

Erfolgreiche Therapie einer Lymphomatoiden Papulose mit Gemcitabin

Successful Treatment of Lymphomatoid Papulosis with Gemcitabine

Autoren

L. Kowalzik¹, W. Werner², L. Eickenscheidt¹, B. Schell¹, C. Seidl³, J.-M. Pönnighaus¹

Institute

- ¹ Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie (Chefarzt: Prof. Dr. med. habil. L. Kowalzik),
² Klinik für Urologie und Kinderurologie (Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. habil. W. Werner),
 HELIOS Vogtland-Klinikum Plauen GmbH (Ärztl. Direktor: Prof. Dr. med. habil. L. Kowalzik)
³ Pathologische Gemeinschaftspraxis Dres. med. Sachs, Kribus und Seidel, Hof

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1215041>
 Online-Publikation: 18. 8. 2009
 Akt Dermatol 2010; 36:
 126–128 © Georg Thieme
 Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. habil.

Lutz Kowalzik

Klinik für Hautkrankheiten
 und Allergologie
 HELIOS Vogtland-Klinikum
 Plauen GmbH
 Postfach 100153
 08505 Plauen
lutz.kowalzik@helios-kliniken.de

Zusammenfassung

Wir berichten über einen 66-jährigen Patienten mit einem histologisch gesicherten kutanen T-Zell-Lymphom (CTLC) vom Typ der Lymphomatoiden Papulose (LyP), dessen klinisch typische exanthematische Hautveränderungen sich bin-

nen 2 Monaten unter 2 Zyklen einer systemischen Mono-Chemotherapie mit Gemcitabin (Gemzar®) weitestgehend abheilten. Der vorgestellte Fall ist unseres Wissens der erste beschriebene Fall von LyP mit therapeutischem Ansprechen auf Gemcitabin.

Einleitung

Die Lymphomatoide Papulose (LyP) wird seit einigen Jahren als eine klinisch und histologisch abgrenzbare Form eines kutanen T-Zell-Lymphoms eingeordnet [7]. Sie ist klinisch gekennzeichnet durch multiple papulöse, papulonekrotische und noduläre Läsionen und immunhistologisch durch CD 30-positive kleinzellige blastoide T-Zellen [1]. Zu den etablierten Therapien der LyP zählen Lokalsteroidoide, die PUVA-Therapie, Methotrexat, Interferon alpha und Retinoide [6]. Seit einigen Jahren wurde in mehreren kleineren Open-Label-Studien Gemcitabin erfolgreich bei anderen Formen des CTCL, wie der Mycosis fungoides oder dem Sézary-Syndrom, eingesetzt [2–4, 8]. Wir berichten hier erstmals über das gute therapeutische Ansprechen einer LyP auf Gemcitabin.

tologische Diagnose einer psoriasiformen, z.T. auch spongiotischen Dermatitis ergab. Daraufhin erhielt der Patient eine systemische Therapie mit Kortikosteroiden ausschleichend mit einer Anfangsdosierung von 40 mg tgl. per os sowie eine Lokalthherapie mit Betamethason und Triclosan. Auch unter dieser Therapie trat keine wesentliche Besserung des Befundes ein.

Drei Monate später wurde bei dem Patienten das erneute histologisch gesicherte Rezidiv eines Urothelkarzinoms des Nierenbeckens bzw. der Harnblase in die Lunge und die Leber festgestellt. Zu diesem Zeitpunkt wurde uns der Patient erstmals konsiliarisch vorgestellt. Es fanden sich disseminiert mit Betonung im Bereich der linken Rumpfhälfte und der stammnahen Extremitäten multiple, bis zu ca. 1 cm durchmessende, erythematös-papulös infiltrierte und zentral teilweise exkorierte Hautveränderungen (▶ **Abb. 1**).

Auch wegen des fehlenden Ansprechens auf die Vortherapien entschlossen wir uns zu einer erneuten Hautbiopsie vom Unterbauch mittels 8-mm-Hautstanze.

Histologisch fand sich wiederum eine geringe Parakeratose der Epidermis mit psoriasiformer Hyperplasie. In der Dermis zeigte sich ein herdförmig betontes, teils auch diffuses polymorphes Zellinfiltrat mit paravasaler Betonung, das vor allem aus Eosinophilen und Histiozyten, aber auch aus mittelgroßen pleomorphen blastoiden lymphoiden Zellen bestand (▶ **Abb. 2**).

Kasuistik

Wir berichten über einen 66-jährigen Patienten, bei dem etwa ein Jahr vor erstmaliger Vorstellung stark juckende, monomorphe, papulöse Hautveränderungen im Bereich des Körperstammes, der Oberschenkel sowie der Arme auftraten. Unter der andernorts gestellten klinischen Verdachtsdiagnose einer Skabies erfolgte eine topische Therapie mit Infectoscab 5%-Creme. Nachdem hierunter keine wesentliche Befundbesserung eintrat, erfolgte eine Probenbiopsie, die andernorts die his-



Abb. 1 Stark juckende erythematöse papulonekrotische Herde von der linken Flanke eines 66-jährigen Patienten mit Lymphomatoider Papulose vor Biopsie und Therapiebeginn mit Gemcitabin.

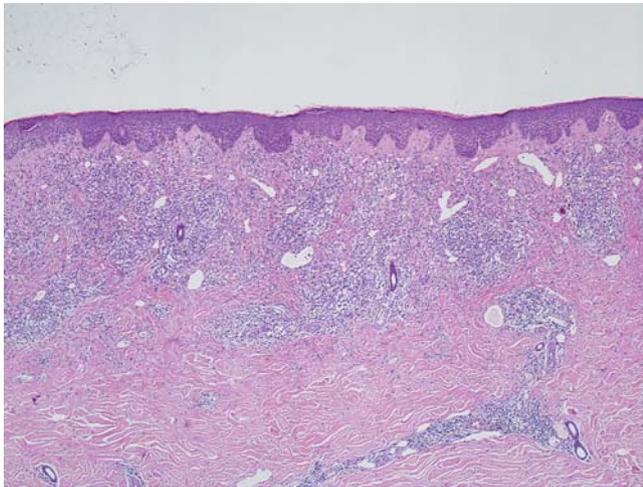


Abb. 2 Histologie aus einem papulösen Herd (HE-Färbung): geringe Parakeratose der Epidermis mit psoriasiformer Hyperplasie. In der Dermis herdförmig betontes, teils auch diffuses polymorphes Zellinfiltrat mit paravasaler Betonung, das vor allem aus Eosinophilen und Histozyten, aber auch aus mittelgroßen pleomorphen blastoiden lymphoiden Zellen besteht.

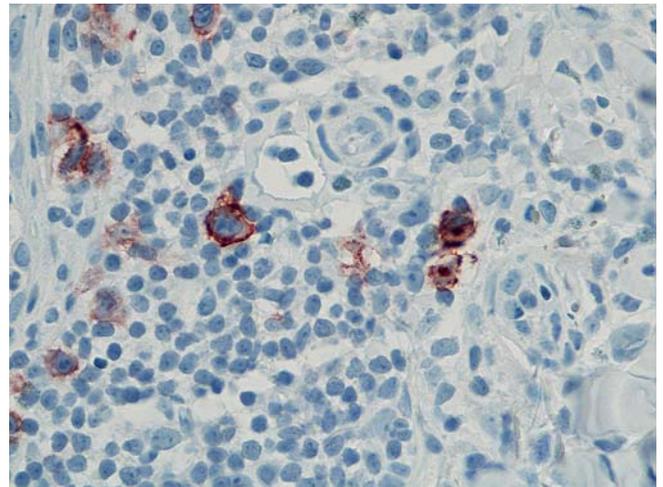


Abb. 3 In der Immunhistologie starke Expression von CD 30 (und CD 5, hier nicht gezeigt) im Bereich dieser in **Abb. 2** dargestellten lymphoiden Zellen. Diagnose: eosinophile und histiozytenreichen Lymphomatoide Papulose.



Abb. 4 Multiple nicht-juckende postinflammatorische Maculae am Orte früherer LP-Herde nach zwei Zyklen Chemotherapie mit Gemcitabin.

Immunhistologisch erwiesen sich diese als CD 5-positive T-Zellen, die darüber hinaus CD 30 exprimierten, sodass die Diagnose einer eosinophilen und histiozytenreichen LyP gestellt wurde (**Abb. 3**).

Aufgrund der Metastasierung des Urothelkarzinoms wurde urologischerseits eine Mono-Chemotherapie mit Gemcitabin (Gemzar®) eingeleitet. In jedem vierwöchigen Zyklus erhielt der Patient an den Tagen 1, 8 und 15 jeweils 2000 mg (entsprechend ca. 1200 mg pro m² Körperoberfläche) des Präparates intravenös verabreicht. Diese Therapie wurde gut toleriert. Nach zwei Monaten und zwei vollständigen Zyklen dieser Chemotherapie wurde der Patient erneut zur Kontrolle des Hautstatus vorgestellt. Mit Ausnahme von wenigen Effloreszenzen an der Hüfte, die noch gering infiltriert und erythematös waren und laut Angabe des Patienten noch gelegentlich jucken würden, waren sämtliche Herde unter Hinterlassung unspezifischer postinflammatorischer Hyperpigmentierungen ohne residuale Infiltration oder epidermale Beteiligung abgeheilt (**Abb. 4**).

Wir sahen daher, mit Ausnahme einer lokalen Steroidtherapie für die Restherde mit Methylprednisolonaceponat (MPA, Advantan®-Salbe), von einer weiteren spezifischen Therapie der LyP ab und empfahlen, zunächst die weitere Wirkung der geplanten Fortsetzung der Chemotherapie mit Gemcitabin auch auf die LyP abzuwarten.

Diskussion

Gemcitabin, ein Zytostatikum aus der Gruppe der Nukleosid-(Pyrimidin- [hier: Cytidin-]) Analoga, ist in Deutschland zur Chemotherapie fortgeschrittener oder metastasierter solider Karzinome, wie dem Blasenkarzinom, dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, dem Pankreaskarzinom, dem Mammakarzinom und dem Ovarialkarzinom, meist im Rahmen von Kombinations-schemata, zugelassen. Seit einigen Jahren wurde in mehreren kleineren Open-Label-Studien Gemcitabin erfolgreich bei Formen des CTCL, wie der Mycosis fungoides (MF) oder dem Sézary-Syndrom (SzS), eingesetzt [2–4, 8].

In einer ersten Studie mit 44 anders vorbehandelten Patienten mit CTCL, davon 30 mit MF und 14 mit seinerzeit als unspezifisch klassifizierten kutanen T-Zell-Lymphomen (PTCLU) erhielten diese Gemcitabin in einer Dosis von 1200 mg pro m² Körperoberfläche jeweils an Tag 1, 8 und 15 während 28-tägiger Therapiezyklen. Nach drei Zyklen wurde bei 11,5% eine vollständige Remission (CR), bei 59% eine partielle Remission (PR) erreicht. Die Ansprechraten unterschieden sich in den beiden Subgruppen mit

MF bzw. PTCLU nicht. Die Remissionen hielten im Schnitt 10 bis 15 Monate an [8].

In einer späteren Phase II-Studie wurden 32 nicht vorbehandelte Patienten mit CTCL, davon 26 mit MF, 1 mit SzS und 5 mit PCTLU, nach dem gleichen Schema für 6 Zyklen mit Gemcitabin therapiert. Eine complete response (CR) wurde bei 22%, eine partial response (PR) bei 53% erreicht. Auch hier fand sich kein Unterschied im Ansprechen von Patienten mit MF und PCTLU, die Remissionen dauerten durchschnittlich 10 Monate [4].

33 Patienten mit zum Teil mehrfach vorbehandeltem CTCL, davon 20 mit MF, 11 mit SzS und 2 mit CD 30-positivem anaplastischem großzelligem T-Zell-Lymphom, wurden in und außerhalb einer Studie mit 1000 mg pro m² Körperoberfläche Gemcitabin nach dem genannten Zeitschema für mindestens 6 Zyklen behandelt. Unter den Patienten befanden sich im Gegensatz zu den eingangs zitierten Studien auch 7 Patienten mit extrakutanem Lymphombefall. Eine CR trat in 9%, eine PR in 55% der Patienten ein. Insbesondere die Patienten mit SzS sprachen gut an (73% overall response, OR [= CR + PR]) [2].

Schließlich wurde kürzlich eine vierte Studie elektronisch vorab publiziert [3], in der 23 Patienten mit fortgeschrittenem CTCL, davon 14 mit MF, 6 mit SzS und 3 mit weiteren CTCL-Formen, retrospektiv erfasst wurden. Die Patienten hatten auf wöchentlicher Basis von 21- oder 28-Tage-Zyklen zwei- oder dreimal pro Zyklus Gemcitabin in einer Dosis von 1000 mg pro m² Körperoberfläche erhalten. 62,5% der 16 Patienten, die zumindest 3 Zyklen erhielten, zeigten eine ongoing response (OR). Nur 5 Patienten erreichten 6 Zyklen, hiervon zeigten 80% eine OR. Im Gegensatz zu den Vorstudien wurde eine höhere Toxizität der Therapie mit schweren Neutropenien in 30% und schweren Infektionen in 26% der Patienten beobachtet. Allerdings hatten 3 der 23 Patienten keine Monotherapie mit Gemcitabin, sondern zusätzlich Vinorelbin bzw. Cisplatin erhalten.

Die LyP wird seit einigen Jahren als eine klinisch und histologisch abgrenzbare Form eines kutanen T-Zell-Lymphoms eingeordnet [7]. Sie ist klinisch gekennzeichnet durch multiple papulöse, papulonekrotische und noduläre Läsionen und immunhistologisch gekennzeichnet durch CD 30-positive kleinzellige blastoide T-Zellen [1]. Zu den etablierten Therapien der LyP zählen Lokalsteroidoide sowie die PUVA-Therapie, Methotrexat, Interferon alpha und Retinoide [6]. Unseres Wissens wurde der erfolgreiche therapeutische Einsatz von Gemcitabin bei der LyP noch nicht beschrieben. In unserem Fall konnte diese Beobachtung als „Nebeneffekt“ der Therapie eines soliden, die Prognose des Patienten wesentlich stärker einschränkenden metastasierten Urothelkarzinoms gemacht werden. Das hier zur Anwendung gekommene Schema entspricht dem in zwei Studien bei anderen Formen des CTCL erfolgreich eingesetzten [4,8]. Paradoxerweise wurde aber auch bei einem Patienten, der wegen eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit Gemcitabin behandelt wurde, das Neu-

auftreten eines großzelligen CD 30-positiven Pseudolymphoms mit multiplen Läsionen beobachtet, das sich nach Absetzen zurückbildete [5].

Unser Fall legt nahe, wie bei anderen Formen des CTCL, auch bei der LyP im Einzelfall einen Therapieversuch mit Gemcitabin zu erwägen, wenn die Erkrankung hartnäckig verläuft, die oben genannten Standardtherapien wenig erfolgreich waren und hoher Leidensdruck z. B. durch starken Juckreiz besteht. Weitere Erfahrungen mit der Therapie der LyP mit Gemcitabin, auch betreffend den Verlauf der Erkrankung nach Beendigung der Behandlung, wären erforderlich, um einen möglichen Stellenwert von Gemcitabin in der Therapie der LyP bestimmen zu können.

Abstract

Successful Treatment of Lymphomatoid Papulosis with Gemcitabine

We report on a 66-years old male caucasian patient with histology proven cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) of the lymphomatoid papulosis (LyP) type, whose clinical typically exanthema like skin lesions nearly completely resolved within 2 months during 2 cycles of systemic monochemotherapy with gemcitabine (Gemzar®) because of metastatic urothel carcinoma. The present LyP case is to the best of our knowledge the first reported to respond to gemcitabine.

Literatur

- 1 Bekken M, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC et al. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000; 95: 3653–3661
- 2 Duvic M, Talpur R, Wen S et al. Phase II evaluation of gencitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7: 51–58
- 3 Jidar K, Ingen-Housz-Oro S, Beylot-Barry M et al. Gemcitabine treatment in cutaneous T-cell lymphoma: a multicenter study of 23 cases. *Br J Dermatol* 2009; May 12 (Epub ahead of print)
- 4 Marchi E, Alinari L, Tani M et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer* 1998; 104: 2437–2441
- 5 Marucci G, Sgarbanti E, Maestri A, Calandri C, Collina G. Gemcitabine-associated CD8+ CD30+ pseudolymphoma. *Br J Dermatol* 2001; 145: 650–652
- 6 Stadler R, Assaf CA, Klemke CD et al. Kurzleitlinie – Kutane Lymphome. *J Dt Dermatol Ges* 2008; 6: 29–35
- 7 Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3769–3785
- 8 Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M et al. Gemcitabine treatment in pre-treated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2603–2606