapy restores Th1/Th2 imbalance in patients with early stage cutaneous T-cell lymphoma*. Immunology, 1997. **92**(1): p. 99-103.
53. Diamandidou, E., P.R. Cohen, and R. Kurzrock, *Mycosis fungoides and Sezary syndrome*. Blood, 1996. **88**(7): p. 2385-409.
54. Didona, B., et al., *Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoma responsive to topical imiquimod (Aldara)*. Br J Dermatol, 2004. **150**(6): p. 1198-201.
55. Dippel, E., C.D. Klemke, and S. Goerdts, *Current status of cutaneous T-cell lymphoma: molecular diagnosis, pathogenesis, therapy and future directions*. Onkologie, 2003. **26**(5): p. 477-83.
56. Dorr, R.T., *Interferon-alpha in malignant and viral diseases. A review*. Drugs, 1993. **45**(2): p. 177-211.
57. du Vivier, A. and D.I. Vollum, *Photochemotherapy and topical nitrogen mustard in the treatment of mycosis fungoides*. Br J Dermatol, 1980. **102**(3): p. 319-22.
58. Dummer, R., et al., *Sezary syndrome T-cell clones display T-helper 2 cytokines and express the accessory factor-1 (interferon-gamma receptor beta-chain)*. Blood, 1996. **88**(4): p. 1383-9.
59. Dummer, R., et al., *Imiquimod induces complete clearance of a PUVA-resistant plaque in mycosis fungoides*. Dermatology, 2003. **207**(1): p. 116-8.
60. Dummer, R., R. Stadler, and W. Sterry, *Deutsche Leitlinie: Kutane Lymphome*. 2004.
61. Dummer, R., et al., *Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma: who, when, what?* Eur J Cancer, 2007. **43**(16): p. 2321-9.
62. Dupuy, P., et al., *Synthetic retinoids inhibit the antigen presenting properties of epidermal cells in vitro*. J Invest Dermatol, 1989. **93**(4): p. 455-9.
63. Duvic, M., et al., *Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma*. Arch Dermatol, 2001. **137**(5): p. 581-93.
64. Edelson, R., et al., *Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results*. N Engl J Med, 1987. **316**(6): p. 297-303.
65. Edelson, R.L., *Photopheresis: a clinically relevant immunobiologic response modifier*. Ann N Y Acad Sci, 1991. **636**: p. 154-64.
66. Emile, J.F., et al., *CD5-CD56+ T-cell receptor silent peripheral T-cell lymphomas are natural killer cell lymphomas*. Blood, 1996. **87**(4): p. 1466-73.

Referenzen

67. Farrell, P.J., et al., *Interferon action: two distinct pathways for inhibition of protein synthesis by double-stranded RNA*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1978. **75**(12): p. 5893-7.
68. Ferreri, A.J., et al., *Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'*. Br J Haematol, 2004. **127**(2): p. 173-83.
69. Fierro, M.T., et al., *Combination of etoposide, idarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone and bleomycin (VICOP-B) in the treatment of advanced cutaneous T-cell lymphoma*. Dermatology, 1997. **194**(3): p. 268-72.
70. Fimiani, M., et al., *Extracorporeal photochemotherapy induces a significant increase in CD36+ circulating monocytes in patients with mycosis fungoides*. Dermatology, 1997. **194**(2): p. 107-10.
71. Foss, F., M.F. Demierre, and G. DiVenuti, *A phase-1 trial of bexarotene and denileukin diftitox in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma*. Blood, 2005. **106**(2): p. 454-7.
72. Fraser-Andrews, E., et al., *Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome. No significant effect in the survival of 44 patients with a peripheral blood T-cell clone*. Arch Dermatol, 1998. **134**(8): p. 1001-5.
73. Friedmann, D., et al., *Primary cutaneous pleomorphic small T-cell lymphoma. A review of 11 cases. The French Study Group on Cutaneous Lymphomas*. Arch Dermatol, 1995. **131**(9): p. 1009-15.
74. Friedmann, P.S., *Disappearance of epidermal Langerhans cells during PUVA therapy*. Br J Dermatol, 1981. **105**(2): p. 219-21.
75. Fritsch, P., *Dermatologie und Venerologie. Lehrbuch und Atlas*, P. Fritsch, Editor. 1998, Springer: Berlin Heidelberg New York. p. 641-642.
76. Fritz, T.M., et al., *Combination treatment with extracorporeal photopheresis, interferon alfa and interleukin-2 in a patient with the Sezary syndrome*. Br J Dermatol, 1999. **140**(6): p. 1144-7.
77. Fung, M.A., et al., *Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma*. J Am Acad Dermatol, 2002. **46**(3): p. 325-57; quiz, 358-60.
78. Furness, P.N., et al., *Severe cutaneous reactions to captopril and enalapril; histological study and comparison with early mycosis fungoides*. J Clin Pathol, 1986. **39**(8): p. 902-7.
79. Garbe, C., et al., *Borrelia burgdorferi-associated cutaneous B cell lymphoma: clinical and immunohistologic characterization of four cases*. J Am Acad Dermatol, 1991. **24**(4): p. 584-90.
80. Geelen, F.A., et al., *bcl-2 protein expression in primary cutaneous large B-cell lymphoma is site-related*. J Clin Oncol, 1998. **16**(6): p. 2080-5.
81. Gilchrist, B.A., et al., *Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides*. Cancer, 1976. **38**(2): p. 683-9.
82. Gilchrist, B.A., *Methoxsalen photochemotherapy for mycosis fungoides*. Cancer Treat Rep, 1979. **63**(4): p. 663-7.

Referenzen

83. Girardi, M., P.W. Heald, and L.D. Wilson, *The pathogenesis of mycosis fungoides*. N Engl J Med, 2004. **350**(19): p. 1978-88.
84. Goebel, F.D., et al., *Efficacy and safety of Stealth liposomal doxorubicin in AIDS-related Kaposi's sarcoma. The International SL-DOX Study Group*. Br J Cancer, 1996. **73**(8): p. 989-94.
85. Gollnick, H. and C.E. Orfanos, *Theoretical aspects of the use of retinoids as anticancer agents*, in *Retinoids in cutaneous malignancy*, R. Marks, Editor. 1991, Blackwell Science: Oxford. p. 41-64.
86. Gollnick, H. and S. Kirsten, *Retinoide- wo stehen wir heute? Ein Überblick zu den Wirkmechanismen und Hauptindikationen*. Z Hautkr, 1996. **71**: p. 442-452.
87. Gollnick, H., *Systemische Retinoidtherapie*, in *Psoriasis- Pathogenese, Klinik und Therapie.*, H. Gollnick and B. Bonnekoh, Editors. 2001, Science- Verlag: Bremen. p. 255.
88. Gonzalez, C.L., et al., *T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue. A clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome*. Am J Surg Pathol, 1991. **15**(1): p. 17-27.
89. Goodlad, J.R., et al., *Primary cutaneous follicular lymphoma: a clinicopathologic and molecular study of 16 cases in support of a distinct entity*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(6): p. 733-41.
90. Goos, M., *Acrodermatitis chronica atrophicans and malignant lymphoma*. Acta Derm Venereol, 1971. **51**(6): p. 457-9.
91. Gottlieb, S.L., et al., *Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alfa: a 10-year experience at a single institution*. J Am Acad Dermatol, 1996. **35**(6): p. 946-57.
92. Grange, F., et al., *Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study*. J Clin Oncol, 2001. **19**(16): p. 3602-10.
93. Grange, F., et al., *Bcl-2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas*. Blood, 2004. **103**(10): p. 3662-8.
94. Green, S.B., D.P. Byar, and S.I. Lamberg, *Prognostic variables in mycosis fungoides*. Cancer, 1981. **47**(11): p. 2671-7.
95. Green, T., et al., *Multiple primary cutaneous plasmacytomas*. Arch Dermatol, 1992. **128**(7): p. 962-5.
96. Greiner, D., E.A. Olsen, and G. Petroni, *Pentostatin (2'-deoxycoformycin) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma*. J Am Acad Dermatol, 1997. **36**(6 Pt 1): p. 950-5.
97. Gronbaek, K., et al., *Infrequent somatic Fas mutations but no evidence of Bcl10 mutations or t(11;18) in primary cutaneous MALT-type lymphoma*. J Pathol, 2003. **201**(1): p. 134-40.
98. Gutterman, J.U., *Cytokine therapeutics: lessons from interferon alpha*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(4): p. 1198-205.

Referenzen

99. Hallermann, C., et al., *Molecular cytogenetic analysis of chromosomal breakpoints in the IGH, MYC, BCL6, and MALT1 gene loci in primary cutaneous B-cell lymphomas*. J Invest Dermatol, 2004. **123**(1): p. 213-9.
100. Harris, N.L., et al., *A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group*. Blood, 1994. **84**(5): p. 1361-92.
101. Heald, P., et al., *Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photochemotherapy*. J Am Acad Dermatol, 1992. **27**(3): p. 427-33.
102. Heinzerling, L.M., et al., *Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma*. Cancer, 2000. **89**(8): p. 1835-44.
103. Henderson, C.A. and H.K. Shamy, *Atenolol-induced pseudolymphoma*. Clin Exp Dermatol, 1990. **15**(2): p. 119-20.
104. Herrmann, J.J., et al., *Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up*. J Am Acad Dermatol, 1995. **33**(2 Pt 1): p. 234-42.
105. Heyns, A.D., et al., *The antiproliferative effect of interferon and the mitogenic activity of growth factors are independent cell cycle events. Studies with vascular smooth muscle cells and endothelial cells*. Exp Cell Res, 1985. **161**(2): p. 297-306.
106. Hoefnagel, J.J., et al., *Bcl-2, Bcl-6 and CD10 expression in cutaneous B-cell lymphoma: further support for a follicle centre cell origin and differential diagnostic significance*. Br J Dermatol, 2003. **149**(6): p. 1183-91.
107. Hoefnagel, J.J., et al., *Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling*. Blood, 2005. **105**(9): p. 3671-8.
108. Honigsmann, H., et al., *Photochemotherapy for cutaneous T cell lymphoma. A follow-up study*. J Am Acad Dermatol, 1984. **10**(2 Pt 1): p. 238-45.
109. Hoppe, R.T., et al., *Electron-beam therapy for mycosis fungoides: the Stanford University experience*. Cancer Treat Rep, 1979. **63**(4): p. 691-700.
110. Hoppe, R.T., et al., *Mycosis fungoides: management with topical nitrogen mustard*. J Clin Oncol, 1987. **5**(11): p. 1796-803.
111. Hoppe, R.T., *Mycosis fungoides: radiation therapy*. Dermatol Ther, 2003. **16**(4): p. 347-54.
112. Hoque, S.R., et al., *Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis of six patients*. Br J Dermatol, 2003. **148**(3): p. 516-25.
113. Horoszewicz, J.S., S.S. Leong, and W.A. Carter, *Noncycling tumor cells are sensitive targets for the antiproliferative activity of human interferon*. Science, 1979. **206**(4422): p. 1091-3.
114. Ibelgaufts, H., *Lexikon Zytokine*. 1992, Medikon Verlag: München.
115. Imamura, N., et al., *Aggressive natural killer cell leukaemia/lymphoma: report of four cases and review of the literature. Possible existence of a new clinical entity originating from the third lineage of lymphoid cells*. Br J Haematol, 1990. **75**(1): p. 49-59.

Referenzen

116. Jacob, M.C., et al., *CD4+ CD56+ lineage negative malignancies: a new entity developed from malignant early plasmacytoid dendritic cells*. *Haematologica*, 2003. **88**(8): p. 941-55.
117. Jaffe, E.S., *Classification of natural killer (NK) cell and NK-like T-cell malignancies*. *Blood*, 1996. **87**(4): p. 1207-10.
118. Jaffe, E.S., et al., *World Health Organization Classification of lymphomas: a work in progress*. *Ann Oncol*, 1998. **9 Suppl 5**: p. S25-30.
119. Johnson, R., et al., *PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes*. *Photochem Photobiol*, 1996. **63**(5): p. 566-71.
120. Jones, G.W., R.T. Hoppe, and E. Glatstein, *Electron beam treatment for cutaneous T-cell lymphoma*. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1995. **9**(5): p. 1057-76.
121. Kamarashev, J., et al., *Comparative analysis of histological and immunohistological features in mycosis fungoides and Sezary syndrome*. *J Cutan Pathol*, 1998. **25**(8): p. 407-12.
122. Kari, L., et al., *Classification and prediction of survival in patients with the leukemic phase of cutaneous T cell lymphoma*. *J Exp Med*, 2003. **197**(11): p. 1477-88.
123. Kato, N., et al., *Nasal and nasal-type T/NK-cell lymphoma with cutaneous involvement*. *J Am Acad Dermatol*, 1999. **40**(5 Pt 2): p. 850-6.
124. Kaudewitz, P., et al., *Primary and secondary cutaneous Ki-1+ (CD30+) anaplastic large cell lymphomas. Morphologic, immunohistologic, and clinical-characteristics*. *Am J Pathol*, 1989. **135**(2): p. 359-67.
125. Kaye, S.B., *New antimetabolites in cancer chemotherapy and their clinical impact*. *Br J Cancer*, 1998. **78 Suppl 3**: p. 1-7.
126. Kessler, J.F., et al., *Isotretinoin and cutaneous helper T-cell lymphoma (mycosis fungoides)*. *Arch Dermatol*, 1987. **123**(2): p. 201-4.
127. Kim, Y.H., et al., *Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sezary syndrome*. *Arch Dermatol*, 1995. **131**(9): p. 1003-8.
128. Kim, Y.H., et al., *Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. A long-term outcome analysis*. *Arch Dermatol*, 1996. **132**(11): p. 1309-13.
129. Kim, Y.H., *Management with topical nitrogen mustard in mycosis fungoides*. *Dermatol Ther*, 2003. **16**(4): p. 288-98.
130. Knop, J., *Immunologic effects of interferon*. *J Invest Dermatol*, 1990. **95**(6 Suppl): p. 72S-74S.
131. Kotz, E.A., D. Anderson, and B.H. Thiers, *Cutaneous T-cell lymphoma*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2003. **17**(2): p. 131-7.
132. Krauch, C.H., D.M. Krämer, and A. Waker, 1967.
133. Kripke, M.L., et al., *Pyrimidine dimers in DNA initiate systemic immunosuppression in UV-irradiated mice*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992. **89**(16): p. 7516-20.

Referenzen

134. Kutting, B., et al., *Borrelia burgdorferi-associated primary cutaneous B cell lymphoma: complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or intralesional injection of interferon alfa-2a*. J Am Acad Dermatol, 1997. **36**(2 Pt 2): p. 311-4.
135. Kuzel, T.M., et al., *Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome*. J Clin Oncol, 1995. **13**(1): p. 257-63.
136. Kuzel, T.M., et al., *Phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma*. Blood, 1996. **87**(3): p. 906-11.
137. Kwong, Y.L., et al., *CD56+ NK lymphomas: clinicopathological features and prognosis*. Br J Haematol, 1997. **97**(4): p. 821-9.
138. Lamberg, S.I., et al., *Status report of 376 mycosis fungoides patients at 4 years: Mycosis Fungoides Cooperative Group*. Cancer Treat Rep, 1979. **63**(4): p. 701-7.
139. Lamberg, S.I., et al., *Clinical staging for cutaneous T-cell lymphoma*. Ann Intern Med, 1984. **100**(2): p. 187-92.
140. Lazar, A.P., et al., *Parapsoriasis and mycosis fungoides: the Northwestern University experience, 1970 to 1985*. J Am Acad Dermatol, 1989. **21**(5 Pt 1): p. 919-23.
141. LeBoit, P.E., et al., *Granulomatous slack skin: clonal rearrangement of the T-cell receptor beta gene is evidence for the lymphoproliferative nature of a cutaneous elastolytic disorder*. J Invest Dermatol, 1987. **89**(2): p. 183-6.
142. LeBoit, P.E., H.S. Zackheim, and C.R. White, Jr., *Granulomatous variants of cutaneous T-cell lymphoma. The histopathology of granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin*. Am J Surg Pathol, 1988. **12**(2): p. 83-95.
143. LeBoit, P.E., et al., *Primary cutaneous immunocytoma. A B-cell lymphoma that can easily be mistaken for cutaneous lymphoid hyperplasia*. Am J Surg Pathol, 1994. **18**(10): p. 969-78.
144. LeBoit, P.E., *Lymphomatoid papulosis and cutaneous CD30+ lymphoma*. Am J Dermatopathol, 1996. **18**(3): p. 221-35.
145. Lennert, K., H. Stein, and E. Kaiserling, *Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata*. Br J Cancer, 1975. **31 SUPPL 2**: p. 29-43.
146. Li, C., et al., *Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a molecular and clinicopathologic study of 24 asian cases*. Am J Surg Pathol, 2003. **27**(8): p. 1061-9.
147. Licata, A.G., et al., *Malignant melanoma and other second cutaneous malignancies in cutaneous T-cell lymphoma. The influence of additional therapy after total skin electron beam radiation*. Arch Dermatol, 1995. **131**(4): p. 432-5.
148. Longo, D.L., *Plasma cell disorders*, in *Harrison's principles of internal medicine.*, K.J. Isselbacher, E. Braunwald, and J.D. Wilson, Editors. 1994, McGraw-Hill: New York. p. 1618-25.
149. Lowe, N.J., et al., *Photochemotherapy for mycosis fungoides: a clinical and histological study*. Arch Dermatol, 1979. **115**(1): p. 50-3.
150. Lutzner, M., et al., *Cutaneous T-cell lymphomas: the Sezary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders*. Ann Intern Med, 1975. **83**(4): p. 534-52.

Referenzen

151. MacKie, R., *Cutaneous lymphomas and lymphocytic infiltrates*, in *Textbook of dermatology*, R.H. Champion, et al., Editors. 1998, Rook/Wilkinson/Ebling. p. 2396.
152. Mao, X., et al., *Genetic alterations in primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma*. *Genes Chromosomes Cancer*, 2003. **37**(2): p. 176-85.
153. Marti, R.M., et al., *Prognostic clinicopathologic factors in cutaneous T-cell lymphoma*. *Arch Dermatol*, 1991. **127**(10): p. 1511-6.
154. Massone, C., et al., *Subcutaneous, blastic natural killer (NK), NK/T-cell, and other cytotoxic lymphomas of the skin: a morphologic, immunophenotypic, and molecular study of 50 patients*. *Am J Surg Pathol*, 2004. **28**(6): p. 719-35.
155. Medieros, L.J., et al., *Epstein-Barr virus (EBV)- induced lymphoproliferative disorders(LPD) manifesting as plasmacytomas*. *Mod Pathol*, 1993. **6**: p. 96A.
156. Milstein, H.J., et al., *Home ultraviolet phototherapy of early mycosis fungoides: preliminary observations*. *J Am Acad Dermatol*, 1982. **6**(3): p. 355-62.
157. Miyamoto, T., et al., *Cutaneous presentation of nasal/nasal type T/NK cell lymphoma: clinicopathological findings of four cases*. *Br J Dermatol*, 1998. **139**(3): p. 481-7.
158. Molin, L., et al., *Aspects of the treatment of mycosis fungoides. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Study Group*. *Cutis*, 1980. **25**(2): p. 155-7, 160-1.
159. Molin, L., et al., *Photochemotherapy (PUVA) in the pretumour stage of mycosis fungoides: a report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Study Group*. *Acta Derm Venereol*, 1981. **61**(1): p. 47-51.
160. Molin, L., et al., *Retinoids and systemic chemotherapy in cases of advanced mycosis fungoides. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group*. *Acta Derm Venereol*, 1987. **67**(2): p. 179-82.
161. Mori, S., et al., *Cellular characteristics of neoplastic angioendotheliosis. An immunohistological marker study of 6 cases*. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1985. **407**(2): p. 167-75.
162. Mori, S., et al., *Neoplastic angioendotheliosis with B lymphocyte markers on neoplastic cells: a case report*. *Jpn J Cancer Res*, 1985. **76**(3): p. 208-12.
163. Muggia, F.M., *Clinical efficacy and prospects for use of pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of ovarian and breast cancers*. *Drugs*, 1997. **54 Suppl 4**: p. 22-9.
164. Muller, R.P., S. Krausse, and G. Rahlf, *[Primary cutaneous plasmacytoma. A case report and review of the literature]*. *Hautarzt*, 1990. **41**(4): p. 232-5.
165. Nalesnik, M.A., et al., *The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-prednisone immunosuppression*. *Am J Pathol*, 1988. **133**(1): p. 173-92.
166. Naraghi, Z.S., et al., *Assessment of histologic criteria in the diagnosis of mycosis fungoides*. *Int J Dermatol*, 2003. **42**(1): p. 45-52.
167. Nashan, D., et al., *Mycosis fungoides: a dermatological masquerader*. *Br J Dermatol*, 2007. **156**(1): p. 1-10.

Referenzen

168. Nashan, D., et al., *Topical FK506 in cutaneous T cell lymphoma*. Br J Dermatol, accepted for publication.
169. Nichols, J., et al., *Interleukin-2 fusion protein: an investigational therapy for interleukin-2 receptor expressing malignancies*. Eur J Cancer, 1997. **33 Suppl 1**: p. S34-6.
170. Ohshima, K., et al., *Nodal T-cell lymphoma in an HTLV-I-endemic area: proviral HTLV-I DNA, histological classification and clinical evaluation*. Br J Haematol, 1998. **101**(4): p. 703-11.
171. Olsen, 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**(2): p. 376-88.
172. Orenstein, A., et al., *Photodynamic therapy of cutaneous lymphoma using 5-aminolevulinic acid topical application*. Dermatol Surg, 2000. **26**(8): p. 765-9; discussion 769-70.
173. Otte, H.G., A. Herges, and R. Stadler, *[Combination therapy with interferon alfa 2a and PUVA in cutaneous T-cell lymphoma]*. Hautarzt, 1992. **43**(11): p. 695-9.
174. Perez, M., et al., *Inhibition of antiskin allograft immunity by infusions with syngeneic photoinactivated effector lymphocytes*. J Invest Dermatol, 1989. **92**(5): p. 669-76.
175. Petkovich, M., et al., *A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors*. Nature, 1987. **330**(6147): p. 444-50.
176. Petrella, T., et al., *CD4+ CD56+ cutaneous neoplasms: a distinct hematological entity? Groupe Francais d'Etude des Lymphomes Cutanes (GFELC)*. Am J Surg Pathol, 1999. **23**(2): p. 137-46.
177. Petrella, T., et al., *'Agranular CD4+ CD56+ hematodermic neoplasm' (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD56+ precursor cells related to plasmacytoid monocytes*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(7): p. 852-62.
178. Pflieger, V.L. and J. Tappeiner, *Zur Kenntnis der systemisierten Endotheliomatose der cutanen BlutgefäÙe (Reticuloendotheliose?)*. Hautarzt, 1959. **10**: p. 359-63.
179. Pianzola, L.E., R.H. Casteletto, and R. Drut, *Plasmocitoma cutaneo extramedular primario (plasmocitoma cutis) con gammopatia monoklonal a IgA*. Med Cutanea, 1972. **6**: p. 235-7.
180. Pimpinelli, N. and C. Vallecchi, *Local orthovolt radiotherapy in primary cutaneous B-cell lymphomas: results in a series of 115 patients*. Skin Cancer, 1999. **14**: p. 219-224.
181. Poszepczynska-Guigne, E., et al., *Minimal residual disease in mycosis fungoides follow-up can be assessed by polymerase chain reaction*. Br J Dermatol, 2003. **148**(2): p. 265-71.
182. Price, N.M., et al., *The treatment of mycosis fungoides: adjuvant topical mechlorethamine after electron beam therapy*. Cancer, 1977. **40**(6): p. 2851-3.
183. Price, N.M., R.T. Hoppe, and D.G. Deneau, *Ointment-based mechlorethamine treatment for mycosis fungoides*. Cancer, 1983. **52**(12): p. 2214-9.
184. Quiros, P.A., et al., *Total skin electron beam therapy followed by adjuvant psoralen/ultraviolet-A light in the management of patients with T1 and T2 cutaneous T-*

Referenzen

- cell lymphoma (mycosis fungoides)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **38**(5): p. 1027-35.
185. Ramsay, D.L., P.S. Halperin, and A. Zeleniuch-Jacquotte, *Topical mechlorethamine therapy for early stage mycosis fungoides*. J Am Acad Dermatol, 1988. **19**(4): p. 684-91.
186. Rappaport, H., *Tumors of the hematopoietic system. Atlas of tumour pathology*. Armed Forces Inst Pathol, 1966. **6**: p. 97-161.
187. Resnik, K.S. and E.C. Vonderheid, *Home UV phototherapy of early mycosis fungoides: long-term follow-up observations in thirty-one patients*. J Am Acad Dermatol, 1993. **29**(1): p. 73-7.
188. Rijlaarsdam, J.U., C.J. Meijer, and R. Willemze, *Differentiation between lymphadenosis benigna cutis and primary cutaneous follicular center cell lymphomas. A comparative clinicopathologic study of 57 patients*. Cancer, 1990. **65**(10): p. 2301-6.
189. Rijlaarsdam, J.U., et al., *Cutaneous pseudo-T-cell lymphomas. A clinicopathologic study of 20 patients*. Cancer, 1992. **69**(3): p. 717-24.
190. Rijlaarsdam, J.U., et al., *Cutaneous immunocytomas: a clinicopathologic study of 26 cases*. Histopathology, 1993. **23**(2): p. 117-25.
191. Rijlaarsdam, J.U., et al., *Treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas of follicle center cell origin: a clinical follow-up study of 55 patients treated with radiotherapy or polychemotherapy*. J Clin Oncol, 1996. **14**(2): p. 549-55.
192. Roenigk, H.H., Jr., *Photochemotherapy for mycosis fungoides*. Arch Dermatol, 1977. **113**(8): p. 1047-51.
193. Roenigk, H.H., Jr., et al., *Photochemotherapy alone or combined with interferon alpha-2a in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma*. J Invest Dermatol, 1990. **95**(6 Suppl): p. 198S-205S.
194. Rosenbaum, M.M., et al., *Photochemotherapy in cutaneous T cell lymphoma and parapsoriasis en plaques. Long-term follow-up in forty-three patients*. J Am Acad Dermatol, 1985. **13**(4): p. 613-22.
195. Rupoli, S., et al., *Low dose interferon-alpha2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study*. Cutaneous-T Cell Lymphoma Multicenter Study Group. Haematologica, 1999. **84**(9): p. 809-13.
196. Saleh, M.N., et al., *Antitumor activity of DAB389IL-2 fusion toxin in mycosis fungoides*. J Am Acad Dermatol, 1998. **39**(1): p. 63-73.
197. Samuel, C.E., *Antiviral actions of interferon. Interferon-regulated cellular proteins and their surprisingly selective antiviral activities*. Virology, 1991. **183**(1): p. 1-11.
198. Santucci, M., N. Pimpinelli, and L. Arganini, *Primary cutaneous B-cell lymphoma: a unique type of low-grade lymphoma. Clinicopathologic and immunologic study of 83 cases*. Cancer, 1991. **67**(9): p. 2311-26.
199. Santucci, M., et al., *Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas. Report of EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop*. Cancer, 2003. **97**(3): p. 610-27.
200. Saven, A. and L.D. Piro, *The newer purine analogs. Significant therapeutic advance in the management of lymphoid malignancies*. Cancer, 1993. **72**(11 Suppl): p. 3470-83.

Referenzen

201. Scarisbrick, J.J., et al., *A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma*. Br J Dermatol, 2001. **144**(5): p. 1010-5.
202. Schmid, M.H., et al., *Tumor burden index as a prognostic tool for cutaneous T-cell lymphoma: a new concept*. Arch Dermatol, 1999. **135**(10): p. 1204-8.
203. Schmid, U., et al., *Cutaneous follicular lymphoid hyperplasia with monotypic plasma cells. A clinicopathologic study of 18 patients*. Am J Surg Pathol, 1995. **19**(1): p. 12-20.
204. Schmoll, H.J., K. Höffken, and K. Possinger, *Kompendium Internistische Onkologie*, H.J. Schmoll, K. Höffken, and K. Possinger, Editors. 1999, Springer: Berlin Heidelberg New York Barcelona.
205. Sentis, H.J., R. Willemze, and E. Scheffer, *Histopathologic studies in Sezary syndrome and erythrodermic mycosis fungoides: a comparison with benign forms of erythroderma*. J Am Acad Dermatol, 1986. **15**(6): p. 1217-26.
206. Setoyama, M., Y. Katahira, and T. Kanzaki, *Clinicopathologic analysis of 124 cases of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous manifestations: the smouldering type with skin manifestations has a poorer prognosis than previously thought*. J Dermatol, 1999. **26**(12): p. 785-90.
207. Sézary, A. and Y. Bouvrain, *Erythrodermie avec presence de cellules monstrueuses dans le derme et dans le sang circulant*. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr, 1938. **45**: p. 254-260.
208. Shelley, W.B., et al., *Premalignant lymphoid hyperplasia preceding and coexisting with malignant lymphoma in the skin*. Arch Dermatol, 1981. **117**(8): p. 500-3.
209. Shimoyama, M., *Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87)*. Br J Haematol, 1991. **79**(3): p. 428-37.
210. Sidky, Y.A. and E.C. Borden, *Inhibition of angiogenesis by interferons: effects on tumor- and lymphocyte-induced vascular responses*. Cancer Res, 1987. **47**(19): p. 5155-61.
211. Siegel, R.S., et al., *Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concepts*. J Clin Oncol, 2000. **18**(15): p. 2908-25.
212. Smith, B.D., et al., *Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the WHO classification systems*. J Clin Oncol, 2004. **22**(4): p. 634-9.
213. Smolle, J., et al., *Immunohistochemical classification of cutaneous pseudolymphomas: delineation of distinct patterns*. J Cutan Pathol, 1990. **17**(3): p. 149-59.
214. Souteyrand, P. and M. d'Incan, *Drug-induced mycosis fungoides-like lesions*. Curr Probl Dermatol, 1990. **19**: p. 176-82.
215. Stadler, R. and C. Garbe, *[Interferon therapy in malignant melanoma]*. Z Hautkr, 1990. **65**(5): p. 504-7.
216. Stadler, R., et al., *Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon -2a plus acitretin versus interferon -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II*. Blood, 1998. **92**(10): p. 3578-81.

Referenzen

217. Stadler, R., *Treatment of cutaneous T cell lymphoma*. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol, 2002. **15**(3): p. 139-46.
218. Stankler, L. and J.F. Davidson, *Multiple extra-medullary plasmacytomas of the skin. Case report with a note on prognosis*. Br J Dermatol, 1974. **90**(2): p. 217-21.
219. Stansfeld, A.G., et al., *Updated Kiel classification for lymphomas*. Lancet, 1988. **1**(8580): p. 292-3.
220. Stein, H. and W. Hiddemann, *Die neue WHO-Klassifikation der malignen Lymphome*. . Dtsch Ärzteblatt 1999. **49**: p. 2550-2557.
221. Sterry, W., B. Korte, and C. Schubert, *Pleomorphic T-cell lymphoma and large-cell anaplastic lymphoma of the skin. A morphological, immunophenotypical, and ultrastructural study of two typical cases*. Am J Dermatopathol, 1989. **11**(2): p. 112-23.
222. Sterry, W., A. Siebel, and V. Mielke, *HTLV-1-negative pleomorphic T-cell lymphoma of the skin: the clinicopathological correlations and natural history of 15 patients*. Br J Dermatol, 1992. **126**(5): p. 456-62.
223. Sterry, W. and G. Staib, *[Modern molecular biology diagnosis of malignant cutaneous lymphomas]*. Hautarzt, 1995. **46**(1): p. 4-9.
224. Su, I.J., et al., *Aggressive peripheral T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA: a clinicopathologic and molecular analysis*. Blood, 1991. **77**(4): p. 799-808.
225. Takase, S., D.E. Ong, and F. Chytil, *Transfer of retinoic acid from its complex with cellular retinoic acid-binding protein to the nucleus*. Arch Biochem Biophys, 1986. **247**(2): p. 328-34.
226. Thomsen, K., et al., *Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group*. Acta Derm Venereol, 1989. **69**(6): p. 536-8.
227. Topar, G., et al., *Granulomatous slack skin: a distinct disorder or a variant of mycosis fungoides?* Acta Derm Venereol, 2001. **81**(1): p. 42-4.
228. Toro, J.R., et al., *Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma*. Blood, 2003. **101**(9): p. 3407-12.
229. Tsuzuki, S., et al., *FK506 (tacrolimus) inhibits extravasation of lymphoid cells by abrogating VLA-4/VCAM-1 mediated transendothelial migration*. FEBS Lett, 1998. **430**(3): p. 414-8.
230. Tuting, T. and K. Bork, *Primary plasmacytoma of the skin*. J Am Acad Dermatol, 1996. **34**(2 Pt 2): p. 386-90.
231. van der Putte, S.C., et al., *Primary cutaneous lymphoplasmacytoid lymphoma (immunocytoma)*. Am J Dermatopathol, 1984. **6**(1): p. 15-24.
232. van Doorn, R., et al., *Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients*. Arch Dermatol, 2000. **136**(4): p. 504-10.
233. van Doorn, R., E. Scheffer, and R. Willemze, *Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients*. Arch Dermatol, 2002. **138**(2): p. 191-8.

Referenzen

234. van Haselen, C.W., et al., *Granulomatous slack skin. Report of three patients with an updated review of the literature.* *Dermatology*, 1998. **196**(4): p. 382-91.
235. Vermeer, M.H., et al., *Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group.* *Arch Dermatol*, 1996. **132**(11): p. 1304-8.
236. Vonderheid, E.C., *Topical mechlorethamine chemotherapy. Considerations on its use in mycosis fungoides.* *Int J Dermatol*, 1984. **23**(3): p. 180-6.
237. Vonderheid, E.C., et al., *Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas.* *J Am Acad Dermatol*, 2002. **46**(1): p. 95-106.
238. Wain, E.M., et al., *Outcome in 34 patients with juvenile-onset mycosis fungoides: a clinical, immunophenotypic, and molecular study.* *Cancer*, 2003. **98**(10): p. 2282-90.
239. Waldorf, D.S., *Mycosis fungoides--response to topical nitrogen mustard.* *Arch Dermatol*, 1968. **97**(5): p. 608-9.
240. Weinstock, M.A. and J.W. Horn, *Population-based estimate of survival and determinants of prognosis in patients with mycosis fungoides.* *Cancer*, 1988. **62**(8): p. 1658-61.
241. Weinstock, M.A. and J.W. Horn, *Mycosis fungoides in the United States. Increasing incidence and descriptive epidemiology.* *Jama*, 1988. **260**(1): p. 42-6.
242. Weinstock, M.A. and B. Gardstein, *Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality.* *Am J Public Health*, 1999. **89**(8): p. 1240-4.
243. WHO. *Classification of neoplastic diseases of the hemetopoietic and lymphoid systems.* in *WHO-clinical advisory committee.* 1997. Virginia: Airlie house.
244. Wick, M.R., P.M. Banks, and T.J. McDonald, *Angioendotheliomatosis of the nose with fatal systemic dissemination.* *Cancer*, 1981. **48**(11): p. 2510-7.
245. Wieselthier, J.S. and H.K. Koh, *Sezary syndrome: diagnosis, prognosis, and critical review of treatment options.* *J Am Acad Dermatol*, 1990. **22**(3): p. 381-401.
246. Willemze, R., et al., *The clinical and histological spectrum of lymphomatoid papulosis.* *Br J Dermatol*, 1982. **107**(2): p. 131-44.
247. Willemze, R., et al., *Diffuse large cell lymphomas of follicular center cell origin presenting in the skin. A clinicopathologic and immunologic study of 16 patients.* *Am J Pathol*, 1987. **126**(2): p. 325-33.
248. Willemze, R., et al., *Primary cutaneous large cell lymphomas of follicular center cell origin. A clinical follow-up study of nineteen patients.* *J Am Acad Dermatol*, 1987. **16**(3 Pt 1): p. 518-26.
249. Willemze, R., P. Kaudewitz, and E. Berti, *Primary cutaneous CD30 positive large cell lymphomas*, in *Basic mechanisms of physiological and aberrant lymphoproliferation in the skin.*, W.A. van Vloten, Editor. 1992, Plenum Press: New York 3.

Referenzen

250. Willemze, R. and R.C. Beljaards, *Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment.* J Am Acad Dermatol, 1993. **28**(6): p. 973-80.
251. Willemze, R., 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.* Blood, 1997. **90**(1): p. 354-71.
252. Willemze, R., et al., *WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas.* Blood, 2005. **105**(10): p. 3768-85.
253. Winkelmann, R.K. and E.J. Bowie, *Hemorrhagic diathesis associated with benign histiocytic, cytophagic panniculitis and systemic histiocytosis.* Arch Intern Med, 1980. **140**(11): p. 1460-3.
254. Wolff, J.M., et al., *Intralesional interferon in the treatment of early mycosis fungoides.* J Am Acad Dermatol, 1985. **13**(4): p. 604-12.
255. Wolff, K., et al., *Phototesting and dosimetry for photochemotherapy.* Br J Dermatol, 1977. **96**(1): p. 1-10.
256. Wollina, U., et al., *Treatment of stage II cutaneous T-cell lymphoma with interferon alfa-2a and extracorporeal photochemotherapy: a prospective controlled trial.* J Am Acad Dermatol, 2001. **44**(2): p. 253-60.
257. Wollina, U., et al., *Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma.* Cancer, 2003. **98**(5): p. 993-1001.
258. Wood, G.S., et al., *Lack of the t(2;5) or other mutations resulting in expression of anaplastic lymphoma kinase catalytic domain in CD30+ primary cutaneous lymphoproliferative disorders and Hodgkin's disease.* Blood, 1996. **88**(5): p. 1765-70.
259. Wrotnowski, U., S.E. Mills, and P.H. Cooper, *Malignant angioendotheliomatosis. An angiotropic lymphoma?* Am J Clin Pathol, 1985. **83**(2): p. 244-8.
260. Xiao, J.H., et al., *Endogenous retinoic acid receptor (RAR)-retinoid X receptor (RXR) heterodimers are the major functional forms regulating retinoid-responsive elements in adult human keratinocytes. Binding of ligands to RAR only is sufficient for RAR-RXR heterodimers to confer ligand-dependent activation of hRAR beta 2/RARE (DR5).* J Biol Chem, 1995. **270**(7): p. 3001-11.
261. Ysebaert, L., et al., *Ultimate results of radiation therapy for T1-T2 mycosis fungoides (including reirradiation).* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **58**(4): p. 1128-34.
262. Zackheim, H.S., *Treatment of mycosis fungoides with topical nitrosourea compounds.* Arch Dermatol, 1972. **106**(2): p. 177-82.
263. Zackheim, H.S., et al., *Topical carmustine (BCNU) for mycosis fungoides and related disorders: a 10-year experience.* J Am Acad Dermatol, 1983. **9**(3): p. 363-74.
264. Zackheim, H.S. and E.H. Epstein, Jr., *Low-dose methotrexate for the Sezary syndrome.* J Am Acad Dermatol, 1989. **21**(4 Pt 1): p. 757-62.
265. Zackheim, H.S., *Topical carmustine (BCNU) for patch/plaque mycosis fungoides.* Semin Dermatol, 1994. **13**(3): p. 202-6.

Referenzen

266. Zackheim, H.S., M. Kashani-Sabet, and S.T. Hwang, *Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients*. J Am Acad Dermatol, 1996. **34**(4): p. 626-31.
267. Zackheim, H.S., M. Kashani-Sabet, and S. Amin, *Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients*. Arch Dermatol, 1998. **134**(8): p. 949-54.
268. Zackheim, H.S., et al., *Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients*. J Am Acad Dermatol, 1999. **40**(3): p. 418-25.
269. Zackheim, H.S. and T.H. McCalmont, *Mycosis fungoides: the great imitator*. J Am Acad Dermatol, 2002. **47**(6): p. 914-8.
270. Zackheim, H.S., *Treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome: the University of California, San Francisco (UCSF) approach*. Int J Dermatol, 2003. **42**(1): p. 53-6.
271. Zackheim, H.S., et al., *Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides: a study of 21 patients including analyses for clonality*. J Am Acad Dermatol, 2003. **49**(4): p. 620-3.
272. Zane, C., et al., *"High-dose" UVA1 therapy of widespread plaque-type, nodular, and erythrodermic mycosis fungoides*. J Am Acad Dermatol, 2001. **44**(4): p. 629-33.
273. Zenahlik, P., et al., *[Therapy of primary cutaneous B-cell lymphomas]*. Hautarzt, 2000. **51**(1): p. 19-24.

9. Abkürzungsverzeichnis

MF	Mycosis fungoides	WHO	World Health Organization
pCTCL	peripheres kutanes T-Zell-Lymphom	St.	Stadium
FM	Follikuläre Muzinose	KOF	Körperoberfläche
PCLBCL	Primär kutanes groß-zelliges B-Zell-Lymphom	Mio	Millionen
PCMZL	Primär kutanes Marginalzonener B-Zell-Lymphom	HV	Hautveränderung
<i>PCFCL</i>	<i>Primär kutanes Follikelzentrums-Lymphom</i>	CD	Cluster of differentiation
ATLL	T-Zell Leukämie / Lymphom des Erwachsenen	UHCL-Antigen	Klon der CD45R0-Zellen
CTCL	Kutane T Zell Lymphome	ALK-Antigen	“Anaplastic lymphoma kinase”
CBCL	Kutane B Zell Lymphome	TCR	T-Zell-Rezeptor
PCALCL	Primär kutanes anaplastisches CD30-positives T-Zell-Lymphom	EGF	Epithelial growth factor
UVA	Ultraviolettes Licht des Spektrums A (340 – 400 nm)	IGF	Insulin-like growth factor
PUVA	Psoralen-UVA-Therapie	PDGF	Platelet-derived growth factor
SUP	Selektive Ultraviolet-Phototherapie	G0/G1-Phase	Phase des Zellzyklus
IFN α	Interferon alpha	S-Phase	Phase des Zellzyklus
ED	Erstdiagnose	GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor
RR	Remissionsrate = Gesamt-Ansprechrte	IL-1	Interleukin 1
CR	Komplette Remission	IL-2	Interleukin 2
PR	Partielle Remission	IE	Internationale Einheiten
SD	Stabiler Erkrankungszustand (stabel disease)	NF-AT	Transkriptionsfaktor
PD	Fortschreitende Erkrankung (progressive disease)	VL-4/V-CAM	Vascular cell adhesion molecule 1
PCR	Polimerase-Kettenreaktion	MTX	Methotrexat
Def.	Definition	J _H	Schwere Ketten der Immunglobuline
MW	Mittelwert	myc	Protoonkogen, dass bei vielen Tumorformen überexpressioniert ist
s.	Siehe	BCL-2	Ein antiapoptotisch wirksames Genprodukt;
s.u.	siehe unten	BCL-6	Transkriptions-Repressormolekül, häufig bei Lymphomen transloziert; es regelt die Differenzierung und Entzündungsentwicklung der B-Zellen im Keimzentrum.
s.o.	siehe oben	MUM-1/IRF4-Proteine	Translokationspartner bei chromosomalen Abnormalitäten
-	Keine Angaben	IgH-Gene	Gene, die für die schweren Ketten der Immunglobuline kodieren
ges.	Gesamt	slg	Oberflächen(surface)-Immunglobuline
Evtl.	eventuell	EBR	External-Beam Radiatio
LR-UKM	Lymphomregister der Universitäts-Hautklinik Münster	TSEBT	Total skin electro beam therapy
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer		





11. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. Thomas Luger. Er gab mir die Möglichkeit, an seiner Klinik diese Doktorarbeit auszuführen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner betreuenden Doktormutter Fr. Prof. Dr. Dorothee Nashan, die mir in allen Entstehungsphasen dieser Arbeit durch ihre klaren Vorgaben den Weg wies.

Meinen Eltern danke ich, dass sie mich in allem rückhaltlos unterstützt haben.

Gedankt sei auch Herrn Dr. Scheidt, meinem Freund Ludger, der mir den richtigen Geist vermittelt hat.

Anhang

Anhang

Anhang Tab. 1 Patientennummer; Geburtsdatum des Patienten, Individuelle Geschlechterkodierung (1 = männlich, 2 = weiblich).

Patientendatei

Nr.	Geburtsdatum	Geschlecht	Diagnose
1	25.03.34	1	1
2	15.05.44	1	19
3	30.01.24	2	3
4	07.05.39	2	2
5	05.09.40	2	3
6	05.07.36	1	1
8	11.10.58	2	1
9	11.06.65	1	3
10	17.09.34	2	2
11	26.02.37	1	10
12	07.02.55	1	10
13	29.12.39	1	33
14	10.01.42	2	2
15	31.08.26	1	3
16	25.03.23	1	6
17	02.03.63	1	3
18	08.11.38	1	1
19	17.10.83	2	28
20	22.06.25	1	19
21	29.11.31	1	3
22	06.09.13	1	3
23	25.04.22	2	3
24	18.07.47	2	3
25	07.06.43	1	33
26	13.07.34	1	3
27	10.03.46	1	1
28	07.12.26	2	3
29	20.05.31	1	3
30	28.03.26	1	4
31	15.03.26	2	1
32	29.01.44	2	1
33	28.09.24	1	1
34	22.02.34	1	3
35	15.10.40	1	3
36	11.08.41	1	3
37	15.01.58	2	27
38	04.09.14	2	3
39	01.05.30	1	3
40	07.10.24	1	3
41	31.03.75	2	3
42	08.11.19	1	3
43	20.03.15	2	3
44	21.05.46	2	3
45	20.09.55	1	3
46	10.11.25	2	3
47	08.07.32	1	3
48	30.06.31	1	3
50	17.02.29	1	3
52	30.11.38	2	3
55	30.06.49	1	2
56	02.12.48	1	1
57	06.08.57	1	3
58	11.09.28	1	1
59	16.12.29	1	1
60	08.06.60	1	3
61	10.01.36	1	1
62	03.03.41	2	3
63	27.10.50	1	3
64	08.07.27	2	3
65	01.04.26	1	3

Anhang

Nr.	Geburtsdatum	Geschlecht	Diagnose
66	12.10.57	2	3
67	08.02.40	1	3
68	21.06.27	1	2600
69	03.11.39	2	1
70	22.11.40	1	11
71	14.03.63	1	3
72	17.08.11	1	3
73	12.12.53	1	3
74	26.10.40	1	1
75	26.04.58	1	2
76	29.03.42	1	1
77	02.01.16	1	3
78	30.09.25	2	3
79	08.07.28	1	38
80	28.03.44	2	19
81	20.12.71	1	3000
82	30.03.59	1	1
83	23.09.21	1	3
84	01.06.28	2	11
85	21.03.46	2	3
86	21.11.25	1	11
87	03.08.22	1	3
88	22.01.11	2	39
89	17.01.28	1	3
90	15.03.54	2	3
91	25.04.21	1	1
92	29.01.10	1	2
93	05.04.32	2	3
94	07.02.39	1	3
95	19.04.40	1	27
96	19.05.47	2	20
97	01.01.12	2	8
98	21.08.21	1	2
99	02.05.50	1	1
100	24.10.33	2	3
101	05.06.41	2	1
102	16.03.59	1	3
103	13.07.42	1	3
104	03.02.56	1	3
105	21.12.36	1	3
106	23.06.65	2	3
107	27.03.21	2	3
108	20.07.51	2	1
109	12.07.42	1	1
110	10.11.55	1	370
111	09.04.54	1	3
112	03.11.34	1	3
113	07.03.28	1	3
114	18.03.36	1	1
115	04.06.69	2	8
116	17.08.18	1	3
117	01.01.72	1	3
118	09.12.19	2	3
120	05.11.36	1	18
121	15.09.35	1	11
122	03.04.76	1	360
123	07.07.70	1	4
124	06.09.07	2	3
125	02.08.41	2	1
126	22.07.13	1	3
127	27.11.54	1	1
128	13.11.39	2	1
129	05.07.29	1	3
130	10.01.42	1	3
131	27.01.29	1	3
132	10.12.29	2	3
133	04.08.48	1	3
134	14.11.59	1	1
135	15.08.44	1	18
136	30.10.30	1	1

Anhang

Nr.	Geburts- datum	Geschlecht	Diagnose
137	30.06.66	1	1
138	25.06.30	1	3
139	06.04.23	2	3
140	24.06.46	1	3
141	28.12.29	1	3
142	19.05.49	1	42
143	14.06.61	1	161
144	10.01.07	1	1
145	18.10.54	1	3
146	10.01.74	1	3
147	17.02.13	2	11
148	06.12.30	2	3
149	09.07.59	2	3
150	02.06.56	1	3
151	15.06.33	2	3
152	17.04.67	2	6
153	24.02.64	2	6
154	06.02.66	1	27
155	13.08.37	2	6
156	03.07.53	1	2
157	27.06.56	1	27
158	21.11.46	1	3
159	22.06.43	1	3
160	08.08.40	1	3
162	23.04.32	1	3
163	08.05.25	2	2
164	25.10.64	2	1
165	15.01.31	1	2
166	03.06.71	1	4
167	12.05.37	2	3
168	01.09.34	2	27
169	24.08.40	1	1
170	18.02.39	1	28
171	20.09.45	1	3
172	04.02.50	1	3

Nr.	Geburts- datum	Geschlecht	Diagnose
173	12.03.39	1	28
174	31.05.56	1	1
175	10.12.42	1	3
176	16.02.66	2	6
178	09.08.39	1	3
179	12.02.35	2	3
181	21.01.43	2	3
182	12.02.53	2	3
183	05.02.66	1	3
184	22.08.30	1	3
185	19.02.19	2	2
187	09.12.37	1	12
188	07.09.72	1	27
189	05.10.68	1	3
190	09.02.27	1	3
191	07.08.18	1	3
192	19.04.42	1	1
193	14.02.27	1	11
194	13.05.29	1	3
195	15.11.35	1	27
197	03.12.20	2	2
198	21.03.36	2	2
200	07.10.33	1	3
201	25.09.33	1	3
202	05.07.54	1	16
204	28.08.66	2	20
205	28.10.22	2	27
206	06.07.25	2	16
207	19.03.34	2	3
208	01.07.45	1	33
209	03.05.16	2	19
210	11.08.38	1	3
211	25.12.48	1	1
212	14.06.25	1	3
213	26.03.50	2	6

Anhang

Nr.	Geburtsdatum	Geschlecht	Diagnose
214	18.11.08	2	3
215	13.05.65	2	3
216	11.01.52	1	3
217	08.08.21	1	3
218	21.03.22	1	3
219	09.07.34	2	1
221	13.10.32	2	3
222	29.10.21	1	3
223	23.03.62	2	2600
224	04.02.29	2	31
225	28.09.49	1	6
226	28.02.59	1	1
227	06.10.44	2	3
228	09.02.65	2	3
229	05.10.75	1	1
230	13.12.37	1	6
231	28.11.23	2	10000
232	07.06.41	1	16
233	05.12.26	1	3
234	26.01.68	2	3
235	17.06.37	2	1
236	02.11.27	1	1
237	29.07.20	1	19
238	04.12.39	1	3
239	28.12.62	1	4
240	07.05.35	1	3
241	17.01.29	1	360
242	29.11.53	2	8

Nr.	Geburtsdatum	Geschlecht	Diagnose
243	01.03.42	2	1
244	26.11.76	2	3
245	19.06.30	1	1
246	15.08.28	2	20
247	10.06.30	1	3
248	10.11.39	1	6
249	11.06.25	1	3
250	23.05.27	1	3
251	26.05.40	2	3
252	04.02.33	1	3
253	22.01.53	2	3
254	05.08.77	2	19
255	08.09.36	1	3
256	27.07.26	1	1
257	09.05.64	1	19
258	18.08.59	2	19
259	02.08.36	1	3
260	10.01.35	1	1
261	10.02.35	1	325
262	12.12.44	2	6
263	03.11.50	2	24
264	28.07.40	1	3
266	02.08.53	1	1
267	26.02.56	1	42
268	16.01.57	1	1
269	01.09.38	2	3
270	24.07.40	1	3

In der Tabelle sind die individuelle Patientenummer, das Geburtsdatum des Patienten, das Geschlecht und die Diagnose kodiert.

Geschlechterkodierung (1 = männlich, 2 = weiblich).

Anhang

Die Diagnosekodierung ist der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen. 2 Patienten sind mit einer folliculären Muzinose ohne MF aufgeführt (Nr. 142, 267). Es sind 3 Patienten mit sekundär kutanem Lymphom (Nr. 79, 88, 231), eine Patientin mit HV im Rahmen eines „Non-Hodgkin-Lymphoms“ (Nr.263) aufgeführt. Es besteht keine fortlaufende Nummerierung; deshalb reicht die Nummerierung bis 270.

Anhang Tab. 2 Auflistung der Diagnosen der im LR-UKM registrierten Patienten unter Zuweisung einer Code-Ziffer für jede Diagnose; Abkürzungen werden in der Abkürzungsliste erklärt. Die Diagnosen für die Pseudolymphuntertypen wurden aus Cerroni,1998, s. 95 – 106 entnommen.

Kodierung der Diagnosen			
(1)	Parapsoriasis en plaque	(19)	PC Follikelzenterzell-Lymphom
(2)	Primäres CTCL	(20)	PC Immunozytom/Marginalzonen-B-Zell-Lymphom
(3)	Mycosis fungoides	(21)	PC großzelliges B-Zell-Lymphom des Beines
(360)	MF + Lymphomatoide Papulose	(22)	Intravaskuläres großzelliges CBCL
(370)	MF + Morbus Hodgkin	(23)	Plasmazytom
(4)	MF und Follikuläre Muzinose	(24)	Non-Hodgkin-Lymphom
(42)	Follikuläre Muzinose ohne MF	(25)	Hodgkin-Lymphom
(5)	Pagetoide Retikulose	(2600)	angiozentrisch/angiotropes T-Zell-Lymphom
(6)	Lymphomatoide Papulose	(2700)	Subkutanes T-Zell-Lymphom
(7)	Großzelliges CTCL, CD30-positiv	(2800)	HTLV-positives pleomorphes T-Zell-Lymphom
(8)	„-anaplastisch	(3000)	= 8+2600+15
(9)	„-immunoblastisch	(27)	Pseudolymphom
(10)	„-pleomorph	(28)	T-Zell-Pseudolymphom
(101)	„ primär	(29)	Aktinisches Retikuloid
(102)	„ aus MF	(30)	Lymphomatoide Kontaktdermatitis
(11)	Sézary Syndrom	(31)	Lymphomatoide Drug eruption (MF-like Type)
(12)	Großzelliges CTCL, CD30-negativ	(32)	Solitäres T-Zell-Pseudolymphom
(13)	„-immunoblastisch	(325)	Lymphocytic infiltration
(14)	„-pleomorph	(33)	B-Zell-Pseudolymphom
(141)	„ primär	(34)	Lymphadenosis benigna cutis
(142)	„ aus MF	(35)	Lymphomatoide Drug eruption (MF-like Type)
(15)	Granulomatöse Slack Skin	(36)	Lymphomatoide Reaktionen nach Arthropoden-Bissen
(16)	CTCL, pleomorph, klein- und mittel-großzellig	(37)	Inflammatorischer Pseudotumor (Plasmazell-Granulom)
(161)	CTCL, pleomorph, klein- und mittel-großzellig + Morbus Hodgkin	(38)	Myeloproliferatives Syndrom, sekundär kut an
(17)	Subkutanes panniculitis-artiges T-Zell-Lymphom	(39)	CLL, sekundär kutan
(18)	Primäres kutanes B-Zell-Lymphom (CBCL)	(10000)	Primär noduläres Lymphom

Anhang

Auflistung der Diagnosen der im LR-UKM registrierten Patienten unter Zuweisung einer willkürlich gewählten Code-Ziffer für jede Diagnose; Abkürzungen werden in der Abkürzungsliste erklärt. Die Diagnosen für die Varianten der Pseudolyme wurden aus dem Lehrbuch von Cerroni (1998) entnommen.

Anhang Tab. 3 Auflistung der im LR-UKM registrierten Therapieformen unter Zuweisung einer willkürlichen Code-Ziffer für jede Therapieform. Bei Kombinationstherapien wurden die entsprechenden Code-Ziffern der jeweiligen Montherapien zusammengefügt.

Kodierung der Therapieformen			
0	Therapie ist noch nicht beendet	12185	MTX-low dose + Steroid-Stoßtherapie
0,5	UV-Therapie	125	MTX i.v.
1	PUVA	13	Chlorambucil
115	PUVA + Hand-,Fuß- PUVA	132	Sterecyt
104	PDT (Photodynamische Therapie)	134	Knospe-Schema
105	Bade-PUVA	136	Vincristin + Decortin H
106	PUVA-Creme-Therapie	14	COP/CHOP
107	Hand-,Fuß-Bade-PUVA	15	Andere Polychemotherapien
108	UVA- Therapie	151721	andere Polychemotherapie + Röntgenstrahlen + Rituximab
1082	UVA-Therapie + SUP	16	Radiatio mit schnellen Elektronen
109	UVA-1-Therapie	17	Röntgenstrahlen
1300	PUVA + Kortison lokal	172	Linearbeschleuniger
118	PUVA + systemische Kortikoide	174	Ganzkörperbestrahlung
1134	PUVA + Knospe-Schema	18	systemische Kortikoide
2	SUP	185	Steroid- Stoßtherapie
240	SUP + Retinoide	19	Operation
2306	SUP + Psorcutan	190	Vollexzision
2300	SUP + Kortison lokal	191	Teilexzision
218	SUP + systemische Kortikoide	19016	Vollexzision + Radiatio mit schnellen Elektronen
210	Sogetherapie	1901735	Vollexzision + Röntgenstrahlen (Ganzkörper) + IFN- α -Therapie intraläsional
220	UVA/UVB	19140	Teilexzision + Antibiose
220313	UVA/UVB + Curatoderm	20	Cell Cept
25	Photobalneotheapie	205	Cell Cept mit Imiquimod
3	IFN- α -Therapie	21	Rituximab
335	IFN- α -Therapie + IFN- α -Therapie intraläsional	22	Sandimmun
317	IFN- α -Therapie + Hand-,Fuß-Bade-PUVA	23	Quensyl

Anhang

3160	IFN- α -Therapie + Radiatio mit schnellen Elektronen	24	Resochin / Resochin Junior
3180	IFN- α -Therapie + systemische Kortikoide	30	Hautpflege
35	IFN- α -Therapie intraläsional	300	Kortison lokal
4	Retinoide	300306	Kortison lokal + Psorcutan-Creme
43	IFN- α -Therapie + Retinoide	300312	Kortison lokal + Crotamitex
43300	IFN- α -Therapie + Retinoide + Kortison lokal	30030	Kortison lokal + Hautpflege
5	IFN- α -Therapie + PUVA	301	BCNU
52	IFN- α -Therapie + Bade- PUVA	302	Stickstofflost
55	IFN- α -Therapie + PUVA + lokale Therapie mit schnellen Elektronen	303	Lokale Retinoide
5308	IFN- α -Therapie + PUVA + Fiblaferon- Gel	304, 307	Imiquimod
5308309	IFN- α -Therapie + PUVA + Fiblaferon- Gel + Pulvo-Spray (Katalase)	305	Prograf
518	IFN- α -Therapie + PUVA + Systemische Kortikoidtherapie	306	Psorcutan-Creme
6	RE-PUVA	1003	PUVA + Therapie mit Kortison lokal
62	RE-Bade-PUVA	308	Fiblaferon-Gel
635	RE-PUVA + IFN- α -Therapie intraläsional	309	Pulvo-Spray (Katalase)
7	RE-PUVA + IFN- α -Therapie	310	PUVA-Salbe ohne Bestrahlung, Wirkstoff
8	Photophorese	311	Miltex- Lösung (Miltefessin)
818	Photophorese + systemische Kortikoide	312	Crotamitex-Gel
9	Photophorese + IFN- α -Therapie	313	Curatoderm-Creme
10	Photophorese + Retinoid	40	Antibiose, oral
11	Photophorese + RE-PUVA	50	Antimykose, oral
12	MTX-low dose	100	Stammzelltransplantation
1218	MTX-low dose + systemische Kortikoide	40600	verschiedene orale Antibiosen
12308	MTX-low dose + Fiblaferon- Gel	314	Cignolin