

Diagnostik und Therapie kutaner Lymphome

Reinhard Dummer, Mirjam Beyeler, Monika Hess Schmid, Werner Kempf, Günter Burg



Einleitung

Kutane Lymphome («cutaneous lymphomas»: CL) sind die zweithäufigsten extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome. Die Inzidenz wird auf eine Neuerkrankung pro Jahr und 100 000 Einwohner geschätzt. Primäre CL entstehen definitionsgemäss in der Haut und bleiben in der Regel über längere Zeit (mindestens 6 Monate) auf das Hautorgan beschränkt, während sekundäre CL kutane Manifestationen von disseminierten, primär nodalen oder extranodalen Lymphomen darstellen. Primäre CL umfassen ein weites, klinisch und histologisch heterogenes Spektrum lymphoproliferativer Neoplasien, wobei 65% der CL den kutanen T-Zell-Lymphomen («cutaneous T-cell lymphomas»: CTCL), 25% den kutanen B-Zell-Lymphomen («cutaneous B-cell lymphomas»: CBCL) und 10% weiteren, seltenen Formen von CL zugeordnet werden können. CL und nodale oder extrakutane Lymphome gleicher Zytomorphologie unterscheiden sich erheblich hinsichtlich ihrer klinischen Manifestation, aber auch in den therapeutischen Massnahmen und prognostischen Charakteristika. Deshalb sollen Patienten mit CL in enger Zusammenarbeit zwischen einem spezialisierten Zentrum und dem niedergelassenen Arzt behandelt werden. Die EORTC-Klassifikation [1] und die aktuelle WHO-Klassifikation beschreiben nosologische Entitäten, die durch klinische, histo- und zytomorphologische sowie phäno- und genotypische Merkmale definiert sind (Tab. 1).

Angesichts der Fortschritte im Bereich der Molekularbiologie dieser Erkrankungsgruppen [2] erwarten wir weitere pathogenetisch basierte Klassifikationen, insbesondere für die seltenen Formen kutaner Lymphome.

Klinik der häufigsten kutanen Lymphome

CTCL

Mycosis fungoides (MF) und folliculäre Mucinosis

Die MF tritt meist erst vom 4. bis 10. Lebensjahrzehnt mit der Bevorzugung des männlichen Geschlechtes auf. Die MF manifestiert sich zunächst in Form patchförmiger, ekzematöser

Hautveränderungen, die sich oft nach jahrelanger Bestandsdauer zu plattenartigen Infiltraten (Plaque-Stadium) und später dann auch zu Tumoren entwickeln können. Eine Beteiligung von Lymphknoten, inneren Organen oder Knochenmark – wenn überhaupt – ist erst in fortgeschrittenen Stadien nachzuweisen. Neben Patches, Plaques und Tumoren treten bei einigen Patienten besondere klinische Erscheinungsbilder auf wie Mucinosis follicularis, Hyper- oder Hypopigmentierungen. Nur selten tritt die MF uniläsional auf.

Pagetoide Retikulose

Die pagetoide Retikulose ist eine Variante kutaner T-Zell-Lymphome, bei der die malignen Zellen strikt intraepithelial lokalisiert sind. Die Tumorzellen sind in der Regel gross und weisen hyperchromatische und zerebriforme Kerne auf. Die Tumorzellen können CD4- oder CD8-positiv sein und entweder T-Zell-Rezeptoren des Alpha-beta- oder des Gamma-delta-Typs tragen. Unterschieden wird der lokalisierte Typ (Woringer-Kolopp) mit einer sehr guten Prognose von einer disseminierten Form, die oft einen sehr aggressiven Verlauf aufweist.

Grosszelliges CTCL, CD30+

Klinisch präsentieren sich diese Tumoren mit knotigen Hautläsionen mit einem Durchmesser von 1 bis zu 15 cm. Typischerweise treten sie beim Erwachsenen auf. Meist findet sich ein einziger Knoten oder gruppierte Knoten in einem anatomischen Areal. Die Prognose dieser Erkrankungen ist im Gegensatz zu den CD30-positiven, nodalen Lymphomen ausgezeichnet. Spontane Regressionen werden bei bis zu 25% der Patienten beobachtet, obwohl auch bei einem Teil der Patienten ein Befall der regionalen Lymphknoten auftreten kann. Dieser Befall ist nicht mit einer ungünstigeren Prognose verbunden.

Lymphomatoide Papulose

Die lymphomatoide Papulose ist eine chronische, zum Teil selbst heilende, papulonoduläre Hauterkrankung mit dem histologischen Bild eines kutanen T-Zell-Lymphoms. Die Patienten präsentieren sich mit papulären, papulärnekrotischen oder nodulären Hautläsionen, die sich in unterschiedlichen Entwicklungsstadien

Tabelle 1. EORTC- und WHO-Klassifikation der kutanen Lymphome.

EORTC	WHO
Primär kutane T-Zell-Lymphome	
<i>Indolent (Überlebenszeit >10 Jahre)</i>	
Mycosis fungoides (MF)	MF
MF mit follikulärer Muzinose	MF-Variante
Pagetoide Retikulose	Nicht spezifiziert
Lymphomatoide Papulose	CD30+-lymphoproliferative Erkrankung der Haut
Grosszellige CTCL, CD30+ (anaplastisch, immunoblastisch, pleomorph)	Anaplastisches, grosszelliges Lymphom
<i>Aggressiv (Überlebenszeit <5 Jahre)</i>	
Sézary-Syndrom	SS
Grosszelliges CTCL, CD30- (immunoblastisch, pleomorph)	Peripheres TCL, nicht spezifiziert
<i>Provisorisch</i>	
Elastolytisches Lymphom («granulomatous slack skin»)	MF-Variante
Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom (SPTZL)	SPTZL
Klein- und mittelgrosszellige, pleomorphe kutane T-Zell-Lymphome	Peripheres TCL, nicht spezifiziert
Primär kutane B-Zell-Lymphome	
<i>Indolent (Überlebenszeit >10 Jahre)</i>	
Keimzentrumslymphom (FCCL, «follicle center cell lymphoma»)	Keimzentrumslymphom
Immunozytom (IZ) bzw. Marginalzonenlymphom	MZL (niedrig-malignes BCL) vom MALT-Typ
<i>Intermediär (Überlebenszeit >5 Jahre)</i>	
Grosszelliges B-Zell-Lymphom des Unterschenkels	Diffus-grosszelliges BCL
<i>Provisorisch</i>	
Intravaskuläres, grosszelliges B-Zell-Lymphom	Nicht spezifiziert
Plasmozytom	Plasmozytom

befinden können, und zeigen in der Regel einen gutartigen, aber chronischen Verlauf mit einer Krankheitsdauer von 3 Monaten bis zu 40 Jahren. Die einzelnen Läsionen verschwinden spontan innerhalb einiger Wochen und hinterlassen in der Regel eine kleine Narbe. Etwa 10% der Patienten mit lymphomatoider Papulose können vor oder nach der lymphomatoiden Papulose ein anderes Lymphom entwickeln. Dabei handelt es sich in der Regel um eine Mycosis fungoides, ein CD30-positives, grosszelliges Lymphom oder um einen Morbus Hodgkin.

Sézary-Syndrom (SS)

Das SS beginnt hingegen meist mit einer Erythrodermie (Rötung, Infiltration und oft ödematöse Schwellung mit mehr oder weniger ausgeprägter Schuppung des gesamten Integuments), typischerweise mit Befall der Handflächen und der Fusssohlen. Daneben finden sich leukämische Blutbildveränderungen und eine generalisierte Schwellung der Lymphknoten.

In einem Konsensuspapier der *International Society for Cutaneous Lymphomas* (ISCL) wurde festgehalten, dass das Sézary-Syndrom definiert ist durch eine Erythrodermie und dem Nachweis von Tumorzellen im peripheren Blut. Diese hämatologische Beteiligung lässt sich morphologisch (Nachweis von Sézary-Zellen im Blutaussstrich oder im «buffy coat» mittels Elektronenmikroskopie), immunphänotypisch (CD4/CD8-Ratio >10 oder CD4+/CD7-T-Zellen >40%) oder molekularbiologisch (Nachweis eines T-Zell-Klons mittels «southern blot» oder PCR, chromosomale Alterationen) fassen.

CBCL

Niedrig-maligne, primär kutane B-Zell-Lymphome (Keimzentrumslymphom, Marginalzonenlymphom)

Die Patienten zeigen knotige, kutan-subkutane Infiltrate, die selten ulzerieren. Häufig finden sich die Läsionen im Bereich des behaarten Kopfes, des Nackens oder des Stamms. Extrakutane Manifestationen sind ungewöhnlich.

Grosszelliges B-Zell-Lymphom

Diese Erkrankung präsentiert sich vor allem bei älteren Patienten mit roten bis bläulichen Knoten oder Tumoren häufig an den unteren Extremitäten.

Non-T/non-B-Zell-Lymphome (häufig CD56+)

Fortschritte im Bereich der Immunologie und Phänotypisierung, vor allem auf Paraffin-Gewebe, haben in der letzten Zeit zu neuen Lymphomtypen, vor allem im Bereich der sogenannten zytotoxischen Lymphome, geführt [3]. Hierzu gehören auf der einen Seite T-Zell-Lymphome, die klinisch der MF sehr ähneln, aber einen zytotoxischen Phänotyp aufweisen [4], und auf der anderen Seite Hautinfiltrate, die CD56+ sind [5]. Teilweise gibt es auch Überlappungen zwischen diesen beiden Gruppen. Wichtig bei CD56+, kutanen Tumoren ist die Suche nach einer myelomonozytären Leukämie, da CD56+/CD4+-Hautmanifestationen oft mit solchen Erkrankungen assoziiert sind [6]. Die CD56+-Erkrankungen scheinen mit einem rasch progredienten aggressiven Verlauf mit ungünstiger Prognose verbunden zu sein.

Diagnostik

Die Diagnosestellung bei kutanen Lymphomen erfordert umfangreiche klinische Erfahrung und beruht auf anamnestischen Angaben, klinischen Befunden, histologischen Analysen (einschliesslich Immunhistologie – angepasst an die klinische Verdachtsdiagnose), Klonalitätsnachweis in läsionaler Haut und bei Verdacht auf ein Sézary-Syndrom auch im Blut und auf Laborparametern und bildgebenden Verfahren zum Ausschluss von extranodalen Manifestationen (Tab. 2). Eine Überbewertung der molekularbiologischen und histologischen Befunde bei ungenügender Berücksichtigung des klinischen Bildes führt regelmässig zur Überbehandlung von Patienten mit lymphoproliferativen Hauterkrankungen. Ein molekularbiologischer Klonalitätsnachweis, insbesondere mittels PCR, kann auch bei vielen entzündlichen Erkrankungen auftreten.

Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung der kutanen T-Zell-Lymphome wird die TNM-Klassifikation verwendet. Diese Klassifikation widerspiegelt nur unbe-

Tabelle 2. Diagnostik bei kutanen Lymphomen.

Anamnese	Dauer, Art und Ausdehnung der Hautmanifestationen	Bemerkungen
Klinische Untersuchung	Genauer Hautbefund (evtl. Erhebungsbogen oder Fotodokumentation, evtl. auch Angabe eines Tumor-Burden-Index) Lymphknoten-Status Palpation von Leber und Milz	
Apparative Diagnostik	Abdomen- und Lymphknoten-Sonographie Röntgenthorax in 2 Ebenen ggf. CT	Bei MF (Stadium I) und lymphomatoider Papulose, evtl. nicht notwendig
Laboruntersuchungen	Komplettes Routinelabor (BSG, Blutbild, Differentialblutbild, Leberenzyme, Nierenwerte, LDH, Elektrolyte)	<i>Bei B-Zell-Lymphomen:</i> Beckenkammbiopsie Immunelektrophorese aus Serum und Urin <i>Bei T-Zell-Lymphomen:</i> Blutausstrich auf Sézary-Zellen Bei Verdacht auf Sézary-Syndrom: CD4/CD8-Ratio, Bestimmung der CD4+/CD7-Zellen, Klonalitätsnachweis im Blut («southern blot» oder PCR) Knochenmarksbiopsie ist in der Regel nicht indiziert
Biopsie	Routinehistologie Immunhistologie Evtl. zusätzlich Biopsien von vergrösserten Lymphknoten und Organen	Molekularbiologische Untersuchungen: <i>Bei B-Zell-Lymphomen:</i> bevorzugt «southern blot» <i>Bei T-Zell-Lymphomen:</i> PCR für die T-Zellrezeptor- γ -Kette

Abbildung 1.
MF: Patches bei einem MF-Patienten an den typischen Lokalisationen (lumbal, Gesäss).



riedigend den biologischen Verlauf und die Prognose bei vielen CTCL-Formen, da sie vor allem für die Mycosis fungoides entwickelt wurde. Bei CD30+-Lymphomen genauso wie bei B-Zell-Lymphomen der Haut ist ihre Anwendung weniger sinnvoll. Interessanterweise enthält diese Klassifikation Kategorien wie z.B. N1, N2, die in der täglichen Praxis nicht auftreten, da keine klinisch nicht vergrösserten Lymphknoten biopsiert werden (N2) (Tab. 3).

Therapie

Aufgrund des Dilemmas der wechselnden Klassifikationen und eines bei vielen Erkrankungsformen unbefriedigenden Staging-Systems ist eine retrospektive Bewertung vieler klinischer Studien bei kutanen Lymphomen schwierig, in einigen Fällen sogar unmöglich. In der nahen Zukunft müssen deshalb sowohl retrospektive Analysen an grossen Patientenkollektiven durchgeführt werden als auch prospektive Multicenter-Studien mit zentraler Histologie und klar definierten therapeutischen Interventionen, wie sie unter anderem von der Projekt-

Tabelle 3. TNM-Stadieneinteilung für Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom.

Stadium	Befunde für	T	N	M
IA		1	0	0
IB		2	0	0
IIA		1/2	1	0
IIB		3	0/1	0
III		4	0/1	0
IVA		1-4	2/3	0
IVB		1-4	0-3	1
Kategorie	Definition			
T: Haut				
T0	Klinisch und/oder histologisch verdächtige Veränderungen			
T1	Ekzematöse Herde, Plaques: <10% Körperoberfläche			
T2	Ekzematöse Herde, Plaques: >10% Körperoberfläche			
T3	Tumoren (mehr als einer)			
T4	Erythrodermie			
N: Lymphknoten				
N0	Klinisch keine Lymphknoten palpabel			
N1	Palpable Lymphknoten; histologisch kein Anhalt für CTCL			
N2	Klinisch keine vergrösserten Lymphknoten; histologisch Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms			
N3	Palpable Lymphknoten; histologisch Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms			
B: Peripheres Blut				
B0	Keine atypischen Lymphozyten im peripheren Blut (<5%)			
B1	Atypische Lymphozyten im peripheren Blut (>5%)			
M: Viszerale Organe				
M0	Keine Beteiligung viszeraler Organe			
M1	Histologisch gesicherte viszerale Beteiligung			

Abbildung 2.
Lymphompatient: Nahaufnahme
bei lymphomatoider Papulose
am Rücken.



Tabelle 4. Therapieempfehlung beim Sézary-Syndrom.

Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
PUVA + IFN	Bexarotene
Photophorese	Chlorambucil/Steroide
HN ₂	«low-dose»-Methotrexat
	CHOP-Polychemotherapie
	Denileukin-diftitox
	Ganzhaut-schnelle Elektronen

gruppe «Kutane Lymphome» der EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) initiiert wurden.

Therapie von CTCL

Mycosis fungoides (MF), Mucinosis follicularis und pagetoide Retikulose

Für die MF und ihre Sonderformen wird eine stadiengerechte, eher zurückhaltende Therapie empfohlen (*Level of evidence III*). Im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie wurden 103 Patienten mit Mycosis fungoides untersucht und erhielten entweder eine Ganzkörperbehandlung mit schnellen Elektronen in einer Dosierung von 30 Gy in Kombination mit einer Polychemotherapie oder verschiedene – dem Krankheitsstadium angepasste – Lokalthérapien einschliesslich Phototherapie oder Mechlorethamin (Stickstoff-Lost, HN₂). In späteren Stadien konnten auch Radiotherapien

oder Methotrexat (MTX) eingesetzt werden. Diese Studie zeigte, wie erwartet, eine höhere Response-Rate bei der aggressiven Behandlung mit Radiotherapie und Chemotherapie, die aber mit ernststen Nebenwirkungen verbunden war und in der Gesamtanalyse keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit nehmen konnte [7].

In frühen Stadien stehen lokale Therapieverfahren im Vordergrund wie topische Steroide, PUVA (Psoralen plus UVA), lokal applizierte Zytostatika wie Mechlorethamin [8], BCNU [9] oder eine Radiotherapie mit schnellen Elektronen bzw. eine Röntgenweichstrahltherapie [10].

Die lokal applizierten Zytostatika werden in den USA und in skandinavischen Ländern häufig eingesetzt, in Mitteleuropa jedoch selten. Hier ist die PUVA-Therapie die bevorzugte Behandlungsoption.

In fortgeschrittenen Stadien bieten sich kombinierte lokale und systemische Therapien an, z.B. eine Kombination aus PUVA mit Retinoiden oder rekombinantem Interferon-Alpha (IFN) [10]. Das in den USA und in Europa registrierte neue Retinoid Bexarotene, das bei CTCL besonders wirksam zu sein scheint [11], ist in der Schweiz nur nach Bewilligung eines «compasiate use» durch die Swissmedic einsetzbar.

In einer weiteren randomisierten Studie zur Mycosis fungoides und pleomorphen T-Zell-Lymphomen der Haut im Stadium I und II wurde im Rahmen einer prospektiv randomisierten Multicenter-Studie IFN-alpha in einer Dosierung von 9 Mio. 3x pro Woche in Kombination mit PUVA oder in Kombination mit Acetretin (Neotigason®) in einer Dosierung von zunächst 25 mg in der ersten Woche und später 50 mg verglichen. Sowohl die Rate der kompletten Remission mit 70% in der IFN- und PUVA-Gruppe als auch die Zeit bis zur Remission waren für diese Kombination günstiger als in der Gruppe IFN plus Acetretin (komplette Remission für Acetretin + IFN: 38,1%) [12] (Tab. 4). In der nachfolgenden randomisierten Vergleichsstudie PUVA versus PUVA in Kombination mit IFN-alpha wurden signifikant weniger UVA-Dosen bis zur Remission benötigt als mit PUVA-Monotherapie. Die Ansprechraten für die Stadien I bis IIa des kutanen T-Zell-Lymphoms lagen bei 80% und relativieren die Ergebnisse früherer, nicht randomisierter Studien [Publikation in Vorbereitung].

Bei lokalisierten Formen einschliesslich der pagetoiden Retikulose wird eine Radiotherapie empfohlen (Röntgenweichstrahltherapie (6–10x 2 Gy, 30–50 kV, 2x/Woche, schnelle Elektronen 30–40 cGy).

In fortgeschrittenen Stadien kommt eine Chemotherapie mit Chlorambucil oder eventuell auch mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin in Betracht.

Lymphomatoide Papulose und grosszelliges CD30+-Hautlymphom

Im Gegensatz zu nodalen CD30+-Lymphomen weisen primär kutane CD30+, lymphoproliferative Erkrankungen eine ausgezeichnete Prognose auf. Sowohl die Hautveränderungen der lymphomatoiden Papulose als auch multifokale Läsionen von grossknotigen CD30+, grosszelligen Lymphomen können spontan in eine Regression eintreten, die typischerweise mit einer Narbenbildung verbunden ist. Das therapeutische Vorgehen reicht von abwartender Beobachtung über eine PUVA-Therapie bis zu einer Methotrexatbehandlung in einer Dosierung von 10 bis 25 mg/Woche. Bei grossen Tumoren ist eine Radiotherapie indiziert.

Sézary-Syndrom (SS)

Viele retrospektive Studien zur Therapie beinhalten keine präzisen Angaben zur Diagnostik und Stadieneinteilung der Erkrankung [13], was einen Vergleich der therapeutischen Optionen unmöglich macht. Wegen der erhöhten Infektanfälligkeit werden zytoreduktive Chemotherapieansätze sehr zurückhaltend eingesetzt. Die wichtigsten therapeutischen Optionen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Therapie von CBCL

Niedrig maligne, primär kutane B-Zell-Lymphome (Keimzentrumslymphom, Marginalzonenlymphom)

Aufgrund der morphologischen Ähnlichkeiten werden die niedrig malignen CBCL auch als

kutane Äquivalente der MALT («mucosa associated lymphoid tissue»)-Lymphome betrachtet und von einigen Autoren in Anlehnung an diesen Begriff auch als SALT («skin associated lymphoid tissue»)-Lymphome bezeichnet. Die Prognose dieser Erkrankungsgruppe ist im allgemeinen äusserst günstig. Da sich in einigen Fällen infektiöse Partikel (Borrelien-DNA) nachweisen lassen, wird initial eine Behandlung mit einem Breitspektrum-Antibiotikum empfohlen [14]. Da der Borreliennachweis falsch negativ sein kann und zudem sehr aufwendig ist, empfehlen wir, bei jedem Patienten eine dreiwöchentliche Doxycyclinthherapie in einer Dosierung von 2 × 100 mg täglich durchzuführen.

Bei kleinen Läsionen kommt die chirurgische Exzision, bei grösseren eine Radiotherapie in Betracht, wobei zur Erfolgsrate verschiedener Strahlenqualitäten und Dosierungen wenig vergleichbare Daten vorliegen. Wir empfehlen eine Dosierung von 20 Gy.

Alternativ werden intraläsionale Interferoninjektionen empfohlen oder die Anwendung von Rituximab, einem gegen das B-Zell-Antigen CD20 gerichteten humanisierten Antikörper. Auch mit dieser Substanz ist eine intraläsionale Therapie sinnvoll, da nur 20% der systemisch notwendigen Dosis eingesetzt werden muss [15].

Therapie des grosszelligen B-Zell-Lymphoms

Im Gegensatz zu den B-Zell-Lymphomen mit follikulärem Aufbau zeigen diese Lymphome eine vergleichsweise schlechte Prognose. Zunächst wird eine Radiotherapie empfohlen, wobei wahrscheinlich Dosen von mindestens 30 Gy notwendig sind. Bei Rezidiven kommt in einer Linie eine Polychemotherapie in Betracht.

Therapie der Non-T/non-B-Zell-Lymphome (häufig CD56+)

Therapeutisch wird überwiegend lokal eine Radiotherapie und systemisch eine aggressive Polychemotherapie empfohlen, obwohl keinerlei grössere Studien oder vergleichende Untersuchungen zum therapeutischen Vorgehen vorliegen.

Aktuelle Therapieoptionen in der Schweiz

Im Rahmen von Studien kommen auch Behandlungen mit liposomalem Doxorubicin (Caelyx™) oder Adeno-Interferon sowie die Kombination von PUVA und Targretin zur Anwendung.

Therapie mit Caelyx™: Doxorubicin kommt in der Behandlung von Lymphomen schon lange zum Einsatz. Diese Therapie ist jedoch mit zum Teil gefährlichen Nebenwirkungen verbunden. Vor allem die irreversible Kardiomyopathie und Neuropathie sind gefürchtet.

Caelyx® stellt eine pegylierte liposomale Form

Abbildung 3.

CBCL: grosse, livide, z.T. exulzerierte Knoten eines CBCL am Unterschenkel.



von Doxorubicin dar. Pegylierung bedeutet die Konjugation mit Polyäthylen-Glykol. Polyäthylen-Glykol bildet quasi einen Schutzschild um das Molekül und schützt es so vor renaler Clearance, enzymatischem Abbau und Erkennung durch Zellen des Immunsystems. Durch die chemischen Veränderungen konnte eine Verlängerung der Halbwertszeit im Blut mit geringeren Plasma-Peaks und eine höhere Konzentration im Tumorgewebe als im normalen Gewebe erreicht werden. Die erhöhte Konzentration im Tumorgewebe wird auf die erhöhte mikrovaskuläre Permeabilität im Tumorgewebe zurückgeführt. Diese Veränderungen sollten zu einer Verringerung der Nebenwirkung insbesondere der Kardio- und Neurotoxizität führen.

Caelyx® kommt bisher vor allem in der Behandlung von Kaposi-Sarkomen bei AIDS-Patienten und beim Ovarialkarzinom zur Anwendung. Es werden jedoch zahlreiche Studien zur Behandlung der kutanen T-Zell-Lymphome mit Caelyx® durchgeführt, wobei Ansprechraten von 83% erreicht werden. Die Behandlung mit Caelyx® wird zur Zeit vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener oder therapierefraktärer Mycosis fungoides durchgeführt.

Caelyx® wird als Infusion über eine Stunde in der Dosierung von 20 mg/m² an Tag 1 und 15 alle 28 Tage verabreicht. Die Behandlung wird solange fortgeführt, bis eine Krankheitsprogression, unakzeptable Nebenwirkungen auftreten oder eine maximale Antrazyklin-Dosis von 400 mg/m² erreicht ist.

Als Nebenwirkungen sind Leukopenie, Mukositis, palmoplantare Erythrodyssäthese, selten Alopezie und Nausea beschrieben. Myelotoxizität ist selten und dosisabhängig.

PUVA kombiniert mit Targretin®: Ziel ist die Evaluation, ob der Zusatz von Bexaroten (Targretin®) zur Standardbehandlung bei Patienten mit Mycosis fungoides Stadium Ib und IIa die kumulative UVA-Dosis senken kann, welche für eine komplette klinische Remission nötig ist. Bei Targretin® handelt es sich um ein neues synthetisches Retinoid, welches selektiv an den RXR-Rezeptor bindet und so Apoptose einleitet und die Zellproliferation hemmt. Targretin® wurde in Europa und den USA für die Behandlung fortgeschrittener Stadien von Mycosis fungoides zugelassen.

Targretin® wird in einer Dosierung von 300 mg/m² täglich per os eingenommen. Die PUVA-Behandlung findet dreimal wöchentlich in steigender UV-Dosierung statt. Maximal werden 16 Wochen Behandlung durchgeführt. Zu bisher berichteten Nebenwirkungen gehören Hypertriglyceridämie (74%), Hypothyreose (29%), Hypercholesterinämie (28%), Kopfschmerzen (27%), Leukopenie (20%), Pruritus (20%), Asthenie (19%), Hautausschläge (16%), Hautschälung (15%), Schmerzen (12%).

Adeno-Interferon: Das Medikament TG1042 besteht aus genetisch veränderten Adenoviren, welchen das Gen für Interferon-γ eingebaut wurde. Die intratumorale Verabreichung soll zu einer hohen Interferon-γ-Konzentration im Tumorgewebe bei geringerer systemischer Konzentration führen.

IFN-γ wirkt antiviral und antiproliferativ, es erhöht die Expression von MHC-I-Antigenen und – wichtig – auch von MHC-II-Antigenen auf APC, Endothelzellen u.a.m. (verbesserte Ag-Präsentation), IFN-γ erhöht die NK-Aktivität und «killing»-Kapazität von Makrophagen/Monozyten und antagonisiert die Wirkung von IL-4 bezüglich IgE-Produktion.

Zur Zeit wird dieses Medikament im Rahmen von Studien bei der Behandlung therapierefraktärer, kutaner T- oder B-Zell-Lymphome Stadium Ib oder höher angewandt.

Als Nebenwirkungen können grippale Symptome, Erhöhung der Leberwerte, Thrombopenie und lokale Hautirritationen auftreten. Schon in niedriger Dosierung wurden klinisch erfolgsversprechende Tumorrückgänge beobachtet.

Quintessenz

- Bei kutanen Lymphomen ist die Diagnose immer in Zusammenschau mit Klinik, Histologie und Molekularbiologie zu stellen.
- Die Prognose ist meist gut, obwohl eine Heilung selten ist.
- Nebenwirkungsarme, wenig myelosuppressive Therapien sind zu bevorzugen.

Literatur

- 1 Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, 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;90:354-71.
- 2 Dummer R, Willers J, Kamarashev J, Urošević M, Döbbling U, Burg G. Pathogenesis of cutaneous lymphomas. *Seminars cutaneous medicine surgery* 2000;19:78-86.
- 3 Kempf W, Dummer R, Burg G. Approach to lymphoproliferative infiltrates of the skin. The difficult lesions. *Am J Clin Pathol* 1999;111: S84-93.
- 4 Dummer R, Kamarashev J, Kempf W, Häffner AC, Hess-Schmid M, Burg G. Junctional CD8+ cutaneous lymphomas with nonaggressive clinical behavior: a CD8+ variant of mycosis fungoides? *Arch Dermatol* 2002;138:199-203.
- 5 Dummer R, Potoczna N, Häffner A, Gilardi F, Zimmermann D, Burg G.

- A primary cutaneous non-T non-B CD4+, CD56+ lymphoma. *Arch Derm* 1996;132:550-3.
- 6 Petrella T, Dalac S, Maynadie M, Mugneret F, Thomine E, et al. CD4+ CD56+ cutaneous neoplasms: a distinct hematological entity? Groupe Francais d'Etude des Lymphomes Cutanes (GFELC). *Am J Surg Pathol* 1999;23:137-46.
 - 7 Kaye FJ, Bunn PJ, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde DC, et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989;321:1784-90.
 - 8 Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF, Shrager L, Micaily B, Van Scott EJ. Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:416-28.
 - 9 Zackheim HS, Epstein EJ, Crain WR. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:802-10.
 - 10 Dummer R, Häffner AC, Hess M, Burg G. A rational approach to the therapy of cutaneous T-cell lymphomas. *Onkologie* 1996;19:226-30.
 - 11 Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001;137:581-93.
 - 12 Stadler R, Otte HG, Luger T, Henz BM, Kuhl P, 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;92:3578-81.
 - 13 Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:95-106.
 - 14 Cerroni L, Zochling N, Putz B, Kerl H. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J-Cutan-Pathol* 1997;24:457-61.
 - 15 Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, Hess-Schmid M, Burg G. Intraleisional therapy with anti-CD20-antibody in primary cutaneous B-cell Lymphoma. *Arch Derm* 2000;136:374-378.