

Kutane T-Zell-Lymphome: aktueller Stand der Therapie und neue Entwicklungen

Cutaneous T-Cell Lymphoma: Current Treatment Options and Recent Advances

Autor

M. Weichenthal

Institut

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1291869>
 Online-Publikation: 16.3.2012
 Akt Dermatol 2012; 38: 277–283
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med.

Michael Weichenthal

Klinik für Dermatologie,
 Venerologie und Allergologie
 Christian-Albrechts-Universität
 zu Kiel
 Schittenhelmstr. 7
 24105 Kiel
 MWeichenthal@dermatology.uni-kiel.de

Zusammenfassung

Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL) stellen eine heterogene Gruppe extranodaler Non-Hodgkin-Lymphome dar. Überwiegend handelt es sich bei ihren Vertretern um chronische, niedrig-maligne Lymphome, die mit einer günstigen Prognose verbunden sind. Andererseits ist auch durch hoch-aggressive medikamentöse Maßnahmen eine kurative Therapie in der Regel nicht erzielbar. Erkenntnisse zu den Ursachen der einzelnen CTCL-Formen sind nach wie vor spekulativ.

Einleitung

Primär kutane Lymphome sind bösartige lymphoproliferative Erkrankungen, die ihren Ursprung in der Haut haben und in den meisten Fällen hier auch eine ausgeprägte und lange Persistenz aufweisen, bevor es in einem Teil der Fälle zum Befall extrakutaner Gewebe wie Lymphknoten, Blut oder anderer Organe kommt [1,2]. Im Gegensatz zu den systemischen bzw. nodalen lymphoproliferativen Erkrankungen überwiegen in der Haut die T-Zell-Lymphome (cutaneous t-cell lymphoma, CTCL) mit einem Anteil von ca. 75% [3]. Es müssen hierbei eine Reihe eigenständiger Krankheitsbilder unterschieden werden, deren genaue Kenntnis und Feststellung im Einzelfall zur optimalen Therapieplanung unabdingbar sind (► **Tab. 1**).

Die Mycosis fungoides stellt die häufigste Form und den Prototyp der kutanen T-Zell-Lymphome dar. Bereits vor nahezu 200 Jahren in ihrer klassischen Form von Alibert beschrieben, durchläuft sie häufig charakteristische klinische Stadien mit disseminierten, infiltrierten und ekzematös imponierenden Erythemen (im Englischen 'patches'), stärker infiltrierten Plaques und schließlich Übergängen in Tumorformen oder eine erythrodermische Ausbreitung.

Die verbesserte Klassifikation der CTCL wie auch die Entwicklung neuer Medikamente in den letzten Jahren hat zu differenzierten krankheits- und stadiengerechten Therapieoptionen geführt, die für viele Patienten eine gute Beherrschung ihres Krankheitsbildes möglich macht. Der Artikel beschreibt den aktuellen Stand der Diagnostik und Therapie der CTCL und gibt einen Ausblick auf innovative in der Entwicklung befindliche Behandlungsansätze.

Ein extrakutaner Befall kann sich auf Lymphknoten, peripheres Blut, Knochenmark und innere Organe erstrecken. Paradigmatisch erscheint hier das Sézary-Syndrom mit einem erythrodermischen CTCL, Lymphknotenbeteiligung und einer leukämischen Ausschwemmung im peripheren Blut.

Während die Prognose in den frühen Stadien der Hautbeteiligung als sehr günstig angesehen wird, nimmt bei extrakutanem Befall die Letalität der Erkrankung deutlich zu. Insgesamt wird die Mycosis fungoides als niedrig-malignes Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) angesehen, bei dem die Therapiemöglichkeiten in der Regel nicht als kurativ angesehen werden, sondern den Zweck verfolgen,

- den Patienten beschwerdefrei zu machen
- die Progression der Erkrankung zu verhindern oder hinauszuzögern
- die Lebensqualität der Patienten zu erhalten oder zu verbessern.

Im Folgenden sollen die Therapiemöglichkeiten der MF hinsichtlich ihrer Indikation und ihres stadiengerechten Einsatzes dargestellt werden. Auf die Therapie des Sézary-Syndroms sowie anderer besonderer Typen des CTCL wird anschließend eingegangen.

Tab. 1 Klassifikation der kutanen Lymphome nach EORTC/WHO.

	CTCL	CBCL
Indolent	<ul style="list-style-type: none"> – Mycosis fungoides (MF) Subtypen (follikulotrop u. a.) – Pagetoide Retikulose – Granulomatous slack skin – CD30+ CTCL – Großzellig-anaplastisches CTCL – Lymphomatoide Papulose – Subkutan pannikulitisches CTCL – CD4+ pleomorphes klein- bis mittelgroßzelliges CTCL 	<ul style="list-style-type: none"> – Keimzentrums-lymphom – Marginalzonen-lymphom
Intermediär		<ul style="list-style-type: none"> – Diffus-großzelliges CBCL, „leg-type“ – Intravaskuläres CBCL
Aggressiv	<ul style="list-style-type: none"> – Sézary-Syndrom – CD8+ zytotoxisches CTCL – Kutanes γ/δ-Lymphom – CTCL, nicht anderweitig klassifiziert – NK-/T-Zell-Lymphom, „nasal type“ – CD4+/CD56+ hämatoderme Neoplasie (plasmazytoide dendritische Zell-Neoplasie) 	

Die Stadien der Mycosis fungoides

Traditionell beinhaltet die klinische Darstellung der MF-Stadien Ekzem-, Plaque- und Tumorstadium (Abb. 1). Zusammen mit der maximalen Ausbreitung als Erythrodermie werden diese im TNM-Staging in die entsprechenden T-Stufen eingruppiert. Die klassische WHO-Einteilung wurde mittlerweile durch Modifikationen der Europäischen Taskforce für Hautlymphome (EORTC-CLTF) und der Internationalen Gesellschaft für kutane Lymphome (ISCL) verfeinert, sodass Patches und Plaques in unterscheidbare T-Klassen gruppiert werden können [4]. Eine wichtige Modifikation betrifft hier auch die Lymphknoten, wo die schwer fassbare Gruppe der lymphombefallenen, aber klinisch unauffälligen Lymphknoten (bisher N2) fallengelassen wurde, da sie fast nie zur Feststellung gelangte. Stattdessen umfasst die Klassifikation nun eine klare Einteilung nach histologischem Befall und molekularbiologischem Nachweis einer Lymphominfiltration.

Diese TNM-Klassifikation ist mittlerweile in die offizielle 7. Auflage des AJCC-Staging-Manuals [5] aufgenommen worden und sollte künftig im klinischen Staging von MF und Sézary-Syndrom Verwendung finden. Insbesondere die Aufnahme der B-Kategorie in die Klassifikation wird in Zukunft auch hilfreich sein, die Differenzierung von erythrodermischen MF-Formen und Sézary-Syndrom im engeren Sinne zu treffen (Tab. 2 u. Tab. 3).

Tab. 2 TNM-Stadieneinteilung von MF und Sézary-Syndrom.

T: Haut			
T1	Befall < 10 % KOF	T1a nur Patches (Makulae) T1b Plaques ± Patches	
T2	Befall ≥ 10 % KOF	T2a nur Patches T2b Plaques ± Patches	
T3	1 oder mehrere Tumoren (≥ 1 cm Durchmesser)		
T4	Erythrodermie (Befall ≥ 80 % KOF)		
N: Lymphknoten			
N0	Klinisch keine pathologischen Lymphknoten		
N1	Klinisch auffällige Lymphknoten	N1a Klon negativ	N1b Klon positiv
N2	Klinisch auffällige Lymphknoten	N2a Klon negativ	N2b Klon positiv
N3	Klinisch auffällige Lymphknoten Klon positiv oder negativ histologisch Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCI LN ₄)		
Nx	Klinisch auffällige Lymphknoten, keine histologische Bestätigung		
M: Viszerale Organe			
M0	Keine viszerale Beteiligung		
M1	Viszerale Beteiligung, histologisch gesichert		
B: Peripheres Blut			
B0	Keine signifikante Beteiligung	B0a Klon negativ	B0b Klon positiv
B1	Niedrige Tumormast im peripheren Blut	B1a Klon negativ	
B2	Klon positiv mit ≥ 1000/ml Sézary-Zellen oder Lymphozytose mit abnormem Phänotyp ^a	B1b Klon positiv	

KOF = Körperoberfläche; NCI LN (National Cancer Institute lymph node score)
^aCD4/CD8-Ratio ≥ 10 oder CD4⁺/CD7⁻ > 40% oder CD4⁺/CD26⁻ > 30%

Tab. 3 Die klinischen Stadien von MF und Sézary-Syndrom.

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0–2	0	0,1
IIIA	4	0–2	0	0
IIIB	4	0–2	0	1
IVA1	*	0–2	0	2
IVA2	*	3	0	*
IVB	*	*	1	*

Die Therapie der Mycosis fungoides

Die Therapiemöglichkeiten für die MF lassen sich nach Art und Intensität klassifizieren. Die äußeren Therapiemöglichkeiten umfassen topische Therapien sowie verschiedene Modalitäten der UV-Bestrahlung. Die Strahlentherapie mit einer Reihe von Verfahren stellt eine weitere Therapieoption dar. Systemische Therapien schließlich lassen sich heute in eine ganze Reihe von Wirkmechanismen von der klassischen Chemotherapie und immunmodulierenden und -suppressiven Therapie bis hin zu modernen zielgerichteten („targeted“) Therapien mit Antikörpern und molekularbiologisch konstruierten Molekülen unterscheiden.

Topische Therapieoptionen

Im Grundsatz folgt die Therapieauswahl und -entscheidung der Strategie, nur soweit toxisch oder invasiv zu behandeln wie unbedingt nötig, um das Behandlungsziel zu erreichen. Bereits 1989 konnte in einer randomisiert kontrollierten Studie gezeigt

werden, dass die durch eine hochaggressive Therapie zu erzielende höhere Ansprechrate nicht mit einer Verbesserung des Überlebens einhergeht. Stattdessen führt die höhere Toxizität zu einer vermehrten Morbidität und tendenziell zu einem verschlechterten Überleben der aggressiv behandelten Patienten [6]. Topisch ist der Einsatz von Kortikosteroiden in sehr frühen Formen ein oftmals wirksamer und nebenwirkungsarmer Schritt. Der Gebrauch von stickstoffhaltigen Externa ist in Deutschland wenig verbreitet, gleichwohl sind entsprechende Zubereitungen möglich und stellen, wie die Erfahrungen aus anderen Ländern zeigen, eine brauchbare Alternative dar [7]. Eine Fertigzubereitung als Gel mit Mechlorethamin ist in den USA seit diesem Jahr zur Behandlung der frühen MF zur Zulassung eingereicht. Bei umschriebenen Fällen von MF konnte mit Imiquimod eine teilweise sehr nachhaltige Abheilung erzielt werden [8] und eine weitere gute Alternative für solche Fälle stellt auch das Bexarotengel dar, das in Deutschland allerdings nicht im Verkehr ist [9].

UV-Phototherapie

Hemmung von DNA-Synthese und Proliferation sowie die zytostatische Induktion von Apoptose in Lymphozyten sind die wesentlichen Mechanismen, die sowohl bei entzündlichen Erkrankungen als auch bei CTCL einen effektiven therapeutischen Einsatz von UVB wie auch PUVA und eventuell UVA-1 erlauben [10].

Mit dem Einsatz von PUVA besteht historisch eine längere Erfahrung und sie ist seit ihren Anfängen in der 1970er-Jahren zu einem Standard in der Therapie des CTCL geworden. Die Indikation für PUVA besteht in allen Frühstadien bis hin zum Stadium IIA und III als Therapieoption der ersten Wahl [11]. Die Dosierung und Durchführung bei Patienten mit CTCL entspricht den Leitlinien für die Phototherapie, beispielsweise in der Therapie der Psoriasis. Zu beachten ist, dass es bei der MF während der initialen Dosissteigerungen zu einer im Vergleich zur gesunden Haut höheren Lichtempfindlichkeit in den betroffenen Arealen kommen kann.

Im Unterschied zur Behandlung gutartiger entzündlicher Dermatosen wird bei CTCL nicht selten eine Art von Erhaltungstherapie durchgeführt [12]. Über Art und Dauer einer PUVA-Erhaltungstherapie, ihre Wirksamkeit und eine Nutzen-/Risiko-Betrachtung gibt es wenig Daten [13]. Zu berücksichtigen ist allerdings das karzinogene Risiko, das den Einsatz der PUVA-Therapie bei Patienten mit CTCL unter die gleichen Vorsichtsmaßnahmen stellen sollte wie bei Patienten mit gutartigen Hauterkrankungen. Insbesondere bei jüngeren Patienten sollte die kumulative PUVA-Dosis ein Augenmerk darstellen [14, 15].

Wegen der geringer anzunehmenden karzinogenen Belastung der Haut sowie aufgrund einfacherer Durchführung, besserer Verträglichkeit ist die Therapie mit UVB bei frühen CTCL-Stadien eine Alternative, die in den letzten 20 Jahren zunehmend zum Einsatz kommt. Aufgrund der photobiologisch geringeren Eindringtiefe von UVB verglichen mit UVA, ist ihr Einsatz tendenziell auf frühe, wenig infiltrierte („Patch“-)Stadien begrenzt [16–18]. Die UV-Therapie ist in den vergangenen Jahren auch durch den Einsatz von Schmalband-UVB („311-nm-Therapie“) sowie der Bade-PUVA in den sehr frühen Stadien deutlich erweitert worden [19, 20].

Im ausgeprägten Plaque-Stadium ist nach wie vor die systemische PUVA der Standard, wobei ihr Einsatz bei jungen Patienten in frühen Stadien aufgrund der Kanzerogenität immer kritisch abgewogen werden muss. Für lokalisierte Formen der



Abb. 1 Mycosis fungoides: Patchstadium (a), Plaquestadium (b), Tumorstadium (c).

MF haben sich Spezialverfahren wie die photodynamische Therapie (PDT) [21, 22] oder UV-Laser („Excimer-Laser“) als hilfreiche Alternativen erwiesen [23, 24].

Radiotherapie

Kutane T-Zell-Lymphome sind im Wesentlichen sämtlich als strahlensensibel anzusehen. Die Indikation zur Strahlentherapie stellt sich vor allem im Tumorstadium, wo durch Einzelfeldbestrahlung mit schnellen Elektronen in üblichen Gesamtdosen von 20–30Gy in 10 bis 15 Einzeldosen eine hohe Rate kompletter und dauerhafter Remissionen zu erzielen ist. In dermatologischen Einrichtungen ist ferner die Bestrahlung mit Röntgenweichstrahlen (Orthovolt-Weichstrahltherapie) noch recht verbreitet, die ebenfalls bis 2 cm infiltrierte Plaques und flache Tumoren effizient zu behandeln vermag.

Eine besondere Situation stellen erythroderme T-Zell-Lymphome dar, wo eine Ganzkörpertherapie mit schnellen Elektronen („total skin electron-beam therapy“; TSEBT) zu mehr oder weniger dauerhaften Remissionen führt. Die TSEBT kann auch bei generalisierten Plaquestadien von gutem Nutzen sein. Komplette Remissionen werden in ca. 60% beobachtet und die mediane progressionsfreie Zeit beträgt je nach Stadium zwischen 2,9 und 8,5 Monaten [25].

Die möglichen Nebenwirkungen einer TSEBT bestehen in akuter Radiodermatitis, Haar- und evtl. Nagelverlust sowie chronischen Folgen der Schädigung von Haut und Hautanhangsgebilden. Diese bestehen aus generalisierter Atrophie, Trockenheit der Haut, eventueller Fibrose und vermindertem Schwitzen. Diese Nebenwirkungen haben einige Autoren die TSEBT zurückhaltend beurteilen lassen, wobei das Ausmaß unerwünschter Wirkungen stark von der technischen Planung und Umsetzung und von der entsprechenden Erfahrung der Strahlentherapeuten abhängen.

Systemische Therapie

In der Entscheidung über systemische Behandlungen stellt neben dem Ausmaß der Erkrankung auch das Ansprechen auf die oben genannten äußeren Maßnahmen ein Kriterium dar.

Unter den zur Verfügung stehenden Systemtherapeutika sind in der ersten Stufe vor allem Interferon und Retinoide zu nennen. Interferon alpha 2a ist in Deutschland zur Behandlung des fortgeschrittenen kutanen Lymphoms zugelassen. Verschiedene Therapieschemata kommen zum Einsatz, wobei sich die 3× wöchentlich subkutane Gabe mit einschleichender Dosierung gerade im Hinblick auf Nebenwirkungen bei den häufig älteren Patienten bewährt hat. Bei guter Verträglichkeit können Dosen bis 3×18 MU angestrebt werden [26,27]. Insbesondere in der Kombination mit PUVA können im Plaquestadium hohe Remissionsraten erzielt werden bei gleichzeitiger Verminderung der kumulativen PUVA-Dosis [28,29].

Retinoide in ihrer klassischen Retinoid-A-Rezeptor (RAR)-vermittelten Form wurden bis vor einigen Jahren eingesetzt, sind jedoch heute durch den Einsatz moderner Retinoid-X-Rezeptorspezifischer Präparate (sog. Rexinoide) weitgehend obsolet. Das RXR-spezifische Retinoid Bexaroten ist in Deutschland für die Behandlung des CTCL zugelassen und vermag in etwa 50% der Fälle in der Monotherapie zu einer klinisch signifikanten Remission zu führen [30,31]. Der Einsatz von Bexaroten setzt ein konsequentes Nebenwirkungsmanagement voraus, worunter sich die hauptsächlichen Nebenwirkungen (Hyperlipidämien und Hypothyreosen) meist gut kontrollieren lassen.

Eine immunsuppressive Therapie kann in fortgeschrittenen Fällen wirksam sein, wobei der Einsatz von Kortikosteroiden die Ausnahme bleibt und eher in Kombination mit zytostatischen Substanzen Anwendung findet. Die Behandlung mit Methotrexat (MTX) kann in vielen Fällen eine wirksame und gut verträgliche Therapiealternative darstellen. In der Regel wird hier eine der Rheumatologie analoge Dosierung bis 30 mg 1× wöchentlich gewählt, wobei die subkutane Applikation der oralen aufgrund der besseren Bioverfügbarkeit vorzuziehen ist. Andere Immunsuppressiva sind bei der MF anekdotisch als wirksam beschrieben worden [32].

Die klassische Chemotherapie stellt eine Option dar, deren Einsatz wie geschildert an dem grundsätzlich palliativen Ziel der Krankheitskontrolle und Symptomlinderung orientiert sein soll. Der früher häufiger geübte Ansatz einer typischen Polychemotherapie wie z. B. das CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) ist aufgrund vergleichender Arbei-

ten in den vergangenen 15 Jahren weitgehend verlassen worden und bleibt in der Regel aggressiveren Formen des CTCL (s. u.) vorbehalten.

Bei der MF hat sich in weiter fortgeschrittenen Stadien die Anwendung einer Monotherapie mit liposomalem Doxorubicin sehr bewährt. In einer größeren prospektiven Studie der EORTC zeigen sich über 40% Remissionen in Tumor- oder höheren Stadien [33]. Ein vergleichbares Ansprechen lässt sich durch eine Monotherapie mit Gemcitabin erzielen [34].

Kombinationstherapie

Das unzureichende Ansprechen einer MF auf eine äußerliche Therapie der ersten Stufe bedingt nicht notwendig ihr Absetzen, sondern kann häufig durch Kombination mit einer nicht zytostatischen Systemtherapie überwunden werden. So können Medikamente unter Umständen eine unzureichende PUVA- oder Lokaltherapie in diesem Sinne ergänzen und verstärken. Insbesondere die Kombination von Interferon alpha und PUVA stellt eine hochwirksame Therapie auch bei stärker infiltrierten Plaques dar, kann für die meist älteren Patienten durchaus belastend sein. Die differenzierte Therapieentscheidung zwischen Interferon und Bexaroten orientiert sich an Kontraindikationen, Komorbiditäten und der absehbaren Tolerabilität der zu erwartenden Nebenwirkungen.

Bei der Anwendung zytostatischer Chemotherapeutika stellt die begrenzte Remissionsdauer häufig ein Problem dar. Sowohl bei liposomalem Doxorubicin als auch bei Gemcitabin liegt die mediane progressionsfreie Zeit deutlich unter einem Jahr [33,34]. Um diesem Problem zu begegnen, stellt die sequentielle Anwendung einer weniger toxischen Erhaltungstherapie, z. B. mit Bexaroten, nach Erzielen einer Remission mittels Chemotherapie eine besondere Form der Kombinationstherapie dar. In einer EORTC-Studie wird derzeit der Nutzen des Thalidomid-Abkömmlings Lenalidomid nach Erzielen einer Remission geprüft.

Innovative Therapien



Die Therapie kutaner T-Zell-Lymphome hat in den vergangenen Jahren auch zahlreiche Innovationen erlebt, die vor allem in den USA mit der Zulassung neuer Medikamente verbunden waren.

Denileukin-Diftiox

Das Immunotoxin Denileukin-Diftiox (Ontak®) ist ein Konjugat aus Interleukin-2 (IL-2) und dem Diphtherietoxin. Es ist bislang in den USA und einigen anderen Ländern zur Behandlung des fortgeschrittenen CTCL zugelassen und erzielt in den beiden zugelassenen Dosisstufen 38% bzw. 49% Remissionen. Das Präparat wird als Infusion an fünf Tagen alle 3 Wochen verabreicht und weist als hauptsächliche Nebenwirkungen Hypersensitivitätsreaktionen, gastrointestinale Beschwerden sowie gelegentlich ein Capillary-leak-Syndrom auf [35]. Eine Zulassung in Europa ist derzeit nicht absehbar.

Histondeacetylase-Inhibitoren

Inhibitoren der Histondeacetylasen (HDAC) greifen komplex in die Genexpression und die Regulation von Wachstum und Differenzierung von Tumorzellen ein [36]. Eine Wirksamkeit für das CTCL konnte für mehrere Vertreter dieser Substanzklasse mit Remissionsraten von 30% bis 34% in vorbehandelten Patienten nachgewiesen werden [37,38]. Vorinostat wird als tägliche orale Dosis verabreicht, Romidepsin als intravenöse Infusion. Die häu-

figsten Nebenwirkungen sind Fatigue und gastrointestinale Beschwerden.

In den USA sind Vorinostat (Zolinza®) und Romidepsin (Istodax®) für die Behandlung des CTCL zugelassen, auch hier ist unklar, ob und wann es in Europa bzw. Deutschland zu einer Zulassung kommen könnte. Eine Reihe weiterer HDAC-Inhibitoren befinden sich in der klinischen Entwicklung.

Monoklonale Antikörper

Der monoklonale anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab konnte in einer Studie mit weit fortgeschrittenen und vorbehandelten Patienten mit MF und Sézary-Syndrom eine Ansprechrquote von 55% erzielen [39]. Limitiert wird die Verwendung allerdings durch die erhebliche Toxizität in der hier verwendeten Dosierung mit Neutropenien, CMV-Reaktivierungen und mehreren fatalen opportunistischen Infektionen. Möglicherweise stellt die Anwendung von niedrig dosierten Schemata hier eine sinnvolle Alternative dar [40].

Ein anti-CD4-Antikörper (Zanolimumab) ist nach ersten Studien mit ca. 50% Remissionen bei CTCL noch in der weiteren klinischen Entwicklung [41].

Die Therapie seltenerer CTCL-Formen

Follikulotrope MF

Die follikulotrope MF (☉ **Abb. 2 a**) ist eine Sonderform, bei welcher die T-Zellen einen ausgeprägten Epidermotropismus im Bereich des Haarfollikel epithels aufweisen. Dies führt zu charakteristischen klinischen Erscheinungsformen mit follikulären Papeln und Alopezie sowie teilweise akneartige Zysten und Komedonen. Es handelt sich um eine abgrenzbare Entität, die früher als symptomatische Mucinosis follicularis bezeichnet wurde, genauso aber auch ohne den histologischen Nachweis einer Muzinose auftreten kann [42].

Die follikulotrope MF ist therapierefraktärer als die konventionelle Plaqueform und eine reine PUVA-Therapie reicht zumeist nicht aus, um eine Remission zu erzielen. Dies schlägt sich auch in einer vergleichsweise schlechteren Prognose verglichen mit der klassischen MF nieder. Therapiekombinationen von PUVA mit Bexaroten oder Interferon bieten sich an, wie auch die Strahlentherapie bei herdförmig begrenztem Befall.

Sézary-Syndrom

Das Sézary-Syndrom (☉ **Abb. 2 b**) ist eine leukämische Variante des CTCL mit Erythrodermie, Lymphadenopathie sowie häufigen Palmoplantarkeratosen und Alopezie. Die Erkrankung stellt vermutlich keine Variante der MF dar, sondern ein eigenständiges Krankheitsbild, wobei die Abgrenzung von erythrodermatischen Varianten der MF nicht immer einfach ist und den Abgleich verschiedener subtiler hämatologischer und histopathologischer Kriterien erfordert [1, 43, 44].

Obwohl die eigentlichen Hautveränderungen meist nur wenig infiltriert sind und einer äußerlichen Behandlung, z.B. mit PUVA, durchaus zugänglich, erfordert die hämatologische Beteiligung doch zumeist eine kombinierte oder alleinige systemische Therapie.

Bewährt hat sich der Einsatz der extrakorporalen Photopherese (ECP), häufig in Kombination mit PUVA, Interferon, Bexaroten oder Chlorambucil/Prednisolon (Winkelmansschema).



Abb. 2 Sonderformen des CTCL: Follikulotrope Mycosis fungoides (a), Sézary-Syndrom (b), CD30+ großzellig-anaplastisches Lymphom der Haut (c).

CD-30-positive lymphoproliferative Erkrankungen

Unter dieser Bezeichnung werden heute die lymphomatoide Papulose (LyP) sowie das primär kutane großzellig-anaplastische Lymphom (cALCL) zusammengefasst (☉ **Abb. 2 c**). Hinzu treten sogenannte „borderline“-Fälle. Allen gemein ist eine im Vergleich zum nodalen ALCL gute Prognose. Die LyP per se ist quo ad vitam als völlig indolent einzuschätzen, allerdings ist sie in bis zu 10% mit anderen kutanen (z. B. MF) oder extrakutanen Lymphomen assoziiert. Das cALCL kann gelegentlich eine Lymphknotenbeteiligung aufweisen, die aber ebenfalls eine vergleichsweise vorteilhafte Prognose aufweist.

Die Unterscheidung zwischen LyP und cALCL gelingt allein mit histologischen, immunhistologischen und molekularbiologischen Befunden meist nicht. Klinische Präsentation und Verlauf sind daher unabdingbar in die Diagnose einzubeziehen. Bei der LyP steht das Auftreten zumeist multipler Papeln und Knoten im Vordergrund, die sich regelhaft spontan zurückbilden und dabei nicht selten nekrotisieren und flache Narben hinterlassen.

Das cALCL ist durch größere Knoten oder knotige Konglomerate gekennzeichnet, die jedoch auch in ca. 25% eine spontane Abheilung aufweisen können.

Therapeutisch kann bei der LyP bei geringem Befall eine abwartende Haltung eingenommen werden, bei ausgedehntem Befall kommt vorzugsweise eine Behandlung mit PUVA/IFN, Bexaroten oder MTX in Frage.

Das cALCL ist gut strahlensensibel, sodass bei Einzelherden häufig eine Radiotherapie angezeigt ist, je nach Größe und Lokalisation können Einzelherde auch exzidiert werden. Bei ausgedehnter Befall ist eine systemische Therapie erforderlich. Aufgrund des relativ indolenten Verhaltens sollte zunächst eine nicht zytostatische Therapie mit Bexaroten oder auch niedrig dosiertem MTX erwogen werden. Bei Therapieversagen oder extrakutanem Befall kommt eine Chemotherapie mit z.B. Gemcitabine als Monotherapie oder auch Polychemotherapie in Frage [45].

Eine neuere Entwicklung stellt die mögliche Behandlung mit einem Immunokonjugat aus anti-CD30-Antikörper und der zytostatischen Substanz Auristatin E. Das unter dem Namen Brentuximab-Vedotin (Adcetris®) für refraktäre Hodgkin- und systemische ALCL in den USA und vermutlich demnächst in Europa zugelassene Medikament wird derzeit in der Indikation cALCL klinisch geprüft.

Seltene Subentitäten des CTCL

Unter den weiteren Sonderformen des CTCL finden sich ausgesprochen seltene Entitäten wie das subkutan-pannikulitische CTCL (SPTCL), das CD8+ zytotoxische CTCL, NK-/TCL, adulte T-Zell-Leukämie mit primär kutaner Manifestation (cATCL), granulomatöse und syringotrope Formen sowie nicht näher spezifizierte („NOS“) Formen CD4-positiver klein- bis mittelgroßzelliger CTCL [3].

Bei sehr aggressiven Varianten CD8+ zytotoxischer CTCL, NK-/T-Zell-Lymphomen sollte im Einzelfall auch eine ablative Therapie mit allogener Stammzelltransplantation diskutiert werden. Eine solche Option sollte in individuellen Fällen auch für Patienten mit aggressiven transformierten Formen einer MF erwogen werden [46–48].

Unter den subkutan-pannikulitischen Lymphomen (SPTCL) werden seit der letzten Revision (WHO 2008) nurmehr die α/β -Ketten exprimierenden Varianten geführt. Diese weisen einen relativ günstigen Verlauf aus und sind präferentiell antientzündlich mit einer Kortikosteroid-Monotherapie oder z.B. MTX/Prednisolon zu behandeln [49]. Die häufig mit einem hämophagozytischen Syndrom assoziierten γ/δ -positiven Formen sind heute den γ/δ -TCL zuzurechnen und entsprechend aggressiver zu behandeln.

Zusammenfassung

Überwiegend chronische Verläufe mit einem sehr bunten Bild klinischer Erscheinungsformen und zugrundeliegender pathologischer Entitäten kennzeichnen die kutanen T-Zell-Lymphome. Diagnostik und Therapie der CTCL stellen heute eine rational begründete Spezialdisziplin dar, die sich am besten in enger Kooperation zwischen Hausärzten, betreuenden Hautärzten und einem angebundenen Hauttumorzentrum umsetzen lässt.

Die Einrichtung von Lymphomsprechstunden in den Zentren erweist sich dabei als äußerst hilfreich, um eine kompetente Ansprech- und Koordinierungsfunktion für Patienten und Zuweiser, aber auch in der interdisziplinären Zusammenarbeit mit

Hämatologen, Strahlentherapeuten und anderen Spezialdisziplinen zu gewährleisten.

Interessenkonflikt



Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Cutaneous T-cell Lymphoma: Current Treatment Options and Recent Advances



Cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) constitute a heterogeneous group of extranodal non-hodgkin lymphomas. Mostly, these entities are chronic low-grade lymphomas showing a favourable prognosis. At the same time even highly aggressive medical treatment will usually not achieve cure. The knowledge on the aetiology of the various CTCL forms is still sparse.

Improvements in classification and the development of new drug during the recent years have led to much differentiated disease and stage specific treatment options, that will provide a good disease control for many patients.

The article describes the current state of diagnosis and treatment of CTCL and gives an overview on innovative and experimental treatment approaches.

Literatur

- 1 Wong HK, Mishra A, Hake T et al. Evolving insights in the pathogenesis and therapy of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). *Br J Haematol* 2011; 155: 150–166
- 2 Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES et al. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Lancet* 2008; 371: 945–957
- 3 Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–3785
- 4 Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 1713–1722
- 5 Edge SBB, Compton CC, Fritz AG et al., ed. *AJCC cancer staging manual*. 7. Aufl. New York: Springer; 2010
- 6 Kaye FJ, Bunn PA Jr, Steinberg SM 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: 1784–1790
- 7 Kim YH. Management with topical nitrogen mustard in mycosis fungoides. *Dermatol Ther* 2003; 16: 288–298
- 8 Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP et al. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 275–280
- 9 Breneman D, Duvic M, Kuzel T 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: 325–332
- 10 Weichenthal M, Schwarz T. Phototherapy: how does UV work? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 260–266
- 11 Stadler R, Assaf C, Klemke CD et al. Short German guidelines: cutaneous lymphomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: (Suppl. 01): 25–31
- 12 Carter J, Zug KA. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 39–50
- 13 Sanchez MA, Gonzalez T, Gaitan MF et al. Is PUVA maintenance therapy necessary in patients with early-stage mycosis fungoides? Evaluation of a treatment guideline over a 28-month follow-up. *Int J Dermatol* 2011; 50: 1086–1093
- 14 Stern RS, Liebman EJ, Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma

- skin cancer. PUVA Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1278–1284
- 15 Stern RS, Laird N, Melski J et al. Cutaneous squamous-cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N Engl J Med* 1984; 310: 1156–1161
 - 16 Hofer A, Cerroni L, Kerl H et al. Narrowband (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1377–1380
 - 17 Herzinger T, Degitz K, Plewig G et al. Treatment of small plaque parapsoriasis with narrow-band (311 nm) ultraviolet B: a retrospective study. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 379–381
 - 18 Ahmad K, Rogers S, McNicholas PD et al. Narrowband UVB and PUVA in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 413–417
 - 19 Weber F, Schmuth M, Sepp N et al. Bath-water PUVA therapy with 8-methoxypsoralen in mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 329–332
 - 20 Dereure O, Picot E, Comte C et al. Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrowband ultraviolet B. A clinical, histological and molecular evaluation of results. *Dermatology* 2009; 218: 1–6
 - 21 Edstrom DW, Hedblad MA. Long-term follow-up of photodynamic therapy for mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 288–290
 - 22 Coors EA, von den Driesch P. Topical photodynamic therapy for patients with therapy-resistant lesions of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 363–367
 - 23 Kontos AP, Kerr HA, Malick F et al. 308-nm excimer laser for the treatment of lymphomatoid papulosis and stage IA mycosis fungoides. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 168–171
 - 24 Passeron T, Zakaria W, Ostovari N et al. Efficacy of the 308-nm excimer laser in the treatment of mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1291–1293
 - 25 Navi D, Riaz N, Levin YS et al. The Stanford University experience with conventional-dose, total skin electron-beam therapy in the treatment of generalized patch or plaque (T2) and tumor (T3) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2011; 147: 561–567
 - 26 Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003; 16: 311–321
 - 27 Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH et al. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome treated by interferon- α . *Br J Dermatol* 1999; 140: 427–431
 - 28 Stadler R, Otte HG, Luger T 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: 3578–3581
 - 29 Rupoli S, Barulli S, Guiducci B et al. Low dose interferon- α 2b 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: 809–813
 - 30 Straus DJ, Duvic M, Kuzel T et al. Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon α -2b (Intron-A) for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2007; 109: 1799–1803
 - 31 Duvic M, Hymes K, Heald P et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2456–2471
 - 32 Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 626–631
 - 33 Dummer R, Whittaker S, Hasan B et al. EORTC 21012: Phase II Multicentre Study of Caelyx (TM) Monotherapy In Patients with Advanced Mycosis Fungoides Stage IIb, IVa and IVb with or without Previous Chemotherapy. *Blood* 2010; 116: 1164–1165
 - 34 Marchi E, Alinari L, Tani M et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer* 2005; 104: 2437–2441
 - 35 Prince HM, Duvic M, Martin A et al. Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1870–1877
 - 36 Xu WS, Parmigiani RB, Marks PA. Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action. *Oncogene* 2007; 26: 5541–5552
 - 37 Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4485–4491
 - 38 Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3109–3115
 - 39 Lundin J, Hagberg H, Repp R et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003; 101: 4267–4272
 - 40 Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sezary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica* 2007; 92: 784–794
 - 41 Kim YH, Duvic M, Obitz E et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2007; 109: 4655–4662
 - 42 van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. 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: 191–198
 - 43 Booken N, Gratchev A, Utikal J et al. Sezary syndrome is a unique cutaneous T-cell lymphoma as identified by an expanded gene signature including diagnostic marker molecules CDO1 and DN3. *Leukemia* 2008; 22: 393–399
 - 44 Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R et al. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood* 2010; 116: 767–771
 - 45 Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2011; 118: 4024–4035
 - 46 Duvic M, Donato M, Dabaja B et al. Total skin electron beam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2365–2372
 - 47 Duarte RF, Canals C, Onida F et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4492–4499
 - 48 Molina A, Zain J, Arber DA et al. Durable clinical, cytogenetic, and molecular remissions after allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory Sezary syndrome and mycosis fungoides. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6163–6171
 - 49 Willemze R, Jansen PM, Cerroni L et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* 2008; 111: 838–845