Aus der Abteilung Dermatologie des Allgemeinen Krankenhaus St.Georg, Hamburg

Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Plettenberg

Kutane T-Zell-Lymphome.
Untersuchung zur Klinik, Therapie und Prognose kutaner T-Zell-Lymphome, die während des Zeitraums 1983 bis 1997 im Allgemeinen Krankenhaus St.Georg, Hamburg behandelt wurden.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Ulrike Henke

aus Trier

Hamburg 2001

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Dekan:
Referent:
Koreferent:

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	**Einleitung**	1
1.1	**Historischer Überblick**	1
1.2	**Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL)**	2
1.2.1	Epidemiologie	2
1.2.2	Ätiologie und Pathogenese	3
1.2.3	Immunhistologie und molekulare Genetik	4
1.2.4	Klinische, histologische und immunhistochemische Befunde	6
1.2.5	Klassifikation und Staging	10
1.2.6	Therapie	14
1.2.7	Prognose	20
2	**Fragestellung und Methoden**	22
2.1	**Fragestellung**	22
2.2	**Patienten und Methoden**	22
3	**Ergebnisse**	26
3.1	**Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL) insgesamt**	26
3.1.1	Häufigkeit und Patientengut	26
3.1.2	Verhältnis der Mycosis fungoides zur Gesamtzahl der CTCL	29
3.1.3	Verhältnis der Sezary-Syndrome zur Gesamtzahl der CTCL	30
3.1.4	Verhältnis der pleomorphen T-Zell-Lymphome zur Gesamtzahl der CTCL	31
3.1.5	Überlebenszeiten der CTCL	32
3.2	**Mycosis fungoides**	33
3.2.1	Häufigkeit und Patientengut	33

3.2.2	Klinik der Patienten mit Mycosis fungoides	34
3.2.3	Diagnostik bei Patienten mit Mycosis fungoides	38
3.2.4	Therapie bei Patienten mit Mycosis fungoides	44
3.2.5	Verläufe der Patienten mit Mycosis fungoides	46
3.3	**Sezary-Syndrom**	49
3.3.1	Häufigkeit und Patientengut	49
3.3.2	Klinik der Patienten mit Sezary-Syndrom	50
3.3.3	Diagnostik bei Patienten mit Sezary-Syndrom	51
3.3.4	Therapie bei Patienten mit Sezary-Syndrom	54
3.3.5	Verläufe der Patienten mit Sezary-Syndrom	55
3.4	**Kleinzellig pleomorphe T-Zell-Lymphome (PTCL)**	56
3.4.1	Häufigkeit und Patientengut	56
3.4.2	Klinik der Patienten mit kleinzelligen PTCL	57
3.4.3	Diagnostik bei Patienten mit kleinzelligen PTCL	58
3.4.4	Therapie bei Patienten mit kleinzelligen PTCL	61
3.4.5	Verläufe der Patienten mit kleinzelligen PTCL	61
3.5	**Großzellig pleomorphe T-Zell-Lymphome (PTCL)**	63
3.5.1	Häufigkeit und Patientengut	63
3.5.2	Klinik der Patienten mit großzelligen PTCL	63
3.5.3	Diagnostik bei Patienten mit großzelligen PTCL	64
3.5.4	Therapie bei Patienten mit großzelligen PTCL	66
3.5.5	Verläufe der Patienten mit großzelligen PTCL	67
3.6	**Anaplastisch-großzellige (CD 30+) T-Zell-Lymphome (TCL)**	67
3.6.1	Häufigkeit und Patientengut	67
3.6.2	Klinik der Patienten mit anaplastisch-großzelligen TCL	67
3.6.3	Diagnostik bei Patienten mit anaplastisch-großzelligen TCL	69

3.6.4	Therapie bei Patienten mit anaplastisch-großzelligen TCL	70
3.6.5	Verläufe der Patienten mit anaplastisch-großzelligen TCL	71
3.7	**Prognostische Bedeutung ausgewählter Parameter**	71
3.7.1	Laborparameter	71
3.7.2	Ausmaß des Hautbefalls	88
3.7.3	Entität	89
3.8	**Auswertung der Staging-Untersuchungen**	91
3.9	**Extrakorporale Photopherese (ECP)**	95
3.9.1	Patienten	95
3.9.2	Ergebnisse und Verläufe der Patienten mit CTCL unter Behandlung mit ECP	98
3.9.3	Ergebnisse und Verläufe der Patienten mit CTCL unter Behandlung mit ECP + Leukeran/Prednison	100
4	**Diskussion**	104
4.1	**Epidemiologie der CTCL**	104
4.2	**Mycosis fungoides**	105
4.3	**Sezary-Syndrom**	113
4.4	**Pleomorphe T-Zell-Lymphome**	117
4.5	**Anaplastische T-Zell-Lymphome (CD30+)**	120
4.6	**Staging-Untersuchung**	121
4.7	**Prognostische Bedeutung ausgewählter Parameter**	127
4.8	**Extrakorporale Photopherese**	142
5	**Zusammenfassung**	151
6	**Literaturverzeichnis**	152
7	**Abkürzungsverzeichnis**	174

8 **Danksagung** 175

9 **Lebenslauf** 176

10 **Erklärung** 177

Inhaltsverzeichnis

1	**Einleitung**	1
1.1	**Historischer Überblick**	1
1.2	**Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL)**	2
1.2.1	Epidemiologie	2
1.2.2	Ätiologie und Pathogenese	3
1.2.3	Immunhistologie und molekulare Genetik	4
1.2.4 6	Klinische, histologische und immunhistochemische Befunde	
1.2.5	Klassifikation und Staging	10
1.2.6	Therapie	14
1.2.7	Prognose	20
2	**Fragestellung und Methoden**	22
2.1	**Fragestellung**	22
2.2	**Patienten und Methoden**	22
3	**Ergebnisse**	26
3.1	**Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL) insgesamt**	26
3.1.1	Häufigkeit und Patientengut	26
3.1.2	Verhältnis der Mycosis fungoides zur Gesamtzahl der CTCL	29
3.1.3	Verhältnis der Sezary-Syndrome zur Gesamtzahl der CTCL	30
3.1.4	Verhältnis der pleomorphen T-Zell-Lymphome zur Gesamtzahl der CTCL	31
3.1.5	Überlebenszeiten der CTCL	32
3.2	**Mycosis fungoides**	33
3.2.1	Häufigkeit und Patientengut	33

3.2.2 Klinik der Patienten mit Mycosis fungoides 34

3.2.3 Diagnostik bei Patienten mit Mycosis fungoides 38

3.2.4 Therapie bei Patienten mit Mycosis fungoides 44

3.2.5 Verläufe der Patienten mit Mycosis fungoides 46

3.3 Sezary-Syndrom 49

3.3.1 Häufigkeit und Patientengut 49

3.3.2 Klinik der Patienten mit Sezary-Syndrom 50

3.3.3 Diagnostik bei Patienten mit Sezary-Syndrom 51

3.3.4 Therapie bei Patienten mit Sezary-Syndrom 54

3.3.5 Verläufe der Patienten mit Sezary-Syndrom 55

3.4 Kleinzellig pleomorphe T-Zell-Lymphome (PTCL) 56

3.4.1 Häufigkeit und Patientengut 56

3.4.2 Klinik der Patienten mit kleinzelligen PTCL 57

3.4.3 Diagnostik bei Patienten mit kleinzelligen PTCL 58

3.4.4 Therapie bei Patienten mit kleinzelligen PTCL 61

3.4.5 Verläufe der Patienten mit kleinzelligen PTCL 61

3.5 Großzellig pleomorphe T-Zell-Lymphome (PTCL) 63

3.5.1 Häufigkeit und Patientengut 63

3.5.2 Klinik der Patienten mit großzelligen PTCL 63

3.5.3 Diagnostik bei Patienten mit großzelligen PTCL 64

3.5.4 Therapie bei Patienten mit großzelligen PTCL 66

3.5.5 Verläufe der Patienten mit großzelligen PTCL 67

3.6 Anaplastisch-großzellige (CD 30+) T-Zell-Lymphome (TCL) 67

3.6.1 Häufigkeit und Patientengut 67

3.6.2 Klinik der Patienten mit anaplastisch-großzelligen TCL 67

3.6.3 Diagnostik bei Patienten mit anaplastisch-großzelligen TCL 69

3.6.4 Therapie bei Patienten mit anaplastisch-großzelligen TCL 70

3.6.5 Verläufe der Patienten mit anaplastisch-großzelligen TCL 71

3.7 Prognostische Bedeutung ausgewählter Parameter 71

3.7.1 Laborparameter 71

3.7.2 Ausmaß des Hautbefalls 88

3.7.3 Entität 89

3.8 Auswertung der Staging-Untersuchungen 91

3.9 Extrakorporale Photopherese (ECP) 95

3.9.1 Patienten 95

3.9.2 Ergebnisse und Verläufe der Patienten mit CTCL unter Behandlung mit ECP 98

3.9.3 Ergebnisse und Verläufe der Patienten mit CTCL unter Behandlung mit ECP + Leukeran/Prednison 100

4 Diskussion 104

4.1 Epidemiologie der CTCL 104

4.2 Mycosis fungoides 105

4.3 Sezary-Syndrom 113

4.4 Pleomorphe T-Zell-Lymphome 117

4.5 Anaplastische T-Zell-Lymphome (CD30+) 120

4.6 Staging-Untersuchung 121

4.7 Prognostische Bedeutung ausgewählter Parameter 127

4.8 Extrakorporale Photopherese 142

5 Zusammenfassung 151

6 Literaturverzeichnis 152

7 **Abkürzungsverzeichnis** 173

8 **Danksagung** 174

9 **Lebenslauf** 175

1 Einleitung

1.1 Historischer Überblick

Die erste schriftliche Erwähnung der kutanen Lymphome erfolgte vor fast 200 Jahren. Die Mycosis fungoides, die häufigste dieser Erkrankungen [Kerl et al.1994], wurde von dem französischem Dermatologen LOUIS ALIBERT erstmals 1806 beschrieben [Alibert 1806]. Die an Pilze erinnernden tumorösen Hautläsionen seines Patienten Lucas führten zu dieser irreführenden, aber weltweit gebräuchlichen Bezeichnung. Der stadienhafte Verlauf der Mycosis fungoides wurde 1870 von dem Studenten ALIBERT's, ERNEST BAZIN, erkannt. Er beschrieb die Progression der Erkrankung von einem erythematösen, sogenannten prämykotischen Stadium über Plaques hin zu einem von Hauttumoren geprägten Stadium [Bazin 1870]. 1892 berichteten BESNIER und HALLOPEAU erstmals über eine erythrodermische Variante der Mycosis fungoides [Besnier u. Hallopeau 1892]. Dies wird als die erste schriftliche Erwähnung der später als Sezary-Syndrom bekannt gewordenen Erkrankung angesehen. Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieb PAUTRIER die nach ihm benannten lymphozytären Mikroabszesse in der Epidermis bei Patienten mit Mycosis fungoides [Smith 1988]. Weitere Berichte über unterschiedliche Formen kutaner Lymphome folgten. Zu diesen Veröffentlichungen gehörte die Beschreibung eines Syndroms bestehend aus Erythrodermie, Ödemen, palmo-plantarer Hyperkeratose und Lymphadenopathie. SEZARY und BOUVRAIN berichteten 1938 über diesen Symptomenkomplex, der mit abnormen zirkulierenden Zellen mit irregulär geformten Kern, sogenannten "cellules monstreuses", im peripheren Blut assoziiert war [Sezary u. Bouvrain 1938]. MAIN und seine Mitarbeiter waren 1959 die Ersten, die die Ansicht vertraten, daß diese sogenannte Sezary-Zelle lymphoretikulärer Herkunft sei [Main et al. 1959]. Zwei Jahre später betonten TASWELL und WINKELMANN den lymphozytären Charakter der Sezary-Zelle und nannten den oben beschriebenen Symptomenkomplex Sezary-Syndrom [Taswell u. Winkelmann 1961]. Elektronenmikroskopische Untersuchungen ermöglichten es 1968 LUTZNER und JORDAN die ultrastrukturelle Morphologie der Sezary-Zelle mit ihrem ungewöhnlich geformten "zerebriformen" Zellkern zu zeigen [Lutzner u. Jordan 1968]. 1971 wurden diese Zellen auch in Haut, Lymphknoten und Blut von Patienten mit Mycosis fungoides gefunden [Lutzner et al. 1971]. Immunologische Untersuchungen führten zu weiterer Erkenntnis. Die Sezary- Zelle

wurde 1971 von CROSSEN aufgrund des Schafsrosettentests als Lymphozyt erkannt [Crossen et al. 1971]. Wenig später wurde sie als T- Lymphozyt identifiziert und BRODER erkannte ihre Funktion als T- Helferzelle [Broder et al. 1976]. Somit konnte gezeigt werden, daß die lange bekannte Entität Mycosis fungoides ein primär kutanes T-Helfer-Zell-Lymphom darstellt. Dies führte dazu, daß EDELSON 1975 den Begriff "cutaneous T-cell-lymphomas" (CTCL) für Mycosis fungoides, das Sezary-Syndrom und verwandte kutane T-Zell-Lymphome einführte [Lutzner et al. 1975]. Dieser allgemeine Begriff wird den primär kutanen Lymphomem jedoch nicht gerecht. Eine differenziertere Einteilung wurde später gefordert, da sich die verschiedenen Entitäten sowohl in ihrer klinischen und histologischen Ausprägung als auch in ihrer Prognose erheblich unterscheiden [Willemze et al. 1994; Willemze et al. 1997]. Die Unterscheidung zwischen T- und B-Zellproliferationen wurde Anfang der 80er Jahre durch immunhistochemische Untersuchungen möglich; die "cutaneous B-cell-lymphomas" (CBCL) wurden als zweite Gruppe neben den CTCL eingeführt [Willemze et al. 1994]. Durch molekularbiologische Untersuchungen der Konfiguration von Immunglobulinen konnte nachgewiesen werden, daß bei B-Zell-Neoplasien ein maligner Klon vorliegt, dessen Zellen alle dieselbe Konfiguration des Immunglobulingens besitzen.1983 wurde die Southern-Blot-Technik eingesetzt, um B-Zell-Lymphome eindeutiger diagnostizieren und klassifizieren zu können [Arnold et al. 1983]. 1985 wurde die Klonalitätsanalyse auch für ß-T-Zell-Rezeptoren von T-Zellen in Haut- und Lymphknotenbiopsien von Patienten mit Mycosis fungoides durchgeführt [Weiss et al. 1985].

Trotz all dieser Fortschritte im Verständnis kutaner Lymphome bleiben viel Fragen offen, auf die in den folgenden Kapiteln eingegangen wird.

1.2 Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL)

1.2.1 Epidemiologie

Die Mycosis fungoides und das Sezary-Syndrom sind die am häufigsten diagnostizierten primär kutanen Lymphome. Ihre Inzidenz scheint zu steigen; eine Studie aus den Vereinigten Staaten zeigt einen Anstieg von 0,19 Fällen pro 100.000 Einwohner im Jahr 1973 auf 0,42 Fälle im Jahr 1984 [Weinstock u. Horm 1988]. Dies

bedeutet auf die Gesamtbevölkerung der Vereinigten Staaten bezogen etwa 1000 neue Erkrankungsfälle pro Jahr. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Erkrankten beträgt 2,2 : 1 und Afroamerikaner sind doppelt so häufig betroffen wie Angehörige der weißen Bevölkerung [Weinstock 1994]. Die Inzidenz steigt mit dem Alter; das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 50 Jahren [Epstein et al. 1972]. Kinder und Jugendliche sind äußerst selten betroffen.

1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der CTCL ist nicht bekannt. Es existieren verschiedene Theorien.
Von einigen Autoren wurde die Hypothese postuliert, daß die Mycosis fungoides in Zusammenhang mit beruflich- oder umweltbedingten Agenzien steht [Fischmann et al. 1979]. Einzelne Studien fanden eine statistisch signifikante Beziehung zwischen Mycosis fungoides-Erkrankungen und einer beruflichen Tätigkeit in der Industrie, vor allem in der Chemie-, Textil-, Metall- und Maschinenbauindustrie [Green et al. 1979; Cohen et al. 1980]. Diese Ergebnisse wurden durch neuere Studien aber ebensowenig unterstützt, wie die Theorie einer chronischen Stimulation durch Kontaktallergene als Erkrankungsursache [Whittemore et al. 1989; Abel 1990; Teixeira 1994].
Beschreibungen über gehäuftes familiäres Auftreten der Erkrankung und über eine Assoziation mit HLA-Antigenen erbrachten Hinweise auf eine genetische Prädisposition [Lorincz 1996]. Außerdem fanden sich numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen bei Patienten mit Mycosis fungoides. Translokationen, Deletionen und Amplifikationen betrafen meistens Chromosom 1 oder 6 [Kuzel et al. 1991]. Für genetische Einflüsse spricht auch die Tatsache, daß bei mehreren Patienten mit CTCL Verwandte 1. Grades mit lymphoproliferativen oder hämatopoetischen malignen Erkrankungen nachgewiesen werden konnten [Greene et al. 1982].
Die Ähnlichkeit zwischen den Hautläsionen bei Mycosis fungoides und denen bei dem adult T-Zell-Leukämie/Lymphom, welches mit einer HTLV-I- (human T-lymphocytotropic virus type I) Infektion in Zusammenhang steht, veranlaßten zu der Vermutung, daß ein Retrovirus auch eine Rolle in der Pathogenese von CTCL spielen könnte. GALLO et al. isolierten 1981 HTLV-I-Partikel aus einer Zellreihe eines Patienten mit Mycosis fungoides [Rho et al. 1981]. Seitdem wächst der Verdacht, daß Mycosis fungoides und andere lymphoproliferative Erkrankungen mit Retroviren in Verbindung stehen. Die Suche nach Antikörpern gegen HTLV-I/II im Serum von

Patienten mit Mycosis fungoides verläuft tatsächlich öfter positiv als in gesunden Vergleichsgruppen, erreichte in mehreren Studien aber nicht mehr als 15% [Zucker-Franklin u. Pancake 1994]. Auch die Suche nach proviralen Sequenzen mit Southern-Blot-Analyse verläuft in den meisten Fällen negativ [Lisby et al. 1992; Manca et al. 1994]. Seit wenigen Jahren jedoch gelingt es, routinemäßig mononukleäre Zellen aus dem peripheren Blut (PBMC) zu züchten. Viele dieser kultivierten Zellen enthalten Viruspartikel, die HTLV-I/II oder einem verwandten, bisher noch nicht identifizierten Retrovirus entsprechen [Zucker- Franklin u. Pancake 1994]. MANCA et al. zeigten in einer Untersuchung mit 29 Patienten mit Mycosis fungoides, daß 10 der 29 Patienten (34%) positiv für die tax- Region des HTLV-I/II-Genoms waren [Manca et al. 1994]. In einer Studie von GHOSH et al. wurden PBMC- Kulturen von 25 Patienten mit Sezary-Syndrom untersucht. Bei 18 (72%) der 25 Patienten waren die PBMC positiv für HTLV I-tax/rex-DNA [Ghosh et al. 1994]. Auch die Tatsache, daß die PBMC-Kulturen, nachdem alle Wachstumsfaktoren entfernt wurden, spontan proliferieren und eine Synzytiumbildung bei normalen Lymphozyten induzieren, stützt die Virushypothese [Zucker- Franklin u. Pancake 1994]. Eine retrovirale Ätiologie ist somit nicht bewiesen, aber eine der aktuellen Arbeitshypothesen.

1.2.3 Immunhistologie und molekulare Genetik

Zu den etablierten Verfahren in der Diagnose der CTCL gehören immunhistochemische Untersuchungen. In Zweifelsfällen ist so die Abgrenzung von nichtlymphatischen großzelligen undifferenzierten Tumoren sowie die Unterscheidung von T- und B-Zellproliferationen möglich [Kerl et al. 1994]. Die neoplastischen Zellen bei CTCL sind Memory-T-Lymphozyten (CD2+, CD3+, CD45RO+) und zeigen meist einen T-Helfer-Phänotyp (CD4+) [Kuzel et al. 1991; Payne et al. 1992; Rook u. Heald 1995]. Aber auch einzelne Fälle mit einem T-Suppressor-Phänotyp und aggressivem Verlauf wurden beschrieben [Burg et al. 1995]. Kommt es zu einem Verlust eines oder mehrerer T-Zell-assoziierter Antigene spricht dies für einen malignen Verlauf des T-Zell-Lymphoms [Kerl et al. 1994]. Eine Expression der Antigene CD30 (BerH2, Ki-1) und der Proliferationsmarker Ki-67 bzw. PCNA beobachtet man am ausgeprägtesten im Tumorstadium [Kerl et al. 1994].

CTCL entstehen durch die klonale Expansion eines oder mehrerer einzelner Lymphozyten. Zwar findet man auch bei einigen benignen kutanen Erkrankungen klonale lymphoide Populationen, der Nachweis eines klonalen Infiltrates ist jedoch ein wichtiges Element in der Diagnostik eines CTCL [Kerl et al. 1994].

Um die klonale Population zu erkennen, führt man molekulare Analysen der T-Zell-Rezeptorgene durch. In den meisten Fällen weisen T-Lymphozyten einen T-Zell-Rezeptor an der Oberfläche auf, der aus α- und β- Ketten besteht, nur ein kleiner Prozentsatz exprimiert einen aus γ- und δ-Ketten bestehenden Rezeptor [Sterry u. Staib 1995]. Die Klonalität von T-Lymphozyten wird anhand des Rearrangements ihrer Gene für den T-Zell-Rezeptor analysiert. Die den Rezeptor bildenden Ketten bestehen aus einem 'variablen' Segment und einem Verbindungs-('joint') segment. Weit verteilt über etwa 150 Kilobasen auf Chromosom 7 liegen die 'variable' (V)- und 'joint' (J)-Segmente. Während der Entwicklung eines Lymphozyten kommt es zu einem Rearrangement, bei dem je ein bestimmtes V- und J-Segment über mehrere Nukleotide (N-Bereich) verbunden werden Jeder T-Lymphozyt erhält dadurch eine individuelle DNA-Sequenz und einen individuellen T-Zell- Rezeptor, der an die Tochterzellen weitergegeben wird. Kommt es zu einer klonalen Expansion eines Lymphozyten, haben alle Zellen dieses Klons identische T-Zell-Rezeptorsequenzen (monoklonale Zellen) [Kerl et al. 1994; Sterry u. Staib 1995; Lukowsky et al. 1998].

Der Nachweis erfolgt entweder durch Southern-Blot-Analyse oder Polymerasekettenreaktion (PCR). Derzeit wird vermehrt die PCR benutzt, die einige Vorteile gegenüber der Southern-Blot-Analyse aufweist: zur Diagnose reichen geringe Mengen DNA aus, sie ist nicht radioaktiv, weniger zeitaufwendig und hat eine höhere Sensivität [Kerl et al. 1994; Sterry u. Staib 1995; Guitart u. Kaul 1999].

Bei der Mycosis fungoides kann Klonalität in allen Hautstadien und in betroffenen Lymphknoten nachgewiesen werden [Sterry u. Staib 1995; Lukowsky et al. 1998; Kern et al. 1998]. Obwohl Klonalität nicht identisch mit Malignität ist, hilft die molekulare Analyse doch in der Abgrenzung zu reaktiven Infiltraten und erleichtert die Diagnosestellung.

1.2.4 Klinische, histologische und immunhistochemische Befunde

Obwohl die Erkrankung CTCL insgesamt selten ist, kommt die Diagnose CTCL doch häufiger in Betracht. Besonders in den frühen Erkrankungsphasen kann die Erkrankung

viele benigne chronische Dermatosen imitieren. Ärzte und besonders die Patienten müssen deshalb oft Jahre der Unsicherheit und wiederholte Hautbiopsien in Kauf nehmen, bevor die Krankheit durch spezifische histopathologische und klinische Merkmale manifest wird.

Mycosis fungoides

Die Mycosis fungoides durchläuft klassischerweise drei Stadien. Die für das jeweilige Stadium typischen Hautveränderungen kommen in fortgeschrittenen Stadien häufig gleichzeitig nebeneinander vor [Braun- Falco et al. 1996].

Prämykosides (patch) Stadium:

Dieses Anfangsstadium kann sich über mehrere Jahre bis Jahrzehnte entwickeln und bleibt zunächst so uncharakteristisch, daß die Diagnose oft nur vermutet werden kann [Springer et al. 1991]. Die Hauterscheinungen können einem nummulären oder atopischen Ekzem, der Psoriasis vulgaris, dem Pemphigus vulgaris oder auch einer oberflächlichen Pilzinfektion und einer persistierenden Photodermatose ähneln [Lorincz 1996]. Man findet verschieden große diskrete erythematöse oder erythematosquamöse Herde. Die Effloreszenzen sind relativ scharf begrenzt, variieren in Größe und Form und können überall am Körper auftreten. Vielfach besteht ausgeprägter Juckreiz.

Die klinische Diagnose Mycosis fungoides ist in dieser Phase schwierig. An Mycosis fungoides denken sollte man bei schlechten Ansprechen der Herde auf die für die fragliche Dermatose übliche Therapie, Besserung nach Sonnenbestrahlung, langsame Zunahme der Herde an Größe und Anzahl sowie bei häufigen Rezidiven. Besonders bei der großherdig-entzündlichen und der poikilodermatischen Form der Parapsoriasis en plaque (Brocq) und bei der Mucinosis follicularis des Erwachsenen ist an Mycosis fungoides zu denken [Braun- Falco et al. 1996].

Die histologischen Veränderungen sind in diesem frühen Stadium unspezifisch. Man findet eine Infiltration der Epidermis von kleinen, mittelgroßen und manchmal großen mononukleären Zellen, die meist vereinzelt vorliegen [Pimpinelli et al. 1993]. SHAPIRO und PINTO stellten bei der Untersuchung von 222 Hautbiopsien fest, daß bei Mycosis fungoides alle Merkmale vorkommen können, die für entzündliche Hautveränderungen charakteristisch sind [Shapiro u. Pinto 1994].

Infiltratives (plaques) Stadium:

Es ist krankheitstypisch und zeigt eine zunehmend plattenförmige Infiltration neuer oder vorbestehender Herde. Diese sind rötlich oder braun-rötlich, schuppend oder

verkrustet und nehmen langsam an Größe zu. Innerhalb größerer Herde kommen Inseln gesunder Haut (nappes claires) vor. Oft besteht Juckreiz. Umschriebene Alopezien deuten auf Herde am Kapillitium hin. Lymphknotenvergrößerungen sind nicht immer krankheitsspezifisch, sondern können Ausdruck einer unspezifischen dermathopathischen Lymphadenopathie sein [Braun- Falco et al. 1996].

Histologisch bestehen dichte bandförmige Infiltrate im oberen Corium und intraepidermale Pautrier'sche Mikroabszesse, also Ansammlungen von atypischen lymphozytären Zellen. Zytomorphologisch überwiegen kleine und mittelgroße atypische Lymphozyten mit ausgeprägten Kernmembranfaltungen (Lutzner- Zellen, zerebriforme Zellen) [Kerl et al. 1994].

Mycosides (tumoröses) Stadium:

Auf gesunder Haut, innerhalb vorbestehender Herde oder einer Erythrodermie entwickeln sich tomaten- oder pilzförmige, rote oder livid- bis braunrote Tumoren, die nekrotisch zerfallen können [Lorincz 1996, Braun- Falco et al. 1996]. Diese Ulzerationen führen oft zu tödlich verlaufenden sekundären Infektionen, da die meisten Patienten durch ihre Grunderkrankung und/oder eine immunsuppressive Therapie abwehrgeschwächt sind. Über 50% der CTCL- Todesfälle werden durch eine Pseudomonas aeruginosa- oder Staphylokokkus aureus-Sepsis verursacht [Lorincz 1996].

Lymphadenopathie und extrakutaner Organbefall sind häufig in diesem Stadium. Meist sind als erstes die hautnahen Lymphknoten betroffen [Isaacson u. Norton 1994]. Hinzukommen können Organmanifestationen an Milz, Leber, Lunge, Knochenmark oder anderen Organsystemen. In seltenen Fällen können die Mundschleimhaut, ZNS, Gastrointestinaltrakt und Pankreas befallen sein [Vincente et al. 1991; Kaplanski et al. 1994; Tien et al. 1992; Kim et al. 1990; Lindae et al. 1990].

Im Tumorstadium findet man lymphoidzellige Infiltrate, die sich bis in die Subkutis erstrecken können und überwiegend aus mittelgroßen und großen Zellen bestehen. Bei ca. 50% der Patienten beobachtet man eine Transformation in ein großzelliges Lymphom (großzellig-anaplastisch, immunoblastisch, pleomorph) [Kerl et al. 1994]. Diese Transformation in ein CD30+ oder in ein CD30- großzelliges Lymphom geht meist mit einem aggressiveren klinischen Verlauf einher.

In ungefähr 10% der Fälle stellen Tumoren die initiale klinische Manifestation der Erkrankung dar (mycosis fungoides d'emblee).

Die Tumorzellen exprimieren die T-Zell-assoziierten Antigene CD3, CD4, CD5 und ungefähr ein Drittel auch CD7. Die meisten Fälle sind CD4+, aber auch über einige CD8+ Fälle wurde berichtet. Zusätzlich finden sich S-100+ CD1a+ Langerhanszellen [Harris et al. 1994]. Im Tumorstadium findet sich meist ein Verlust von T-Zell-Antigenen [Willemze et al. 1997].

Sezary-Syndrom

Patienten mit einem Sezary-Syndrom sind meist zwischen 45 und 70 Jahren alt (Median: 63 Jahre) [Wieselthier u. Koh 1990]. Es macht ca. 5% der Fälle von CTCL aus [Wieselthier u. Koh 1990]. Zur Diagnose wird im allgemeinen das Vorliegen einer Erythrodermie, Lymphadenopathie und über 10% (bzw. 1000/µL Blut [Lorincz 1996]) Sezary-Zellen im peripheren Blut gefordert [Kerl et al. 1994]. Der Prozentsatz an zirkulierenden atypischen Zellen, der für die Diagnose eines Sezary-Syndroms erforderlich ist, konnte jedoch bislang nicht eindeutig definiert werden. Das klinische Bild ist weiter charakterisiert durch intensiven Pruritus, Ödeme, palmo-plantare Hyperkeratosen, Onychodystrophien, Alopezie und Hepatosplenomegalie [Wieselthier u. Koh 1990]. Im frühen Krankheitsstadium können viele andere Ursachen für benigne Erythrodermien dieser Erkrankung gleichen. Abgegrenzt werden müssen besonders Arzneimittelreaktionen, atopisches Ekzem, Pityriasis rubra pilaris, erythrodermische Psoriasis und paraneoplastische Erythrodermien [Koh et al. 1995]. Das Sezary Syndrom wird heute als leukämische Variante der Mycosis fungoides betrachtet. Die Leukozytengesamtzahl schwankt zwischen 10.000 und 100.000/µL. Die absoluten Lymphozytenzahlen (Sezary-Zellen + normale Lymphozyten) sind oft, aber nicht immer, erhöht [Kerl et al. 1994].

Die histologischen und immunhistochemischen Veränderungen sind denen des Patch- und Plaquesstadiums der Mycosis fungoides sehr ähnlich.

Pleomorphe T-Zell-Lymphome (PTCL)

PTCL treten vorwiegend bei Erwachsenen über 40 Jahren auf, mit einem mittleren Erkrankungsalter zwischen 55 und 65 Jahren [Sterry et al. 1992; Joly et al. 1994]. Klinisch entstehen auf gesunder Haut Papeln und Plaques oder rötlich-braune Tumoren mit Ulzerationen.

Histologisch findet man Proliferationen kleiner, mittelgroßer und großer lymphoider Zellen mit auffällig vielgestaltigen Kernen [Kerl et al. 1994]. Diese zeigen irreguläre Kernkonfigurationen mit zahlreichen Einkerbungen und äußerst bizarren Kernformen, die auch als Quallen-, Embryo-, Ahornblatt- oder Bananenbündel-artig beschrieben wurden [Kerl et al. 1994; Braun- Falco et al. 1996]. Die pleomorphen T-Zell-Lymphome können anhand der Größe ihrer Zellen in zwei Gruppen eingeteilt werden:

1. kleinzellig pleomorph,
2. mittel- bis großzellig pleomorph.

Die atypischen Zellen zeigen den Immunphänotyp reifer, peripherer T-Zellen: CD2, CD4, CD5, CD7, CD8 oder CD56 [Harris et al. 1994]. Beim mittel- bis großzellig pleomorphen T-Zell-Lymphom kann ein hoher Anteil der Tumorzellen das Aktivierungsantigen CD30 zeigen [Braun- Falco et al. 1996]. Bei diesem Lymphomtyp, der, im Gegensatz zum kleinzellig pleomorphen T-Zell-Lymphom, zu den hochmalignen CTCL gehört, kann jedoch die Expression einzelner T-Zell-Antigene fehlen (Antigenverlust) [Kerl et al. 1994; Braun- Falco et al. 1996].

In diese Entitätengruppe fällt auch das “adult T-cell leukemia lymphoma“, welches insbesondere endemisch in der Karibik und in Südwestjapan beobachtet wird und durch das Retrovirus HTLV-I hervorgerufen wird.

Großzellig-anaplastisches T-Zell-Lymphom (CD30+)(ALCL)

Sie bilden die Mehrzahl unter den non-Mycosis fungoides/Sezary Syndrom-Lymphomen. Sie treten im Gegensatz zu den nodalen ALCL relativ selten bei Kindern und Jugendlichen auf. Das durchschnittliche Erkrankungsalters liegt bei 60 Jahren [Beljaards et al. 1993]. Zur Diagnose eines ALCL (CD30+) müssen folgende Kriterien erfüllt sein [Beljaards et al. 1993]:

1.Vorherrschen (mehr als 75%) von CD30+ Blasten oder große Cluster von diesen Zellen

2.Klinisch kein Anhaltspunkt für eine lymphomatoide Papulose (lyP) im Sinne von immer wiederkehrenden und spontan heilenden Knötchen und Papeln

3.Abwesenheit von vorangegangenen oder gleichzeitig ablaufenden anderen kutanen Lymphomen (Mycosis fungoides, lyP)

4.Keine extrakutane Beteiligung bei Diagnosestellung.

Das klinische Spektrum ist sehr variabel und umfaßt schnell wachsende, halbkugelige Knoten, ulzerierte Herde, plattenartige Infiltrate und selten kleinknotige Veränderungen,

die meist solitär oder lokalisiert sind [Beljaards et al. 1993]. Die Veränderungen sind livid bis düsterrot oder auch hautfarben bei subkutanem Sitz. Vereinzelt ist spontane Regression zu beobachten [Kerl et al. 1994]. Die Infiltrate sind gewöhnlich nicht-epidermotrop und breiten sich in der gesamten Dermis und Subkutis aus. Man findet große CD30+ Tumorzellen mit breitem Zytoplasma und rundlichen oder unregelmäßigen Kernen mit prominenten Nukleoli. Zusätzlich findet man Hodgkin- oder Sternberg-Reed- ähnliche Zellen. Manchmal wachsen die Tumorzellen in soliden Strängen.

Immunhistochemisch zeigen die Tumoren einen inkompletten Phänotyp peripherer T-Lymphozyten. Ein für die Diagnose wichtiges Merkmal ist die Expression von CD30 (Ki-1, BerH2). Dieses, proliferierende Lymphozyten kennzeichnende, Antigen findet man jedoch auch in anderen kutanen und nodalen T-Zell-Lymphomen [Willemze et al. 1997]. Auch bei der pagetoiden Retikulose, der lymphomatoiden Papulose und der angioimmunoblastischen Lymphadenopathie (AILD) exprimieren ein beachtlicher Teil der Lymphozyten das CD30 Antigen [Feller u. Sterry 1992].

1.2.5 Klassifikation und Staging

Die Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) war lange Zeit eine Quelle der Frustration für behandelnde Ärzte und für Pathologen. Verschiedene Klassifikationen mit unterschiedlichen Schwerpunkten machten die nationale und vor allem die internationale Zusammenarbeit schwierig. In Amerika konnte sich die Working Formulation durchsetzen, in Europa und Asien hingegen wurde hauptsächlich nach der Kiel-Klassifikation vorgegangen.

Die 1982 in Nordamerika eingeführte Working Formulation wurde ursprünglich nur als „Übersetzungshilfe“ zwischen bereits bestehenden Klassifikationsvorschlägen konzipiert [Non-Hodgkin’s lymphoma pathological classification project 1982]. Sie berücksichtigt keine immunologischen und biologischen Grundlagen lymphoproliferativer Erkrankungen. Ihre Einteilung in verschiedene Kategorien (low-, intermediate- and high-grade) beruht auf heute als historisch anzusehenden Überlebensdaten von Patienten, die in den 70er Jahren chemotherapeutisch behandelt wurden [Müller-Hermelink u. Ott 1997].

Die Kiel-Klassifikation, deren 1988 aktualisierte Version heute in Europa noch weitgehend gültig ist, unterscheidet T- und B-Zell-Lymphome mit niedrigem und

hohem Malignitätsgrad [Stansfeld et al. 1988]. Die Einteilung erfolgt nach zytologisch-immunologischen Kriterien. Ihr liegt die Hypothese zugrunde, daß sich den neoplastischen Zellen maligner Lymphome eine physiologische, normale Zellpopulation des hämatopoetischen Systems zuordnen läßt. Die Beschränkung der Kiel-Klassifikation liegt jedoch darin, daß sie für primär nodal entstandene Lymphome konzipiert wurde. Sie berücksichtigt keine extranodalen Lymphome, außer der Mycosis fungoides. Die Primärlokalisation maligner NHL ist in manchen Tumortypen jedoch von größerer prognostischer Bedeutung als die Zytologie und der Immunphänotyp der Tumorzellen. Zum Beispiel zeigen großzellig-anaplastische NHL je nach Lokalisation (kutan oder nodal) sowohl einen unterschiedlichen biologischen Hintergrund als auch eine unterschiedliche Klinik und Prognose [Müller-Hermelink u. Ott 1997; DeBruin et al. 1993].

Neben den oben aufgeführten Punkte führten die bestehenden Verständnisprobleme und die mangelnde Akzeptanz der Kiel-Klassifikation in Amerika und amerikanischer Klassifikationen in Europa zu einer Liste der offensichtlich unumstrittenen Lymphomentitäten als Kern einer neuen revidierten europäisch-amerikanischen Lymphomklassifikation (REAL-Klassifikation) [Harris et al. 1994; Sander et al. 1997]. Die REAL-Klassifikation teilt die Lymphome nach ihrem Ursprung im T- und B-Zell-System und nach der Abstammung von Vorläufer-(precursor) zellen oder peripheren Funktionszellen ein. Weiter werden für jeden Tumortyp morphologische, immunologische, genetische, klinisch-topographische und -prognostische Parameter beschrieben. Auch wird die Tatsache anerkannt, daß eine Reihe von Neoplasien nicht übereinstimmend oder gar nicht klassifizierbar sind. In der REAL-Klassifikation findet man keine Einteilung in niedrig- und hochmaligne Lymphome, wie dies in der Kiel-Klassifikation der Fall ist. Vielmehr werden bei bestimmten peripheren Lymphomen histologische Dignitätskriterien (grade) und klinisches Verhalten (aggressiveness) berücksichtigt. Wie bei nichthämatopoetischen Neoplasien auch, lassen sich so innerhalb einer Lymphomentität unterschiedliche Malignitätsgrade abstufen [Braun-Falco et al. 1996; Harris et al. 1994; Sander et al. 1997].

Eine neu erschienene Klassifikation der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) fokussiert auf die besondere Rolle der primär kutanen Lymphome unter den NHL [Willemze et al. 1997]. Primär kutane Lymphome (= kein Lymphknoten- und viszeraler Organbefall bei Diagnosestellung, bei nachfolgender systemischer Manifestation soll ein Intervall von mindestens 6 Monaten zwischen

dieser und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung liegen [Kerl et al. 1994; Pimpinelli et al. 1993]) haben charakteristische klinische, histologische, immunphänotypische und genetische Merkmale, die sich von primär nodalen Lymphomen des gleichen histologischen Subtypes unterscheiden [Willemze et al. 1997]. Das Hauptziel der EORTC-Klassifikation ist, eine klinisch relevante Einteilung der CTCL zu etablieren und basiert auf Daten von über 600 Patienten mit CTCL. Die EORTC-Klassifikation bezieht auch die pagetoide Retikulose, die lymphomatoide Papulose und die Mycosis fungoides assoziierte Mucinosis follicularis mit ein. Ob sich diese Klassifikation etablieren kann, wird sich erst mit der Zeit und vergleichenden Studien zeigen. In der klinischen Praxis jedoch bietet die EORTC-Klassifikation für CTCL prognostische Einteilungen und daraus abgeleitete Therapieempfehlungen, die für die meisten Entitäten auf klinischen Studien und Verlaufsbeobachtungen beruhen. Deshalb wird auch in dieser Arbeit im Wesentlichen auf Daten zurückgegriffen werden, denen die EORTC-Klassifikation zugrunde liegt.

Um ein exaktes klinisches Staging im Einzelfall zu ermöglichen, wird in den meisten Zentren die TNM-Klassifikation und eine daraus resultierende Stadieneinteilung herangezogen. 1979 veröffentlichten BUNN und LAMBERG eine auf dem internationalen tumor-node-metastasis (TNM) System beruhende Fassung für CTCL [Bunn u. Lamberg 1979]. Es fanden sich folgende, die Prognose beeinflussende Parameter:

1.Art und Ausdehnung der Hauterscheinungen bei Diagnosestellung (T)
2.klinische und/oder histologische Lymphknotenbeteiligung (N)
3.Nachweis einer Beteiligung in peripheren Blut (B)
4.histologische Beteiligung anderer Organe (M).

Tab.1: TNM-Klassifikation der CTCL

<u>T (Haut)*:</u>

T0: Klinisch und/oder histologisch Verdacht auf CTCL

T1: Lokalisierte Plaques, Papeln oder erythematöse Veränderungen, weniger als 10% der Körperoberfläche bedeckend

T2: Generalisierte Plaques, Papeln oder erythematöse Veränderungen, mehr als 10% der Körperoberfläche bedeckend

T3: Tumoren

T4: Erythrodermie

N (Lymphknoten):

N0: Klinisch keine vergrößerten Lymphknoten, Histologie für CTCL negativ

N1: Klinisch vergrößerte Lymphknoten, Histologie für CTCL negativ

N2: Klinisch keine vergrößerten Lymphknoten, Histologie für CTCL positiv

N3: Klinisch vergrößerte Lymphknoten, Histologie für CTCL positiv

B (Blut):

B0: Keine Sezary-Zellen im peripheren Blut

B1: Mehr als 5% Sezary-Zellen im peripheren Blut

M (innere Organe):

M0: Keine viszerale Beteilung

M1: Histologisch gesicherte viszerale Beteiligung

*Wenn mehrere T-Stadien vorliegen, werden alle dokumentiert und das höchste zur Stadieneinteilung verwendet.

Aus dem TNM-System wurde eine klinische Stadieneinteilung formuliert (Tab.2).

Tab.2: Stadieneinteilung der CTCL

Stadium	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1/2	0	0
IIB	3	0/1	0
III	4	0/1	0
IVA	1-4	2/3	0
IAB	1-4	0-3	1

Diese umfassende Stadiendiagnostik bildet die Grundvoraussetzung zur Abschätzung der Prognose und Planung der Therapie.

1.2.6 Therapie

Die Literatur zur Therapie bei CTCL ist sehr umfangreich. Kontrollierte klinische Studien über die Wirksamkeit unterschiedlicher Therapieformen liegen jedoch kaum vor. Deshalb können nur allgemeine Richtlinien gegeben werden. Da eine früh einsetzende aggressive Therapie bei CTCL keine Verlängerung der Überlebenszeit oder der rezidivfreien Intervalle erbrachte [Kaye et al. 1989], wird derzeit eine stadienorientierte Behandlung empfohlen (Tab.3) [Lorincz 1996, Dummer et al. 1996].

Neben der Lymphomentität und der klinischen Ausbreitung ("staging") sind patientenspezifische Besonderheiten (z.B. Alter, Begleiterkrankungen, Compliance) bei der Therapiewahl zu berücksichtigen.

Topische Steroide

In frühen Stadien können hochpotente Steroide mit gutem Erfolg eingesetzt werden [Zackheim et al. 1998; Rosenthal 1998]. ZACKHEIM et al. erzielte in einer prospektiven Studie mit 79 Patienten bei den Patienten im Stadium T1 in 63% der Fälle eine komplette Remission und in 31 % eine partielle Remission bei einer Gesamtansprechrate von 94%.Die Patienten im Stadium T2 sprachen schlechter auf die Therapie an: 25% hatten eine komplette Remission und 57% eine partielle Remission (Gesamtansprechrate: 82%) [Zackheim et al. 1998]. Oft werden topische Steroide, auch in höheren Stadien, in Ergänzung zu anderen Therapieformen gegeben.

Topisches Mechlorethamin (Stickstofflost, HN2)

HN2 wirkt immunmodulatorisch und alkylierend. Es wird in Skandinavien und vor allem in den USA schon seit über 30 Jahren im Patch- und Plaquestadium verwendet [Holloway er al. 1992]. HN2 wird entweder als wäßrige Lösung oder als Salbe auf die Haut aufgetragen. Eine Studie von VONDERHEID et al. mit 324 Patienten erbrachte folgende Ergebnisse: eine komplette Remission wurde erreicht bei 80% der Patienten im Stadium IA, bei 68% im Stadium IB, bei 61% im Stadium IIA, bei 49% im Stadium IIB und bei 60% im Stadium III [Vonderheid et al. 1989]. 34% der Patienten blieben vier Jahre und länger in Remission. Etwas schlechtere Ergebnisse erhielt RAMSAY et al. in einer Studie mit 117 Patienten, bei denen eine komplette Remission bei 76% im Stadium I, bei 45% im Stadium II und bei 49% im Stadium III auftrat [Ramsay et al. 1988]. Die Anwendung von Mechlorethamin ist zeitaufwendig und erfordert einen hohe Compliance. Der Patient muß täglich eine wäßrige Lösung herstellen und diese auf den ganzen Körper auftragen. Diese Prozedur muß oft mehrere Monate durchgeführt werden, bis eine komplette Remission erreicht wird [Holloway et al. 1992]. Eine allergische Kontaktdermatitis tritt häufig auf (35%-67%). Bei vielen Patienten kann aber durch Reduktion der Konzentration und anschließendes graduelles Wiederansteigen eine topische Desensibilisierung herbeigeführt werden [Holloway et al. 1992]. Bei längerer Anwendung besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen [Vonderheid et al. 1989].

Topisches Carmustin (BCNU)

Dieses durch Alkylierung antineoplastisch wirkende Mittel wird, besonders in amerikanischen Zentren, im Patch- und Plaquestadium angewandt. ZACKHEIM et al. berichten von 143 CTCL-Patienten, von denen 86% im Stadium T1 und 48% im Stadium T2 eine komplette Remission erreichten [Zackheim et al. 1990]. Bei Patienten mit Erythrodermie betrug die Rate an kompletten Remissionen nur 21%. Allergien sind selten, dafür kommt es öfter zu akuten erythematösen Reaktionen, Hyperpigmentierungen und zur Ausbildung von Teleangiektasien [Holloway et al. 1992, Zackheim et al. 1990]. Bei 7,4% der Patienten obengenannter Studie, die mit einer Dosierung von 10 bis 25 mg BCNU täglich über einen Zeitraum von 3 bis 17 Wochen behandelt wurden, kam es zu einer milden Knochenmarksdepression.

UV-B-Bestrahlung

Im Patchstadium kann diese Therapie zu guten Ergebnissen führen [Zackheim 1994]. RAMSAY et al. berichten über klinische Vollremission bei 25 von 35 Patienten (71%) im Patchstadium [Ramsay et al. 1992]. Eine andere Studie mit 31 Patienten führte zu ähnlichen Ergebnissen (komplette Remissionen bei 23 von 31 Patienten, also bei 74%) [Resnick et al. 1993].

PUVA

Bei dieser Therapie wird das orale Photochemotherapeutikum 8- oder 5-Methoxypsoralen (MOP) gegeben. Ein bis zwei Stunden später erfolgt eine Bestrahlung mit UV-A, wodurch das MOP aktiviert wird. Es kommt zu kovalenten Bindungen zwischen DNA-Basen und Psoralen, was zu einer Blockade der Replikation und damit der Zellteilung führt. PUVA wird besonders im Patch- und frühen Plaquesstadium erfolgreich eingesetzt. ROENIGK et al. veröffentlichte Daten von 82 Patienten: 88% der Patienten im limitierten Plaquestadium und 52% der Patienten im generalisierten Plaquestadium erreichten unter PUVA-Therapie klinische Vollremission. Bei Patienten im Tumorstadium wurde keine Vollremission erzielt [Roenigk et al. 1990]. Mit Retinoiden kombiniert, werden zwar die Remissionsraten nicht erhöht [Bunn et al. 1994], aber die Anzahl der PUVA-Behandlungen und die UV-A-Dosis können gesenkt werden [Holloway et al. 1992]. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Kombination

von Interferon-α-2a mit PUVA. Eine Studie mit 13 Patienten, darunter auch pleomorphe T-Zell-Lymphome und Patienten in fortgeschrittenem Stadium, erzielte mit dieser Kombinationstherapie bei 10 Patienten (76%) eine komplette Remission [Stadler und Otte 1995]. In einer weiteren Studie mit 39 Patienten konnten mit diesem Behandlungsschema 62% der Patienten in klinische Vollremission und 28% in Teilremission gebracht werden (Gesamtansprechrate: 90%) [Kuzel et al. 1995]. In einer prospektiven randomisierten Multizenterstudie von STADLER et al. mit Patienten in den Stadien I und II wurde mit der Kombination Interferon-α-2a plus PUVA bei 70% der Patienten eine komplette Remission erzielt, mit der Kombination Acitretin plus Interferon-α-2a hingegen nur bei 38,1% [Stadler et al. 1998]. Auch eine aktuelle Multizenterstudie spricht für die Überlegenheit der Kombinationstherapie Interferon-α-2a plus PUVA versus einer alleinigen PUVA-Therapie bei Patienten in den Stadien Ia bis IIa. Nicht nur ist die Rate kompletter Remissionen bei der Kombinationstherapie höher (63,6 versus 55,9%), die Therapieerfolge werden auch nach kürzerer Zeit (109 versus 155 Tage) und mit deutlich geringerer UVA-Dosis (47,5 versus 163,9 J/cm²) erzielt [Otte et al. 1999].

Akute Nebeneffekte können Photosensitivität, Fieber, Übelkeit, Pruritus und Leukopenie sein. Auch bei der Therapie mit PUVA muß das erhöhte Risiko für Plattenepithelkarzinome und Basaliome bedacht werden.

Extrakorporale Photopherese (ECP)

1987 wurde die ECP von EDELSON et al. als neue Therapieform für CTCL eingeführt [Edelson et al. 1987]. Nach oraler Verabreichung von 8-Methoxypsoralen wird eine leukozytenangereicherte Blutplasmafraktion mit UV-A bestrahlt und dem Patienten reinfundiert. Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt. Man vermutet, daß durch die Reinfusion von photobestrahlten modifizierten Zellen eine immunologische Reaktion gegen den malignen T-Zell-Klon induziert wird [Edelson 1995]. Die größten Therapieerfolge wurden bei Patienten erzielt, bei denen eine Erythrodermie vorlag. Mittlerweile liegen aber auch Studien über Patienten im Plaque- oder Tumorstadium vor, die auch auf diese Therapieform ansprechen [Zic et al. 1992; Armus et al. 1990]. Da die besten Ergebnisse aber immer noch bei Patienten mit Erythrodermie erzielt wurden (Ansprechrate von 80% in der Originalstudie von EDELSON), kombinierte man die ECP mit anderen Therapieformen. Die Kombination

ECP und Interferon-α-2a zeigte bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien eine Ansprechrate von 72% [Dippel et al. 1997]. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Kombination von ECP und Chlorambucil/Prednison. Die Ergebnisse sind ebenfalls vielversprechend. Die ECP als nebenwirkungsarme, aber sehr kostenintensive Therapie bedarf noch weiterer Untersuchungen, die ihre Wirksamkeit objektivieren.

Strahlentherapie

CTCL sind radiosensitiv. Die Röntgentherapie stellt, besonders im Plaque- und Tumorstadium, eine effektive Lokaltherapieform dar. Bei dicken Tumoren ist die Bestrahlung mit schnellen Elektronen vorzuziehen. Diese Therapieform wird seit den 50er Jahren, meist in Form einer Ganzkörperbestrahlung (TSEBT), in der Behandlung der CTCL eingesetzt. Aufgrund der geringen Masse der Elektronen und ihrer großen Streuung nach Eintritt in die Haut liegt das Dosismaximum im Hautbereich, so daß systemische Effekte vermieden werden. Die Gesamtdosis der Behandlung liegt nach dem Stanford-Schema bei 30-36 Gy, verabreicht über 8-10 Wochen. Die Ganzhautbestrahlung mit schnellen Elektronen ist besonders für fortgeschrittene CTCL-Stadien und als Palliativtherapie im ausgedehnten Tumorstadium geeignet. HOPPE et al. veröffentlichten 1979 folgende Ergebnisse von 140 Patienten: im limitierten Plaquestadium wurden in 96%, im generalisierten Plaquestadium in 87% und im Tumorstadium in 72% der Fälle klinische Vollremission erzielt [Hoppe et al. 1979]. In frühen Stadien sollte diese Therapie wegen ihrer potentiellen Toxizität nicht angewendet werden. Wichtigste Nebenwirkungen sind Trockenheit, Erythem, Schuppung und Ulzeration der Haut sowie ein oft irreversibler Verlust der Adnexe (Schweißdrüsen) und Haare.

Systemische Chemotherapie

Systemische Chemotherapie wird bei CTCL hauptsächlich in palliativer Absicht bei extrakutaner Lymphommanifestation verabreicht. Das Infektionsrisiko der Patienten wird durch diese Therapie noch zusätzlich erhöht, deshalb sollte systemische Chemotherapie nur ausgewählten Fällen, bei denen die Progression der Krankheit nicht anders aufzuhalten ist, vorbehalten sein. Untersucht wurden unter anderem Methotrexat, Cyclophosphamid, Chlorambucil, 2-Deoxyformycin (Pentostatin), Etoposid, Fludarabin, Bleomycin, Doxorubicin, Vincristin und Cyclosporin [Dummer et al. 1996; Zackheim 1994; Bunn et al. 1994]. Die Zahlen der Patienten in den einzelnen Studien

sind klein. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Anwendungen der Einzelsubstanz in ca. 60%-70% zu einer objektiven Besserung des Krankheitsbildes und in ca. 15%-25% zu einer kompletten Remission führten, welche aber meist nur von kurzer Dauer war [Holloway et al. 1992; Bunn et al. 1994]. Erfolgreicher sind Polychemotherapien wie z.B. CHOP und COP [Zackheim 1994; Kalinke et al. 1996; Bunn et al. 1994]. BUNN et al. faßten mehrere Studien mit kleinen Patientenzahlen zusammen und kamen so auf eine objektive Ansprechrate von 81%; in 38% der Fälle wurde eine komplette Remission beobachtet [Bunn et al. 1994].

Interferon

Seit Anfang der 80er Jahre wird Interferon-α in der Behandlung der CTCL eingesetzt. Interferone wirken antiviral, antiproliferativ, und immunmodulatorisch. Eine umfangreiche Übersichtsarbeit von BUNN et al. ergab eine Ansprechrate von 52% (komplette Remissionen in 17% der Fälle) auf Interferon alleine [Bunn et al. 1994]. Zahlreiche Arbeiten über eine Kombination von Interferon-α mit Retinoiden oder mit PUVA sind erschienen. Die Kombination Interferon-α + Retinoide erhöht die Ansprechrate nicht sehr, aber die Kombination von Interferon-α und PUVA erscheint vielversprechend (siehe PUVA) [Dummer et al. 1996; Bunn et al. 1994; Otte et al. 1999].

Nebenwirkungen der Interferongabe wie Fieber, Schüttelfrost, Myalgien, Kopfschmerzen, Leukopenie, Haar- und Gewichtsverlust sind häufig.

Retinoide

Retinoide sind wirksame Mittel in der Behandlung von CTCL. Zur Anwendung kommen Vitamin A und seine Derivate (13-cis-Retinsäure, Etretinat ect.) sowie synthetische Analoge. Sie alle spielen eine wichtige Rolle in der Kontrolle von Zellwachstum, -teilung und -differenzierung des Epithels und des Immunsystems. Die biologische Wirkung der Retinoide wird über spezifische Rezeptoren mit nachfolgend veränderter Genexpression ausgelöst. KESSLER et al. berichteten über eine objektive Ansprechrate bei 11 von 25 Patienten (44%), die mit Isotretinoin behandelt wurden. Klinische Vollremission wurde bei drei Patienten erzielt [Kessler et al. 1987]. BUNN et al. geben in ihrer Übersichtsarbeit eine Zusammenfassung von fünf Studien mit Retinoiden. Diese ergibt eine allgemeine Ansprechrate von 58% und in 19% der Fälle wurden komplette Remissionen erzielt [Bunn et al. 1994]. Oft werden Retinoide mit

anderen Therapieformen kombiniert (siehe PUVA, Interferon). In einer kontrollierten, prospektiv angelegten Multizenterstudie war die Kombination Retinoide plus Interferon-a dem Kombinationsschema Interferon plus PUVA signifikant unterlegen [Stadler et al. 1998].

In einer aktuellen Multizenterstudie in den USA wird die Wirksamkeit und Tolerabilität von zwei unterschiedlichen Dosierungen eines oral verabreichten neuen Retinoids Targretin evaluiert. Für Targretin, ein synthetisches Retinoidanalogon, konnte eine in-vitro-Wirkung i.S. einer Apoptose bzw. eines programmierten Zelltodes in Tumorzellinien des hämatopoetischen Systems und in Plattenepithelkarzinomen nachgewiesen werden. In der Behandlung der CTCL verspricht Targretin eine vielversprechende Rolle einzunehmen [Stadler 1999].

Weitere experimentelle Therapien

Zu neueren Therapien, die noch weiter untersucht werden müssen, gehören monoklonale Antikörper [Holloway et al. 1992; Bunn et al. 1994; Lundin et al. 1998], autologe Knochenmarktransplantation [Bigler et al. 1991], Interleukin 2 (IL-2) [Dummer et al. 1996; Bunn et al. 1994], Adenosin-Analoge [Bunn et al. 1994], T-Zell-Vakzination [Stadler 1999] sowie DAB-IL2, ein IL2-Rezeptor-spezifisches Zytotoxin [Foss et al. 1999; Rook et al. 1998)].

Zusammenfassung und Empfehlungen für eine stadienorientierte Therapie [Lorincz 1996; Dummer et al. 1996; Kaudewitz et al. 2000]

<u>Stadium IA, IB und IIA</u>

- PUVA oder Retinoide + PUVA (Re-PUVA)
- Topisches Mechlorethamin (HN2) oder topisches Carmustin (BCNU)

Bei Progression der Krankheit: PUVA + Interferon-α oder Retinoide + Interferon-α, Bestrahlung mit schnellen Elektronen, Chlorambucil oder Methotrexat.

<u>Stadium IIB</u>

- PUVA + Interferon-α oder Retinoide + Interferon-α kombiniert mit Radiotherapie (6-8 x 200 cGy, 50 kV, 2x/Woche)
- Ganzhautbestrahlung mit schnellen Elektronen

Bei Progression: systemische Chemotherapie, z.B. CHOP (Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin, Prednison) und Chlorambucil + Prednison.

<u>Stadium III</u>

- Extrakorporale Photophorese (ECP), wenn ein Ansprechen ausbleibt, kann die ECP mit Methotrexat oder Chlorambucil oder Interferon-α kombiniert mit Retinoiden weitergeführt werden
- PUVA + Interferon-α

Bei Progression: palliativ PUVA, topisches HN2, Ganzhautbestrahlung mit schnellen Elektronen, Interferon-α, Retinoide, systemische Chemotherapie

Stadium IVA, IVB

Palliative Behandlung mit systemischer Chemotherapie, Interferon-α, Retinoiden, ECP (wenn leukämisches CTCL) oder experimentelle Therapieformen.

1.2.7 Prognose

Die Prognose der Mycosis fungoides ist schwierig zu stellen. Im prämykosiden Stadium können Patienten jahrelang (5-20 und mehr Jahre) verbleiben. Die Überlebenszeit hängt vom Tumorstadium ab: Patienten im Plaquestadium ohne Beteiligung von Lymphknoten, Blut oder viszeralen Organen haben eine durchschnittliche Überlebenszeit von über zwölf Jahren. Treten Tumoren oder Erythrodermie auf, fällt sie auf zweieinhalb bis fünf Jahre und sinkt noch weiter auf ein halbes bis zwei Jahre, wenn Lymphknoten, Blut oder innere Organe beteiligt sind [Epstein et al. 1972; Hermann et al. 1994; Kuzel et al. 1991].

Die Prognose des Sezary Syndroms ist viel ungünstiger als die der Mycosis fungoides. Die Überlebenszeit rangiert zwischen 2,5 und 5 Jahren; bei viszeraler Lymphommanifestation ist sie noch niedriger [Kerl et al. 1994; Wieselthier und Koh 1990].

Bei den pleomorphen Lymphomen (PTCL) ist zwischen klein- und großzelligen Lymphomen zu unterscheiden. Kleinzellige PTCL haben eine bessere Prognose als großzellige PTCL [Kerl et al. 1994; Sterry et al. 1992]. Die dutch cutaneous lymphoma working group (DCLWG) hat einige Überlebensdaten veröffentlicht [Willemze et al. 1997]. Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate von 18 Patienten mit primär kutanen kleinzelligen pleomorphen T-Zell-Lymphomen beträgt 62%, bei 36 Patienten mit primär kutanen großzelligen pleomorphen T-Zell-Lymphom (CD30-) beträgt sie nur 15%.

Das primär kutane großzellig-anaplastische T-Zell-Lymphom (CD30+) dagegen hat eine gute Prognose. Nach der DCLWG beträgt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für 57 Patienten 90% [Willemze et al. 1997].

2 Fragestellung und Methoden

2.1 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Daten von Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen zu erfassen und hinsichtlich Klinik, Diagnostik, Therapie und Prognose auszuwerten. Häufigkeit und Verhältnis der einzelnen Lymphomentitäten zueinander sollen dargestellt und mit Literaturangaben diskutiert werden. Die klinischen Aspekte bei Diagnosestellung sollen dargestellt und die erfolgten "staging"-Untersuchungen ausgewertet werden. Anhand des "follow-up" sollen prognostische Parameter herausgearbeitet und die Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Entitäten berechnet werden. Der Stellenwert der Extrakorporalen Photopherese in der Therapie der CTCL soll anhand klinischer Daten evaluiert und mit anderen Studien verglichen werden.

2.2 Patienten und Methoden

Patienten

Ziel der Datenerhebung war, alle Patienten zu erfassen, bei denen in den Jahren 1982 (Einrichtung der dermatologischen Station im AKH St.Georg) bis September des Jahres 1997 sowohl in ambulanter als auch in stationärer Behandlung kutane T-Zell-Lymphome diagnostiziert wurden.

Es wurden daher alle seit 1982 geschriebenen Arztbriefe auf diese Diagnose hin retrospektiv durchgesehen. Hilfreich und ergänzend war zudem eine Liste der Onkologie des AKH St.Georg, in der alle Patienten aufgeführt waren, die in der onkologischen Abteilung wegen eines primär kutanen Lymphoms behandelt wurden. Dies waren zum einen Patienten, die von der Dermatologie nach Diagnosestellung überwiesen wurden, zum anderen Patienten, welche von niedergelassenen Ärzten primär zur onkologischen Abteilung überwiesen wurden. Anhand der auf diesem Wege gesammelten Daten konnten nun die Akten dieser Patienten eingesehen werden. Die Akten befanden sich in den Archiven der Dermatologie und der Onkologie in St.Georg, oder auf den jeweiligen Stationen der Dermatologie und Onkologie. Bei einzelnen Patienten wurde, bevor sie nach St.Georg kamen, die Diagnostik und/oder ein Teil der Behandlung im Universitätskrankenhaus Eppendorf (UKE) durchgeführt. Die Akten dieser Patienten durften freundlicherweise in dem Archiv des UKE eingesehen werden.

Einige der Patienten stellen sich noch regelmäßig vor und kommen zur Behandlung in die Dermatologie und Onkologie. Von dem Großteil der anderen Patienten konnte anhand der Akten ein Follow-up bis zu ihrem Tode erstellt werden. Die letzten Lücken zum Verbleib des jeweiligen Patienten schlossen sich dann durch persönliche Anfrage bei dem behandelnden Arzt. Bei den Patienten deren weiteres Schicksal unbekannt war, leistete das Krebsregister der Stadt Hamburg große Hilfe. Nach Antragstellung bei der Ärztekammer Hamburg und nachfolgender Genehmigung zur Dateneinsicht erhielten wir vom Krebsregister Hamburg die Todesdaten und in den manchen Fällen auch die Todesursache der Patienten.

Datenerhebung

Die Akten der Lymphompatienten wurden nach Erstellen eines Dokumentationsbogens sorgfältig ausgewertet und in einer entsprechenden Datenbank gespeichert. Erfaßt wurden Alter, Geschlecht sowie die klinischen Befunde bei Diagnosestellung. Die Anamnese wurde bezüglich Angaben zur Erstmanifestation der Erkrankung, zu dermatologischen Vorerkrankungen und anderen Begleiterkrankungen sowie Angaben zu Lebensgewohnheiten und -umständen, z.B. Kontakt mit Schadstoffen im Beruf, ausgewertet.

Die Dokumentation der apparativen Diagnostik beinhaltete Abdomen- und Lymphknotensonografie, Röntgenthorax, CT des Thorax und des Abdomens, sowie sonstige, im Einzelfall erforderliche, Untersuchungsverfahren. Zu den lymphomverdächtigen Befunden gehörten Lymphknotenvergrößerungen in allen bildgebenden Untersuchungen, sowie z.B. pulmonale Rundherde und mediastinale Verbreiterungen im Röntgen-Thorax oder Raumforderungen in parenchymatösen Organen in der Abdomensonographie oder im CT. Zervikale, supraklavikuläre, axilläre, hiläre, mediastinale, mesenteriale, retroperitoneale etc. Lymphknoten ab einer Größe von 1cm und inguinale Lymphknoten ab einer Größe von 1,5 cm wurden als pathologisch vergrößert gewertet. Hepato- oder Splenomegalien mit diffusem Binnenecho wurden nicht zu den lymphomverdächtigen Befunden gezählt.

Von den Histologiebefunden wurden Datum, Lokalisation der Entnahmestelle und die Anzahl der vorausgegangenen negativen Hautbiopsien mit ihren jeweiligen Diagnosen festgehalten. Die Histologiebefunde wurden dann auf des Vorhandensein der typischen histologischen Merkmale bei kutanen Lymphomen untersucht. Zusätzliche durchgeführte histologische Lymphknotenuntersuchungen und immunhistologische

Untersuchungen mit Clusterdifferenzierung oder molekulargenetische Analysen gingen gleichfalls in die Dokumentation ein. Im Anschluß wurden die Befunde von zytologischen und/oder histologischen Untersuchungen des Knochenmarks bzw. anderer Organe dokumentiert.

Anhand der erhobenen Daten konnten die Patienten nun entsprechend der TNM-Klassifikation [Bunn u. Lamberg 1979] ihrem jeweiligen Stadium zugeordnet werden. Zur weitergehenden Einteilung nach den speziellen Lymphomentitäten wurde hauptsächlich nach der EORTC-Klassifikation [Willemze et al. 1997] vorgegangen.

Laborwerte wurden bei Diagnosestellung und in jährlichen Abständen (+/- 3 Monate) oder bei Progreß der Krankheit dokumentiert.

Neben der aktuellen Therapie wurden auch alle vorangegangenen Therapieformen dokumentiert und hinsichtlich Erfolg oder Nicht-Ansprechens beurteilt. Besonderes Interesse galt hier der extrakorporalen Photopherese, die in genau festgelegten Abständen in ihrem Erfolg beurteilt wurde. Die Therapieergebnisse waren folgendermaßen definiert [Zackheim et al. 1995]:

- CR (komplette Remission): Rückbildung aller Hauterscheinungen, keine Lymphadenopathie für mind. 4 Wochen
- PR (partielle Remission): Rückbildung von 50% oder mehr der Hauterscheinungen und/oder der Lymphadenopathie, keine neuen Läsionen und keine neuhinzugetretene Lymphadenopathie für mind. 4 Wochen
- SD (stabiler Befund): weniger als 50% Rückbildung der Hautläsionen/Lymphadenopathie und weniger als 25% Zunahme der Hautläsionen/Lymphadenopathie
- PD (Progress): Zunahme um mehr als 25% der zu Anfang der Therapie protokollierten Hauterscheinungen und/oder der Lymphadenopathie.

Trat im Krankheitsverlauf des jeweiligen Patienten ein Progreß auf, so wurde nach der TNM-Klassifikation das neue Stadium bestimmt. Änderte sich die Lymphomentität wurde der Patient nach der EORTC-Klassifikation neu eingeteilt. Der Beobachtungszeitraum endet mit dem Tod des Patienten oder im September 1997 bei den noch lebenden Patienten. Bei den verstorbenen Patienten wurde, wenn möglich, die Todesursache protokolliert. Die Überlebenszeit wurde vom Datum der histologischen Diagnosesicherung an nach der Methode von KAPLAN und MEIER [Kaplan et Meier 1958] kalkuliert.

3 Ergebnisse

90 Patienten mit CTCL gingen in die Auswertung ein. 62 Patienten waren an Mycosis fungoides erkrankt, 13 hatten ein Sezary-Syndrom. Weiter fanden sich 12 pleomorphe und drei anaplastisch-großzellige (CD30+) kutane T-Zell-Lymphome (ALCL).

Tab.3: *Zuordnung der Entitäten nach der EORTC- und REAL-Klassifikation*

EORTC-Klassifikation	**n**	**REAL Klassifikation**	**n**
Mycosis fungoides	62	Mycosis fungoides	62
Sezary Syndrom	13	Sezary Syndrom	13
Pleomorph, klein/mittelgroß-zellig	9		
		Periphere nichtspezifizierte T- Zell-Lymphome	12
Pleomorph, großzellig	3		
C30-pos. großzelliges T-Zell-Lymphom, anaplastisch	3	Anaplastisch- großzelliges Lymphom	3

3.1 Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL) insgesamt

3.1.1 Häufigkeit und Patientengut

3.1.1.1 Häufigkeit der Diagnose CTCL in den Jahren 1982-1997

Zwischen Juni 1982 und September 1997 wurden 90 Fälle von CTCL diagnostiziert. In den Jahren 1982 bis 1989 stieg die Anzahl der Diagnosen stark an, von nur einem Fall im Jahr 1982 bis auf 15 Fälle im Jahr 1989. Nach 1989 ist wieder ein leichtes Absinken zu erkennen, wobei die Zahlen von 1990 bis 1997 aber nicht stark streuen. Insgesamt betrachtet ist eine Zunahme der Diagnose CTCL zu verzeichnen. Unterteilt man den Zeitraum von 16 Jahren in vier Zeiträume zu vier Jahren und ermittelt den jeweiligen Medianwert der Erkrankungsfälle/Jahr in diesen Zeiträumen, so erhält man folgende Werte:

1982-1985: 7 Erkrankungsfälle, entsprechend einem Medianwert von 1,5 Fällen pro Jahr (Mittelwert: 1,75/Jahr),

1986-1989: 27 Erkrankungsfälle, entsprechend einem Medianwert von 4,5 Fällen pro Jahr (Mittelwert: 6,75/Jahr),

1990-1993: 28 Erkrankungsfälle, entsprechend einem Medianwert von 7 Fällen pro Jahr (Mittelwert: 7/Jahr),

1994-1997: 28 Erkrankungsfälle, entsprechend einem Medianwert von 7,5 Fällen pro Jahr (Mittelwert: 7/Jahr).

Abb.1 veranschaulicht die Zunahme der Fälle mit Mycosis fungoides in den Jahren 1982- 1997.

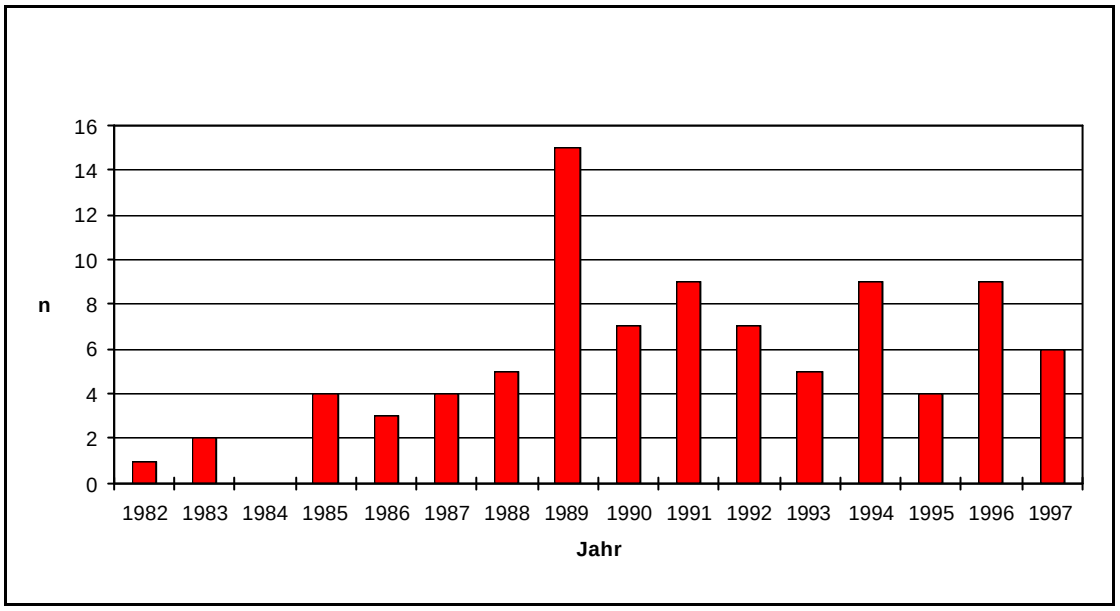


Abb.1: *Anzahl der neu diagnostizierten Fälle von CTCL pro Jahr*

3.1.1.2 Entitäten

Den Anteil der verschiedenen Entitäten an der Gesamtzahl der CTCL zeigt Abb.2. Die Patienten mit Mycosis fungoides machen mehr als zwei Drittel aus, die Sezary-Syndrome nehmen knapp ein Sechstel der Menge ein und der Rest verteilt sich auf die anderen Entitäten.

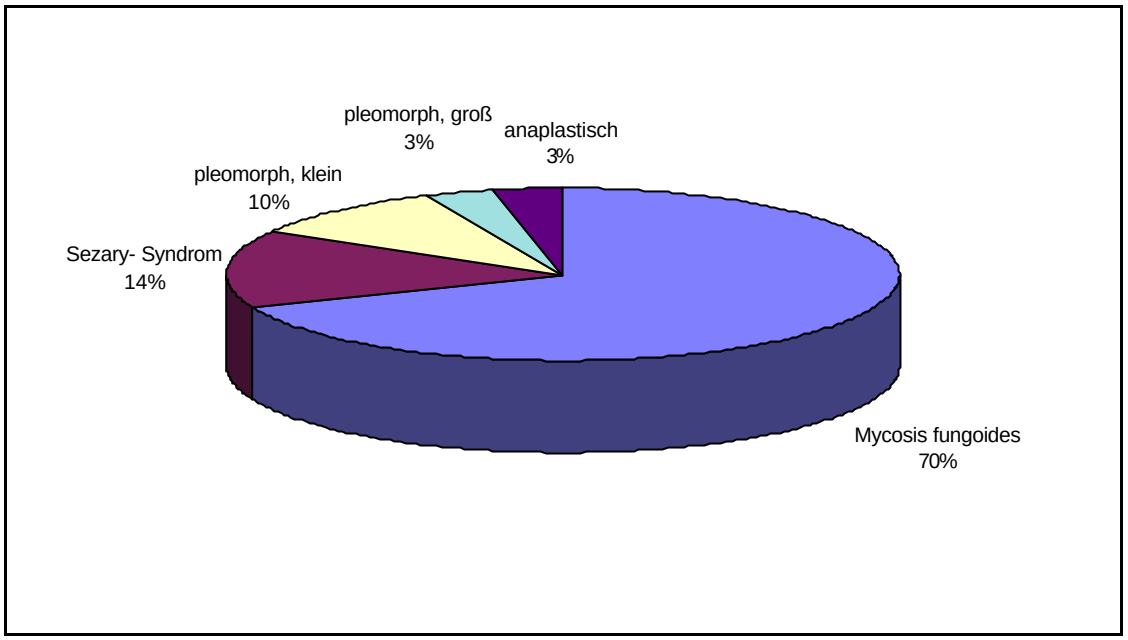


Abb.2: *Entitäten (Mycosis fungoides: n=62, Sezary Syndrom: n=13, kleinzellig pleomorphe Lymphome: n=9, großzellig pleomorphe Lymphome: n= 3, anaplastisch-großzellige (CD30+) Lymphome: n=3)*

3.1.1.3 Stadien

Die Patienten wurden nach der TNM-Klassifikation ihrem jeweiligem Stadium zugeordnet.

Tab.4: *Zuordnung der 90 CTCL- Fälle zur TNM-Klassifikation*

T	N	M	Stadium	Anzahl der Patienten
1	0	0	IA	10
2	0	0	IB	18
1-2	1	0	IIA	8
3	0-1	0	IIB	14
4	0-1	0	III	17
1-4	2-3	0	IVA	16
1-4	0-3	1	IVB	7

3.1.1.4 Geschlechtsverteilung

Unter den 90 Patienten mit CTCL waren 56 Männer und 34 Frauen, das entspricht einem Verhältnis von 1,6 : 1 (62% : 38%).

3.1.1.5 Alter der Patienten mit CTCL bei Diagnosestellung

Das Alter der Patienten bei Diagnosestellung betrug im Median 65 Jahre (16 - 94 Jahre, Alter im Durchschnitt: 65,5). Abb.3 zeigt, daß im Verlauf der Jahre keine wesentlichen Veränderungen bezüglich des Manifestationsalters (Medianwert) zu verzeichnen sind.

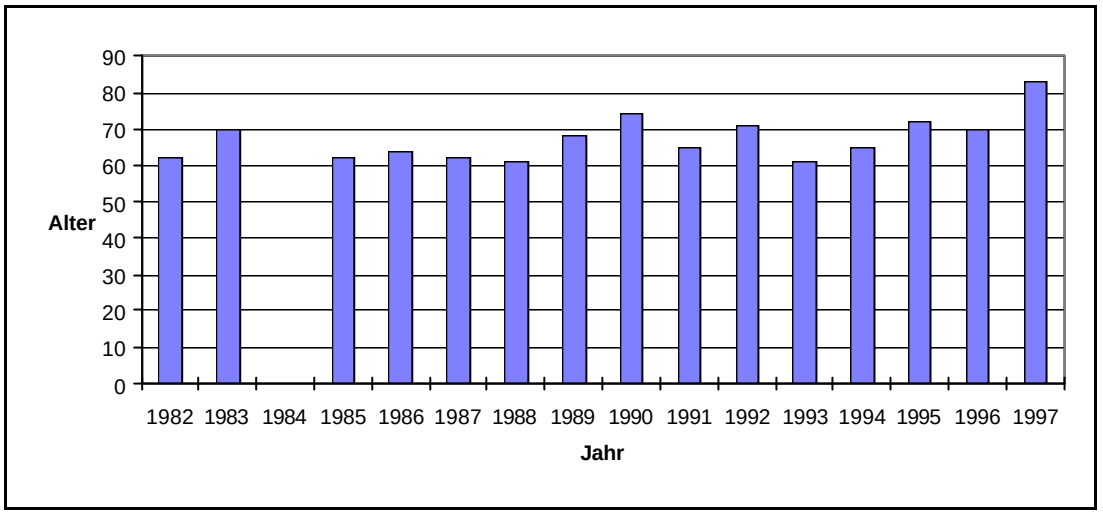


Abb.3: *Alter der Patienten bei Diagnosestellung (Medianwert)*

Die Diagnose CTCL wurde im Allgemeinen Krankenhaus St.Georg in fast jeder Altersstufe gestellt: vor dem 50. Lebensjahr erkrankten 12% der Patienten (n=11), 44% (n=40) erkrankten zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr und 43% (n=39) ab dem 70. Lebensjahr.

3.1.2 Verhältnis der Mycosis fungoides zur Gesamtzahl der CTCL

Von den 90 Patienten mit CTCL waren 62 an Mycosis fungoides erkrankt. Abb.4 veranschaulicht das Verhältnis der Patienten mit Mycosis fungoides zur Gesamtzahl der Patienten mit CTCL. Es wird deutlich, daß in fast allen Jahrgängen die Diagnose Mycosis fungoides die häufigste war.

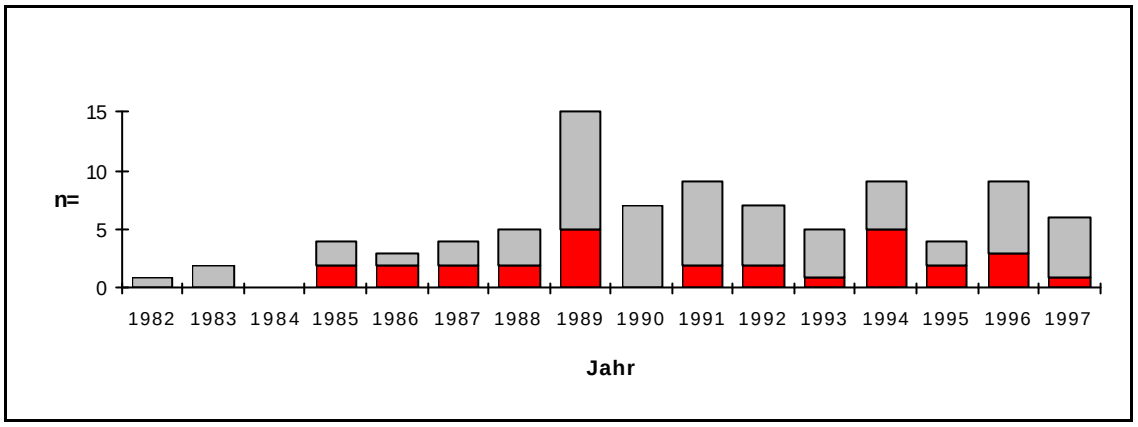


Abb.4: *Verhältnis der Mycosis fungoides* (schraffiert) *zur Gesamtzahl der CTCL*

In den Jahren 1982-1989 liegt der Medianwert der Erkrankungsfälle/Jahr bei 2 Fällen, in den Jahren 1990-1997 bei 5 Fällen.

Auch die prozentuale Darstellung des Anteils der Mycosis fungoides zeigt deutlich die Dominanz der Mycosis fungoides in nahezu allen Jahrgängen (Abb.5).

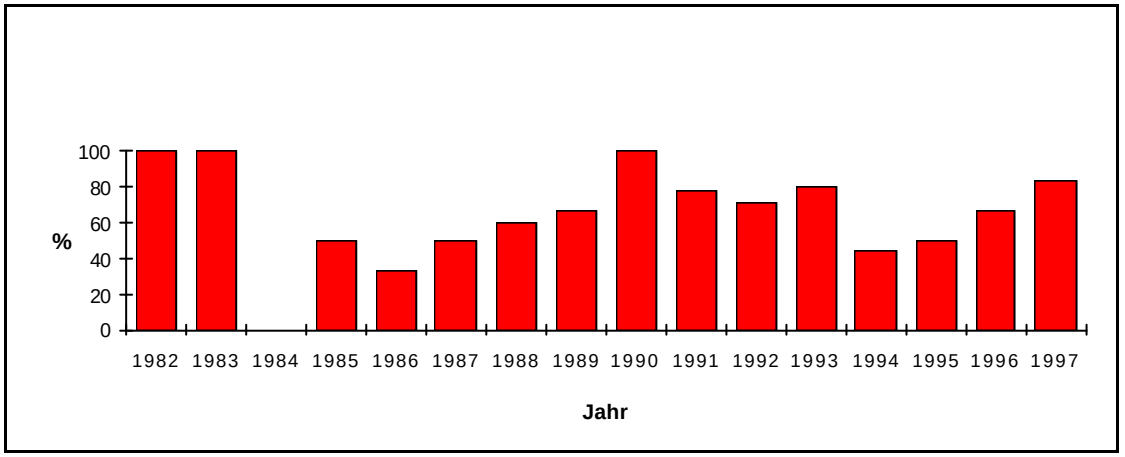


Abb.5: *Anteil (%) der Mycosis fungoides an der Gesamtzahl der CTCL*

3.1.3 Verhältnis der Sezary-Syndrome zur Gesamtzahl der CTCL

Unter den 90 Patienten befanden sich 13 Sezary-Syndrome. Abb.6 und Abb.7 verdeutlichen, wie selten diese Diagnose in den Jahren 1982-1997 gestellt wurde.

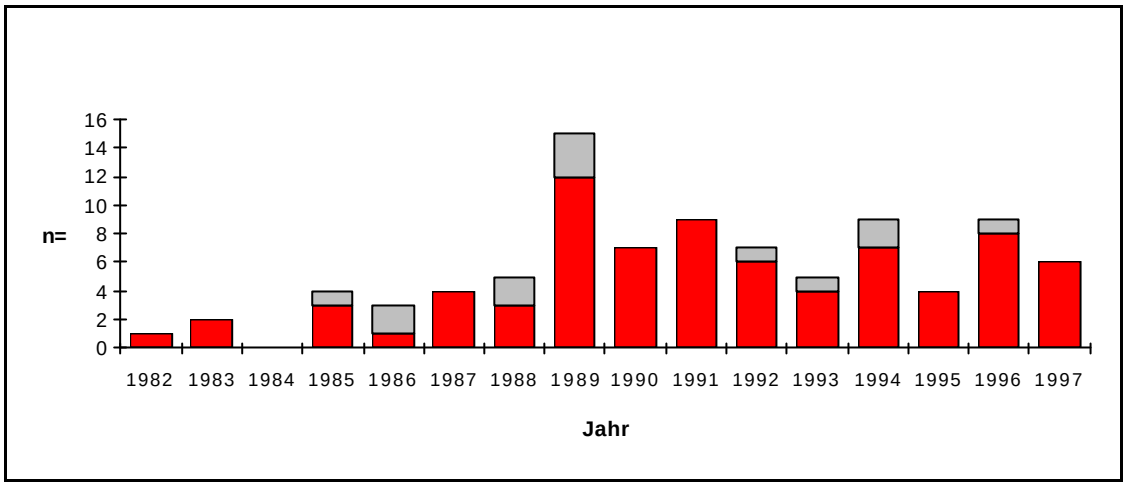


Abb.5: *Verhältnis der Sezary-Syndrome* (schraffiert) *zur Gesamtzahl der CTCL*

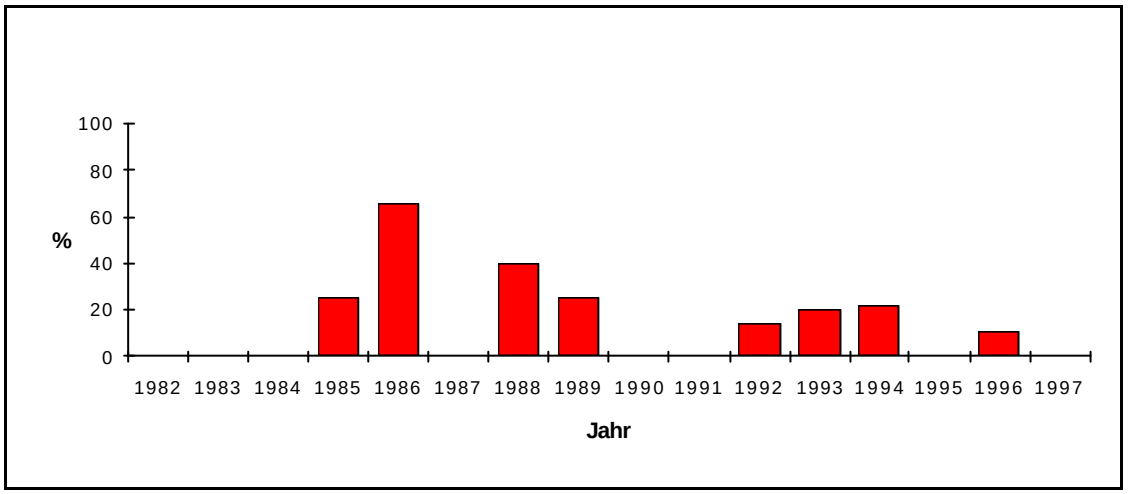


Abb.6: *Anteil (%) der Sezary-Syndrome an der Gesamtzahl der CTCL*

3.1.4 Verhältnis der pleomorphen T-Zell-Lymphome zur Gesamtzahl der CTCL

Es fanden sich 12 pleomorphe kutane T-Zell-Lymphome unter den 90 Patienten (Abb.7 und 8).

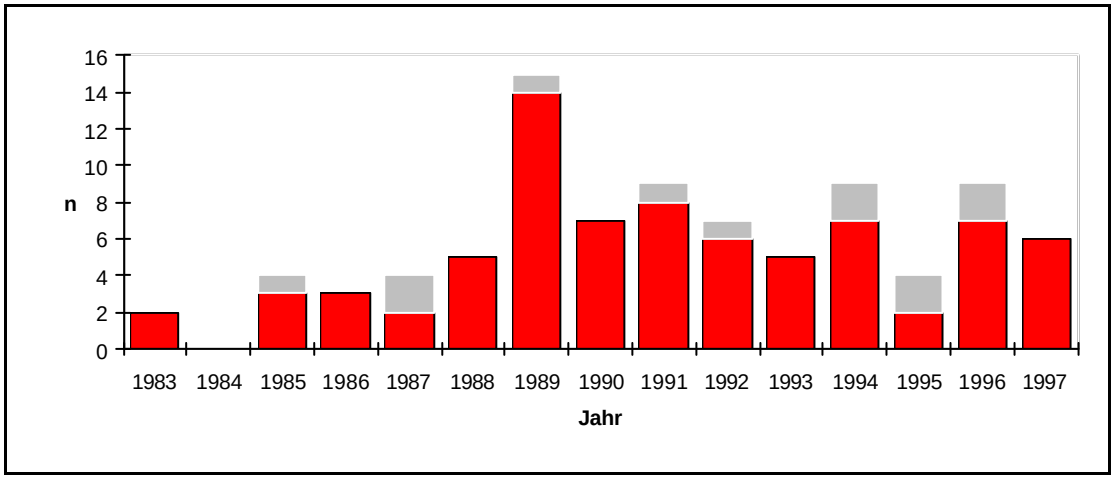


Abb.7: *Verhältnis der pleomorphen T-Zell-Lymphome* (schraffiert) *zur Gesamtzahl der CTCL*

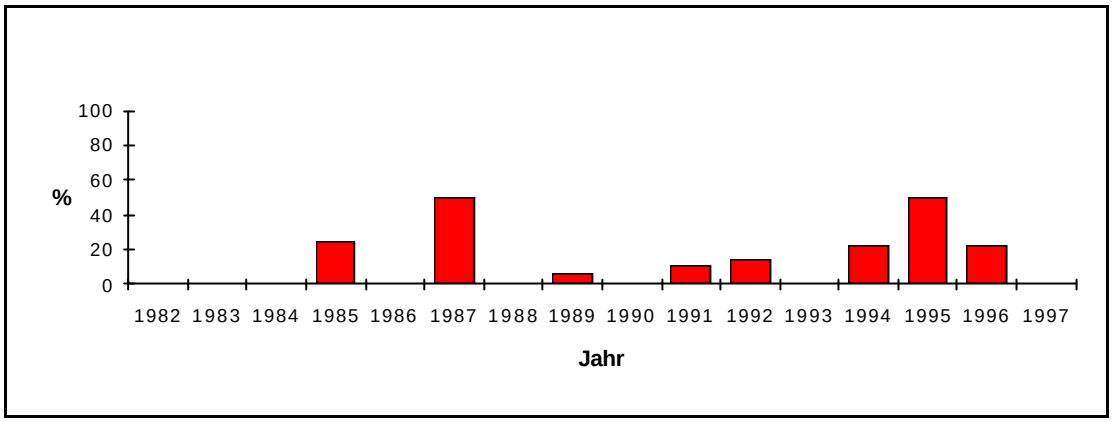


Abb.8: *Anteil (%) der pleomorphen T-Zell-Lymphome an der Gesamtzahl der CTCL*

3.1.5 Überlebenszeiten der CTCL

Von 85 der 90 Patienten mit CTCL lag die Überlebenszeit vor. Abb.9 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für alle CTCL. 41 Patienten (48,2%) sind im Beobachtungszeitraum verstorben, 44 Patienten (51,8%) lebten noch bis zum Abschluß der Datenerhebung.

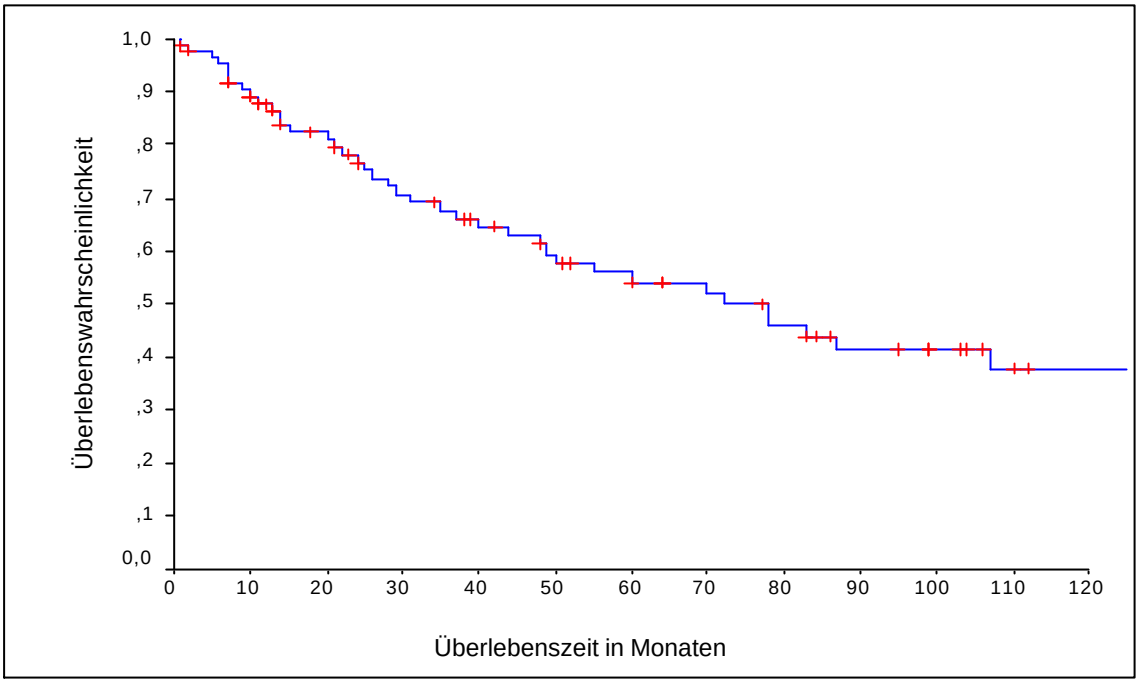


Abb.9: *Überlebenswahrscheinlichkeit aller CTCL (n=85/90)*

Die Überlebenszeit für alle Patienten im Median beträgt 78 Monate [Standardfehler: 15; 95% Konfidenzintervall: 49-107] (1-196 Monate; Mittelwert: 94 Monate).

3.2 Mycosis fungoides

3.2.1 Häufigkeit und Patientengut

Zwischen Juni 1982 und September 1997 wurde bei 62 Patienten die Diagnose Mycosis fungoides gestellt.

Unter den 62 Patienten befanden sich 39 Männer und 23 Frauen, das entspricht einem Verhältnis von 1,7 : 1 (63% : 37 %).

Das Alter der Patienten bei Diagnosestellung betrug im Median 69,5 Jahre (16-91 Jahre; Mittelwert: 65,1 Jahre).

26 der Patienten befanden sich im klinischen Stadium I (IA: 9, IB: 17), 15 im Stadium II (IIA:8, IIB:7), 11 im Stadium III und 10 Patienten im Stadium IV (IVA:7, IVB:3).

3.2.2 Klinik der Patienten mit Mycosis fungoides

3.2.2.1 Erste klinische Symptome

Bei 56 Patienten von 62 Patienten (90%) lag eine anamnestische Angabe über erste klinische Symptome vor.

Tab.5: *Erste klinische Symptome der Patienten mit Mycosis fungoides*

Symptom	Anzahl der Patienten
erythematöse Hautveränderungen	52 (93%)
Pruritus	30 (54%)
Papeln/Plaques	5 (8%)
Lymphknotenschwellung	3 (5%)
Knoten	1
Verlust aller Körperhaare	1

Die häufigsten Symptome, welche die Patienten in ihrer Anamnese angaben, waren erythematöse Hautveränderungen und Pruritus.

Die ersten klinischen Symptome erschienen im Median 17 Monate vor Aufnahme (1-264 Monate; Mittelwert: 51 Monate).

3.2.2.2 Hautbefund bei Aufnahme

Bei 59 der 62 Patienten (95%) wurde der Hautbefund bei Erstvorstellung im Untersuchungsbogen festgehalten.

Tab.6: *Hauterscheinungen bei Aufnahme*

Art der Hauterscheinungen	Anzahl der Patienten
Maculae	8 (13%)
Papeln	9 (15%)
Plaques	33 (56%)
Tumoren	8 (13%)
exulcerierte Tumoren	1 (1,7%)
Suberythrodermie	1 (1,7%)
Erythrodermie	15 (25%)
keine Angaben	3 (5%)

Die Hauterscheinungen waren am Stamm (66%) und/oder an den Extremitäten (61%) und/oder am Kopf/Hals (24%) lokalisiert.

Bei 12 Patienten (20%) betrug die Ausdehnung der Hauterscheinungen weniger als 10% der Körperoberfläche, bei 28 Patienten (45%) lag sie zwischen 11% und 50% der Körperoberfläche und bei 17 Patienten (27%) waren 51% bis 100% der Körperoberfläche betroffen. Bei 5 Patienten wurden keine Angaben zur Ausdehnung

der Hauterscheinungen gemacht. Diese fünf Patienten präsentierten sich mit Hauttumoren, so daß sie dem Hautstadium T3 zugeordnet werden konnten.
10 Patienten (16%) befanden sich im Hautstadium T1, 27 (43,5%) im Stadium T2, 9 (14,5%) im Stadium T3 und 16 Patienten (26%) im Hautstadium T4.

3.2.2.3 Weitere Symptome

Bei der Erstuntersuchung wurde in den meisten Fällen auch nach weiteren klinischen Symptomen wie Pruritus, Leistungsabfall und B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) gefragt. Auch Organvergrößerungen, die bei der klinischen Untersuchung auffielen, wurden vermerkt.
Die Häufigkeit dieser Symptome in Abhängigkeit vom Hautstadium gibt Tab.7 wieder.

Tab.7: *Klinische Symptome in Abhängigkeit vom Hautstadium*

Pruritus			
	ja	nein	Keine Angabe
Patienten gesamt (n=62)	45 (73%)	9 (14%)	8 (13%)
T1 (n=10)	4 (40%)	4	2
T2 (n=27)	20 (74%)	4	3
T3 (n=9)	7 (77%)	0	2
T4 (n=16)	14 (87,5%)	1	1
Organo-megalie			
	ja	nein	Keine Angabe
Patienten gesamt (n=62)	3 (5%)	55 (89%)	4 (6%)
T1 (n=10)	0	9	1
T2 (n=27)	2	23	2
T3 (n=9)	0	8	1
T4 (n=16)	1	15	0
Leistungs-abfall			
	ja	nein	Keine Angabe
Patienten gesamt (n=62)	3 (5%)	55 (89%)	4 (6%)
T1 (n=10)	1	9	0
T2 (n=27)	0	25	2
T3 (n=9)	1	7	1
T4 (n=16)	1	14	1
B-Symptomatik			
	ja	nein	Keine Angabe
Patienten gesamt (n=62)	6 (10%)	52 (84%)	4 (6%)
T1 (n=10)	0	10	0
T2 (n=27)	3	22	2
T3 (n=9)	0	8	1
T4 (n=16)	3	12	1

73% der Patienten gaben Pruritus an, 14% verneinten dieses Symptom und bei weiteren 13% wurde keine Angabe gemacht. Die anderen aufgeführten Symptome fanden sich insgesamt nur selten.

3.2.2.4 Lymphknotenvergrößerung bei Erstvorstellung

Bei der körperlichen Untersuchung wurden folgende Lymphknotenstationen berücksichtigt: zervikale, nuchale, supraclavikuläre, axilläre und inguinale Lymphknoten.

Tab.8: *Lymphknoten-(LK-)vergrößerung insgesamt und in Abhängigkeit vom Hautstadium*

LK- Vergrößerung				Lokalisation				
	ja	nein	keine Angabe	zervikal	nuchal	supra-clavikulär	axillär	inguinal
Patienten gesamt (n=62)	28 (45%)	31 (50%)	3	6 (21%)	2 (7%)	1 (3,5%)	20 (74%)	20 (74%)
T1 (n=10)	2 (20%)	7 (70%)	1	2	0	0	0	1
T2 (n=27)	8 (30%)	17 (63%)	2	1	1	0	5	8
T3 (n=9)	5 (56%)	4 (44%)	0	0	0	0	4	3
T4 (n=16)	13 (81%)	3 (19%)	0	3	1	1	11	8

Bei 45% der Patienten ließen sich Lymphknotenschwellungen feststellen, 50% präsentierten sich mit einem unauffälligen Lymphknotenstatus und bei 3 Patienten (5%) wurden keine Angaben gemacht. Der prozentuale Anteil der Patienten mit Lymphknotenschwellung nimmt mit steigendem Hautstadium zu, von 20% im Hautstadium T1 auf 81 % in Stadium T4. Von den untersuchten Lymphknoten waren am häufigsten die axillären und die inguinalen Lymphknoten betroffen. Bei den insgesamt 28 Patienten mit LK-Schwellung waren in jeweils 74% der Fälle die axillären und/oder die inguinalen und/oder in 21% der Fälle die zervikalen Lymphknoten betroffen.

3.2.2.5 Histologien

Von 50 Patienten war die Entnahmestelle der Hautbiopsie bekannt. Die meisten Probeexzisionen (PE) stammten von den Extremitäten und vom Stamm:

Unterarm (9 PE's), Oberarm (4), Schulter (7), Nacken (1), Rücken (7), Bauch (1), Hüfte (7), Leiste (3), Unterschenkel (3), Oberschenkel (4) und Kopf (4).

Bei 45 Patienten war vermerkt, ob und wieviele Biopsien vor der histologischen Diagnosesicherung Mycosis fungoides gemacht wurden. Bei 26 Patienten konnte die Diagnose mit der ersten Biopsie gesichert werden, bei neun Patienten mußten dazu 1-2 Biopsien, bei acht Patienten drei Biopsien und bei jeweils einem Patienten fünf bzw. zehn Biopsien entnommen werden.

In einigen Fällen waren die vorangegangenen Diagnosen vermerkt:

- Parapsoriasis en plaque n= 5
- Psoriasis n= 2
- psoriasiformes Ekzem n= 2
- Mucinosis follikularis n= 2
- perivaskuläre Dermatitis n= 2

- atopisches bzw. unspezifisches Ekzem n= 2
- subakute spongiotische Dermatitis n= 1
- Dermatitis n= 1
- lymphomatoide Papulose n= 1
- lymphatische Hyperplasie n= 1
- lymphozytäre Vaskulitis n= 1
- pseudoepitheliomatöse Hautveränderung n= 1
- Arzneimittelreaktion n= 1
- Iktus-Reaktion n= 1

Bei 12 Patienten (4x T1, 4x T2, 2x T3, 2x T4) wurde die Hautbiopsie immunhistochemisch untersucht. Dabei zeigten sich die meisten Proben positiv für CD45 RO, CD3 und CD4.
Bei sieben Patienten (4xT2, 1xT3, 2xT4) wurden zudem molekularbiologische Analysen des T-Zell-Rezeptors gemacht. Außer bei einem Patienten im Stadium T2 zeigten die Analysen klonale Expansion der T-Lymphozyten.

3.2.3 Diagnostik (staging) bei Patienten mit Mycosis fungoides

Zur apparativen Diagnostik, die bei den Patienten zur weiteren Stadieneinteilung durchgeführt wurden, gehörten: Oberbauchsonogramm (bei 49 von 62 Patienten), Lymphknotensonogramm (24/62), Röntgenthorax-Untersuchung (50/62), Thorax-CT (24/62) und Abdomen-CT (30/62). Zusätzlich wurde bei 14 Patienten eine Lymphknotenexstirpation, bei 18 Patienten eine Knochenmarksaspiration und bei zwei Patienten eine Biopsie der Leber bzw. der Tonsille vorgenommen. Ein Blut- bzw. Differentialblutbild vom Zeitpunkt der Diagnosestellung konnte bei 60/62 Patienten ausgewertet werden.

3.2.3.1 Oberbauchsonogramm (n= 49/62)

<u>Stadium T1:</u> Bei 6 von 10 Patienten wurde ein Oberbauchsonogramm durchgeführt.
Alle sechs durchgeführten Untersuchungen waren unauffällig.
<u>Stadium T2:</u> Bei 21 von 27 Patienten wurde eine Oberbauchsonographie durchgeführt.
17 Untersuchungen waren ohne Befund.

In einem Sonogramm wurde eine Splenomegalie festgestellt, in zwei Untersuchungen wurden vergrößerte Lymphknoten beschrieben: bei dem einen Patienten zahlreiche bis zu 3 cm große Lymphknoten beidseits axillär, inguinal und subinguinal, bei dem zweiten Patienten wurde ein 11 mm großer echogener coelicaler Lymphknoten festgestellt. Bei einem weiteren Patienten wurde neben einer vermehrten Echogenität der Leber, eine tumoröse Raumforderung der Niere beschrieben.

Stadium T3: Bei 7 von 9 Patienten wurde ein Oberbauchsonogramm durchgeführt.

Neben sechs unauffälligen Sonogrammen wurde in einem Fall eine diffuse Vergrößerung der Leber festgestellt.

Stadium T4: Bei 15 von 16 Patienten wurde eine Oberbauchsonographie durchgeführt.

Vierzehn Untersuchungen waren ohne Befund. Bei einem Patienten stellte sich eine echoarme Raumforderung der rechten Nebenniere dar.

3.2.3.2 Lymphknotensonogramm (n= 24/62)

Stadium T1: Bei keinem Patienten wurde ein Lymphknotensonogramm durchgeführt.

Stadium T2: Bei 12 von 27 Patienten wurde ein Lymphknotensonogramm durchgeführt.

Sechs Untersuchungen zeigten einen Normalbefund.

Abnorme Lymphknotenvergrößerungen wurden in ebenfalls sechs Untersuchungen festgestellt: in 6/6 Untersuchungen waren die inguinalen, in 5/6 Untersuchungen die axillären und in 1/6 Sonogrammen die submandibulären Lymphstationen betroffen.

Stadium T3: Bei 4 von 9 Patienten wurde ein Lymphknotensonogramm durchgeführt.

Zwei Sonogramme waren unauffällig.

Die beiden anderen Sonogramme zeigten in jeweils einem Fall inguinale bzw. axilläre Lymphknotenschwellungen.

Stadium T4: Bei 8 von 16 Patienten wurde ein Lymphknotensonogramm durchgeführt.

Drei Untersuchungen waren ohne Befund.

Von den fünf auffälligen Sonogrammen waren in 5/5 Fällen inguinale und in jeweils 2/5 Untersuchungen axilläre bzw. zervikale Lymphknotenvergrößerungen festzustellen.

3.2.2.3 Röntgenthorax-Untersuchung (n= 50/62)

Stadium T1: Bei 6 von 10 Patienten wurde eine Röntgen-Thorax-Untersuchung gemacht.

Alle Untersuchungen waren unauffällig.

Stadium T2: Bei 23 von 27 Patienten wurde eine Röntgen-Thorax-Untersuchung durchgeführt.

20 Untersuchungen waren ohne Befund. In zwei Untersuchungen konnten hiläre bzw. mediastinale Lymphome nicht ausgeschlossen werden und in einer weiteren wurde ein pulmonaler Rundherd festgestellt.

Stadium T3: Bei 6 von 9 Patienten wurde eine Röntgen-Thorax-Untersuchung durchgeführt.

Keine der Untersuchungen war auffällig.

Stadium T4: Bei 15 von 16 Patienten wurde eine Röntgen-Thorax-Untersuchung gemacht.

Bei 13 Untersuchungen fand sich kein radiologischer Hinweis auf Lymphommanifestation.

In einem Fall wurde eine Raumforderung im Mediastinum festgestellt, aber nicht weiter untersucht. Bei dem anderen Patienten wurde in der rechten Lunge eine zentrale Raumforderung beschrieben.

3.2.2.4 Thorax-CT (n= 24/62)

Stadium T1: Bei 4 von 10 Patienten wurde ein Thorax-CT durchgeführt.

Alle Untersuchungen waren unauffällig.

Stadium T2: Bei 11 von 27 Patienten wurde ein Thorax-CT durchgeführt

Sechs Untersuchungen waren ohne Befund.

Lymphomtypische Veränderungen fanden sich in fünf Fällen: in allen CT's axilläre und in einem zusätzlich mediastinal vergrößerte Lymphknoten.

Stadium T3: Bei 2 von 9 Patienten wurde ein Thorax- CT durchgeführt

Ein CT war unauffällig, in dem anderen fanden sich axilläre Lymphknotenvergrößerungen.

Stadium T4: Bei 7 von 16 Patienten wurde ein Thorax- CT durchgeführt

Vier Untersuchungen waren ohne Befund.

In zwei CT's wurden axilläre Lymphknotenschwellungen festgestellt, in einem osteoblastische Metastasen (Pat. mit Prostata-Ca).

3.2.2.5 Abdomen-CT (n= 30/62)

Stadium T1: Bei 5 von 10 Patienten wurde ein Abdomen-CT durchgeführt.

Alle fünf Untersuchungen waren unauffällig

Stadium T2: Bei 13 von 27 Patienten wurde ein Abdomen-CT durchgeführt.
Acht Untersuchungen waren unauffällig.
In 4/4 Fällen fanden sich inguinale, in 3/4 Fällen iliacale Lymphknotenvergrößerungen und bei einem Patienten wurde eine Raumforderung der linken Niere beschrieben.
Stadium T3: Bei 3 von 9 Patienten wurde ein Abdomen-CT durchgeführt.
Alle Untersuchungen waren unauffällig.
Stadium T4: Bei 9 von 16 Patienten wurde ein Abdomen-CT durchgeführt.
Sechs Untersuchungen waren ohne Befund.
In den drei auffälligen CT's wurden in einem Fall osteoblastische Metastasen festgestellt (Pat. mit Prostata-Ca), bei einem weiteren Patienten stellte sich eine Vergrößerung der rechten Nebenniere dar und bei einem anderen eine Raumforderung der Niere.

An zusätzlichen apparativen Untersuchungen wurden 5 Hals-CT's (viermal T2, einmal T3) durchgeführt und ein Röntgenbild des Schädels (T3) angefertigt, die alle unauffällig waren.

3.2.2.6 Lymphknotenhistologie (n= 14/62)

Stadium T1: Bei 2 von 10 Patienten wurde eine Lymphknotenhistologie gemacht.
Beide Untersuchungen ergaben das Bild einer dermatopathischen Lymphadenitis.
Stadium T2: Bei 3 von 27 Patienten wurde eine Lymphknotenhistologie durchgeführt.
In allen drei Fällen fand sich eine Infiltration des untersuchten Lymphknotens durch atypische Lymphozyten und somit eine Beteiligung des kutanen T- Zell- Lymphoms.
Stadium T3: Bei einem von 9 Patienten wurde eine Lymphknotenhistologie gemacht.
Der untersuchte Lymphknoten zeigte atypische Lymphozyten als Hinweis auf eine Manifestation des kutanen T- Zell- Lymphoms.
Stadium T4: Bei 8 von 16 Patienten wurde eine Lymphknotenhistologie durchgeführt.
4/8 Fällen präsentierten das Bild einer dermatopathischen Lymphadenitis.
In den anderen vier Fällen wurde eine Mitbeteiligung des Lymphknotens am Krankheitsgeschehen festgestellt.

3.2.2.7 Knochenmarkszytologie (Beckenkamm) (n= 18/62)

Stadium T1: Bei 2 von 10 Patienten wurde eine Knochenmarkszytologie durchgeführt.
Beide Untersuchungen waren unauffällig.

Stadium T2: Bei 6 von 27 Patienten wurde eine Knochenmarkszytologie gemacht.
Bei keiner Untersuchung ergab sich ein Hinweis auf Beteiligung des Knochenmarks.
Stadium T3: Bei 4 von 9 Patienten wurde eine Knochenmarkszytologie durchgeführt.
Drei Untersuchungen waren ohne Befund.
In einem Fall wurde eine (diskrete) Infiltration des Knochenmarks durch atypische Lymphozyten festgestellt.
Stadium T4: Bei 6 von 16 Patienten wurde eine Knochenmarkszytologie durchgeführt.
5/6 Untersuchungen waren unauffällig.
In einem Fall wurde der Verdacht auf eine spezifische Infiltration des Knochenmarks durch das CTCL geäußert.

Bei zwei Patienten wurden noch weitere Organe untersucht. In einem Fall (T2) zeigte sich, daß eine Tonsille durch Zellen des CTCL infiltriert war. Eine Biopsie der Leber eines Patienten (T4) zeigte Veränderungen des reaktiven bzw. degenerativen Typs, aber keine spezifische Lymphommanifestation.

3.2.2.8 Differentialblutbild

Bei 60 von 62 Patienten wurden die *Leukozyten* bestimmt:
Eine Erhöhung der Leukozyten (>11.300/mm³) fand sich jeweils einmal in jedem Stadium (T1:17.000/mm³, T2:17.300/mm³, T3:11.800/mm³, T4:16.000/mm³). Der Medianwert aller Patienten beträgt 7,5/mm³ (3,5/mm³ - 17,3/mm³;Mittelwert: 7,9/mm³).

Bei 57 von 62 Patienten wurden die *Lymphozyten* bestimmt:
Eine Lymphozytose im Differentialblutbild (>40%) fand sich einmal in Stadium T1 (46% bei 6.400 Leukozyten/mm³), zweimal in Stadium T2 (41% bei 11.200 Leukozyten/mm³, 52% bei 9.500 Leukozyten/mm³) und einmal in Stadium T3 (48% bei 9.300 Leukozyten/mm³). Eine Lymphopenie (<15%) fand sich bei 11 Patienten (4xT2, 1xT3, 6xT4). Die Werte rangierten von 1% bis zu 14%. Der Medianwert aller Patienten beträgt 24% (1%- 52%; Mittelwert: 24,9%).

Bei 49 von 62 Patienten wurden die *Eosinophilen* bestimmt:
Eine Erhöhung der Eosinophilen im Differentialblutbild (>6%) fand sich einmal in Stadium T1 (7%), dreimal in Stadium T2 (7%,16%, 18.5%), zweimal in Stadium T3

(7%, 9%) und sechsmal in Stadium T4 (6.2%, 10%, 13%, 15%, 24%, 45%). Der Medianwert aller Patienten beträgt 4,5% (1%- 45%; Mittelwert: 6,5%).

Die *Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)* wurde bei 57 von 62 Patienten bestimmt:
Die BSG war in 12 Fällen beschleunigt mit Werten über 30 mm nach einer Stunde, davon zweimal in Stadium T1 (42 und 51 mm), viermal in Stadium T2 (34, 38, 44 und 48 mm), einmal in T3 (60 mm) und fünfmal in T4 (30, 35, 40, 42 und 54 mm). Der Medianwert aller Patienten beträgt 11 mm nach einer Stunde (1 mm-60 mm; Mittelwert: 17 mm).

Bei 50 von 62 Patienten wurde die *Laktatdehydrogenase (LDH)* bestimmt:
Die LDH war bei Patienten im Stadium T1 keinmal erhöht. In Stadium T2 fanden sich dreimal erhöhte Werte (>240 U/l): 302, 339 und 362 U/l. Ein erhöhter Wert fand sich in Stadium T3 (268 U/l) und fünf erhöhte LDH- Werte in T4 (241, 245, 270, 405 und 485 U/l). Der Medianwert aller Patienten beträgt 175 U/l (117- 485 U/l; Mittelwert: 199 U/l).

Die *CD4/CD8-Ratio* wurde bei 40 von 62 Patienten bestimmt:
In Stadium T1 fand sich keine erhöhte CD4/CD8-Ratio (>2,8). Sie war sechsmal erhöht im Stadium T2 (2.9, 3.2, 4.4, 5.2, 8.5 und 32), dreimal in T3 (2.9, 4.5 und 8.3) und siebenmal in T4 (3.0, 3.6, 3.7, 3.7, 4.8, 6.2 und 6.5). Der Medianwert aller Patienten beträgt 2.4 (0.7- 32; Mittelwert: 3.6).

Bei 26 von 62 Patienten wurde nach *Sezary-Zellen* gesucht:
Sezary-Zellen fanden sich jeweils einmal in Stadium T1 und T3. In Stadium T4 fiel die Suche viermal positiv aus, in zwei Fällen wurde die Prozentzahl genannt, es fanden sich einmal 7% und einmal 10-13% Sezary-Zellen.

3.2.4 Therapie bei Patienten mit Mycosis fungoides

Die Auswertung der therapeutischen Maßnahmen beschränkt sich auf die Art der Therapieform und ihre Häufigkeit im jeweiligen klinischen Stadium. Eine korrekte und aussagekräftige Auswertung von Therapieergebnissen, die z.T. 10-15 Jahre zurückliegen, ist retrospektiv schwer durchführbar. Die Therapieergebnisse der

extrakorporalen Photophorese, die zum Großteil prospektiv ausgewertet werden konnten, finden sich gesondert beschrieben im Ergebnisteil 3.9.

Tab.7 zeigt die Therapieformen, die bei 58 von 62 Patienten mit Mycosis fungoides angewandt wurden. Bei vier Patienten wurde keine Therapie durchgeführt, davon befand sich ein Patient in Stadium IB, zwei Patienten waren in Stadium IIA und ein Patient in Stadium IVA. Letzterer starb knapp ein Monat nach Diagnosestellung, so daß er keiner Therapie mehr zugeführt werden konnte.

Tab.9: *Therapie nach klinischem Stadium (58/62 Patienten mit Mycosis fungoides)*

Therapie	Stad. IA n=9	Stad. IB n=16	Stad. IIA n=6	Stad. IIB n=7	Stad. III n=11	Stad. IVA n=6	Stad. IVB n=3
topische Steroide	4	3	3	3	10	4	3
UV-B-Bestrahlung	1	3	1	1	3	2	2
PUVA	4	10	5	3	5	4	2
BadePUVA	0	0	5	3	0	2	1
RePUVA	3	1	0	0	4	1	1
Interferon	3	1	1	2	4	2	1
Retinoide alleine	1	1	0	0	1	1	1
ECP	1	0	2	4	2	5	2
Steroide systemisch	0	2	0	0	2	0	2
Steroide + Leukeran	0	0	1	1	3	1	2
Radio-therapie	1	4	0	4	0	1	0
schnelle Elektronen	0	2	0	0	0	0	1
Excision des Herdes	0	0	0	2	0	0	0
CHOP	0	0	0	1	0	1	2
COP	0	0	0	0	0	1	0
Methotrexat	0	1	0	0	0	0	1
Cyclosporin	0	0	0	1	0	0	0
2- Chlorode-oxyadenosin	0	0	0	0	1	0	0

(Re-PUVA: Retinoide + PUVA; ECP: extrakorporale Photophorese; CHOP: Cyclophosphamid + Hydroxydaunomycin (Adriamycin) + Oncovin + Prednisolon; COP: Cyclophosphamid + Oncovin + Prednisolon)

Die beiden häufigsten Therapieformen waren PUVA bei 33/58 Patienten (57%) und die topische Applikation von Steroiden. Diese wurde bei den meisten der 30/58 Patienten (52%) intermittierend und zusätzlich zu anderen Therapien angewandt. Interferon wurde fast jedem vierten Patienten (14/58, 24%) gegeben. Drei ebenfalls häufig angewandte Therapien waren UV-B-Bestrahlung bei 13/58 Patienten (22%), Bade-PUVA bei 11/58 Patienten (19%) und die Kombination von PUVA und Retinoiden (Re-PUVA) bei 10/59 Patienten (17%). Eine Bestrahlung mit schnellen Elektronen und die Radiotherapie

wurde hauptsächlich in Stadium IB und IIB vorgenommen. Stadium IIB (T3 N1/0 M0) präsentiert sich mit Hauttumoren und ist die klassische Indikation für obengenannte Therapie. In diesem Stadium wurde auch zweimal die Excision von Hauttumoren vorgenommen (s. Tab.7). Die systemische Gabe von Steroiden und Chemotherapeutika erfolgte selten und zumeist in den höheren Stadien.

3.2.5 Verläufe der Patienten mit Mycosis fungoides

3.2.5.1 Stadienänderung und Todesfälle

Von den 62 Patienten mit Mycosis fungoides fehlten bei vier Patienten (1xT1, 2xT2, 1xT4) Daten, so daß der Krankheitsverlauf nicht vollständig dargestellt werden konnte. Die Daten der verbliebenen 58 Patienten werden im folgenden beschrieben. Bei 14/58 Patienten (24%) konnte im Verlauf eine Stadienänderung dokumentiert werden, bei 4/58 Patienten änderte sich zudem die Lymphomentität. Von 23/58 Patienten (40%) ist ein letaler Verlauf bekannt. Die verstorbenen Patienten verteilen sich folgendermaßen auf die klinischen Stadien:

Stadium	**Anzahl**
Stadium IB	5 Patienten
Stadium IIA	4 Patienten
Stadium IIB	5 Patienten
Stadium III	3 Patienten
Stadium IVA	4 Patienten
Stadium IVB	2 Patienten.

Tab.10 zeigt die einzelnen Verläufe der Patienten mit Mycosis fungoides, die in ihrem Krankheitsverlauf eine Stadien-/Entitätenänderung hatten und/oder verstorben sind, geordnet nach Hautstadium bei Diagnosestellung.

Tab.10: *Stadien- bzw. Entitätenänderung und Todesfälle bei Patienten mit Mycosis fungoides*

Fall	Stadium 1	Stadium 2 und/oder Entität 2	Tod + Ursache
1	T1N0M0 (IA)	T2N1M0 (IIA)	lebend
2	T1N0M0 (IA)	T3N0M0 (IIB)	Todesursache nicht bekannt
3	T1N1M0 (IIA)	T2N3M0 (IVA), großzellig anaplastisches T-Zell-Lymphom*	tox. Herz-/Kreislaufversagen; Sektio ergab generalisierte LK-Infiltration eines großzellig anaplastischen T-Zell-Lymphoms und eine kleinknotige Tumorinfiltration der Leber und der Haut (Mycosis fungoides)
4	T2N0M0 (IB)	T3N1M0 (IIB)	lebend
5	T2N0M0 (IB)	T3N1M0 (IIB)	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) (keine Sektion)
6	T2N0M0 (IB)	T3N1M0 (IIB)	lebend
7	T2N0M0 (IB)	pleomorphes mittelgroß-zelliges T-Zell-Lymphom, T3N1M0 (IIB)**	NHL (Sektion)
8	T2N0M0 (IB)	T3N1M0 (IIB)	NHL, Herz-/Kreislaufversagen
9	T2N0M0 (IB)	T3N0M0 (IIB)	NHL (keine Sektion)
10	T2N0M0 (IB)	T2N1M0 (IIA)	Todesursache nicht bekannt
11	T2N1M0 (IIA)	T3N1M0 (IIB)	NHL (keine Sektion)
12	T2N0M0 (IB)	keine Änderung	Lungen- und Oesophagus-Ca
13	T2N0M0 (IB)	keine Änderung	Todesursache nicht bekannt
14	T2N0M0 (IB)	keine Änderung	NHL (keine Sektion)
15	T2N1M0 (IIA)	keine Änderung	Todesursache nicht bekannt
16	T2N1M0 (IIA)	keine Änderung	Herz-/Kreislaufversagen (keine Sektion)
17	T2N1M0 (IIA)	keine Änderung	Todesursache nicht bekannt
18	T2N3M0 (IVA)	keine Änderung	NHL (keine Sektion)
19	T3N1M0 (IIB)	T3N3M0 (IVA), Composite-Lymphom***	NHL, Herz-/Kreislaufversagen (keine Sektion)
20	T3N1M0 (IIB)	keine Änderung	Todesursache nicht bekannt
21	T3N3M0 (IVA)	keine Änderung	NHL (keine Sektion)
22	T4N0M0 (III)	T4N3M0 (IVA)	lebend
23	T4N1M0 (III)	T4N3M1 (IVB), pleomorph mittel-großzelliges T-Zell-Lymphom****	NHL, Leberausfallkoma mit Nierenversagen (keine Sektion)
24	T4N1M0 (III)	keine Änderung	Lungen-Ca
25	T4N1M0 (III)	keine Änderung	Prostata-Ca
26	T4N1M0 (III)	keine Änderung	Nieren-Ca
27	T4N0M1 (IVB)	keine Änderung	Tod nicht NHL-bedingt

Von den 58 Patienten bei denen der Verlauf bekannt ist, sind 23/58 verstorben, mit oder ohne vorhergehender Stadien-/Entitätenänderung. Bei 14 Patienten hatte sich das Stadium geändert, mit oder ohne nachfolgendem Tod des Patienten.

*bei Fall 3 wurde 8 Monate nach Diagnosestellung mit der Untersuchung eines exstirpierten Lymphknotens (LK) festgestellt, daß ein großzellig anaplastisches Ki 1-positives T-Zell-Lymphom vorlag; der Patient verstarb 6 Monate später

**bei Fall 7 wurde 9 Monate nach Diagnosestellung durch erneute histologische Untersuchung einer Hautbiopsie festgestellt, daß ein pleomorphes T-Zell-Lymphom vorlag; 12 Monate später änderte sich auch das Stadium bei diesem Patienten und nach weiteren 7 Monaten verstarb er

***Fall 19 und ****Fall 23 zeigten jeweils bei der Untersuchung eines exstirpierten LK, daß sich neben dem Stadium auch die Entität geändert hatte; bei Fall 19 wurde 74 Monate nach Diagnose der Mycosis fungoides ein sog. Composite-Lymphom diagnostiziert, welches Merkmale eines mittel- und großzelligen pleomorphen T-Zell-Lymphoms und eines centrocytisch-centroblastischen Lymphoms aufweist; der Patient verstarb 33 Monate später; bei Fall 23 wurde 10 Monate nach Diagnose ein pleomorphes mittel-großzelliges T-Zell-Lymphom festgestellt; 11 Monate später verstarb der Patient

Von den 23 Todesfällen ist bei 6/23 die Ursache nicht bekannt. In 4/23 Fällen ist ein anderes Malignom für den Tod verantwortlich, in einem weiteren Fall, in dem die Ursache nicht benannt wurde, ist der Tod ebenfalls laut Totenschein nicht NHL-bedingt. In 2/23 Fällen (Fall 2 und 7) wurde durch Sektionen das NHL als Todesursache festgestellt. In den übrigen 10/23 Fällen wurde zwar das NHL in den Totenscheinen als Ursache vermerkt, ohne Sektion kann aber nur der Verdacht geäußert werden, daß es für den Tod verantwortlich war.

Die verstorbenen Patienten waren im Schnitt 73 Jahre alt (46-91 Jahre, Median: 74 Jahre). Zwischen Diagnosestellung und Tod waren im Median 31 Monate vergangen (1-196 Monate; Mittelwert: 52 Monate).

3.2.5.2 Überlebenszeiten der Patienten mit Mycosis fungoides

Abb.10 zeigt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für die 58 Patienten mit Mycosis fungoides, deren Verlauf bekannt ist.

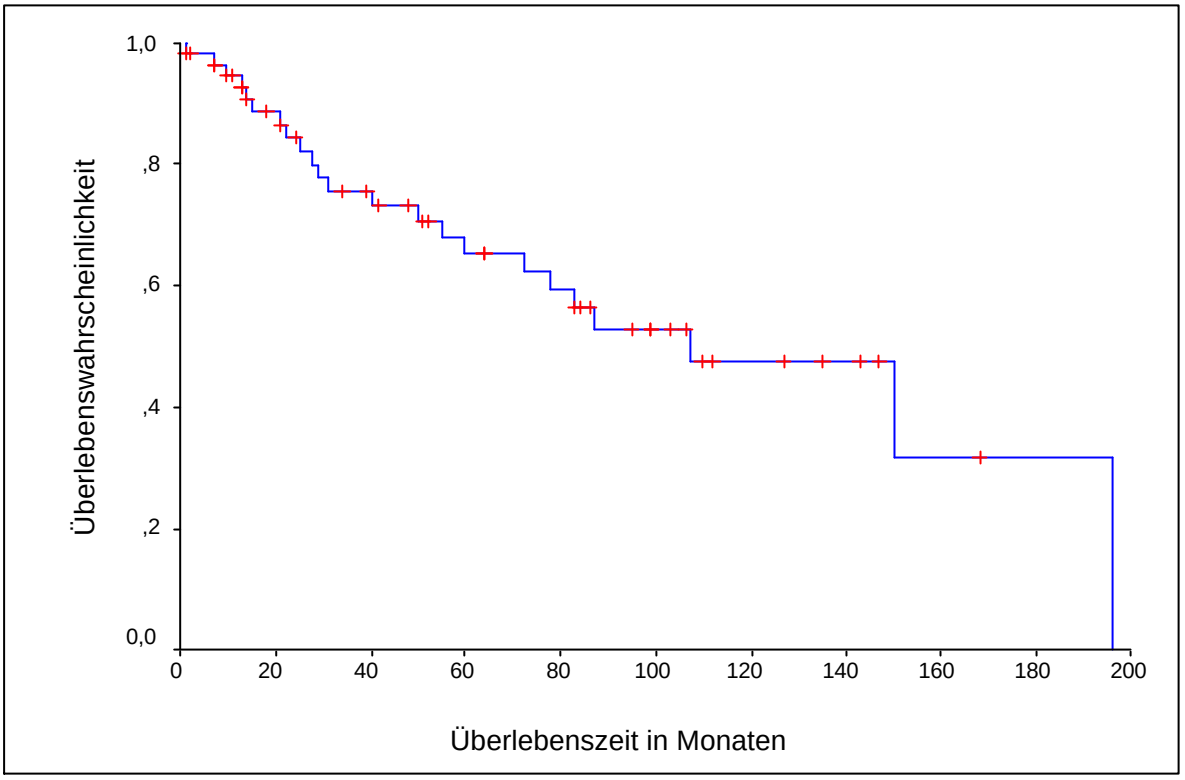


Abb.10: *Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit Mycosis fungoides (n=58/62)*

Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Median beträgt 107 Monate [Standardfehler: 24,06; 95% Konfidenzintervall: 59,8-154,2](1-196 Monate; Mittelwert: 111,32 Monate).

3.3 Sezary- Syndrom

3.3.1 Häufigkeit und Patientengut

Zwischen 1982 und 1997 wurde bei 13 Patienten die Diagnose Sezary-Syndrom gestellt.

Unter den 13 Patienten befanden sich sieben Männer und sechs Frauen, was einem Verhältnis von 1,2 : 1 entspricht.

Die Patienten waren im Median bei Diagnosestellung 64 Jahre alt (48-82 Jahre; Mittelwert: 65 Jahre).

Sechs Patienten befanden sich im klinischen Stadium III, vier im Stadium IVA und drei Patienten im Stadium IVB.

3.3.2 Klinik der Patienten mit Sezary-Syndrom

3.3.2.1 Erste klinische Symptome

Bei 12 von 13 Patienten fanden sich Angaben über erste klinische Symptome. Die beiden häufigsten Symptome waren, wie bei den Patienten mit Mycosis fungoides auch, erythematöse Hautveränderungen bei 11/12 Patienten und Pruritus bei 7/12 Patienten. Ferner fand sich in jeweils einem Fall vorangegangene Lymphknotenvergrößerung und Haarausfall.

Diese klinischen Symptome traten im Median 21,5 Monate vor Aufnahme auf (5-174 Monate; Mittelwert: 48 Monate).

3.3.2.2 Hautbefund bei Aufnahme

9/13 Patienten stellten sich mit einer Erythrodermie vor, 3/13 mit einer Suberythrodermie. Ein Patient präsentierte sich anfangs mit erythematösen Hautveränderungen und Papeln und entwickelte erst später eine Erythrodermie.

3.3.2.3 Weitere Symptome

Bei der Erstuntersuchung gaben die Patienten folgende weitere Symptome an: 8/13 klagten über Pruritus, einer über Gewichtsverlust. Organvergrößerungen fanden sich bei 5/12 Patienten, die Leber war immer betroffen und die Milz war in zwei Fällen vergrößert.

3.3.2.4 Lymphknotenvergrößerung bei Erstvorstellung

Bei allen Patienten mit Sezary-Syndrom lagen Lymphknotenvergrößerungen vor. Die axillären und die inguinalen Lymphknoten waren am häufigsten, bei jeweils 9/13 Patienten, betroffen. Bei 6/13 Patienten waren die zervikalen und in jeweils einem Fall die nuchalem bzw. die submandibulären Lymphknoten betroffen. Bei einem Patienten wurden keine Angaben zur Lokalisation der Lymphknotenschwellung gemacht.

3.2.2.5 Histologien

Von sechs Patienten war die Entnahmestelle der Hautbiopsie bekannt. Drei Probeexcisionen (PE) stammten vom Oberschenkel, zwei vom Bauch und eine vom Oberarm.

Bei acht Patienten fanden sich Angaben über die Anzahl der Biopsien, die vor der Diagnose Sezary- Syndrom gemacht wurden. Bei drei Patienten konnte die Diagnose mit der ersten PE gesichert werden, bei drei anderen mußten dazu zwei Biopsien, bei einem weiteren Patienten drei und in einem Fall ca. fünf PE's gemacht werden.

Einige der vorangegangenen Diagnosen waren in der Krankenakte vermerkt:

- Parapsoriasis en plaque n= 2
- Psoriasis n= 2
- chronisches Ekzem n= 2
- Arzneimittelreaktion n= 1.

Bei drei Patienten wurden immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt, diese waren positiv für CD4, CD3, CD1, CD2, CD5, CD8, CD30, CD68 und CD45. Es wurden keine molekulargenetischen Analysen durchgeführt.

3.3.3 Diagnostik bei Patienten mit Sezary-Syndrom

Folgende bildgebende Verfahren wurden durchgeführt: Oberbauchsonographie (bei 10 von 13 Patienten), Lymphknotensonographie (4/13), Röntgen-Thorax (12/13), CT-Thorax (2/13) und CT-Abdomen (6/13). Zusätzlich wurde bei jeweils 7/13 Patienten ein vergrößerter Lymphknoten exstirpiert bzw. Knochenmark aspiriert. An sonstigen Untersuchungen fand sich eine Skelettszintigraphie und eine Leber-Milz-Szintigraphie. Ein Blut- bzw. Differentialblutbild konnte bei 12/13 Patienten ausgewertet werden.

3.3.3.1 Oberbauchsonographie (n=10/13)

Bei 10/13 Patienten mit Sezary-Syndrom wurde ein Oberbauchsonogramm gemacht. 5/10 Untersuchungen waren ohne Befund. In 3/10 Fällen wurde eine Hepatosplenomegalie, in 2/10 Untersuchungen eine Hepatomegalie festgestellt.

3.3.3.2 Lymphknotensonographie (n=4/13)

Bei vier Patienten wurde eine Lymphknotensonographie durchgeführt. In allen Untersuchungen wurden Lymphknotenschwellungen festgestellt. Betroffen waren in 4/4 Fällen die axillären, in jeweils 2/4 Fällen die inguinalen, zervikalen bzw. supraklavikulären und in einer Untersuchung die nuchalen Lymphknoten.

3.3.3.3 Röntgen-Thorax (n=12/13)

Bei 12 von 13 Patienten mit Sezary-Syndrom wurde ein Röntgen-Thorax gemacht. 2/12 Untersuchungen waren auffällig: einmal wurden obere Mediastinalschatten festgestellt, in der anderen Untersuchung war eine mediastinale Lymphknotenvergrößerung fraglich.

3.3.3.4 Thorax-CT (TCT) (n=2/13)

In den beiden durchgeführten Untersuchungen wurden in 2/2 Fällen mediastinale und in einem Fall zusätzlich axilläre Lymphknotenvergrößerungen festgestellt.

3.3.3.5 Abdomen-CT (n=6/13)

Bei 6/13 Patienten wurde ein Abdomen-CT gemacht. Zwei Untersuchungen waren ohne Befund. In 3/4 auffälligen CT's fanden sich inguinale, in 2/4 iliacale und in einem CT retroperitoneale Lymphknotenvergrößerungen. In jeweils einem von den vier auffälligen CT's fand sich zusätzlich eine Splenomegalie bzw. kleine Pleuraergüsse.

Die Skelettszintigraphie und die Leber-Milz-Szintigraphie, welche bei jeweils einem Patienten zusätzlich zu den obengenannten Untersuchungen durchgeführt wurden, waren beide ohne Befund.

3.3.3.6 Lymphknotenexstirpation (n=7/13)

Bei 7/13 Patienten wurde ein Lymphknoten exstirpiert. Alle sieben untersuchten Lymphknoten zeigten eine Infiltration durch Zellen des CTCL.

3.3.3.7 Knochenmarksaspiration (Beckenkamm) (n=7/13)

Bei 7/13 Patienten wurde Knochenmark aus dem Beckenkamm aspiriert. Vier Untersuchungen zeigten einen Normalbefund*. Eine Infiltration des Knochenmarks durch Zellen des CTCL zeigte sich in drei Fällen.

*Bei einem Patienten fand sich bei der Untersuchung des Knochenmarks zwar keine Beteiligung durch das CTCL, aber es war infiltriert durch Zellen einer chronisch-lymphatischen Leukämie.

3.3.3.8 Differentialblutbild

Bei 12 von 13 Patienten mit Sezary-Syndrom lag ein Blut-/Differentialblutbild vor. Leider waren diese zum Teil sehr unvollständig und häufig fehlte die prozentuale Angabe der Sezary-Zellen. Es war nur vermerkt, daß soviele Sezary-Zellen gefunden wurden, daß ein Sezary-Syndrom angenommen werden konnte. Tab.11 zeigt die Blutbilder der 12 Patienten.

Tab.11: *Blutbilder bei Sezary-Syndrom (Werte außerhalb des Normbereichs* ***fett*** *gedruckt)*

Fall	Stadium	Leuko-zyten	Lympho-zyten	Eosino-phile	BSG	LDH	Ratio CD4/CD8	Sezary-Zellen
1	T4N1M0	**26,5**	keine Angabe	keine Angabe	2/6	keine Angabe	**11,1**	**32%**
2	T4N1M0	5,1	8%	1%	2/4	214	keine Angabe	keine%-Angabe
3	T4N1M0	9,8	**59%**	2%	16/32	216	1,1	**22%**
4	T4N1M0	**110,5**	**81%**	keine Angabe	16/31	**302**	**0,03**	keine %-Angabe
5	T4N1M0	11,3	23%	keine Angabe	**33/70**	**253**	**8,1**	keine %-Angabe
6	T4N3M0	10,5	23%	1%	**38/50**	keine Angabe	**6,8**	**35%**
7	T4N3M0	6,9	15%	3%	19/45	240	**7,5**	**19%**
8	T4N3M0	**90,1**	**50%**	4%	25/60	keine Angabe	**20**	keine %-Angabe
9	T4N3M0	**26,9**	**47%**	keine Angabe	20/54	**257**	**205,4**	**21%**
10	T4N3M1	**17,5**	1%	2%	**35/64**	**587**	keine Angabe	**43%**
11	T4N3M1	**25,2**	29%	6%	5/20	**342**	**8,4**	keine Angabe
12	T4N3M1	**13,3**	21%	**45%**	**75/117**	204	**30,7**	keine Angabe

(Leukozyten: Tausend/mm³; BSG=Blutsenkungsgeschwindigkeit; LDH=Laktat-dehydrogenase: U/l)

Pathologische Werte (Leukozytose: >11.300/mm³; Lymphozytose: >40%; Eosinophilie: >6%; BSG: über 25 mm nach einer Stunde; LDH: > 240 U/l; CD4/CD8- Ratio: unter 0,6 und über 2,8; Sezary-Zellen über 10%) sind fettgedruckt.

Zusammenfassung:

- Leukozytose bei 7/12 Patienten; Medianwert von allen Patienten: 15,4 Tsd./mm³ (5,1-110,5 Tsd./mm³; Mittelwert: 29,5 Tsd./mm³)
- Lymphozytose bei 4/11 Patienten; Medianwert von allen Patienten: 23% (1-81%; Mittelwert: 32%)

- Eosinophilie bei einem Patienten mit 45% Eosinophilen
- erhöhte BSG nach einer Stunde bei 4/12 Patienten; Medianwert von allen Patienten: 19,5 mm nach einer Stunde (2-75 mm; Mittelwert: 24 mm)
- erhöhter LDH-Wert bei 5/9 Patienten; Medianwert von allen Patienten: 253 U/l (204-587 U/l; Mittelwert: 290 U/l)
- erniedrigte CD4/CD8-Ratio bei einem Patienten mit einer Ratio von 0,003;
erhöhte Ratio bei 8/10 Patienten; Medianwert von allen Patienten: 8,25 (0,03-205,4; Mittelwert: 29,9)
- erhöhte Anzahl an Sezary-Zellen definitionsgemäß bei allen Patienten; Medianwert der sechs angegebenen Prozentwerte: 27% (19- 43%; Mittelwert: 28,6%)

3.3.4 Therapie bei Patienten mit Sezary-Syndrom

Tab.12 zeigt die einzelnen Therapieformen der Patienten mit Sezary-Syndrom auf. Von einem Patienten (Stadium IVB) ist die Therapie nicht bekannt.

Tab.12: *Therapie bei Sezary-Syndrom*

Therapie	Stadium III n=6	Stadium IVA n=4	Stadium IVB n=2
topische Steroide	5	2	0
PUVA	1	0	1
Bade- PUVA	0	1	0
Re- PUVA	1	0	0
Interferon	2	1	0
Retinoide alleine	1	0	0
ECP	1	1	0
Steroide systemisch	2	2	0
Steroide + Chlorambucil (Leukeran)	2	2	0
CHOP	1	1	1
Methotrexat	1	0	0
Trofosfamid (Ixoten)	1	0	0
Deoxycofor-mycin (Pentostatin)	0	2	1
Leukapherese	0	1	0

(Re-PUVA: Retinoide + PUVA; ECP: extrakorporale Photophorese; CHOP: Cyclophosphamid + Hydroxydaunomycin (Adriamycin) + Oncovin + Prednisolon)

3.3.5 Verläufe der Patienten mit Sezary- Syndrom

3.3.5.1 Stadienänderung und Todesfälle

Bei 12/13 Patienten konnte der Krankheitsverlauf dokumentiert werden. Über einen Patienten (Stadium IVA) können bezüglich Stadienänderung, Tod und Überlebenszeit keine Aussagen gemacht werden, da entsprechende Daten fehlen oder unvollständig sind.

Bei 4/12 Patienten änderte sich im Verlauf das klinische Stadium oder die Entität: ein Patient im Stadium III entwickelte ein anaplastisches großzelliges Lymphom (Ki-1+), bei zwei Patienten im Stadium III fanden sich im Knochenmark atypische Lymphozyten, so daß sie dann dem Stadium IVB zugeordnet wurden und bei einem Patienten im Stadium IVB wurde durch histologische Untersuchung neuer Hautveränderungen ein hochmalignes NHL vom T-Helfer-Zell-Subtyp diagnostiziert.

9/12 Patienten sind im Verlauf verstorben (4x Stadium III; 2x Stadium IVA und 3x Stadium IVB). Bei keinem Patienten wurde eine Sektion durchgeführt, das NHL wurde aber laut Totenschein in 7/9 Fällen als Todesursache vermutet. Ein weiterer Patient

starb an den Folgen eines Dickdarm-Karzinoms, bei einem anderen ist die Todesursache nicht bekannt. Die 9 Patienten verstarben im Median nach 26 Monaten (6-78 Monate; Mittelwert: 31 Monate).

3.3.5.2 Überlebenszeiten der Patienten mit Sezary-Syndrom

Abb.11 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für die 12 Sezary-Syndrome mit bekanntem Verlauf.

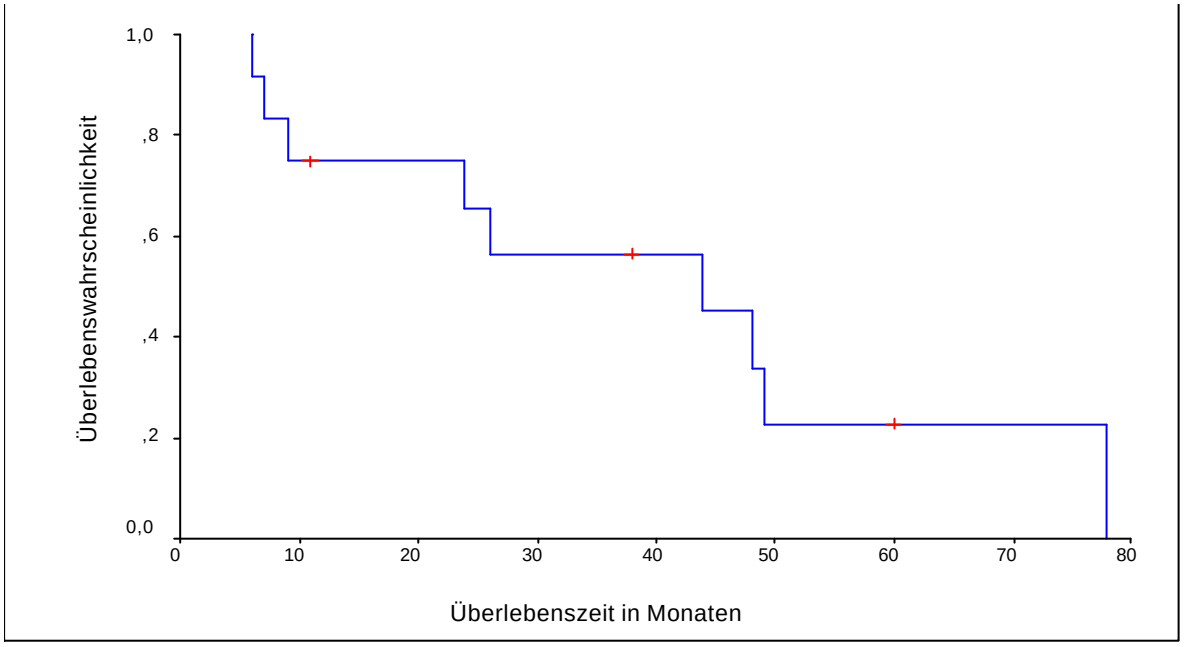


Abb.11: *Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit Sezary-Syndrom (n=12/13)*

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für die 12 Patienten mit Sezary-Syndrom beträgt im Median 44 Monate [Standardfehler: 24,9; 95% Konfidenzintervall: 0-92,8] (6-78 Monate; Mittelwert: 39,9 Monate).

3.4 Kleinzellige pleomorphe T-Zell-Lymphome (PTCL)

3.4.1 Häufigkeit und Patientengut

Unter den 90 CTCL, die zwischen 1982 und 1997 im Krankenhaus St.Georg diagnostiziert wurden, fanden sich neun kleinzellige PTCL.

Unter den Patienten waren vier Frauen und fünf Männer.

Das Alter der Patienten bei Diagnosestellung betrug im Median 61 Jahre (48-94 Jahre; Mittelwert: 63 Jahre).

Die Patienten verteilen sich folgendermaßen auf die einzelnen Stadien:

Stadium	Patienten
IA (T1N0M0)	1
IB (T2N0M0)	1
IIA (T1/2N1M0)	0
IIB (T3N0/1M0)	4
III (T4N0/1M0)	0
IVA (T1-4N2/3M0)	3
IVB (T1-4N0-3M1)	0

3.4.2 Klinik der Patienten mit kleinzelligen PTCL

3.4.2.1 Erste klinische Symptome

Alle neun Patienten berichteten über klinische Symptome vor Diagnosestellung. Die beiden häufigsten Symptome waren erythematöse Hautveränderungen bei 6/9 Patienten und Pruritus bei 4/9 Patienten. Papulöse Hautveränderungen traten bei 3/9 Patienten und Lymphknotenschwellung bei 2/9 Patienten vor Diagnosestellung auf.

Diese Symptome erschienen im Median 4 Monate vor Diagnose (1-76 Monate; Mittelwert: 16 Monate).

3.4.2.2 Hautbefund bei Aufnahme

Ein Patient mit kleinzelligen PTCL hatte bei Aufnahme eine Erythrodermie. Der Hautbefund der anderen 8/9 Patienten war eher lokalisiert, nur bei zwei Patienten dehnten sich die Hauterscheinungen auf über 10% der Körperoberfläche aus (aber nicht über 50%).

Von diesen 8/9 Patienten hatten 4/8 Plaques und 4/8 Tumoren, die bei einem Patienten exulzeriert waren. Maculae und Papeln fanden sich insgesamt selten, jeweils nur bei einem Patienten.

Die Tumoren waren hauptsächlich am Kopf und am Stamm lokalisiert. Bei einem Drittel der Patienten waren die Extremitäten betroffen.

3.4.2.3 Weitere Symptome

6/9 Patienten mit kleinzelligen PTCL klagten bei Aufnahme über Pruritus und jeweils ein Patient über Leistungsabfall bzw. B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust). Bei einem Patienten wurde bei der körperlichen Untersuchung eine Vergrößerung der Leber festgestellt.

3.4.2.4 Lymphknotenvergrößerung bei Erstvorstellung

Bei 5/9 Patienten mit kleinzelligen PTCL wurde bei der körperlichen Untersuchung keine Lymphknotenvergrößerung festgestellt. Bei 4/9 Patienten waren folgende Lymphknoten vergrößert: bei 3/4 waren die axillären und bei ebenfalls 3/4 Patienten die inguinalen Lymphknoten betroffen.

3.4.2.5 Histologien

Bei 8/9 Patienten fanden sich Angaben zur Entnahmestelle der Hautbiopsie und zur Anzahl vorangegangener Biopsien und deren Diagnosen. 5/8 Biopsien stammten vom Stamm, 2/8 vom Kopf/Hals und eine Biopsie vom Arm.

Bei 5/8 Patienten konnte die Diagnose „kleinzelliges PTCL“ mit der ersten Probeexzision (PE) gesichert werden, bei einem Patienten erfolgte die Diagnose erst mit der zweiten PE und bei jeweils einem Patienten waren dazu vier bzw. fünf PE’s notwendig.

Einige der vorangegangenen Diagnosen waren vermerkt: Pseudolymphom, Hypozellularitätsphänomen, überschießende Immunantwort, chronische und akute Dermatitis, Histiozytom, subakutes Ekzem und interstitielles Granuloma anulare.

Bei vier Patienten wurden immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt: alle Fälle waren positiv für CD3, in jeweils einem Fall zeigte sich Positivität für CD4 und CD30. Molekulargenetische Analysen zeigten bei drei Patienten monoklonales Rearrangement des T-Zell-Rezeptors, eine Untersuchung war negativ.

3.4.3 Diagnostik (staging) bei Patienten mit kleinzelligen PTCL

Folgende Untersuchungen wurden bei den Patienten durchgeführt: Oberbauchsonographie (bei 5 von 9 Patienten), Lymphknotensonographie (3/9), Röntgen-Thorax (7/9), CT-Thorax (6/9) und CT-Abdomen (7/9). Zusätzlich wurde bei 4/9 Patienten ein vergrößerter Lymphknoten exstirpiert und bei 5/9 Patienten Knochenmark aspiriert. An sonstigen Untersuchungen fand sich ein Röntgen des

Schädels und ein CT des kleinen Beckens. Ein Blut- bzw. Differentialblutbild konnte bei allen Patienten ausgewertet werden.

3.4.3.1 Oberbauchsonsgraphie (n=5/9)

Bei 5/9 Patienten mit kleinzelligen PTCL wurde ein Oberbauchsonogramm gemacht. Alle Untersuchungen waren ohne Befund.

3.4.3.2 Lymphknotensonographie (n=3/9)

Bei 3/9 Patienten wurde ein Lymphknotensonogramm durchgeführt. In allen Untersuchungen wurden Lymphknotenschwellungen festgestellt. Betroffen waren in 2/3 Fällen die inguinalen und in jeweils einem Fall die zervikalen bzw. axillären Lymphknoten.

3.4.3.3 Röntgen-Thorax (n=7/9)

Bei 7/9 Patienten mit kleinzelligen PTCL wurde ein Röntgenthorax gemacht. 6/7 Untersuchungen waren unauffällig. In einer Untersuchung wurde ein intrapulmonaler Rundherd festgestellt.

3.4.3.4 Thorax-CT (n=6/9)

Drei der Untersuchungen waren ohne Befund. In den anderen 3/6 Untersuchungen wurden Lymphknotenvergrößerungen festgestellt. In zwei CT's fanden sich axilläre und in einem CT zervikale Lymphknotenschwellungen.

3.4.3.5 Abdomen-CT (n=7/9)

Bei 7/9 Patienten wurde ein Abdomen-CT gemacht. Drei Untersuchungen waren ohne Befund. In 3/4 auffälligen CT's fanden sich inguinale, in 1/4 iliacale und in 2/4 retroperitoneale Lymphknotenvergrößerungen. In einem CT wurde zudem eine hypodense Struktur im linken Leberlappen festgestellt, die aber nicht weiter untersucht wurde.

Das CT des kleinen Beckens und das Röntgenbild des Schädels, welche bei jeweils einem Patienten zusätzlich zu den obengenannten Untersuchungen durchgeführt wurde, waren ohne pathologischen Befund.

3.4.3.6 Lymphknotenexstirpation (n=4/9)

Bei 4/9 Patienten wurde ein Lymphknoten exstirpiert. Ein untersuchter Lymphknoten war unauffällig, die drei anderen untersuchten Lymphknoten zeigten eine Infiltration durch Zellen des CTCL.

3.4.3.7 Knochenmarksaspiration (Beckenkamm) (n=5/9)

Alle fünf Untersuchungen waren ohne Befund.

3.4.3.8 Differentialblutbild

Bei allen Patienten mit kleinzelligen PTCL lag ein Blut-/Differentialblutbild vor. Leider waren diese zum überwiegend Teil sehr unvollständig.

Zusammenfassung:

(Leukozytose: >11.300/mm³; Lymphozytose: >40%; Eosinophilie: >6%; BSG: über 25 mm nach einer Stunde; LDH: >240 U/l; CD4/CD8-Ratio: unter 0,6 und über 2,8; Sezary-Zellen über 10%)

- eine Leukozytose fand sich bei keinem der neun Patienten; Medianwert von allen Patienten: 8,0 Tsd./mm³ (3,9- 1,2 Tsd./mm³; Mittelwert: 7,6 Tsd./mm³)
- eine Lymphozytose lag bei keinem Patienten vor; Medianwert von allen Patienten: 26% (10-36%; Mittelwert: 26,4%)
- eine Angabe über den prozentualen Anteil der Eosinophilen lag nur bei 5/9 Patienten vor, von diesen fünf Patienten hatten zwei Patienten Werte über 6%: einmal 9% und einmal 21%; Medianwert von allen fünf Patienten: 5% (2-21%; Mittelwert: 8%)
- eine erhöhte BSG nach einer Stunde fand sich bei 3/9 Patienten; Medianwert von allen Patienten: 20 mm nach einer Stunde (4-50 mm; Mittelwert: 22,5 mm)
- ein LDH-Wert lag bei 6/9 Patienten vor, ein erhöhter LDH-Wert lag nur bei einem dieser 6 Patienten vor; Medianwert von allen Patienten: 168 U/l (95-317 U/l; Mittelwert: 186 U/l)
- bei 3/9 Patienten wurde die CD4/CD8-Ratio bestimmt, es fand sich ein erniedrigter (0,48) und ein erhöhter Wert (3,0); Medianwert von allen Patienten: 1,1 (Mittelwert: 1,5)
- nach SezaryZellen wurde bei 2/9 Patienten gesucht, beide Untersuchungen waren negativ

3.4.4 Therapie bei Patienten mit kleinzelligen PTCL

Tab.13 zeigt die Therapieformen der Patienten mit kleinzelligen PTCL.

Tab.13: *Therapie bei kleinzelligen PTCL*

Therapie	Stadium IA n=1	Stadium IB n=1	Stadium IIB n=4	Stadium IVA n=3
topische Steroide	0	1	1	1
RePUVA	1	0	0	1
Interferon	1	0	0	1
ECP	0	0	0	1
Steroide systemisch	0	0	1	2
Steroide + Leukeran	0	0	0	1
Radio-therapie	0	0	1	0
schnelle Elektronen	0	0	1	0
Excision des Herdes	0	0	3	0
CHOP	0	0	1	0
Ulm	0	0	1	0
Procarbazin (Natulan) + Steroide	0	0	1	0
Doxorubicin (Adriblastin)	0	0	0	1
Asparaginase	0	0	0	1

(CHOP: Cyclophosphamid + Hydroxydaunomycin (Adriamycin) + Oncovin + Prednisolon)

3.4.5 Verläufe der Patienten mit kleinzelligen PTCL

3.4.5.1 Stadienänderung und Todesfälle

Von den neun Patienten mit kleinzelligen PTCL sind 3/9 Patienten verstorben. Bei zwei von den drei verstorbenen Patienten hatte sich zudem das Stadium bzw. die Entität geändert.

Fall 1: Eine Patientin, die sich bei Diagnosestellung im Stadium IA befand entwickelte im Verlauf Tumoren und vergrößerte Lymphknoten, so daß sie dann dem Stadium IIB zugeordnet wurde. 70 Monate nach Diagnosestellung starb sie an den Folgen einer Pneumonie. Das NHL wurde als Todesursache vermutet.

Fall 2: Ein Patient, bei dem ein kleinzelliges PTCL im Stadium IVA diagnostiziert wurde, entwickelte ein pleomorphes Lymphom mit klinisch hochmalignem Verlauf und starb sieben Monate nach Diagnosestellung unter dem klinischen Bild einer zentralen

Dysregulation. Es handelte sich um einen akuten Lymphomprogreß im Sinne einer blastären Ausschwemmung.

Fall 3: Eine Patientin im Stadium IIB starb 20 Monate nach Diagnosestellung an respiratorischem Versagen. Eine Sektion zeigte eine Lymphominfiltration von Haut, Lymphknoten (inguinale, parailiacala, paraaortale, mediastinale, axilläre, zervikale), Leber und Milz. Zusätzlich lag ein paralytischer Ileus und Nierenversagen vor.

3.4.5.2 Überlebenszeiten der Patienten mit kleinzelligen PTCL

Die drei verstorbenen Patienten starben nach 7, 20 und 70 Monaten (Mittelwert: 32 Monate).

Abb.12 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der neun Patienten.

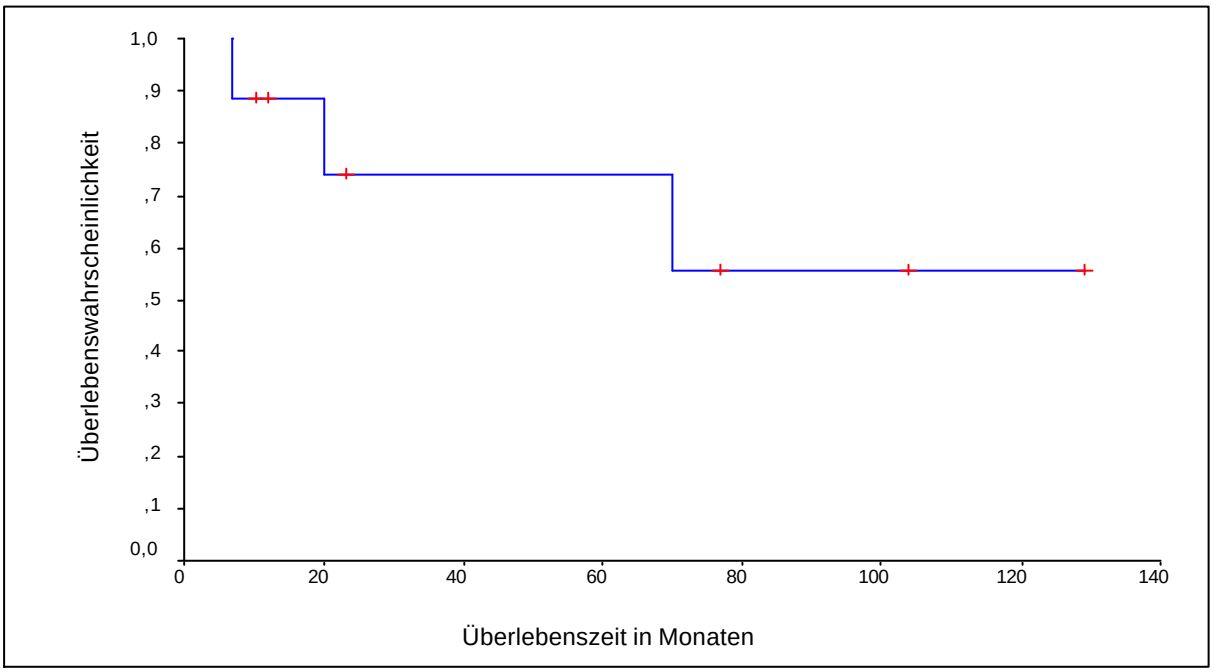


Abb.12: *Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit kleinzellig pleomorphen T-Zell-Lymphomen (n=9)*

Ein Medianwert für das Überleben der neun Patienten kann nicht ermittelt werden, da die 50%-Marke nicht unterschritten wird. Der Mittelwert beträgt 88 Monate [Standardfehler: 18,5; 95% Konfidenzintervall: 52-125].

3.5 Großzellige pleomorphe T-Zell-Lymphome (PTCL)

3.5.1 Häufigkeit und Patientengut

Unter den 12 PTCL, die zwischen 1982 und 1997 im Krankenhaus St.Georg diagnostiziert wurden, fanden sich drei großzellige PTCL.
Die Patienten waren alle männlich.
Das Alter der Patienten bei Diagnosestellung betrug im Median 65 Jahre (64, 65 und 86 Jahre; Mittelwert: 72 Jahre).
Zwei Patienten befanden sich im Stadium IVA, ein Patient im Stadium IVB.

3.5.2 Klinik der Patienten mit großzelligen PTCL

3.5.2.1 Erste klinische Symptome

An klinischen Symptomen vor Diagnosestellung fanden sich bei allen Patienten erythematöse Hautveränderungen und bei 2/3 Patienten Lymphknotenschwellung.
Diese Symptome erschienen im Median 11 Monate vor Diagnose (4, 11 und 13 Monate; Mittelwert: 9 Monate).

3.5.2.2 Hautbefund bei Aufnahme

Ein Patient mit großzelligem PTCL hatte bei Aufnahme eine Suberythrodermie. Die beiden anderen Patienten erschienen mit Plaques und einer hatte zusätzlich noch exulcerierte Tumoren.
Bei einem Patienten dehnten sich die Hautveränderungen auf über 10% der Körperoberfläche aus.
Der Stamm und die Extremitäten waren von den Hauterscheinungen betroffen.

3.5.2.3 Weitere Symptome

2/3 Patienten mit großzelligen PTCL klagten bei Aufnahme über Pruritus und ein Patient über B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust). Bei einem Patienten wurde bei der körperlichen Untersuchung eine Vergrößerung der Leber festgestellt.

3.5.2.4 Lymphknotenvergrößerung bei Erstvorstellung

Bei allen Patienten mit großzelligem PTCL wurde bei der körperlichen Untersuchung eine Lymphknotenvergrößerung festgestellt. Die zervikalen Lymphknoten waren immer

vergrößert, bei 2/3 waren zudem die axillären und die inguinalen Lymphknoten betroffen. Bei einem Patienten waren auch die nuchalen und die supraklavikulären Lymphknoten vergrößert.

3.5.2.5 Histologien

Bei allen Patienten fanden sich Angaben zur Entnahmestelle der Hautbiopsie und zur Anzahl vorangegangener Biopsien und deren Diagnosen. Bei 2/3 Patienten stammten die Biopsien vom Stamm und bei einem Patienten vom Arm.

Bei einem Patienten konnte die Diagnose „großzelliges PTCL“ mit der ersten Probeexzision (PE) gesichert werden, bei einem Patienten erfolgte die Diagnose erst mit der zweiten PE und bei einem anderen Patienten waren dazu drei PE’s notwendig.

Einige der vorangegangenen Diagnosen waren vermerkt: Pseudolymphom, psoriasiforme Dermatitis und Dermatitis ulcerosa.

Eine durchgeführte immunhistologische Untersuchung war positiv für CD30 und CD3. Es wurden keine molekulargenetischen Analysen durchgeführt.

3.5.3 Diagnostik (staging) bei Patienten mit großzelligen PTCL

Folgende Untersuchungen wurden bei den Patienten durchgeführt: Oberbauchsonographie (bei allen drei Patienten), Lymphknotensonographie (3/3), Röntgen-Thorax (2/3), CT-Thorax (2/3) und CT-Abdomen (2/3). Bei allen drei Patienten wurde ein vergrößerter Lymphknoten exstirpiert und bei 2/3 Patienten Knochenmark aspiriert. An sonstigen Untersuchungen fand sich noch ein Hals-CT. Ein Blut- bzw. Differentialblutbild konnte bei allen Patienten ausgewertet werden.

3.5.3.1 Oberbauchsonographie (n=3/3)

Bei allen Patienten mit großzelligem PTCL wurde ein Oberbauchsonogramm gemacht. Eine Untersuchung war ohne Befund. In den anderen beiden Untersuchungen bei Patienten im Stadium T2 bzw. T4 wurden multiple abdominelle (paraaortal, bds. inguinal) Lymphome und eine Hepatospleno- bzw. Splenomegalie festgestellt.

3.5.3.2 Lymphknotensonographie (n=3/3)

Bei allen Patienten wurde eine Lymphknotensonographie durchgeführt. In allen Untersuchungen wurden Lymphknotenschwellungen festgestellt. Betroffen waren in 2/3

Fällen die axillären, inguinalen und zervikalen Lymphknoten und in jeweils einem Fall die nuchalen, supraklavikulären bzw. die retroperitonealen Lymphknoten.

3.5.3.3 Röntgen-Thorax (n=2/3)

Alle Untersuchungen waren unauffällig.

3.5.3.4 Thorax-CT (n=2/3)

In den beiden durchgeführten Untersuchungen wurden Lymphknotenvergrößerungen festgestellt. In beiden CT's fanden sich axilläre und in jeweils einem CT mediastinale bzw. hiläre Lymphknotenschwellungen.

3.5.3.5 Abdomen-CT (n=2/3)

Bei 2/3 Patienten wurde ein Abdomen-CT gemacht. In beiden Untersuchungen wurden Lymphknotenvergrößerungen und in einem CT eine Splenomegalie festgestellt. Die Lymphknotenvergrößerungen betrafen in beiden Fällen die inguinalen und iliacalen Lymphknoten und in einem Fall zusätzlich die retroperitonealen und mesenterialen Lymphknoten.

Das CT des Halses bei einem Patienten zeigte 1,5 cm große retromandibuläre Lymphome beidseits.

3.5.3.6 Lymphknotenexstirpation (n=3/3)

Bei allen Patienten wurde ein Lymphknoten exstirpiert und alle untersuchten Lymphknoten zeigten eine Infiltration durch Zellen des CTCL.

3.5.3.7 Knochenmarksaspiration (Beckenkamm) (n= 2/3)

Eine Untersuchung war ohne Befund, die andere zeigte eine Infiltration des Knochenmarks durch Zellen des PTCL.

3.5.3.8 Differentialblutbild

Bei allen Patienten mit großzelligen PTCL lag ein Blut-/Differentialblutbild vor.

Zusammenfassung:

(Leukozytose: >11.300/mm³; Lymphozytose: >40%; Eosinophilie: >6%; BSG: über 25 mm nach einer Stunde; LDH: >240 U/l; CD4/CD8-Ratio: unter 0,6 und über 2,8; Sezary-Zellen über 10%)

- eine Leukozytose lag bei keinem der drei Patienten vor; Medianwert von allen Patienten: 9,7 Tsd./mm³ (2.5, 9.7 und 10.7 Tsd./mm³; Mittelwert: 7,6 Tsd./mm³)
- der prozentuale Anteil der Lymphozyten wurde nur bei zwei Patienten bestimmt; eine Lymphozytose lag bei keinem Patienten vor (6% und 15%)
- eine Angabe über den prozentualen Anteil der Eosinophilen lag nur bei zwei Patienten vor (beidemal 2%)
- von zwei bestimmten BSG- Werten nach einer Stunde war ein Wert erhöht (35 mm und 15 mm nach einer Stunde)
- ein LDH-Wert lag bei allen drei Patienten vor und war immer erhöht; Medianwert von allen Patienten: 275 U/l (265, 275 und 319 U/l; Mittelwert: 286 U/l)
- nur bei zwei Patienten wurde die CD4/CD8-Ratio bestimmt (1,8 und 1,92)
- nach Sezary-Zellen wurde bei keinem Patienten gesucht

3.5.4 Therapie bei Patienten mit großzelligem PTCL

Ein Patient (Stadium IVA) konnte keiner Therapie (außer lokaler Anwendung von Steroiden) mehr zugeführt werden, da er zwei Monate nach Diagnosestellung verstarb.

Der andere Patient in Stadium IVA erhielt neben Radiatio, systemischer Gabe von Steroiden und Chlorambucil (Leukeran) noch CHOP (Cyclophosphamid + Hydroxydaunomycin (Adriamycin) + Oncovin + Prednisolon) und COP- BLAM.

Der Patient in Stadium IVB bekam Steroide systemisch, CEOD und HOAP- Bleo.

3.5.5 Verläufe der Patienten mit großzelligen PTCL

3.5.5.1 Stadienänderung, Todesfälle und Überlebenszeiten der Patienten mit großzelligen PTCL

Alle Patienten mit großzelligen PTCL sind verstorben. Die beiden Patienten in Stadium IVA verstarben 2 bzw. 11 Monate nach Diagnosestellung. Bei letzterem wurde kurz vor seinem Tod durch eine Probeexcision der Ösophagusschleimhaut eine Infiltration derselben durch das PTCL festgestellt, so daß er ab diesem Zeitpunkt dem Stadium IVB zugehörig war.

Der Patient in Stadium IVB verstarb 5 Monate nach Diagnosestellung.
Bei keinem Patienten wurde eine Sektion durchgeführt, so daß das NHL als Todesursache in allen drei Fällen nur vermutet werden konnte.

3.6 Anaplastisch-großzellige (CD 30+) T-Zell-Lymphome (TCL)

3.6.1 Häufigkeit und Patientengut

Unter den 90 CTCL, die zwischen 1982 und 1997 im Krankenhaus St.Georg diagnostiziert wurden, fanden sich drei anaplastisch-großzellige (CD30+)TCL.
Unter den Patienten war eine Frau und zwei Männer.
Das Alter der Patienten bei Diagnosestellung betrug im Median 67 Jahre (45, 67 und 82 Jahre; Mittelwert: 65 Jahre).
Alle Patienten befanden sich in Stadium IIB.

3.6.2 Klinik der Patienten mit anaplastisch-großzelligen (CD 30+) TCL

3.6.2.1 Erste klinische Symptome

An klinischen Symptomen vor Diagnosestellung fanden sich bei einem Patienten papulöse Hautveränderungen und Lymphknotenschwellung. Von den beiden anderen Patienten wies der eine ulcerierte Hautveränderungen und der andere Hautknoten auf.
Diese Symptome erschienen im Median 7 Monate vor Diagnose (1,7und 8 Monate; Mittelwert: 5,3 Monate).

3.6.2.2 Hautbefund bei Aufnahme

Alle Patienten hatten bei Aufnahme Tumoren, ein Patient zusätzlich Papeln. Bei zwei Patienten waren die Tumoren an den Extremitäten lokalisiert, bei dem Patient mit Tumoren und Papeln fanden sich die Hauterscheinungen am Stamm. Bei keinem Patienten war mehr als 10% der Körperoberfläche betroffen.

3.6.2.3 Weitere Symptome

Es waren keine weiteren Symptome wie Pruritus oder Organomegalie vorhanden.

3.6.2.4 Lymphknotenvergrößerung bei Erstvorstellung

Bei zwei Patienten wurden Lymphknotenvergrößerungen festgestellt. Bei einem Patienten waren die axillären, bei dem anderen die inguinalen Lymphknoten betroffen.

3.6.2.5 Histologien

Bei allen Patienten fanden sich Angaben zur Entnahmestelle der Hautbiopsie und zur Anzahl vorangegangener Biopsien und deren Diagnosen. Bei jeweils einem Patienten stammten die Biopsien vom Stamm, vom Unterarm und vom Unterschenkel.

Bei zwei Patienten konnte die Diagnose „anaplastisch-großzelliges TCL“ mit der ersten Probeexzision (PE) gesichert werden, bei einem Patienten erfolgte die Diagnose erst mit der zweiten PE.

Die vorangegangene Diagnose war: atypisches Fibroxanthom .

Die immunhistologischen Untersuchungen waren positiv für CD30 und zusätzlich für CD3, CD4, CD5 und CD45RO. Es wurden keine molekulargenetischen Analysen durchgeführt.

3.6.3 Diagnostik (staging) bei Patienten mit anaplastisch-großzelligen TCL

Folgende Untersuchungen wurden bei den Patienten durchgeführt: Oberbauchsonographie (bei allen drei Patienten), Lymphknotensonographie (1/3), Röntgen-Thorax (3/3), CT-Thorax (2/3) und CT-Abdomen (3/3). Bei keinem Patienten wurde ein Lymphknoten exstirpiert, aber bei 2/3 Patienten wurde Knochenmark aspiriert. Ein Blut- bzw. Differentialblutbild konnte bei allen Patienten ausgewertet werden.

3.6.3.1 Oberbauchsonsgraphie (n=3/3)

Alle Untersuchungen waren ohne Befund.

3.6.3.2 Lymphknotensonographie (n=1/3)

Bei 1/3 Patienten mit anaplastisch-großzelligem TCL wurde ein Lymphknoten-sonogramm durchgeführt. Es wurde eine Vergrößerung eines axillären Lymphknotens festgestellt.

3.6.3.3 Röntgen-Thorax (n=3/3)

Alle Untersuchungen waren unauffällig.

3.6.3.4 Thorax-CT (n=2/3)

Eine Untersuchung war unauffällig, in der anderen wurde neben einem vergrößerten axillären Lymphknoten eine Raumforderung an der Thoraxwand und ein Rundherd im rechten Lungenunterlappen festgestellt.

3.6.3.5 Abdomen-CT (n=3/3)

Bei allen Patienten wurde ein Abdomen-CT gemacht. Zwei Untersuchungen waren unauffällig. Bei einem Patienten wurde eine retroperitoneale Raumforderung festgestellt, die Flüssigkeit enthielt. Diese wurde punktiert, enthielt jedoch keine malignen Zellen.

3.6.3.6 Lymphknotenexstirpation (n=0)

Bei keinem Patienten wurde ein Lymphknoten exstirpiert.

3.6.3.7 Knochenmarksaspiration (Beckenkamm) (n=2/3**)**

Beide Untersuchungen waren ohne Befund.

3.6.3.8 Differentialblutbild

Bei allen Patienten mit anaplastisch-großzelligen TCL lag ein Blut-/Differentialblutbild vor.

Zusammenfassung:

(Leukozytose: >11.300/mm³; Lymphozytose: >40%; Eosinophilie: >6%; BSG: über 25 mm nach einer Stunde; LDH: > 40 U/l; CD4/CD8-Ratio: unter 0,6 und über 2,8; Sezary- Zellen über 10%)

- eine Leukozytose lag bei einem der drei Patienten vor (13,2 Tsd./mm³), Medianwert von allen Patienten: 5,4 Tsd./mm³ (2.9, 5.4 und 13.2 Tsd./mm³; Mittelwert: 7,2 Tsd./mm³)
- der prozentuale Anteil der Lymphozyten wurde nur bei zwei Patienten bestimmt; eine Lymphozytose lag bei keinem Patienten vor (22% und 11%)

- eine Angabe über den prozentualen Anteil der Eosinophilen lag nur bei einem Patienten vor (3%)
- von zwei Patienten wurde der BSG-Wert nach einer Stunde bestimmt, beide Werte waren erhöht (35 mm und 75 mm nach einer Stunde)
- ein LDH-Wert lag bei allen drei Patienten vor, kein Wert war erhöht, Medianwert von allen Patienten: 136 U/l (108, 136 und 209 U/l; Mittelwert: 151 U/l)
- bei keinem Patienten wurde die CD4/CD8-Ratio bestimmt und bei keinem wurde nach Sezary-Zellen gesucht

3.6.4 Therapie bei Patienten mit anaplastisch-großzelligen TCL

Bei 2/3 Patienten wurden die Hauttumoren bestrahlt, bei einem wurde ein Tumor exstirpiert. Bei einem Patienten, dessen Tumoren zuvor bestrahlt wurden und der zusätzlich eine Polychemotherapie nach dem COPP-Schema bekam, mußte der Oberschenkel amputiert werden, da die Hautveränderungen nicht unter Kontrolle gebracht werden konnten. Der andere Patient, dessen Tumoren bestrahlt wurden, bekam zusätzlich eine Polychemotherapie nach dem CHOP-Schema.

3.6.5 Verläufe der Patienten mit anaplastisch-großzelligen TCL

3.6.5.1 Stadienänderung, Todesfälle und Überlebenszeiten der Patienten mit anaplastisch-großzelligen TCL

Alle Patienten mit anaplastisch-großzelligen TCL sind verstorben. Die Patienten verstarben 14, 35 bzw. 37 Monate nach Diagnosestellung. Bei dem Patienten, der nach 14 Monaten an einer chronisch-rezidivierenden Peritonitis verstarb, wurde eine Sektion durchgeführt. Es wurde ein Befall der iliacalen und paraaortalen Lymphknoten durch das anaplastische Lymphom festgestellt. Es fanden sich zudem Reed-Sternberg-Zellen in den Lymphknoten (der Patient befand sich in Vollremission eines M.Hodgkin nach COPP-Polychemotherapie und Splenektomie).
Bei den anderen beiden Patienten kann das NHL als Todesursache nur vermutet werden.

3.7 Prognostische Bedeutung ausgewählter Parameter

3.7.1 Laborparameter

3.7.1.1 Laktatdehydrogenase (LDH)

3.7.1.1.1 LDH-Werte der Patienten mit CTCL in den Stadien I-IV

Von den 90 Patienten mit CTCL lag bei 68 Patienten (75%) ein LDH-Wert vom Zeitpunkt der Diagnosestellung vor. Abb.13 zeigt die einzelnen LDH-Werte für jedes Stadium ansteigend angeordnet (Stadium I: 20 Werte, II: 19 Werte, III: 11 Werte, IV: 18 Werte). In den höheren Stadien finden sich zunehmend auch höhere LDH-Werte.

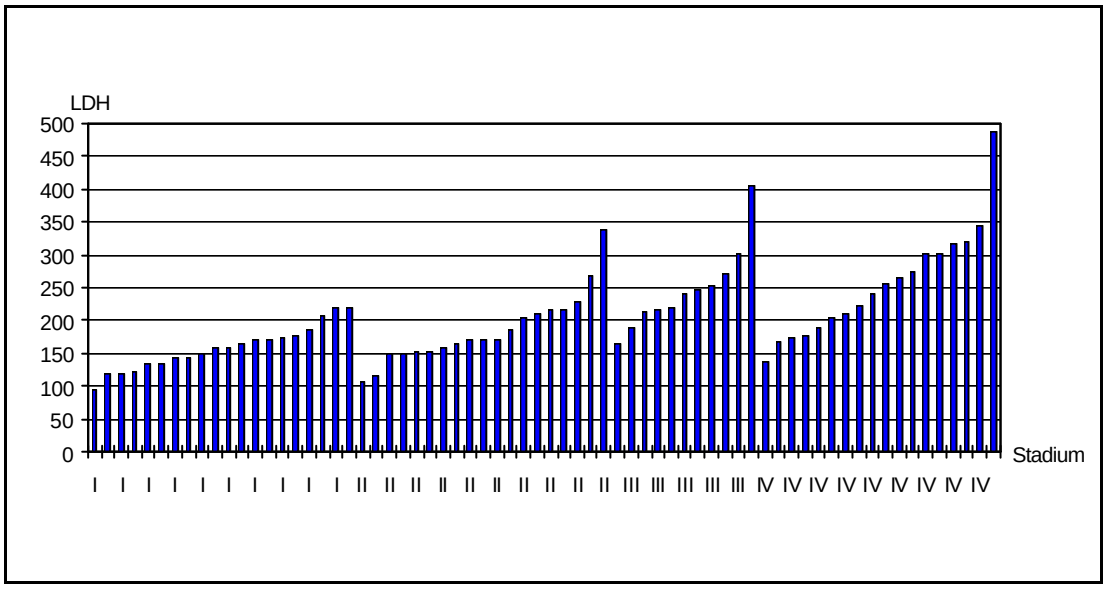


Abb.9: *LDH-Werte (U/l) bei Patienten (n=68) mit CTCL bei Diagnosestellung*

Die Medianwerte (Mittelwerte) in den einzelnen Stadien sind: 159 U/l (158,2 U/l) im Stadium I, 170 U/l (185,6 U/l) im Stadium II, 241 U/l (247,1 U/l) im Stadium III und 248,5 U/l (254,5 U/l) im Stadium IV.

4.7.1.1.2 LDH-Werte und Überlebenszeiten

Von den 90 Patienten mit CTCL lag bei 64 Patienten (71%) ein LDH-Wert vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und die Überlebenszeit des Patienten vor. 47 dieser 64 LDH-Werte (73%) lagen im Normbereich bis 240 U/l. 17 von 64 LDH-Werten (27%) lagen über dem oberen Grenzwert von 240 U/l, 10 dieser 17 erhöhten LDH-Werte

waren höher als 288 U/l (20% über dem oberen Normwert) und drei Werte lagen über 360 U/l (50% über dem oberen Normwert). Tab.14 zeigt, wie sich die erhöhten LDH-Werte auf die einzelnen Stadien verteilen.

Tab.14: *LDH-Werte über 240 U/l bei Patienten mit CTCL in den einzelnen Stadien*

Stadium	n=	LDH>240	%	LDH>288	%	LDH>360	%
I	18	0/18	0	0/18	0	0/18	0
II	19	2/19	10,5	1/19	5	0/19	0
III	11	6/11	54	2/11	18	1/11	9
IV	16	9/16	56	7/16	44	2/16	12,5

Abb.14 und 15 veranschaulichen diese Zahlen.

Fehler! Keine gültige Verknüpfung.

Abb.14: *LDH-Werte >240 U/l bei Patienten (n=17/64) mit CTCL in den Stadien I-IV bei Diagnosestellung*

Fehler! Keine gültige Verknüpfung.

Abb.15: *LDH-Werte >288 U/l bei Patienten (n=10/64) mit CTCL in den Stadien I-IV bei Diagnosestellung*

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier für die 47 Patienten mit einem LDH-Wert <240 U/l und für die 17 Patienten mit einem LDH-Wert >240 U/l zeigt Abb.16. Der Unterschied zwischen beiden Kurven ist mit p=0,2 nicht signifikant.

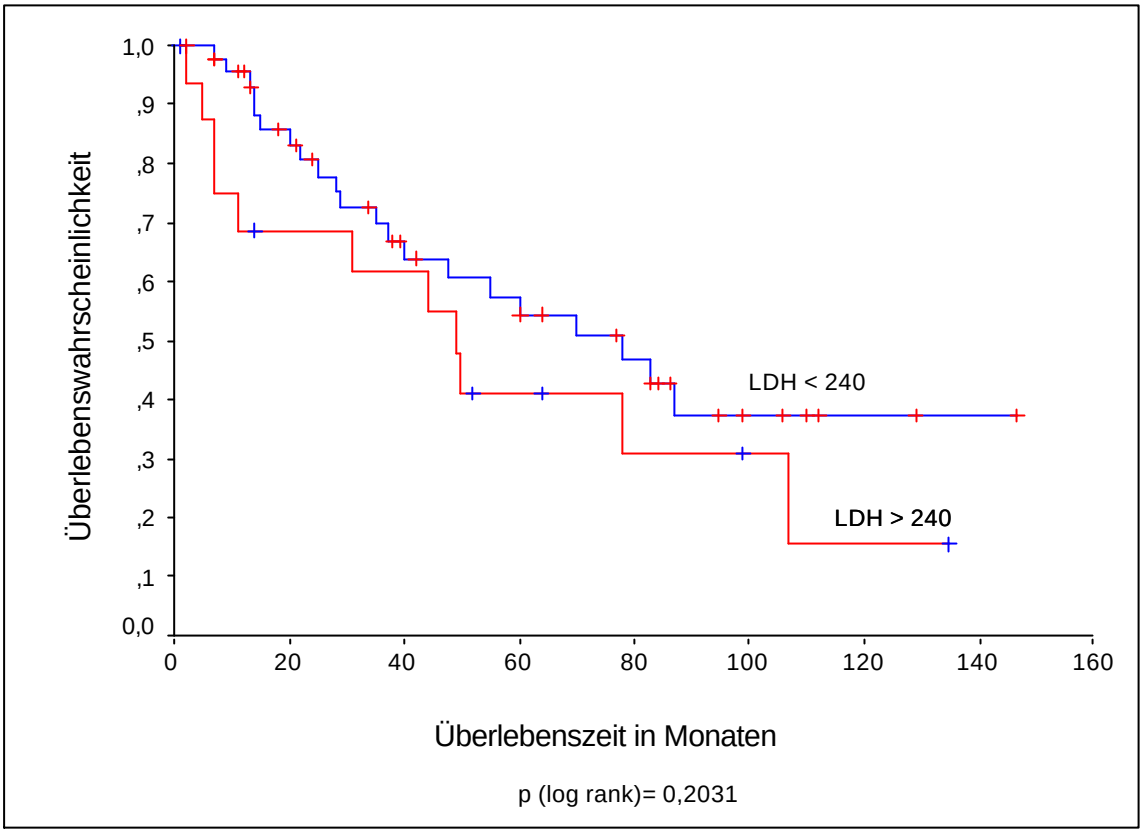


Abb.16: *Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit CTCL mit einem LDH-Wert <240 U/l (n=47) und >240 U/l (n=17)*

Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Median beträgt für die Patienten mit einem LDH-Wert <240 U/l 78 Monate (Standardfehler: 17; 95% Konfidenzintervall: 45-111) und für die Patienten mit einem LDH-Wert >240 U/l 49 Monate (Standardfehler: 6; 95% Konfidenzintervall: 38-60).

3.7.1.2 Eosinophile Granulozyten im Differentialblutbild

3.7.1.2.1 Anzahl der Eosinophilen bei den Patienten mit CTCL

Von den 90 Patienten mit CTCL lag bei 55 Patienten (61%) eine Prozentangabe für die eosinophilen Granulozyten im Differentialblutbild vor.

Abb.17 zeigt die einzelnen Werte für jedes Stadium ansteigend angeordnet (Stadium I: 18 Werte; II: 12 Werte; III: 9 Werte; IV:16 Werte). Die höchsten Werte finden sich in den fortgeschrittenen Stadien.

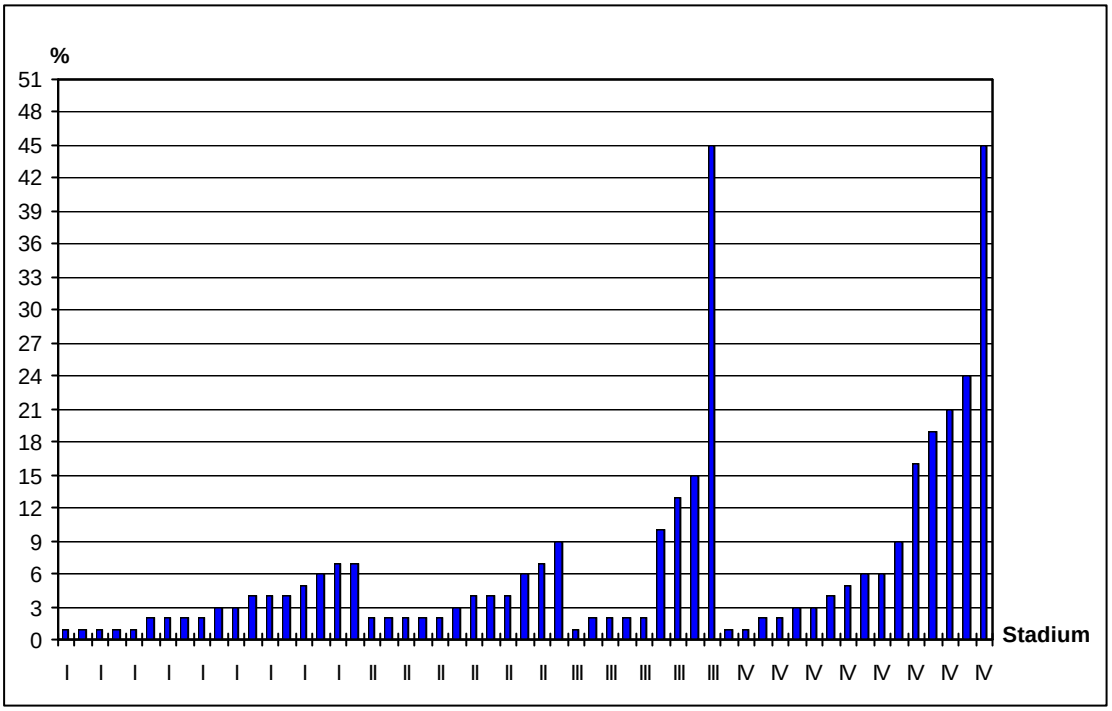


Abb.17: *Eosinophile (%) bei Patienten (n=55) mit CTCL bei Diagnosestellung*

Die Medianwerte (Mittelwerte) in den einzelnen Stadien sind: 2.5 % (3.1%) im Stadium I, 3.5% (3.9%) im Stadium II, 2% (10.2%) im Stadium III und 5.5% (10.4%) im Stadium IV.

3.7.1.2.2 Eosinophile (%) und Überlebenszeiten

Von den 55 Patienten, bei denen der prozentuale Anteil der eosinophilen Granulozyten im Differentialblutbild angegeben war, lag bei 52 Patienten auch die Überlebenszeit vor. 13 dieser 52 Patienten (25%) hatten erhöhte Werte über 6% eosinophile Granulozyten im Differentialblutbild. 9 dieser 13 erhöhten Werte lagen über 9% und 7 Werte über 12 % (50% und 100% oberhalb des oberen Normwertes). Tab.15 zeigt, wie sich die Werte oberhalb des Normbereiches auf die einzelnen Stadien verteilen.

Tab.15: *Eosinophile über 6% bei den Patienten mit CTCL in den Stadien I-IV*

Stadium	n=	Eosino.>6%	%	Eosino.>9%	%	Eosino.>12%	%
I	16	2/16	12,5	0/16	0	0/16	0
II	12	2/12	17	0/12	0	0/12	0
III	9	4/9	44	4/9	44	3/9	33
IV	15	5/15	33	5/15	33	4/15	27

Abb.16 veranschaulicht, wie sich die Werte über 6% auf die einzelnen Stadien verteilen.

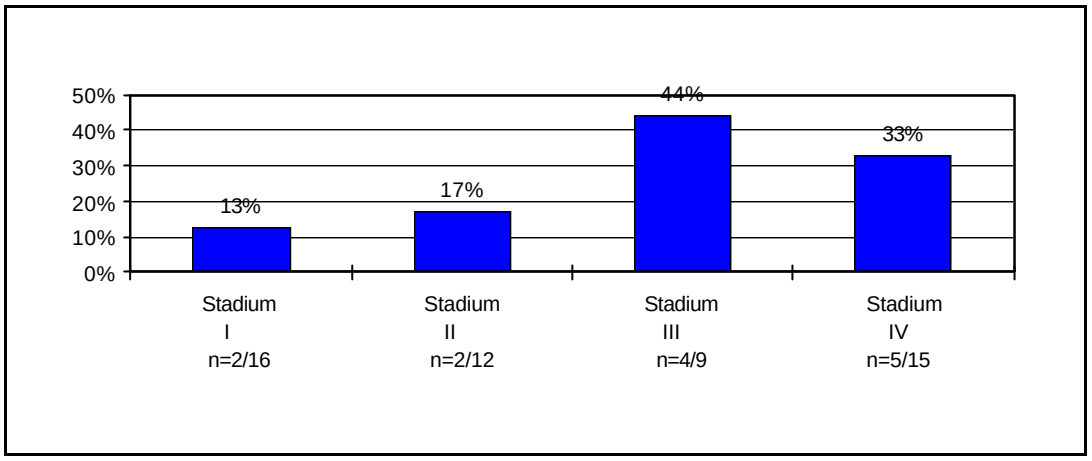
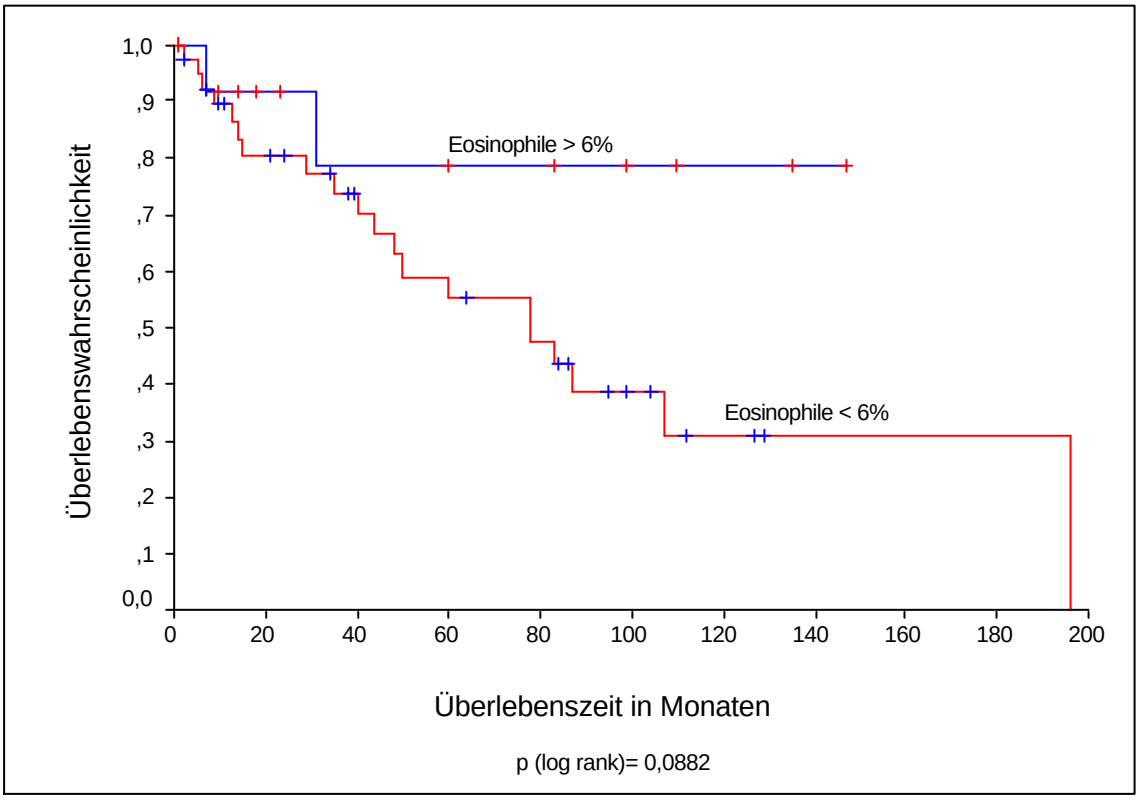


Abb.16: *Anteil der Patienten mit CTCL mit Eosinophilen über 6% in den Stadien I-IV bei Diagnosestellung*

Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für die 39 Patienten mit einem prozentualen Eosinophilenanteil unter 6% und für die 13 Patienten mit einem Anteil über 6% zeigt Abb.17. Der Unterschied zwischen beiden Kurven ist mit p= 0,0882 nicht signifikant.



A

bb.17: *Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit Eosinophilen <6% (n=39) und >6% (n=13)*

Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Median beträgt für die Patienten mit eosinophilen Granulozyten <6% im Differentialblutbild 78 Monate (Standardfehler: 18; 95% Konfidenzintervall: 42-114), für die Patienten mit einem Wert >6% wird die mediane Überlebenszeit im Beobachtungszeitraum nicht erreicht.

3.7.1.3 CD4/CD8-Ratio

3.7.1.3.1 CD4/CD8-Ratio bei Patienten mit CTCL in den Stadien I-IV

Bei 55 von 90 Patienten (61%) mit CTCL wurde die CD4/CD8-Ratio bei Diagnosestellung bestimmt. Abb.18 zeigt, wie sich die Werte auf die Stadien I-IV verteilen (Stadium I: 14 Werte; Stadium II: 12 Werte; Stadium III: 11 Werte; Stadium IV: 18 Werte). Werte oberhalb des oberen Grenzwertes von 2,8 finden sich zunehmend in den fortgeschrittenen Stadien.

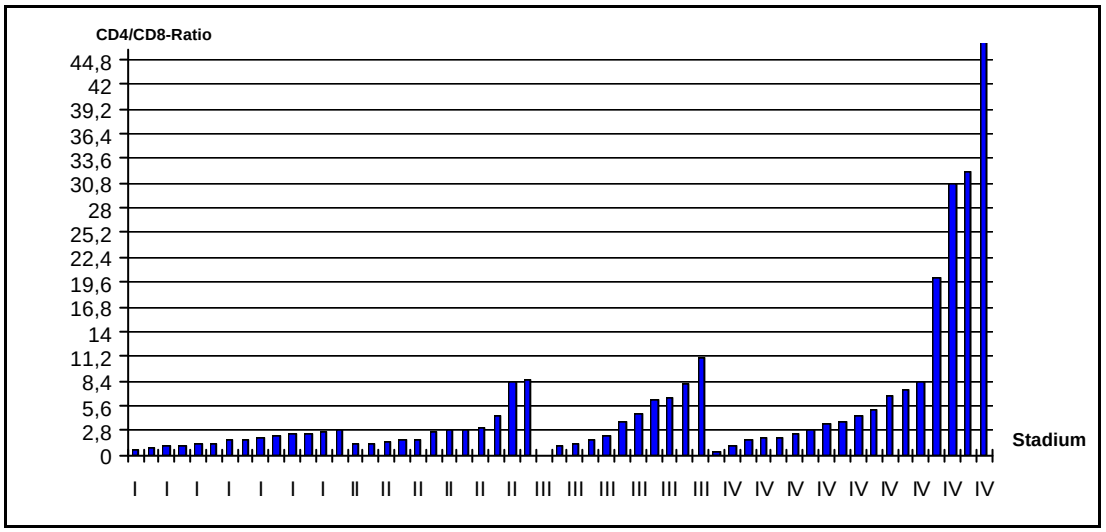


Abb.17: *CD4/CD8-Ratio bei Patienten (n=55) mit CTCL bei Diagnosestellung (letzter Wert im Stadium IV=210.5)*

Die Medianwerte (Mittelwerte) in den einzelnen Stadien sind: 1.7 (1.7) im Stadium I, 2.8 (3.4) im Stadium II, 3.7 (4.3) im Stadium III und 4.12 (19.2) im Stadium IV.

3.7.1.3.2 CD4/CD8-Ratio und Überlebenszeiten

Von den 55 Patienten, bei denen die CD4/CD8-Ratio bei Diagnosestellung vorlag, konnte bei 50 Patienten auch die Überlebenszeit bestimmt werden. Bei 27 dieser 50 Patienten (54%) lag die CD4/CD8-Ratio im Normbereich unter 2.8, bei 23 Patienten (45%) lag sie oberhalb dieses Grenzwertes. 16 der 23 erhöhten Werte waren größer als

4.2 und 12 Werte lagen über einer CD4/CD8-Ratio von 5.6 (50% und 100% oberhalb des oberen Normwertes von 2.8). Tab.18 zeigt, wie sich diese Werte auf die einzelnen Stadien verteilen.

Tab.18: *CD4/CD8-Ratio über 2,8 in den Stadien I-IV*

Stadium	n=	CD4/CD8-Ratio > 2,8	%	CD4/CD8-Ratio > 4,2	%	CD4/CD8-Ratio > 5,6	%
I	13	1/13	8	0/13	0	0/13	0
II	12	6/12	50	3/12	25	2/12	17
III	11	6/11	55	5/11	45	4/11	36
IV	15	10/15	66	8/15	53	6/15	40

Abb.19 veranschaulicht die Werte >2,8 in den einzelnen Stadien.

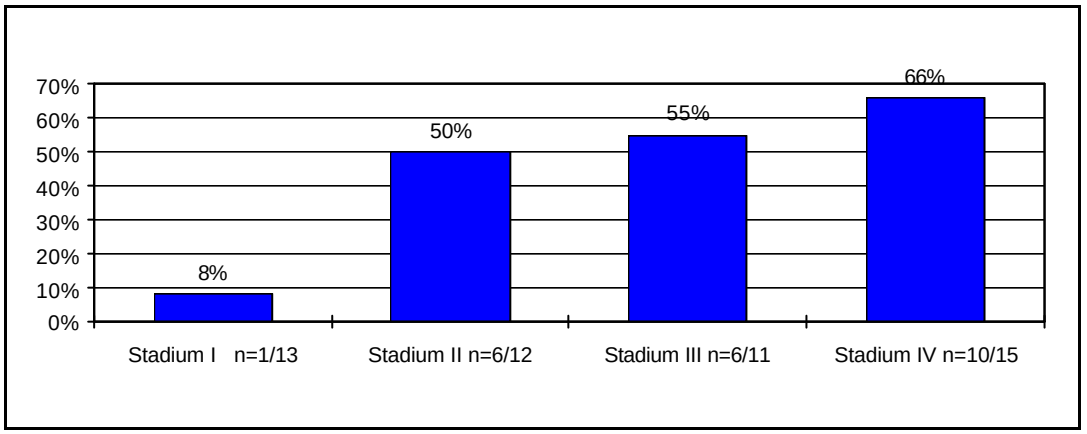
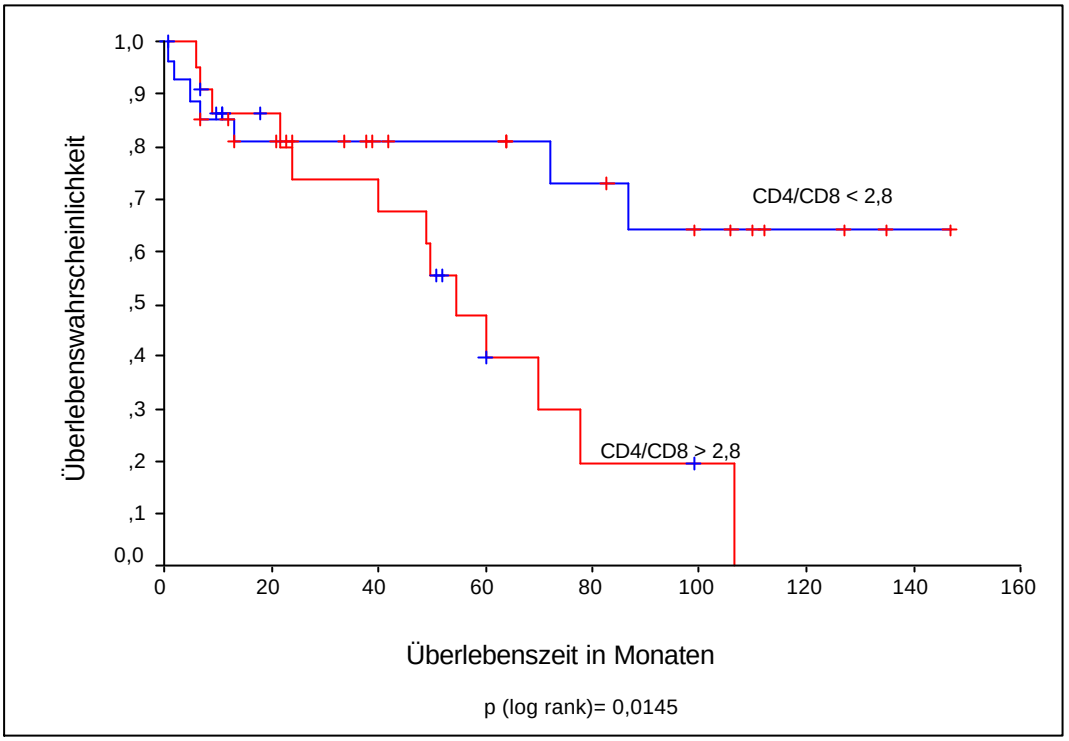


Abb.19: *Patienten mit einer CD4/CD8-Ratio >2,8 in den Stadien I-IV*

Abb.20 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten (n=27) mit einer CD4/CD8-Ratio im Normbereich bis 2,8 und der Patienten (n=23), deren Ratio darüber liegt. Der Unterschied zwischen beiden Kurven ist mit p=0,0145 signifikant.



A

bb.20: *Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einer CD4/CD8-Ratio <2,8 (n=27) und >2,8 (n=23)*

Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Median beträgt für die Patienten mit einer CD4/CD8- Ratio >2,8 55 Monate (Standardfehler: 8; 95% Konfidenzintervall: 39-71), für die Patienten mit einer Ratio >2,8 wird die mediane Überlebenszeit im Beobachtungszeitraum nicht erreicht.

3.7.1.4 CD4-Zellen absolut

3.7.1.4.1 CD4-Zellen absolut bei Patienten mit CTCL bei Diagnosestellung

Von den 90 Patienten mit CTCL lag bei 50 Patienten (55%) der Absolutwert der CD4-Zellen bei Diagnosestellung vor. Abb.21 zeigt, wie sich die Werte auf die Stadien I-IV verteilen (Stadium I: 14 Werte; Stadium II: 11 Werte; Stadium III: 9 Werte; Stadium IV: 16 Werte).

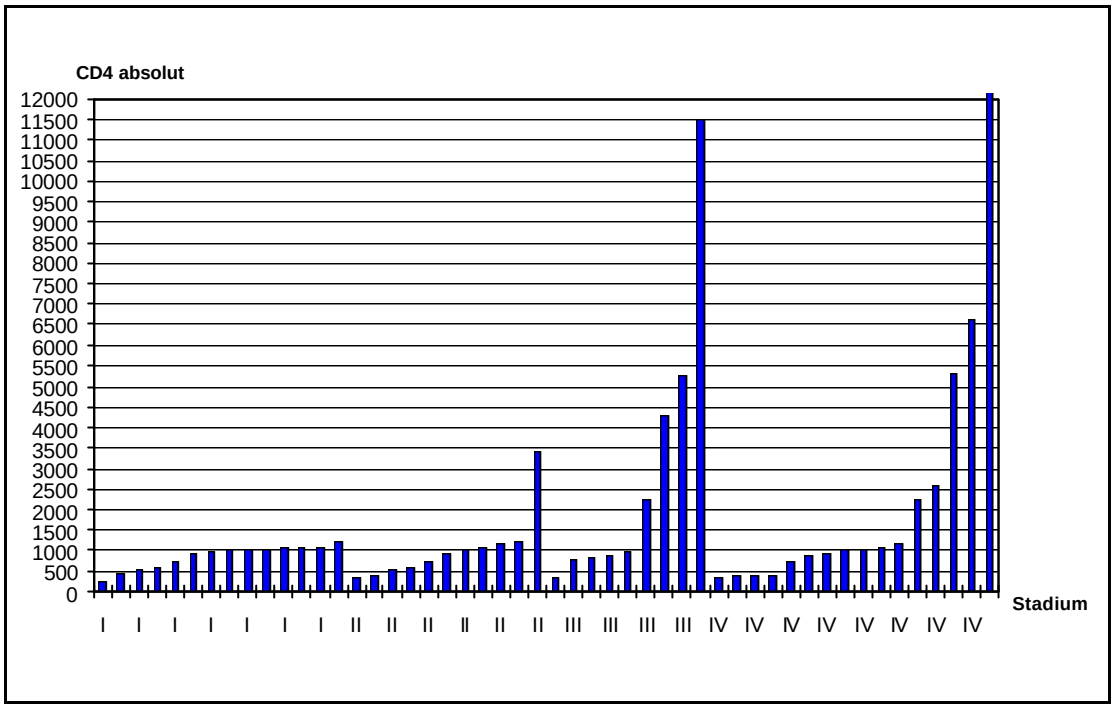


Abb.21: *CD4-Zellen absolut (Zellen/mcl) bei Patienten (n=50) mit CTCL bei Diagnosestellung (letzter Wert im Stadium IV: 28760 CD4-Zellen/mcl)*

Die Medianwerte (Mittelwerte) in den einzelnen Stadien sind: 1005 (865) im Stadium I, 910 (1027) im Stadium II, 962 (3011) im Stadium III und 975 (1571) im Stadium IV.

3.7.1.4.2 CD4-Zellen und Überlebenszeit

Von den 50 Patienten mit CTCL, bei denen der Absolutwert der CD4-Zellen bestimmt wurde, lag bei 46 Patienten auch die Überlebenszeit vor. Bei 8 dieser Patienten lag die Anzahl der CD4-Zellen unter 500 Zellen/mcl (unterer Normwert), 38 Werte lagen darüber. In 24 Fällen fanden sich mehr als 1000 Zellen/mcl und in 9 Fällen mehr als 1500 Zellen/mcl (oberer Normwert). Tabelle Y zeigt, wie diese Werte auf die einzelnen Stadien verteilt sind.

Tab.19: *CD4-Zellen absolut bei Patienten (n=46) mit CTCL bei Diagnosestellung*
Fehler! Keine gültige Verknüpfung.

Abb.22 zeigt, wie sich die CD4-Werte >1000 Zellen/mcl auf die einzelnen Stadien verteilen.
Fehler! Keine gültige Verknüpfung. Abb.22: *CD4-Zellen absolut über 1000 Zellen/mcl bei Patienten (n=24/46) mit CTCL bei Diagnosestellung*

Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten mit einem CD4-Absolutwert über 1000 Zellen/mcl (n=24) und unter 1000 Zellen/mcl (n=22) zeigt Abb.23. Der Unterschied zwischen beiden Kurven ist nicht signifikant (p=0,7683).

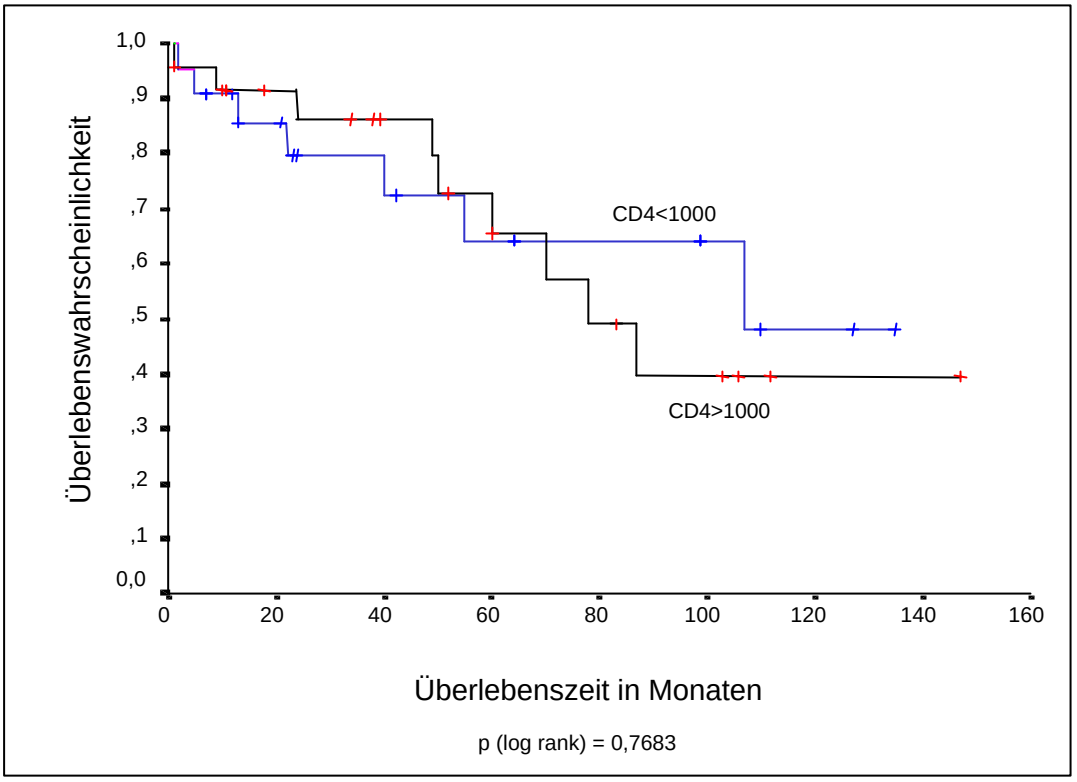


Abb.23: *Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem CD4-Absolutwert unter 1000 Zellen/mcl (n=22) und über 1000 Zellen/mcl (n=24)*

Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Median beträgt für die Patienten mit einem CD4-Absolutwert über 1000 Zellen/mcl 78 Monate (Standardfehler:13; 95% Konfidenzintervall: 53-103) und für die Patienten mit CD4-Absolutwert unter 1000 Zellen/mcl 107 Monate (Standardfehler und 95% Konfidenzintervall können nicht angegeben werden, da nach dem Medianwert kein Patient mehr verstorben ist).

Abb.24 zeigt, wie sich die CD4-Werte >1500 Zellen/mcl auf die einzelnen Stadien verteilen.

Fehler! Keine gültige Verknüpfung.

Abb.24: *CD4-Zellen absolut über 1500 Zellen/mcl bei Patienten (n=9/46) mit CTCL bei Diagnosestellung*

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier für die Patienten mit einem CD4-Absolutwert über 1500 Zellen/mcl (n=9) und unter 1500 Zellen/mcl (n=37) zeigt Abb.25. Der Unterschied zwischen beiden Kurven ist nicht signifikant (p=0,3321).

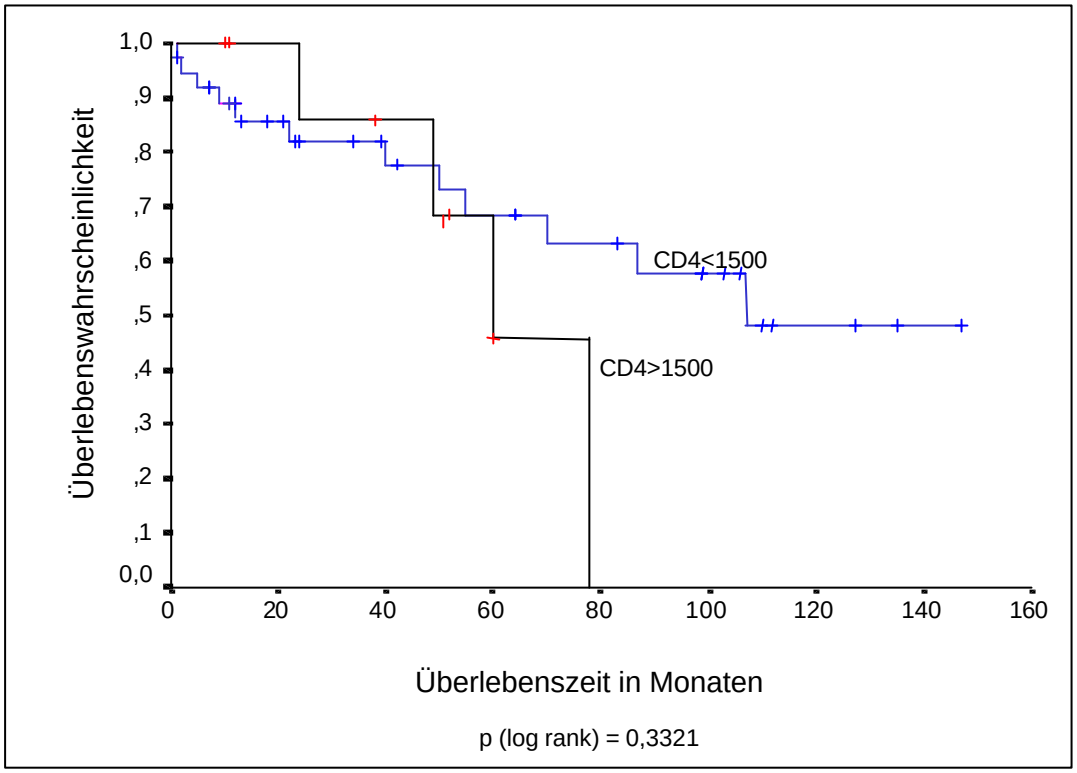


Abb.25: *Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem CD4-Absolutwert unter 1500 Zellen/mcl (n=37) und über 1500 Zellen/mcl (n=9)*

Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Median beträgt für die Patienten mit einem CD4-Absolutwert über 1500 Zellen/mcl 60 Monate (Standardfehler: 9; 95% Konfidenzintervall: 41-79) und für die Patienten mit CD4-Absolutwert unter 1500 Zellen/mcl 107 Monate (Standardfehler und 95% Konfidenzintervall können nicht angegeben werden, da nach dem Medianwert kein Patient mehr verstorben ist).

Von den 46 Patienten war bei 7 Patienten der CD4-Absolutwert über 2500 Zellen/mcl erhöht. Auch hier war der Unterschied zwischen beiden Patientengruppen nicht

signifikant (p = 0,1791) (Grafik nicht gezeigt). Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Median beträgt für die Patienten (n=7) mit einem CD4-Absolutwert über 2500 Zellen/mcl 60 Monate (Standardfehler: 12; 95% Konfidenzintervall:37-83) und für die Patienten mit CD4-Absolutwert unter 2500 Zellen/mcl 107 Monate (Standardfehler und 95% Konfidenzintervall können nicht angegeben werden, da nach dem Medianwert kein Patient mehr verstorben ist).

Abb.26 zeigt, wie sich die CD4-Werte <500 Zellen/mcl auf die einzelnen Stadien verteilen.

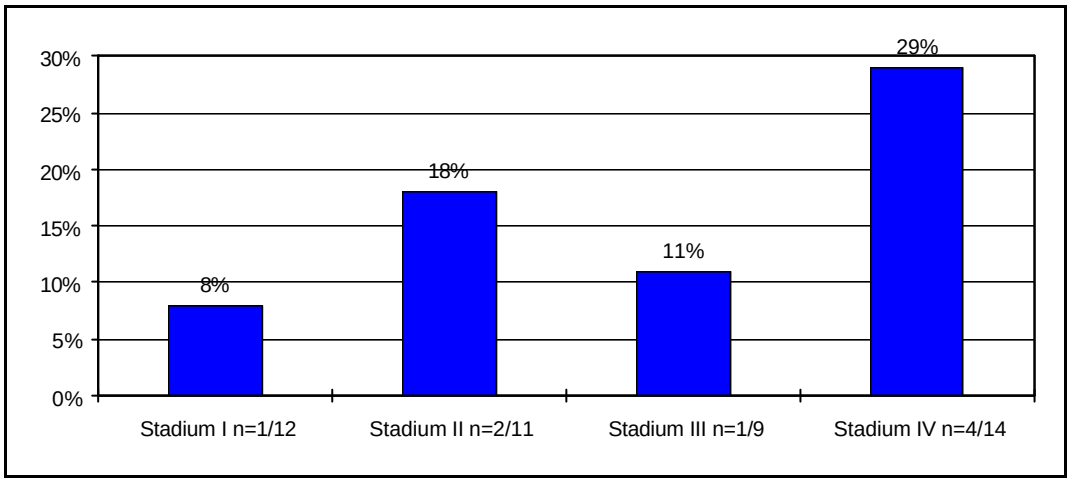


Abb.26: *CD4-Zellen absolut unter 500 Zellen/mcl bei Patienten (n=8/46) mit CTCL bei Diagnosestellung*

Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten mit einem CD4-Absolutwert unter 500 Zellen/mcl (n=8) und über 500 Zellen/mcl (n=38) zeigt Abb.27. Der Unterschied zwischen beiden Kurven ist mit p=0,002 signifikant.

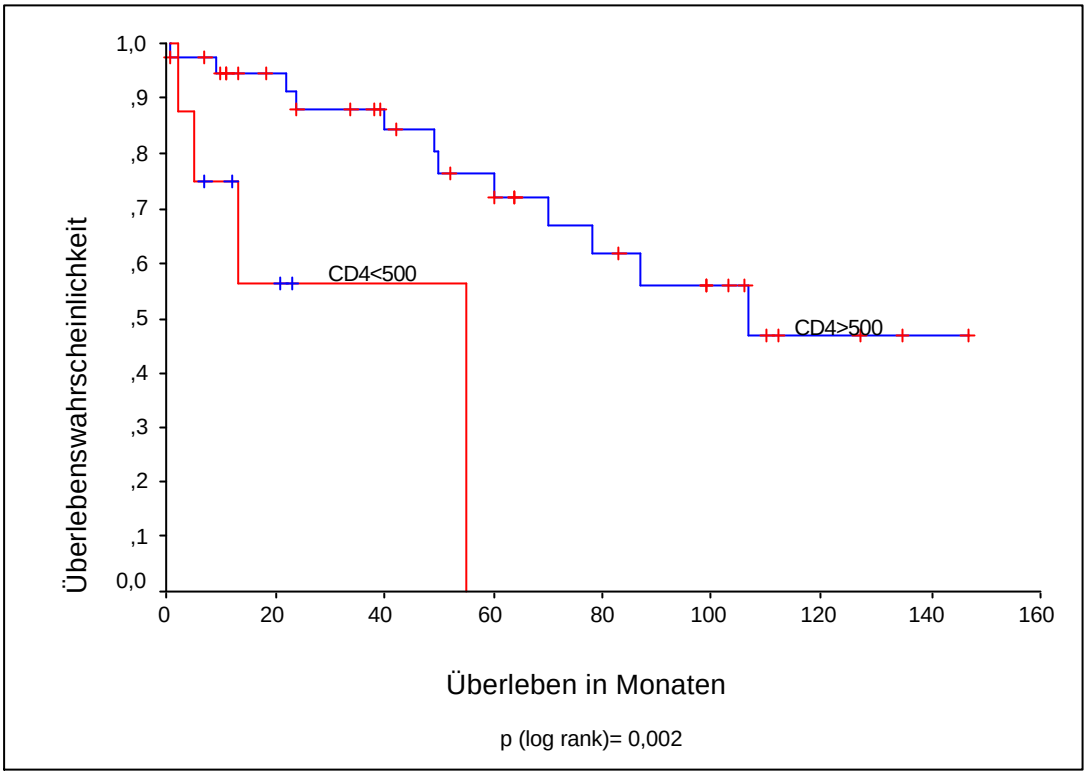


Abb.27: *Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem CD4-Absolutwert unter 500 Zellen/mcl (n=8) und über 500 Zellen/mcl (n=38)*

Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Median beträgt für die Patienten mit einem CD4-Absolutwert über 500 Zellen/mcl 107 Monate und für die Patienten mit CD4-Absolutwert unter 500 Zellen/mcl 55 Monate (Standardfehler und 95% Konfidenzintervalle können nicht angegeben werden, da nach den Medianwerten keine Patienten mehr verstorben sind).

3.7.1.5 CD8-Zellen absolut

3.7.1.5.1 CD8-Zellen absolut bei Patienten mit CTCL bei Diagnosestellung

Von den 90 Patienten mit CTCL lag bei 51 Patienten (56,6%) der Absolutwert der CD8-Zellen bei Diagnosestellung vor. Abb.28 zeigt, wie sich die Werte auf die Stadien I-IV verteilen (Stadium I: 14 Werte; Stadium II: 11 Werte; Stadium III: 10 Werte; Stadium IV: 16 Werte).

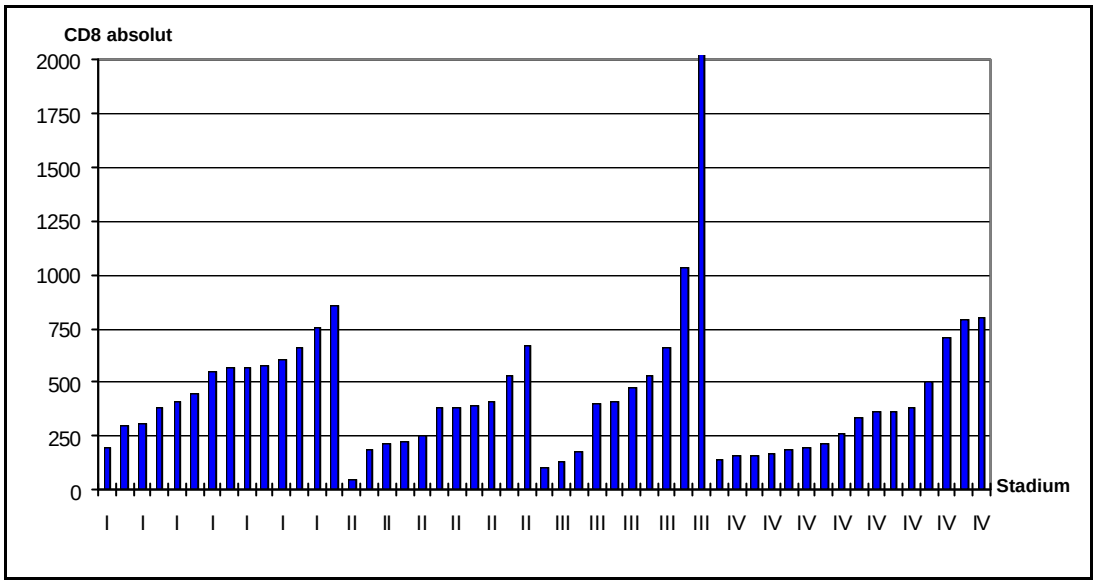


Abb.28: *CD8-Zellen absolut (Zellen/mcl) bei Patienten (n=51) mit CTCL bei Diagnosestellung (letzter Wert im Stadium III: 4750 CD8-Zellen/mcl)*

Die Medianwerte (Mittelwerte) in den einzelnen Stadien sind: 560 (515) im Stadium I, 380 (336) im Stadium II, 445 (868) im Stadium III und 300 (360) im Stadium IV.

3.7.1.4.2 CD8-Zellen und Überlebenszeit

Von den 51 Patienten mit CTCL, bei denen der Absolutwert der CD8-Zellen bestimmt wurde, lag bei 47 Patienten auch die Überlebenszeit vor. Bei 15 dieser Patienten lag die Anzahl der CD8-Zellen unter 250 Zellen/mcl (unterer Normwert), 32 Werte lagen darüber. In 18 Fällen fanden sich mehr als 500 Zellen/mcl und in 2 Fällen mehr als 1000 Zellen/mcl (oberer Normwert liegt bei 1300 Zellen/mcl). Tab.20 zeigt, wie diese Werte auf die einzelnen Stadien verteilt sind.

Tab.20: *CD8-Zellen absolut bei Patienten (n=47) mit CTCL bei Diagnosestellung*

Stadium	n=	<250	%	>250	%	>500	%	>1000	%
I	12	1/12	8	11/12	92	7/12	58	0/12	0
II	11	5/11	45	6/11	55	2/11	18	0/11	0
III	10	3/10	30	7/10	70	4/10	40	2/10	20
IV	14	6/14	43	8/14	57	3/14	21	0/14	0

Abb.29 zeigt, wie sich die CD8-Werte <250 Zellen/mcl auf die einzelnen Stadien verteilen.

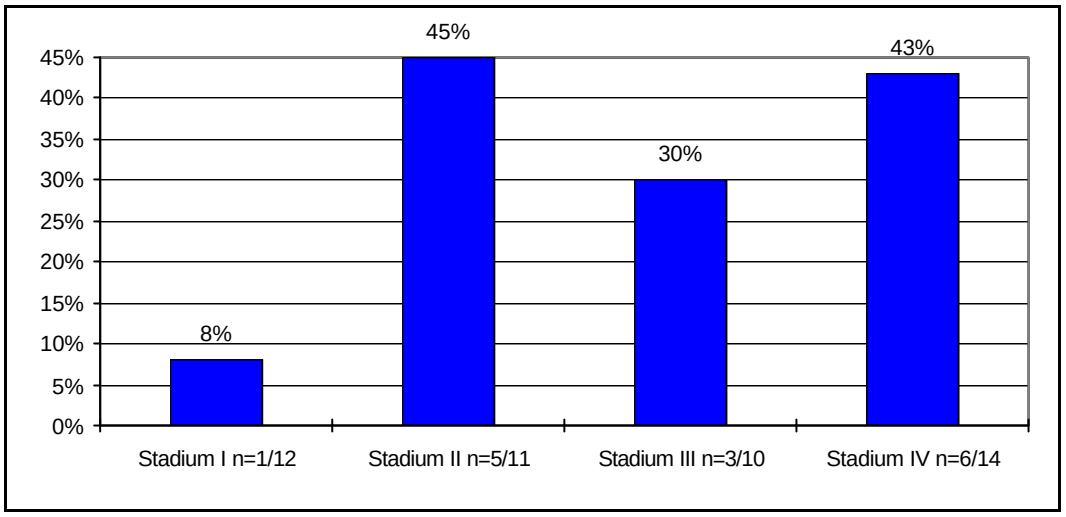


Abb.29: *CD8-Zellen absolut unter 250 Zellen/mcl bei Patienten (n=47) mit CTCL bei Diagnosestellung*

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier für die Patienten mit einem CD8-Absolutwert unter 250 Zellen/mcl (n=15) und über 250 Zellen/mcl (n=32) zeigt Abb.30. Der Unterschied zwischen beiden Kurven ist mit p=0,0157 signifikant.

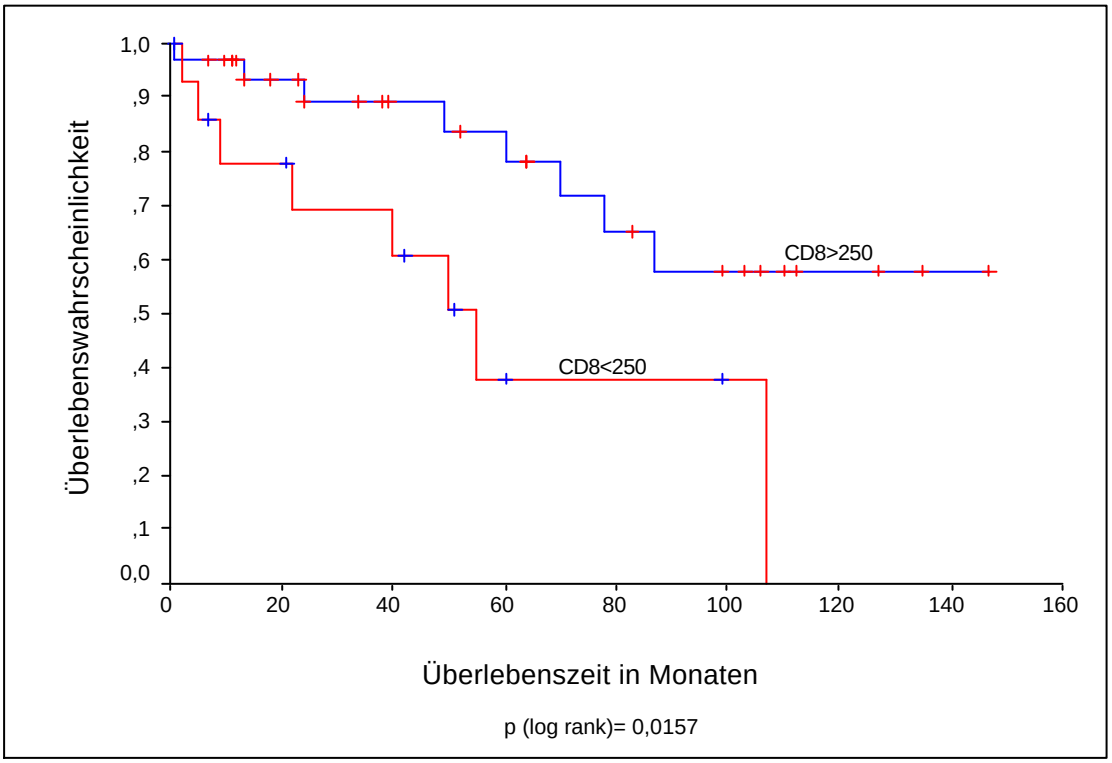
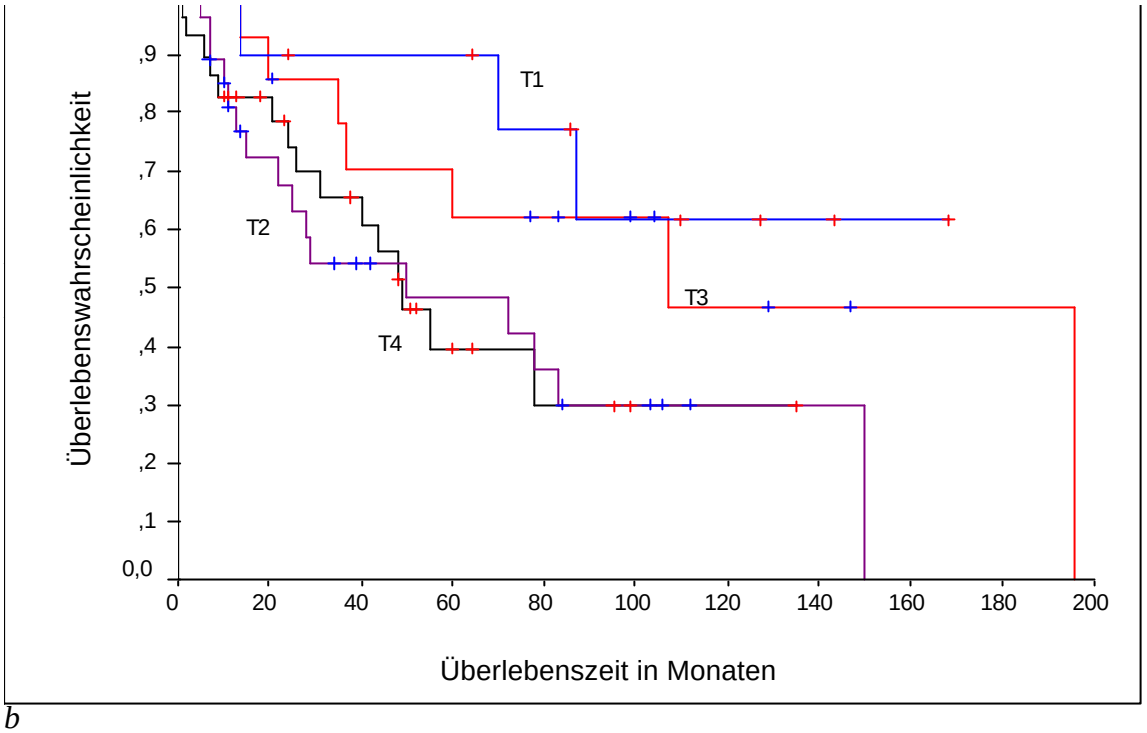


Abb.30: *Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem C8-Absolutwert unter 250 Zellen/mcl (n=15) und über 250 Zellen/mcl (n=32)*

Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Median wird von den Patienten mit einem CD8-Absolutwert über 250 Zellen/mcl im Beobachtungszeitraum nicht erreicht und beträgt für die Patienten mit CD8-Absolutwert unter 250 Zellen/mcl 55 Monate (Standardfehler: 10; 95% Konfidenzintervall: 35-75).

3.7.2 Ausmaß des Hautbefalls

Von den 95 Patienten mit CTCL konnten 85 Patienten eindeutig einem T-(Haut-) Stadium nach der TNM-Klassifikation zugeordnet werden. Abb.32 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten mit CTCL in den Hautstadien T1-T4 (Stadium T1: 11 Patienten, davon 3 verstorben; Stadium T2: 29 Patienten, davon 16 verstorben; Stadium T3: 16 Patienten, davon 7 verstorben; Stadium T4: 29 Patienten, davon 15 verstorben).



b

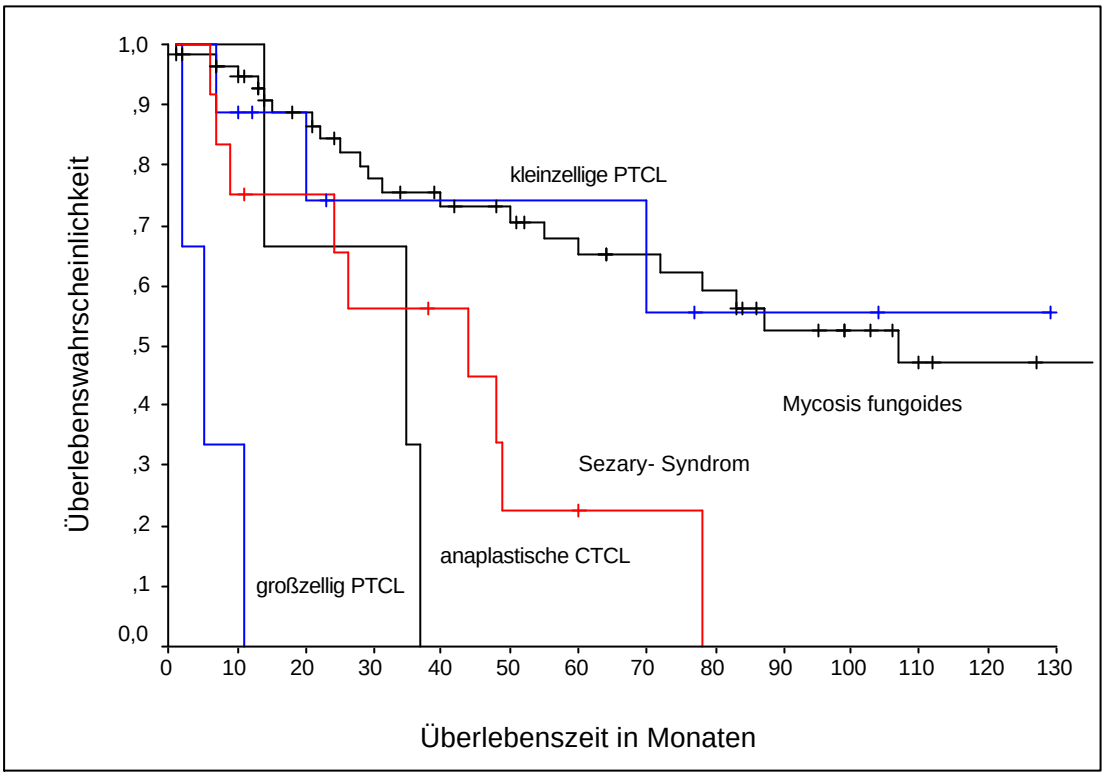
erlebenszeit nach Hautstadium bei Patienten mit CTCL (n= 85)

Die Überlebenszeit im Median wird von den Patienten im Stadium T1 im Beobachtungszeitraum nicht erreicht. Sie beträgt im Stadium T2 50 Monate [Standardfehler: 29; 95% Konfidenzintervall: 0-106], im Stadium T3 107 Monate [Standardfehler: 37; 95% Konfidenzintervall: 35-179] und im Stadium T4 49 Monate [Standardfehler: 7; 95% Konfidenzintervall: 35-63].

Bei zwei Kurven in Abb.32 ist der Unterschied signifikant: die Patienten im Stadium T1 haben zu den Patienten im Stadium T2 und T4 mit p=0,0345 bzw. p=0,0436 eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit.

3.7.3 Entität

Abb.33 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten mit CTCL, unterteilt in die einzelnen Entitäten (Mycosis fungoides: 58 Patienten, davon 23 verstorben; Sezary-Syndrom: 12 Patienten, davon drei verstorben; kleinzellig pleomorphes T-Zell-Lymphom: 9 Patienten, davon drei verstorben; großzellig pleomorphes T-Zell-Lymphom: alle drei Patienten verstorben; anaplastisches T-Zell-Lymphom: alle drei Patienten verstorben).



A

bb.33: *Überlebenszeit nach Entität bei Patienten mit CTCL*

Die Überlebenszeit im Median beträgt für die Patienten mit Mycosis fungoides 107 Monate [Standardfehler: 24; 95% Konfidenzintervall: 60-154], für die Patienten mit Sezary- Syndrom 44 Monate [Standardfehler: 25; 95% Konfidenzintervall: 0-193], bei den Patienten mit kleinzellig pleomorphen T-Zell-Lymphomen wurde der Medianwert im Beobachtungszeitraum nicht erreicht, bei den Patienten mit großzellig pleomorphen T-Zell-Lymphomen betrug er 5 Monate [Standardfehler: 2; 95% Konfidenzintervall: 0-10] und bei den großzellig-anaplastischen T-Zell-Lymphomen 35 Monate [Standardfehler: 17; 95% Konfidenzintervall: 1-69].

Die Überlebenszeit der Patienten mit großzellig pleomorphen T-Zell-Lymphomen (PTCL) ist zu den Überlebenszeiten aller anderen Entitäten signifikant niedriger. Die Überlebenszeit der Patienten mit anaplastischen T-Zell-Lymphomen (TCL) ist zu den Überlebenszeiten der Patienten mit Mycosis fungoides signifikant niedriger. Jedoch muß bedacht werden, daß die Fallzahlen bei den großzelligen PTCL (n=3) und den anaplastischen TCL (n=3) sehr niedrig sind.

Zusätzlich zu den oben genannten Signifikanten ist noch die Überlebenszeit der Patienten mit Mycosis fungoides zur Überlebenszeit der Patienten mit Sezary-Syndrom mit p=0,0015 signifikant höher.

3.8 Auswertung der Staging-Untersuchungen bei Diagnosestellung

Tab.21 zeigt, welche diagnostischen Maßnahmen bei den 90 Patienten mit CTCL durchgeführt wurden. Es wurde die Anzahl der Untersuchungen mit lymphomverdächtigen Befunden zur Anzahl der auswertbaren Untersuchungen in Beziehung gesetzt.

Tab.21: *Häufigkeit lymphomverdächtiger Befunde in den Staging-Untersuchungen bei Patienten mit CTCL bei Diagnosestellung (n=90)*

	Häufigkeit lymphomverdächtiger Befunde (Anzahl der Untersuchungen mit pathologischem Befund/Anzahl der auswertbaren Befunde)						
Stadium	**Ober-bauch-sono-gramm**	**Lymph-knoten-sono-gramm**	**Röntgen-Thorax**	**CT-Thorax**	**CT-Abdomen**	**Lymph-knoten-histologie**	**Knochen-marks-zytologie**
I (n=28)	0/19	0/6	1/21	0/8	0/10	0/1	0/5
II (n=22)	1/16	5/8	0/14	2/11	1/12	0/3	0/11
III (n=17)	1/15	6/8	3/15	2/5	3/8	0/4	0/2
IV (n=23)	4/20	11/10	4/22	7/12	7/17	21/21	6/17
alle Stadien	6/70 (8,6%)	22/32 (68,75%)	8/72 (11%)	11/36 (30,5%)	11/47 (23%)	21/29 (72,4%)	6/35 (17,1%)

Am häufigsten wurden Oberbauchsonographien (OBS) und Röntgen-Thorax-Untersuchungen durchgeführt. Pathologische Befunde fanden sich in den beiden Untersuchungsverfahren jedoch nur selten: 6 von 70 (8,6%) der auswertbaren OBS und 8 von 72 (11%) der Röntgen-Thorax-Untersuchungen zeigten lymphomverdächtige Befunde. Von den bildgebenden Verfahren wurden mit der Lymphknotensonographie die meisten pathologischen Befunde (in 68,75% der Untersuchungen) erhoben. In den Befunden der Lymphknotensonographie waren in 2 Befunden die vergrößerten Lymphknoten als anormal bzw. pathologisch strukturiert bezeichnet, in einem weiteren war vermerkt, daß die Mark-Rinden-Struktur zerstört war, in 11 Lymphknotensonogrammen fanden sich echoarme und in 2 Befunden zentral echoreich

vergrößerte Lymphknoten. Bei 50 Patienten wurde ein Thorax-CT, ein Abdomen-CT oder beides durchgeführt. Bei 17 dieser 50 Patienten (34%) wurden im CT lymphomverdächtige Befunde gesehen. Im einzelnen fanden sich in 11 von 32 (30,5%) der auswertbaren Thorax-CT's bzw. in 11 von 47 (23%) Abdomen-CT's lymphomverdächtige Befunde. Bei 72,4% der exstirpierten Lymphknoten zeigte die Histologie eine Infiltration des Lymphknotens durch Zellen des kutanen T-Zell-Lymphoms und in 17,1% der Fälle wurde durch die zytologische Untersuchung des Knochenmark eine Infiltration desselben durch atypische Zellen festgestellt.

Die Tabellen 22 und 23 zeigen eine Gegenüberstellung bzw. einen Vergleich der Häufigkeit der lymphomverdächtigen Befunde in der OBS und im Abdomen-CT.

Tab.22: *Gegenüberstellung lymphomverdächtiger Befunde in der Oberbauch-sonographie und dem Abdomen-CT*

lymphomverdächtige Befunde	**Oberbauch- sonographie**	**Abdomen-CT**
insgesamt	6/70	11/47
abdominelle Lymphadenopathien	3/70	4/47
sonstige abdominelle Organbefunde*	2/70	3/47

Unter lymphomverdächtige Befunde insgesamt fallen inguinale Lymphknotenvergrößerungen sowie abominelle Lymphadenopathien und sonstige Befunde wie z.B. Organveränderungen.

*Bei den lymphomverdächtigen abdominellen Organbefunden, die in der OBS beschrieben wurden, handelte es sich bei einem Patienten um eine echoarme Raumforderung der rechten Nebenniere. Diese wurde auch in dem ebenfalls bei diesem Patienten durchgeführten Abdomen-CT gesehen. Bei dem zweiten Befund handelte es sich um eine tumoröse Raumforderung der rechten Niere und eine vermehrte Echogenität der Leber. Bei diesem Patienten wurde dieser Befund im ebenfalls durchgeführten Abdomen-CT nicht beschrieben.

Neben der in der OBS beschriebenen Raumforderung der rechten Nebenniere fanden sich in den Abdomen-CT's zweier Patienten lymphomverdächtige Organbefunde, die in den ebenfalls durchgeführten OBS nicht beschrieben wurden. Bei beiden Patienten handelte es sich um Raumforderungen der Niere.

Tab.23: *Auswertung der Untersuchungsergebnisse von Patienten (n=38), bei denen sowohl eine Oberbauchsonographie (OBS) als auch ein Abdomen-CT durchgeführt wurde*

Fehler! Keine gültige Verknüpfung.

Von den 38 Patienten, bei denen im Rahmen des Stagings zeitgleich sowohl eine OBS als auch ein Abdomen-CT durchgeführt wurde, waren bei 26 Patienten (68%) beide Untersuchungen unauffällig. Bei 2 Patienten (5%) fanden sich in der OBS lymphomverdächtige Befunde, die im zeitgleich durchgeführten Abdomen-CT nicht beschrieben wurden. Bei 7 Patienten (18%) fanden sich im Abdomen-CT lymphomverdächtige Befunde, die in der ebenfalls durchgeführten OBS nicht beschrieben wurden. Bei 3 Patienten (8%) fanden sich in beiden Untersuchungen lymphomverdächtige Befunde.

Die Tabellen 24 und 25 zeigen eine Gegenüberstellung bzw. einen Vergleich der Häufigkeit der lymphomverdächtigen Befunde in der Röntgen-Thorax-Untersuchung und dem Thorax-CT.

Tab.24: *Gegenüberstellung lymphomverdächtiger Befunde in der Röntgen-Thorax-Untersuchung und dem Thorax-CT*

lymphomverdächtige Befunde	Röntgen-Thorax-Untersuchung	Thorax-CT
insgesamt	8/72	11/36
hiläre/mediastinale Lymphadenopathien *	5/72	5/36
sonstige Befunde**	3/72	1/36

Unter lymphomverdächtige Befunde insgesamt fallen axilläre und zervicale Lymphknotenvergrößerungen sowie hiläre und mediastinale Lymphadenopathien und sonstige Befunde, wie z.B. Organveränderungen.

*Bei den hier beschriebenen Befunden in den Röntgen-Thorax-Untersuchungen handelte es sich um mediastinale Verbreiterungen, Schatten etc. oder es wurde der V.a. mediastinale Lymphknoten geäußert.

**In der Röntgen-Thorax-Untersuchung eines Patienten wurde ein ca.1 cm großer Rundherd im rechten Mittelfeld beschrieben. Es wurde kein Thorax-CT durchgeführt. Bei jeweils einem Patienten wurde eine Raumforderung rechts bzw. ein Rundherd links pulmonal dargestellt, diese Befunde wurden in den ebenfalls durchgeführten Thorax-CT's nicht beschrieben.

Bei einem Patienten wurde im Thorax-CT ein ca. 0,8 cm großer Rundherd im rechten Unterlappen beschrieben, der sich in der gleichfalls durchgeführten Röntgen-Thorax-Untersuchung nicht darstellte.

Tab.25: *Auswertung der Untersuchungsergebnisse von Patienten (n=31), bei denen sowohl ein Röntgen-Thorax als auch ein Thorax-CT durchgeführt wurde*

Fehler! Keine gültige Verknüpfung.

Von den 31 Patienten, bei denen im Rahmen des Stagings zeitgleich sowohl ein Röntgen-Thorax als auch ein Thorax-CT durchgeführt wurde, waren bei 21 Patienten (68%) beide Untersuchungen unauffällig. Bei 2 Patienten (6%) fanden sich im Röntgen-Thorax lymphomverdächtige Befunde, die im zeitgleich durchgeführten Thorax-CT nicht beschrieben wurden. Bei 5 Patienten (16%) fanden sich im Thorax-CT lymphomverdächtige Befunde, die im ebenfalls durchgeführten Röntgen-Thorax nicht beschrieben wurden. Bei 3 Patienten (10%) fanden sich in beiden Untersuchungen lymphomverdächtige Befunde.

3.9 Extrakorporale Photopherese (ECP)

3.9.1 Patienten

16 der 90 Patienten mit CTCL wurden mit ECP therapiert. Die Photopheresetherapie wird seit November 1993 am AKH St. Georg durchgeführt.

Unter den Patienten befanden sich acht Männer und acht Frauen.

11 Patienten mit Mycosis fungoides, zwei Patienten mit Sezary-Syndrom und drei Patienten mit kleinzellig pleomorphem T-Zell-Lymphom waren vertreten.

Das Alter der Patienten bei ECP-Beginn betrug im Median 64,5 Jahre (45-73 Jahre; Mittelwert: 64,4 Jahre).

Das Intervall von den ersten Symptomen bis zur Diagnose CTCL betrug bei diesen Patienten im Median 3 Jahre (0,5-20 Jahre; Mittelwert: 5,7 Jahre).

Das Intervall von der Diagnose CTCL bis zum Beginn der ECP betrug im Median 2 Jahre (0-11 Jahre; Mittelwert: 3,1 Jahre).

Tab.26 zeigt, in welchen Stadien sich die Patienten bei ECP-Beginn befanden.

Tab.26: *Stadien der Patienten mit CTCL bei ECP-Beginn*

T	N	M	Stadium	Anzahl der Patienten
1	0	0	IA	1
2	0	0	IB	0
1-2	1	0	IIA	2
3	0-1	0	IIB	4
4	0-1	0	III	2
1-4	2-3	0	IVA	5
1-4	0-3	1	IVB	2

14 der 16 Patienten wurden schon vor der ECP therapiert. Tab.27 faßt die obengenannten Daten und die vorausgegangenen Therapieformen zusammen.

Tab.27: *Daten der mit ECP therapierten Patienten (n=16)*

Patient	Alter* / Geschlecht	Diagnose**/ Stadium	Intervall von ersten Symptomen bis zur Diagnose CTCL (Jahre)	Intervall von Diagnose CTCL bis zum Start der ECP (Jahre)	vorausgegangene Therapieformen
1	73/w	p MF 1A	2	7,5	topische Steroide, PUVA, Interferon, Retinoide, Radiatio
2	64/w	p MF 2A	seit 20 Jahren Parapsoriasis en plaques	5,5	Interferon, Retinoide
3	72/w	p MF 2A	13	2	topische Steroide, UVA-Bestrahlung, PUVA
4	58/m	t MF 2B	15	3	topische Steroide, UVA-Bestrahlung, PUVA
5	63/m	t MF 2B	7	5	topische Steroide, PUVA, Interferon, Radiatio, Bestrahlung mit schnellen Elektronen
6	45/m	t pleo 2B	seit 9 Jahren Mucinosis follicularis	2	topische Steroide, PUVA, Interferon, Retinoide, Radiatio, ULM1
7	72/w	t pleo 2B	0,5	4,5	PUVA, Interferon,Retinoide, Bestrahlung mit schnellen Elektronen, CHOP, Pentostatin, Cyclophosphamid, Vinblastin
8	67/m	e MF 3	1	1	topische Steroide, PUVA, Interferon, Retinoide, Radiatio, 2-Chlorodeoxyadenosin
9	54/w	t MF 4A	9	11	topische Steroide, PUVA, Interferon, Retinoide, Radiatio, Bestrahlung mit schnellen Elektronen, COP
10	61/w	t pleo 4A	3	0.25	keine
11	61/m	e MF 4A	1	0,33	topische Steroide, UVA-Bestrahlung, PUVA
12	72/m	e MF 3	3	4,5	topische Steroide, UVA-Bestrahlung, PUVA, Interferon, Retinoide
13	73/m	p MF 4A	seit 1Jahr Para-psoriasis en plaques	2	topische Steroide, UVA-Bestrahlung, PUVA, Interferon, Retinoide
14	65/w	p MF 4B	seit 14 Jahren Psoriasis	0,33	topische Steroide, CHOP
15	57/m	SS 4A	0,5	0	topische Steroide, PUVA
16	73/w	SS 4B	2,5	0	keine

*Alter bei Photophoresebeginn

**p= Plaquestadium, t= Tumorstadium, e= erythrodermatisches Stadium

MF= Mycosis fungoides, SS= Sezary- Syndrom, pleo= pleomorphes T-Zell- Lymphom

3.9.2 Ergebnisse und Verläufe der Patienten unter Behandlung mit ECP

Bei den 16 Patienten, die mit der ECP behandelt wurden, konnte in 11 Fällen eine Remission erzielt werden (68,75%). 10 der 11 Patienten hatten eine partielle Remission (PR) und ein Patient eine komplette Remission (CR). Bei drei Patienten stabilisierte sich die Krankheit (SD) und bei einem Patient kam es zu einem Progreß des Lymphoms (PD).

Das erste Ansprechen auf die Therapie erfolgte im Median nach drei Monaten (1-5 Monate; Mittelwert: 2,8 Monate).

Die Dauer der Remissionen lag bei Abschluß der Datenerhebung im Median bei 9 Monaten (3-36 Monate; Mittelwert 12,8 Monate).

Die Patienten erhielten im Median 14 Zyklen (3-37 Zyklen; Mittelwert: 14,5 Zyklen).

Bei allen Patienten wurde die ECP von verschiedenen Therapieformen begleitet (s.Tab.27).

6 der 16 Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben. Bei 5 der 6 verstorbenen Patienten ist die Todesursache nicht bekannt. Bei Patient Nr.6 wurde durch eine Sektion das NHL als Todesursache festgestellt.

Tab.28 faßt obengenannte Daten zusammen.

Tab.28: *Behandlungsergebnisse und Verläufe der Patienten mit CTCL unter ECP (CR=komplette Remission; PR=partielle Remission; SD=keine Veränderung [“stable disease”]; PD=Progreß [“progressive disease”])*

Patient	begleitende Therapie	ECP-Zyklen	Beurteilung	1.Ansprechen nach ... Monaten	Remissions-dauer (Monate)	Status
1	top.Steroide	21	PR	1	24	lebend
2	Chlorambucil/ Prednison	4	SD	kein Ansprechen	keine	verstorben
3	top.Steroide	13	PR	3	3	verstorben
4	top.Steroide, PUVA, Retinoide	27	PR	3	12	lebend
5	top.Steroide, Chlorambucil/ Prednison	15	SD	kein Ansprechen	keine	verstorben
6	Cyclophosphamid/ Prednison	3	PD	kein Ansprechen	keine	verstorben
7	Interferon, Retinoide, Bestrahlung mit schnellen Elektronen	4	PD	kein Ansprechen	keine	verstorben
8	Chlorambucil/ Prednison	16	PR	3	18	lebend
9	top.Steroide, Radiatio	6	SD	kein Ansprechen	keine	verstorben
10	Chlorambucil/ Prednison	9	CR	1	9(CR für 7,dann PR)	lebend
11	top.Steroide, PUVA	37	PR	keine Angabe möglich	6	lebend
12	Chlorambucil/ Prednison	22	PR	5	36	lebend
13	Steroide systemisch	16	PR	5	15	lebend
14	Chlorambucil/ Prednison	7	PR	4	3	lebend
15	Chlorambucil/ Prednison	9	PR	1	9	lebend
16	Chlorambucil/ Prednison	24	PR	2	6	lebend

Alle Patienten mit Erythrodermie (n=5) und 4 von 5 Patienten im Plaques-Stadium sprachen auf die Therapie an. Von den sechs Patienten im Tumorstadium sprachen nur zwei auf die ECP an.

Vergleicht man die Daten aus den Tabellen 27 und 28 der Responder (Patienten, die auf die Therapie ansprechen) (n=11) und der Non-Responder (Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen) (n=5), so zeigen sich einige Unterschiede (Tab.29).

Tab.29: *Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern (Medianwerte)*

	Responder n=11	**Non-Responder n=5**
Alter bei ECP-Beginn	67 Jahre	63 Jahre
Intervall von ersten Symptomen bis zur Diagnose	2,5 Jahre	0,5 Jahre
Intervall Diagnose bis Beginn der ECP	1 Jahr	5 Jahre
Anzahl der ECP-Zyklen	16	4

Die Patienten, die auf die ECP ansprachen, waren älter, als jene, die nicht ansprachen. Die Responder hatten im Median ein längeres Zeitintervall von den ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung, aber ein kürzeres Zeitintervall von der Diagnosestellung bis zum Beginn der ECP. Die Anzahl der ECP-Zyklen lag bei den Respondern deutlich über der Anzahl der Non-Responder.

3.9.3 Ergebnisse und Verläufe der Patienten mit CTCL unter Behandlung mit ECP + Leukeran/Prednison

Acht Patienten, davon fünf mit Mycosis fungoides, zwei mit Sezary-Syndrom und ein Patient mit kleinzellig pleomorphem T-Zell-Lymphom wurden mit ECP und Leukeran/Prednison behandelt. Unter diesen acht Patienten befanden sich vier Frauen und vier Männer.

Das Alter der Patienten zu Photophoresebeginn betrug im Median 64,5 Jahre (57-73 Jahre; Mittelwert: 65,7 Jahre). Alle Patienten wurden nach der TNM-Klassifikation ihrem jeweiligem Stadium zugeordnet. Zwei Patienten befanden sich am Anfang der Therapie im Stadium IVB, zwei Patienten im Stadium IVA, zwei Patienten im Stadium III und jeweils ein Patient im Stadium II B und II A (Tab.30).

Der Zeitraum von der Diagnosestellung bis zum Beginn der Photophoresetherapie betrug im Median 0,65 Jahre (0 Jahre-5,5 Jahre).

Zwei der Patienten erhielten vor der Photophoresetherapie keine andere Therapieform, die sechs anderen Patienten, zumeist mit schon lange bestehender Krankheit ohne

Ansprechen auf diverse Therapien, erhielten die in Tab.30 aufgeführten Therapieformen.

Tab.30: *Daten der Patienten unter Therapie mit ECP + Leukeran/Prednison*

Patient	Alter*/ Geschlecht	Diagnose**/ Stadium	Intervall von Diagnose CTCL bis zum Start der ECP (Jahre)	vorausgegangene Therapien
1	64/f	p MF 2A	5,5	PUVA;Interferon
2	63/m	t MF 2B	5	top.Steroide; PUVA; Interferon; Bestrahlung mit schnellen Elektronen
3	67/m	e MF 3	1	top.Steroide; PUVA; Retinoide; Interferon; Chlor-Deoxyadenosin
4	72/m	e MF 3	4,5	top.Steroide; PUVA; Retinoide; Interferon; UVA
5	61/f	t pleo 4A	0,25	keine
6	57/m	SS 4A	1	top.Steroide;PUVA
7	73/f	SS 4B	0	keine
8	65/f	p MF 4B	0,3	top.Steroide

*Alter bei Photophoresebeginn

**p= Plaquestadium, t= Tumorstadium, e= erythrodermatisches Stadium

MF= Mycosis fungoides, SS= Sezary- Syndrom, pleo= pleomorphes T-Zell-Lymphom

Alle 8 Patienten erhielten neben der Photopherese als Begleittherapie Chlorambucil (Leukeran®) und Prednison in den in Tab.31 angegebenen Dosierungen. Bei Patientin 5 wurde Leukeran® nach zwei Monaten abgesetzt, da es bei dieser Patientin zu einer Leukopenie kam. Bei Patientin 7 wurde Leukeran® nach zwei Jahren wegen einer Thrombozytopenie abgesetzt. Bei diesen beiden Patientinnen und bei den Patienten 6 und 8 konnte die Leukeran®/Prednison-Dosis verringert werden oder Leukeran® sogar ganz abgesetzt werden, ohne daß es zu einem Progreß der Krankheit kam.

Tab.31: *Dosierung von Leukeran® (Chlorambucil) und Prednison im Verlauf der ECP*

			Leukeran®(L)/Prednison(P)	
Patient	**Diagnose/ Stadium**	**Zyklen**	**anfangs**	**zuletzt**
1	p MF 2A	4	L:5mg,P:10mg	L:5mg,P:10mg
2	t MF 2B	5	L:5mg,P:10mg	L:5mg,P:10mg
3	e MF 3	16	L:5mg,P:10mg	L:5mg,P:10mg
4	e MF 3	22	L:5mg,P:10mg	L:5mg,P:10mg
5	t pleo 4A	9	L:7mg,P:20mg	L:0mg,P: 5mg/10mg im Wechsel
6	SS 4A	9	L:7mg,P:30mg	L:0mg,P:10mg
7	SS 4B	24	L:5mg,P:10mg	L:0mg,P:20mg
8	p MF 4B	7	L:7mg,P:30mg	L:7mg,P:10mg

Insgesamt sprachen sechs der acht Patienten auf die Therapie an (75%). Ein Patient erreichte eine komplette Remission, 5 hatten eine partielle Remission, bei einem Patienten änderte sich der Krankheitsbefund nicht und bei einem Patienten kam es zum Fortschreiten der Krankheit. Die Anzahl der Photopherese-Zyklen betrug für alle acht Patienten im Median 9,5 Zyklen (4-24 Zyklen; Mittelwert: 12 Zyklen). Die Patienten mit Remission erhielten im Median 12,5 (Mittelwert:14,5) Zyklen und die Patienten ohne Ansprechen auf die ECP im Median 4,5 (Mittelwert: 4,5) Zyklen. Das Zeitintervall bis zum ersten Ansprechen betrug im Median 2,5 Monate (2,6 Monate im Durchschnitt). Zwei Patienten erreichten schon nach 1 Monat eine partielle Remission, die anderen vier Patienten erzielten dies nach 2,3,4 bzw. 5 Monaten.

Alle Patienten, die gut auf die Therapie ansprachen, befanden sich in einem fortgeschrittenen Stadium (2x Stadium IVB, 2x Stadium IVA, 2x Stadium III). Von den fünf Patienten mit partieller Remission lag bei vier Patienten eine Erythrodermie vor und ein Patient befand sich vor Therapiebeginn im Plaque-Stadium. Die Patientin mit kompletter Remission begann die Therapie im Tumorstadium. Die zwei Patienten, die nicht auf die Kombinationstherapie ansprachen, befanden sich im Plaque- bzw. Tumor-Stadium (Stadium IIA bzw. Stadium IIB).

Tab.32: *Verläufe und Ergebnisse der Patienten mit CTCL unter Therapie mit ECP und Leukeran®/Prednison*

Patient	erstes Ansprechen nach ... Monaten	Therapie-beurteilung	Remission-dauer	Status
1	kein Ansprechen	SD	keine	verstorben
2	kein Ansprechen	PD	keine	verstorben
3	3	PR	22	weiterhin Remission unter Photophoresetherapie
4	5	PR	18	weiterhin Remission unter Photophoresetherapie
5	1	CR	9	nach 7 Monaten nur noch partielle Remission, weiterhin ECP
6	1	PR	7	weiterhin Remission unter Photophoresetherapie
7	2	PR	6	nach 6 Monaten SD, weiterhin ECP
8	4	PR	5	weiterhin Remission unter Photophoresetherapie

Von den acht Patienten leben noch die sechs Patienten, die auch auf die Photopheresetherapie ansprachen. Die Todesursache der beiden verstorbenen Patienten ist nicht bekannt. Die sechs Patienten in Remission nehmen weiterhin an der Photopheresetherapie teil. Bei drei Patienten wurden die monatlichen Intervalle auf sechswöchentliche Intervalle und bei einem weiteren auf 2-Monatsintervalle ausgedehnt, ohne, daß sich dadurch der Hautbefund verschlechterte.

Fünf der sechs Patienten mit partieller oder kompletter Remission blieben in Remission. Bei Patientin 7 verschlechterte sich, nach sechs Monaten partieller Remission, der Hautbefund wieder zum Ausgangsbefund. Bei dieser Patientin wurde die Therapie durch erheblichen Compliancemangel und fehlende Krankheitseinsicht erschwert. Patientin 5, bei der eine CR erzielt wurde, bekam nach sieben Monaten wieder klinisch vergrößerte Lymphknoten. Die Haut blieb erscheinungsfrei.

Die Remissionsdauer betrug beim Abschluß der Datenerhebung im Median 8 Monate (5-22 Monate; Mittelwert: 11,2 Monate).

4 Diskussion

4.1 Epidemiologie der kutanen T-Zell-Lymphome

Die Angaben zur Epidemiologie der CTCL beziehen sich überwiegend auf Fälle mit Mycosis fungoides und Sezary-Syndromen. WEINSTOCK et al. beschrieben für die Vereinigten Staaten während der Zeit von 1973 bis 1984 eine Zunahme der Diagnose

CTCL auf das 3,2-fache. Die Inzidenz stieg von 0,19 Erkrankungsfällen im Jahr 1973 auf 0,42 Erkrankungsfälle pro 100.000 Einwohnern im Jahr 1984 (siehe dazu auch 4.2.1) [Weinstock u. Horm 1988]. Eine neuere Studie aus Israel befaßte sich sowohl mit der Inzidenz der Mycosis fungoides als auch mit kutanen Non-Mycosis fungoides/Sezary-Syndrom-Lymphomen. Die Inzidenz pro 100.000 Einwohner für kutane Lymphome insgesamt lag bei 0.9 (1.18 für jüdische Männer und 0.63 für jüdische Frauen). Die Inzidenzrate für Mycosis fungoides (0.77 für Männer und 0.35 für Frauen) war höher als für die anderen kutanen Lymphome (0.41 bzw. 0.28) [Iscovich et al. 1998]. Die Angaben dieser Studie von ISCOVICH et al. stammen aus den Jahren 1985-1993. Noch ist unklar, ob die im Vergleich zu den Daten von WEINSTOCK et al. [Weinstock u. Horm 1988] höhere Inzidenz dadurch bedingt ist, daß kutane Lymphome unter der jüdischen Bevölkerung häufiger sind oder ob die Inzidenz für kutane Lymphome wirklich stetig im Laufe der Zeit ansteigt.

Am Allgemeinen Krankenhaus St.Georg wurde in der Zeit von 1982 bis 1997 bei 90 Patienten ein CTCL diagnostiziert. Auch in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit war die Diagnose Mycosis fungoides (n=62) häufiger als die der anderen CTCL (n=28). In diesem Zeitraum ist ein Zunehmen der Diagnose CTCL zu verzeichnen. Unterteilt man die 16 Jahre in vier Abschnitte zu vier Jahren und ermittelt den jeweiligen Medianwert der Erkrankungsfälle/Jahr, so läßt sich ein Ansteigen von 1,5 Erkrankungsfällen/Jahr im Zeitraum 1982-1985 über 4,5 Erkrankungsfälle/Jahr im Zeitraum 1986-1989 und 7 Erkrankungsfälle/Jahr im Zeitraum 1990-1983 auf 7,5 Erkrankungsfälle/Jahr in der Zeit von 1994-1997 erkennen. Es stellt sich die Frage, ob die Inzidenz der CTCL wirklich angestiegen ist, oder ob, durch neue Untersuchungsmethoden, wie die Immunhistologie und die Molekularbiologie, sowie dank präziseren diagnostischen Kriterien und einem gestiegenen Interesse und Bewußtsein der behandelnden Ärzte an diesen Neoplasien, diese Zahlen beeinflußt worden sind. Auch eine steigende Bevölkerungs- und Ärztedichte kann für höhere Fallzahlen verantwortlich sein. Bei den Daten der hier vorliegenden Arbeit muß berücksichtigt werden, daß nicht alle Fälle der Region erfaßt wurden.

Das Alter der Patienten mit CTCL bei Diagnosestellung betrug im Median 65 Jahre (16-94 Jahre; Mittelwert: 65,5 Jahre). Ein Vergleich der Medianwerte des Alters der Patienten bei Diagnosestellung in den Jahren 1982-1997 zeigt, daß keine wesentlichen Veränderungen bezüglich des Manifestationsalters stattgefunden haben.

4.2 Mycosis fungoides

4.2.1 Epidemiologie der Mycosis fungoides

Die größte epidemiologische Studie über Mycosis fungoides stammt aus den Vereinigten Staaten. WEINSTOCK et al. fanden einen deutlichen Anstieg der Häufigkeit der Diagnose von 30 Fällen im Jahre 1973 (0,19 Erkrankungsfälle pro 100.000 Einwohner) auf 97 Fälle im Jahre 1984 (0,42 Erkrankungsfälle pro 100.000 Einwohnern). Auf die Gesamtbevölkerung von Amerika bezogen bedeutet dies ungefähr 1000 neue Erkrankungsfälle pro Jahr [Weinstock u. Horm 1988]. Auch eine Studie aus Norwegen verzeichnete einen deutlichen Anstieg der Inzidenz. Zwischen 1960 und 1980 wurden 112 Fälle bei einer Bevölkerungsgröße von ca. 4 Millionen gefunden (0,13 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr). Es wurde eine Zunahme der diagnostizierten Fälle um 59% zwischen 1970 und 1980 im Vergleich zu 1960 bis 1969 beobachtet [McFadden et al. 1983]. Eine weiter Studie ergab für Rochester, Minnesota eine Inzidenz von 0,9 pro 100.000 Einwohner [Chuang et al.1990] und eine Studie aus Israel eine Inzidenz von 0,56 pro 100.000 [Iscovich et al. 1998].
Zwischen 1982 und 1997 wurde im Krankenhaus St. Georg bei 62 Patienten eine Mycosis fungoides neu diagnostiziert. Das sind ca. 70% aller in diesem Zeitraum diagnostizierten CTCL. In nahezu allen Jahrgängen war die Mycosis fungoides das am häufigsten diagnostizierte CTCL, was sich auch in der Literatur bestätigt findet [Kerl et al. 1994; Kaudewitz 1996; Weinstock u. Horm 1988; Iscovich et al. 1998]. In den Jahren 1982-1989 lag der Medianwert der Erkrankungsfälle/Jahr bei 2 Fällen (insgesamt 21 Fälle), in den Jahren 1990-1997 bei 5 Fällen (insgesamt 41 Fälle). Somit zeigt sich eine Zunahme der Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr in dem Beobachtungszeitraum dieser Arbeit. Ob die Inzidenz der Mycosis fungoides wirklich angestiegen ist, kann aber wegen der geringen Anzahl der Fälle pro Jahr und der Tatsache, daß nicht alle Fälle der Region berücksichtigt werden konnten, nicht beantwortet werden.

Von der Mycosis fungoides sind deutlich mehr Männer als Frauen betroffen. WEINSTOCK et al. fanden eine Geschlechtsverteilung von 2,2:1 [Weinstock u. Horm

1988]. Unter den Patienten mit Mycosis fungoides des hier beschriebenen Patientenkollektivs befanden sich 39 Männer und 23 Frauen, was einem Verhältnis von 1,7:1 entspricht. Bei GREEN et al. betrug die Ratio 1,8:1 [Green et al. 1979] und COHEN et al. fanden unter 59 Patienten mit Mycosis fungoides eine Verteilung von 1,5:1 [Cohen et al.1980]. Wodurch diese charakteristische Geschlechtsverteilung bedingt ist, blieb bislang unklar.

Das Risiko an Mycosis fungoides zu erkranken steigt mit zunehmendem Alter [Koh et al.1995]. Das Alter der Patienten bei Diagnosestellung dieser Arbeit betrug im Median 69,5 Jahre (16-91 Jahre; Mittelwert: 65,1 Jahre). In anderen Studien ist der Altersmedian bei Diagnosestellung geringer: 64 Jahre bei WEINSTOCK et al. [Weinstock u. Horm 1988], 63 Jahre bei COHEN et al. [Cohen et al.1980] und bei EPSTEIN et al. wurde bei den meisten Patienten die Diagnose zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr gestellt [Epstein et al.1972].

4.2.2 Klinik der Patienten mit Mycosis fungoides

90% der Patienten dieser Arbeit konnten Angaben über erste klinische Symptome machen. Diese erschienen im Median 17 Monate vor Diagnosestellung (1-264 Monate; Mittelwert: 51 Monate). In der Literatur wird das Intervall zwischen dem Auftreten der ersten Hauterscheinungen und der Diagnose mit durchschnittlich 6 bis 7 Jahren angegeben [Herrmann et al. 1994]. Bei den Angaben zum ersten Auftreten von Symptomen, ist zu berücksichtigen, daß es vom Patienten abhängt, an was er sich zurückerinnern kann und was er mit der Krankheit in Verbindung bringt. Die Spanne dieser Angaben ist meist sehr groß.

Bei Diagnosestellung befanden sich 16% der Patienten dieser Arbeit im Stadium T1 (Erytheme, Plaques, Papeln <10% der Körperoberfläche), 43,5% im Stadium T2 (Erytheme, Plaques, Papeln >10% der Körperoberfläche), 14,5% im Stadium T3 (Tumoren) und 26% im Stadium T4 (Erythrodermie). In der Literatur findet man folgende Verteilung: 42% der Patienten befinden sich bei Diagnosestellung im Stadium T1, 30% im Stadium T2, 16% im Stadium T3 und 12% im Stadium T4 [Kuzel et al. 1991]. In dem Patientenkollektiv dieser Arbeit sind deutlich weniger Patienten im Stadium T1 vertreten. Dies könnte daran liegen, daß viele Patienten erst die Klinik aufsuchen, wenn die Ausdehnung der Hautveränderungen zunimmt und ambulante Therapieversuche erfolglos blieben.

Die Hauterscheinungen bei Patienten mit Mycosis fungoides können sich an Rumpf, Extremitäten und am Kopf einschließlich des Gesichts befinden [Kerl et al. 1994; Kaudewitz 1996]. Hautläsionen am Kopf sieht man jedoch meist nur im Tumorstadium (T3) [Koh et al. 1995]. Auch bei den Patienten dieser Studie war in den meisten Fällen der Stamm und die Extremitäten betroffen und nur bei 24% der Patienten der Bereich Kopf/Hals. Eine pathogenetische Erklärung für diese Verteilung kann der geringere Einfluß des natürlichen UV-Lichts auf die bedeckten Körperteile Stamm und Extremitäten sein. Diese Beobachtung steht in Einklang mit dem guten Ansprechen von Hautveränderungen bei CTCL auf eine UV-Therapie in den frühen Stadien [Ramsay et al. 1992; Herrmann et al. 1995]. Im Tumorstadium, in dem gehäuft Kopf und Gesicht betroffen sind, scheint dieser therapeutische Effekt nicht mehr ausreichend zu sein.

Bei 60% der Patienten mit Mycosis fungoides werden vergrößerte Lymphknoten gesehen [Bunn u. Lamberg 1972]. Vergrößerte Lymphknoten konnten bei 45% der Patienten mit Mycosis fungoides dieser Arbeit palpiert werden. Dabei fand sich eine deutliche Abhängigkeit zwischen der Häufigkeit von Lymphknotenvergrößerungen und dem Ausmaß des Hautbefalls: 20% der Patienten im Stadium T1, 30% im Stadium T2, 56% im Stadium T3 und 81% der Patienten im Stadium T4 hatten vergrößerte Lymphknoten. Dieses zunehmende Auftreten von Lymphadenopathien in den höheren Stadien findet sich auch in der Literatur beschrieben [Kurban u. Safai 1991; Wilson et al. 1997].

73% der Patienten der hier vorgestellten Arbeit gaben an, daß sie unter Pruritus litten. Diese Angabe stimmt mit der Literatur überein, die besagt, daß Pruritus bei den Patienten mit Mycosis fungoides ein sehr häufiges Symptom ist [Kerl et al. 1994; Kaudewitz 1996]. Von den Patienten dieser Arbeit litten 40% der Patienten im Stadium T1, 74% im Stadium T2, 77% im Stadium T3 und 87,5% in Stadium T4 unter Pruritus. KURBAN et al. beschreiben, daß Patienten im Hautstadium T3 (Tumoren) seltener unter Pruritus leiden, als die Patienten mit infiltrierten Plaques [Kurban u. Safai 1991]. Daß 77% der Patienten des hier beschriebenen Kollektivs im Stadium T3 über Pruritus klagen, liegt wahrscheinlich daran, daß bei diesen Patienten in den meisten Fällen zusätzlich Plaques bestehen oder sich die Tumoren auf bestehenden Plaques entwickelt haben [Kurban u. Safai 1991; Kaudewitz 1996].

Andere klinische Symptome, wie Hepato- oder Splenomegalien bei der körperlichen Untersuchung, Leistungsabfall und B-Symptomatik fanden sich nur selten. Vergrößerung von Leber und Milz, Fieber und Reduzierung des Allgemeinzustandes

sind für fortgeschrittene Stadien typisch und können Ausdruck einer systemischen Manifestation der Krankheit sein [Heald u. Edelson 1993; Kaudewitz 1996].

Die Diagnose Mycosis fungoides ist besonders schwierig in den frühen Stadien zu stellen. Schwierigkeiten in der Abgrenzung gegen verschiedene Formen von psoriasiformen und lichenoiden entzündlichen Dermatosen stellen ein häufiges Problem dar [Barcos 1993; Hoppe et al. 1990]. Von einigen Autoren wird empfohlen, bei Patienten mit chronischen Dermatosen, die z.B. als Kontaktdermatitis, Neurodermitis oder Pityriasis rubra pilaris diagnostiziert wurden und die nicht auf lokale Behandlungsmaßnahmen ansprechen, serienmäßig alle drei Monate eine Hautbiopsie durchzuführen, bis die Möglichkeit CTCL ausgeschlossen oder eine definitive Diagnose gestellt werden kann [Heald u. Edelson 1993]. Auch in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit wurden viele Patienten (n=19) mehrmals biopsiert, bevor die Diagnose Mycosis fungoides gestellt werden konnte. Bei den meisten Patienten wurden zuvor verschiedenen Dermatosen und Ekzeme diagnostiziert, bei fünf Patienten aber auch eine Parapsoriasis en plaques. Diese Erkrankung wird in zwei Arten unterteilt, in eine kleinherdige und eine großherdige Form. Für letztere wird eine Progression in ein CTCL in 10-30% der Fälle diskutiert [Kikuchi et al. 1993; Lorincz 1996]. Die exakte Definition und Zuordnung dieser Entität blieb bislang eine kontrovers diskutierte Streitfrage. Während BURG et al. [Burg et al. 1995; Burg et al. 1996] die kleinherdige Parapsoriasis en plaque als abortives und die großherdige Form als latentes Lymphom bezeichnen, sind für ACKERMAN beide Formen keine eigenen Entitäten, sondern frühe Stadien der Mycosis fungoides [Ackerman 1996].

Auch die Einordnung der lymphomatoiden Papulose, die bei einem Patienten im Vorfeld diagnostiziert wurde, ist umstritten. Die klinisch häufig beobachtete Assoziation der lymphomatoiden Papulose mit anderen malignen Lymphomen besonders mit Mycosis fungoides und Morbus Hodgkin, wird von manchen Autoren als Übergang in ein malignes Lymphom gewertet [Kaudewitz 1996; Lorincz 1996; Abel et al. 1993]. Besonders die Abgrenzung gegen CD30+-Lymphome ist aufgrund der ähnlichen klinischen und histologischen Präsentation oft schwierig [Siegel et al. 2000]. Da die lymphomatoide Papulose aber meist einen benignen Verlauf zeigt, bleibt die Zuordnung zu den CD30+ niedrig malignen Lymphomen weiterhin strittig.

Die Mucinosis follikularis, die bei zwei Patienten vor der Mycosis fungoides diagnostiziert wurde, kann ebenfalls nicht eindeutig eingeordnet werden, da auch diese

Erkrankung oft mit der Mycosis fungoides assoziiert ist oder in ein CTCL übergeht [Lorincz 1996; Abel et al. 1993].

4.2.3 Diagnostik bei Patienten mit Mycosis fungoides

Bei Patienten mit Mycosis fungoides lassen sich nur selten Veränderungen im Differentialblutbild feststellen, welche dann auch eher unspezifisch sind. Die Patienten können sowohl eine Lymphozytose als auch eine Lymphopenie haben [Heald u. Edelson 1993]. Gelegentlich beobachtet man auch eine Eosinophilie [Kaudewitz 1996]. Von 57 der 62 Patienten mit Mycosis fungoides dieser Arbeit wurden die Lymphozyten bestimmt, 4 der Patienten (7%) hatten eine Lymphozytose (>40% Lymphozyten) und 11 Patienten (19%) eine Lymphopenie (<15% Lymphozyten). Von den 49 Patienten, bei denen die Eosinophilen bestimmt wurden, lag bei 12 Patienten (24%) eine Eosinophilie (>6% im Differentialblutbild) vor. MARTI et al. fanden in einer Studie mit 43 Patienten mit CTCL in 23% der Fälle eine Eosinophilie (>5 Eosinophile/100 Leukozyten) [Marti et al. 1991]. Bei 12 von 57 Patienten (21%) der hier vorgestellten Arbeit, bei denen die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) bestimmt wurde, war diese mit 30 mm nach einer Stunde erhöht. Auch bei MARTI et al. hatten 21% der Patienten eine erhöhte BSG (>30 mm/h). In der Studie wurde weiter ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten BSG und einer schlechteren Prognose im Vergleich zu Patienten mit einer normalen BSG beschrieben. In einer multifaktoriellen Varianzanalyse zeigte sich jedoch, daß die BSG das Überleben nicht als unabhängige Variable beeinflußt [Marti et al. 1991]. In derselben Studie wurde bei 30% der Patienten eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) über 450 U/l festgestellt. In der hier vorliegenden Arbeit wurden bei 9 von 50 Patienten (18%) erhöhte LDH-Werte (>240 U/l) festgestellt. Nur ein Patient hatte einen LDH-Wert über 450 U/l. MARTI et al. fanden in ihrer Studie, daß der LDH-Wert als unabhängige Variable das Überleben beeinflußt [Marti et al. 1991]. Die Ergebnisse dieser Arbeit über den Einfluß des LDH-Werts auf das Überleben sind in Kapitel 4.7 beschrieben.

Von 40 der 62 Patienten mit Mycosis fungoides dieser Arbeit wurde die CD4/CD8-Ratio bestimmt. Bei 16 der 40 Patienten (40%) fand sich eine erhöhte CD4/CD8-Ratio über 2,8 (2,9-32). Auch bei Abwesenheit von zirkulierenden atypischen Zellen ist eine erhöhte CD4/CD8-Ratio ein Indikator für die Ausbreitung des Lymphoms ins periphere Blut [Heald u. Edelson 1993]. Dafür spricht auch, daß am häufigsten bei Patienten mit

Erythrodermie (Stadium T4) in der hier vorgestellten Studie eine erhöhte CD4/CD8-Ratio festgestellt wurde. Die Patienten befanden sich also in dem Stadium, welches meist auch mit Sezary-Zellen im peripheren Blut assoziiert ist [Koh et al. 1995]. HEALD et al. führten Untersuchungen mit monoklonalen Antikörpern gegen die ß-Kette des T-Zell-Rezeptors bei sechs Patienten mit erythrodermatischen CTCL durch, um so die malignen monoklonalen T-Zellen identifizieren zu können [Heald et al. 1994]. Sie stellten fest, daß, bei normaler Gesamtanzahl der T-Lymphozyten, der Anteil der normalen Lymphozyten im Vergleich zur Anzahl der malignen klonalen Lymphozyten bei den meisten Patienten gering war. Letztere machten zwischen 59% und 87% der T-Lymphozyten aus. Die Zahl der lichtmikroskopisch festgestellten Sezary-Zellen hingegen war vergleichsweise niedrig und unterschätzte das Ausmaß des Blutbefalls durch das CTCL [Heald et al. 1994]. Da bei allen Patienten aber eine erhöhte CD4/CD8-Ratio (10-90) festgestellt wurde, welche die Expansion der malignen CD4+-Population reflektiert, empfehlen die Autoren die CD4/CD8-Ratio als einen empfindlichen Indikator, um das Ausmaß des Befalls des peripheren Blutes durch das CTCL festzustellen [Heald et al. 1994].

Bei Patienten mit Mycosis fungoides können atypische Lymphozyten wie beim Sezary-Syndrom im Blut nachgewiesen werden (sog. Lutzner-Zellen) [Kaudewitz 1996]. Diese malignen T-Zellen zirkulieren bei ungefähr 15-20% der Patienten mit Plaques und Tumoren und bei mehr als 90% der Patienten mit Erythrodermie im peripheren Blut [Koh et al. 1995]. Bei 26 Patienten mit Mycosis fungoides dieser Arbeit wurde nach Sezary-Zellen gesucht. Insgesamt fanden sich bei 6 dieser 26 Patienten (23%) Sezary-Zellen. Auch hier überwiegen die Patienten mit erythrodermatischer Mycosis fungoides, denn 4 dieser 6 Patienten befanden sich im Stadium T4. Auch an dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß die Anzahl der Sezary-Zellen das Ausmaß des Blutbefalles möglicherweise unterschätzt und deshalb die CD4/CD8-Ratio als empfindlicherer Indikator bestimmt werden sollte [Heald et al. 1994].

Die Ergebnisse der apparativen Diagnostik sowie der Lymphknotenhistologie und Knochenmarkszytologie sind in Kapitel 4.6 beschrieben.

4.2.4 Verläufe der Patienten mit Mycosis fungoides

Von 58 der 62 Patienten mit Mycosis fungoides ist der weitere Krankheitsverlauf bekannt. 23 dieser 58 Patienten (40%) sind im Beobachtungszeitraum verstorben. In 2 Fällen wurde durch eine Sektion das bekannte Lymphom als Todesursache festgestellt und in weiteren 10 Fällen wurde das NHL im Totenschein als Todesursache vermerkt, ohne daß eine Sektion durchgeführt worden war. Bei 6 Patienten war die Todesursache nicht bekannt und bei 5 Patienten war eine anderes Malignom bzw. eine andere Ursache für den Tod verantwortlich. 12 von 23 Todesfällen (52%) sind somit vermutlich auf das CTCL zurückzuführen. In einer retrospektiven Studie aus Norwegen von MCFADDEN et al. wurde bei 59% der verstorbenen Patienten das CTCL als Todesursache angesehen [McFadden et al. 1983] und auch WEINSTOCK und HORM präsentierten ähnliche Daten von 650 Patienten mit Mycosis fungoides. Sie schätzten, daß 68% der beobachteten Todesfälle innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnose und 65% der Todesfälle innerhalb von 10 Jahren nach Diagnose der Mycosis fungoides zugeschrieben werden können [Weinstock u. Horm 1988].

Bei 14 von 58 Patienten (24%) des hier beschriebenen Kollektivs änderte sich im Beobachtungszeitraum das Stadium. Die meisten dieser Patienten befanden sich vor der Stadienänderung in einem Stadium mit geringem Hautbefall und ohne Lymphadenopathie. Im Verlauf entwickelten sich bei den meisten Patienten dann Tumoren und klinisch vergrößerte Lymphknoten oder es wurde durch eine Lymphknotenhistologie eine Infiltration durch das Lymphom festgestellt.
Bei 4 der 58 Patienten (7%) änderte sich zudem die Lymphomentität. Ein Patient entwickelte ein großzellig anaplastisches T-Zell-Lymphom, zwei Patienten ein pleomorphes mittel- und großzelliges T-Zell-Lymphom und ein Patient ein Composite-Lymphom. Diese Transformation in ein großzelliges Lymphom wird laut Literaturangaben bei 8% bis 55% der Patienten mit CTCL beobachtet [Diamandidou et al. 1996]. Die Transformation eines CTCL wird meist in fortgeschrittenen Stadien und besonders häufig im Tumorstadium beobachtet, kann aber in jedem Stadium Auftreten [Diamandidou et al. 1996; Diamandidou et al. 1998]. Auch bei den Patienten dieser Arbeit waren die Stadien von T2-T4 vertreten. In der Studie von DIAMANDIDOU et al. erfolgte die Transformation in ein großzelliges Lymphom bei Patienten mit Mycosis fungoides und Sezary-Syndrom im Median 12 Monate (0-128 Monate) nach Diagnosestellung [Diamandidou et al. 1998]. Bei den 4 Patienten der hier vorgelegten Arbeit betrug diese Zeit im Median 9,5 Monate (8-74 Monate). Die Transformation

eines CTCL in eine großzellige Variante ist assoziiert mit einem aggressiven Verlauf und einer schlechten Prognose [Diamandidou et al. 1998; Braverman 1993; Cerroni et al. 1992]. Bei DIAMANDIDOU et al. betrug die Überlebenszeit von Zeitpunkt der Transformation an im Median 19,4 Monate und die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 40% [Diamandidou et al. 1998]. GREER et al. beobachtete eine Überlebenszeit nach Transformation von 12 Monaten [Greer et al. 1990] und die Patienten der hier vorgestellten Arbeit lebten im Median noch 15 Monate nach Transformation. DIAMANDIDOU et al. stellten fest, daß die Patienten, die innerhalb von 2 Jahren nach Diagnose eine Transformation ihres Lymphoms erleiden, eine schlechtere Überlebenwahrscheinlichkeit haben, als die Patienten bei denen dies später auftritt [Diamandidou et al. 1998]. Dies bestätigt sich auch bei den Patienten dieser Arbeit. Bei drei Patienten kam es 8, 9 und 10 Monaten nach Diagnosestellung zur Transformation und diese Patienten verstarben auch schon 6, 19 bzw. 11 Monate nach Transformation. Der Patient mit Transformation der Mycosis fungoides in ein Composite-Lymphom hingegen verstarb 33 Monate nach Transformation bzw. 107 Monate nach Diagnose der Mycosis fungoides. Dieses Composite-Lymphom, welches Merkmale eines mittel- und großzelligen pleomorphen Lymphoms und eines centrozytisch-centroblastischen Lymphoms aufweist, spielt wahrscheinlich eine gesonderte Rolle im Vergleich zu den anderen großzelligen Lymphomen (anaplastisch und pleomorph), in die sich eine Mycosis fungoides typischerweise transformiert. Die Überlebenszeit nach Diagnosestellung des CTCL betrug in der Studie von DIAMANDIDOU et al. im Median 37 Monate für die Patienten mit späterer Transformation und 163 Monate für die Patienten ohne Transformation bzw. 27 Monate und 53 Monate für die Patienten in der Arbeit von GREER et al. [Diamandidou et al. 1998; Greer et al. 1990]. In der hier vorgestellten Arbeit lebten die 4 Patienten mit Transformation des CTCL im Median 24,5 Monate (14-107 Monate) nach Diagnosestellung. Immunologische und molekularbiologische Analysen haben gezeigt, daß sich das großzellige Infiltrat des transformierten Lymphoms aus dem malignen Zellklon der ursprünglich diagnostizierten Mycosis fungoides entwickelt und einige Untersucher vermuten deshalb, daß dieses Lymphom keine neue Entität, sondern ein zusätzliches Stadium der Mycosis fungoides darstellt [Diamandidou et al. 1998; Braverman 1993]. Dafür spricht auch die Beobachtung, daß am häufigsten in fortgeschrittenen Stadien eine Transformation beobachtet wird [Diamandidou et al. 1998; Cerroni et al. 1992]. Der aggressivere Verlauf der transformierten Lymphome

wäre somit nicht neu hinzugekommenen biologischen Eigenschaften zuzuschreiben, sondern den Charakteristika der neoplastischen Zellen des ursprünglich diagnostizierten Lymphoms. Die Beobachtungen bei den Patienten dieser Arbeit sprechen ebenfalls für die Vermutung, daß das aggressivere Verhalten des Lymphoms und die schlechtere Überlebensprognose auf ein fortgeschrittenes Stadium der Mycosis fungoides zurückzuführen ist, da sich 3 der 4 Patienten bei Transformierung des Lymphoms in einem fortgeschrittenen Stadium befanden.

Die Überlebenszeit der 58 Patienten mit Mycosis fungoides dieser Arbeit, deren weiterer Krankheitsverlauf bekannt ist, beträgt im Median 107 Monate (8,9 Jahre). Bei WEINSTOCK et al. betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit für 650 Patienten mit Mycosis fungoides 7,8 Jahre [Weinstock u. Horm 1988].

4.3 Sezary-Syndrom

4.3.1 Epidemiologie des Sezary-Syndroms

Die Häufigkeit des Sezary-Syndroms wird mit etwa 5% aller diagnostizierten CTCL-Fälle angegeben [Weinstock u. Horm 1988]. WIESELTHIER und KOH vermuten aber, daß die wahre Inzidenz des Sezary-Syndroms höher liegt [Wieselthier u. Koh 1990]. In dem Patientenkollektiv dieser Arbeit fand sich bei 13 von 90 Patienten mit CTCL ein Sezary-Syndrom. Dies entspricht 14,4% aller diagnostizierten CTCL-Fälle. Auch in einer Arbeit von MARTI et al. lag der Anteil der Sezary-Syndrome mit 9,3% aller CTCL-Fälle höher als in der epidemiologischen Studie von WEINSTOCK und HORM [Marti et al. 1991; Weinstock u. Horm 1988].

Wie bei der Mycosis fungoides auch überwiegt beim Sezary-Syndrom das männliche Geschlecht mit 1,5 : 1 [Wieselthier u. Koh 1990]. Unter den 13 Patienten mit Sezary-Syndrom dieser hier vorgestellten Arbeit befanden sich 7 Männer und 6 Frauen, was einer Ratio von 1,2 : 1 entspricht.

Da das Vorkommen des Sezary-Syndroms selten ist, beziehen sich epidemiologische Daten meist nicht auf diese Entität alleine, sondern auf CTCL insgesamt. So wird angegeben, da bei den meisten Patienten die Diagnose zwischen dem 45. und dem 70. Lebensjahr gestellt wird, mit einem Erkrankungsalter von 63 Jahren im Median

[Wieselthier u. Koh 1990]. Die Patienten der vorliegenden Arbeit waren bei Diagnose im Median 64 Jahre alt (48-82 Jahre; Mittelwert: 65 Jahre).

4.3.2 Klinik und Diagnostik bei Patienten mit Sezary-Syndrom

Das typische klinische Bild ist durch eine Erythrodermie mit Lymphadenopathie, Pruritus und Ödemen gekennzeichnet [Wieselthier u. Koh 1990; Kerl et al. 1994]. Hinzukommen können Hepatomegalie, Alopezie, Onychodystrophie und Hyperkeratosen an Handtellern und Fußsohlen [Winkelmann 1974; Wieselthier u. Koh 1990]. 9 der 13 Patienten dieser Arbeit hatten bei Diagnosestellung eine Erythrodermie, ein weiterer entwickelte diese erst im Verlauf und 3 Patienten stellten sich mit einer Suberythrodermie vor. Über Pruritus klagten 8 der 13 Patienten, 5 der 13 Patienten präsentierten sich mit einer Hepatomegalie und alle Patienten hatten vergrößerte Lymphknoten.

Zur Definition des Sezary-Syndroms gehört weiter die Anwesenheit zirkulierender Sezary-Zellen im peripheren Blut [Kaudewitz 1996]. Es herrscht jedoch Unklarheit darüber, wieviel Sezary-Zellen nachgewiesen werden müssen, um das Syndrom diagnostizieren zu können. Einige Untersucher postulieren, daß jede Anzahl von Sezary-Zellen diagnostisch ist, andere fordern 5%, 10% oder 20% Sezary-Zellen im peripheren Blut und WINKELMANN et al. diagnostizierten ein Sezary-Syndrom bei mehr als 1000 atypischen Lymphozyten/mm³ und ordneten Patienten mit Erythrodermie und weniger als 1000 atypischen Lymphozyten/mm³ als Prä-Sezary- Syndrom ein [Wieselthier u. Koh 1990; Foss u. Sausville 1995; Winkelmann et al. 1984]. Bei den Patienten dieser Studie war nicht immer angegeben, wieviel Sezary-Zellen vorlagen; die protokollierten Werte lagen zwischen 19% und 43% mit einem Medianwert von 27%, womit die Forderung über 10% für diese Patienten erfüllt war. Obwohl die Kombination Erythrodermie und Sezary-Zellen im peripheren Blut die Diagnose Sezary-Syndrom nahelegt, gibt es auch einige benigne Dermatosen, wie z.B. die Psoriasis und die atopische Dermatitis, welche erythrodermatisch verlaufen können und bei denen ebenfalls Sezary-Zellen gefunden werden können [Wieselthier u. Koh 1990].

Beim Sezary-Syndrom liegt häufig eine Leukozytose mit relativer Lymphozytose vor [Kaudewitz 1996; Willemze et al. 1983]. Es wird vielfach als leukämische Variante der Mycosis fungoides angesehen. Auch bei den Patienten dieser Arbeit fand sich in 7 Fällen eine Leukozytose mit Werten von 26.500-110.500 Leukozyten/mm³ und in 4

Fällen eine relative Lymphozytose mit Werten zwischen 47% und 81%. Auch die CD4/CD8-Ratio, die bei 10 der 13 Patienten bestimmt wurde, war bei 8 Patienten (80%) deutlich erhöht und spiegelt die Ausbreitung der atypischen Lymphozyten ins periphere Blut wider. Die deutlich erhöhte Ratio schwankte bei den Patienten zwischen Werten von 6,8 bis 205,4. In einer Studie von WILLEMZE et al. fand sich bei 7 von 8 Patienten mit Sezary-Syndrom eine CD4/CD8-Ratio über 10 mit einer durchschnittlichen Ratio aller 8 Patienten von 31,4 [Willemze et al. 1983]. Bei den Patienten mit Mycosis fungoides der hier vorgelegten Arbeit wurde nur in 40% der Fälle eine erhöhte CD4/CD8-Ratio festgestellt und die Werte waren deutlich niedriger als jene, die bei Patienten mit Sezary-Syndrom festgestellt wurden. Der Medianwert der CD4/CD8-Ratio der Patienten mit Mycosis fungoides betrug 2,7, bei den Patienten mit Sezary-Syndrom lag er bei 8,25. Dies mag die Annahme von HEALD et al. unterstützen, daß die CD4/CD8-Ratio ein sehr empfindlicher Indikator ist, um den Befall des peripheren Blutes zu erkennen und abzuschätzen [Heald et al. 1994] (siehe auch Kapitel 4.2.2). Der LDH-Wert war bei über der Hälfte der darauf untersuchten Patienten (5/9) erhöht und auch hier lag der Medianwert der LDH-Werte (253 U/l) höher als bei den Patienten mit Mycosis fungoides (175 U/l).

Einige der charakteristischen histopathologischen Veränderungen der Mycosis fungoides findet man auch beim Sezary-Syndrom [Kaudewitz 1996; Kerl et al. 1994]. Diagnostische Schwierigkeiten treten hier ebenfalls auf. Es ist zu berücksichtigen, daß es eine Vielzahl von Ursachen für Erythrodermien gibt, die ein Sezary-Syndrom imitieren können. Zu den häufigsten Ursachen einer benignen Erythrodermie, die vom Sezary-Syndrom abgegrenzt werden müssen, gehören Arzneimittelreaktionen, Psoriasis, atopische Dermatitis, Pityriasis rubra pilaris und idiopathische oder paraneoplastische Erythrodermien [Wieselthier u. Koh 1990]. Auch bei 5 der Patienten mit Sezary-Syndrom dieser Arbeit wurde vor der definitiven Diagnose u.a. eine Arzneimittelreaktion, Psoriasis und Parapsoriasis en plaque diagnostiziert.

Die Ergebnisse der apparativen Diagnostik sowie der Lymphknotenhistologie und Knochenmarkszytologie sind in Kapitel 4.6 beschrieben.

4.3.3 Verlauf der Patienten mit Sezary-Syndrom

Bei 12 der 13 Patienten mit Sezary-Syndrom konnte der weitere Krankheitsverlauf dokumentiert werden. 9 der 12 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum, davon wurde laut Totenschein in 7 der 9 Fälle (78%) das bekannte Lymphom als Todesursache vermutet. Ein Patient verstarb an den Folgen eines Dickdarm-Karzinoms, bei einem weiteren ist die Todesursache nicht bekannt. Die 9 Patienten verstarben im Median nach 26 Monaten (6-78 Monate; Mittelwert: 31 Monate) und die Überlebenszeit aller 12 Patienten mit Sezary-Syndrom, deren Krankheitsverlauf bekannt war, betrug im Median 44 Monate (3,6 Jahre). Diese Zahlen verdeutlichen, daß die Prognose des Sezary-Syndroms viel ungünstiger als die der Patienten mit Mycosis fungoides ist, bei denen die Überlebenszeit im Median 107 Monate (8,9 Jahre) betrug. In einer Studie von BUECHNER et al. mit 39 Patienten mit Sezary-Syndrom, von denen im Verlauf 31 Patienten verstarben, betrug die Beobachtungszeit im Median 3,3 Jahre und WIESELTHIER et al. geben die Überlebenswahr-scheinlichkeit bei Sezary-Syndrom mit 2,5 bis 5 Jahren an [Wieselthier u. Koh 1990; Buechner u. Winkelmann 1983].

Bei 2 Patienten mit Sezary-Syndrom kam es im Krankheitsverlauf zu einer Transformation des Lymphoms. Bei einer Patientin (T4N1M0) wurde 25 Monate nach Diagnose des Sezary-Syndrom ein großzellig-anaplastisches (CD30+) Lymphom diagnostiziert und diese Patientin verstarb nach einem weiteren Monat im Alter von 69 Jahren. Der andere Patient (T4N3M1) entwickelte 27 Monate nach Diagnose des Sezary-Syndrom ein mittelgroßzelliges hochmalignes NHL vom T-Helfer-Zell-Subtyp und verstarb nach weiteren 5 Monaten im Alter von 55 Jahren. Auch diese beiden Verläufe machen das aggressive Verhalten eines Lymphoms nach Transformation in eine großzellige Variante und die damit verbundene schlechte Überlebenswahr-scheinlichkeit der Patienten deutlich [Diamandidou et al. 1998; Cerroni et al. 1992] (siehe dazu auch Kapitel 4.2.3).

4.4 Pleomorphe T-Zell-Lymphome (PTCL)

4.4.1 Epidemiologie der pleomorphen T-Zell-Lymphome (PTCL)

PTCL sind seltene Neoplasien [Kaudewitz 1996]. In dem Patientenkollektiv dieser Arbeit fanden sich 12 Patienten mit PTCL, das sind 13% aller CTCL, darunter 9

Patienten mit kleinzelligen PTCL (10%) und 3 Patienten mit großzelligen PTCL (3%). WILLEMZE et al. beschrieben eine etwas niedrigere Häufigkeit für PTCL in ihrem Patientenkollektiv, sie fanden bei 9% ihrer Patienten mit CTCL pleomorphe T-Zell-Lymphome, davon hatten 3% ein kleinzelliges PTCL und 6% ein großzelliges PTCL [Willemze et al. 1994].

Auch bei den PTCL scheint das männliche Geschlecht häufiger betroffen zu sein. Unter den Patienten dieser Arbeit mit PTCL befanden sich 8 Männer und 4 Frauen, was einer Ratio von 2 : 1 entspricht. In einer Studie von FRIEDMANN et al. mit 11 kleinzelligen PTCL betrug die Ratio 2,6 : 1, STERRY et al. fanden in einer Arbeit mit 15 klein- und großzelligen PTCL ebenfalls ein Überwiegen des männlichen Geschlechts (1,5 : 1) und bei WILLEMZE et al. betrug die Ratio 1,3 : 1 [Friedmann et al. 1995; Willemze et al. 1994; Sterry et al. 1992]. Insgesamt sind die Zahlen aber zu niedrig, um allgemeingültige Aussagen über geschlechtsspezifische Unterschiede aufstellen zu können.

Das Alter bei Diagnosestellung im Median betrug für die Patienten dieser Arbeit mit kleinzelligen PTCL 61 Jahre, für die Patienten mit großzelligen PTCL 65 Jahre und für alle 12 Patienten 63 Jahre. Auch bei WILLEMZE et al. waren die Patienten mit großzelligen PTCL mit 70 Jahren im Median älter als die Patienten mit kleinzelligen PTCL, die ein Manifestationsalter im Median von 60 Jahren hatten [Willemze et al. 1994]. Bei den 15 Patienten der Studie von STERRY et al. fand sich mit einem Manifestationsalter von 64 Jahren im Median ein ähnliches Ergebniss wie bei den Patienten dieser Arbeit [Sterry et al. 1992]. Das Manifestationsalter bei Patienten mit PTCL rangiert somit im selben Bereich, wie das Manifestationsalter der Patienten mit Sezary-Syndrom bzw. mit Mycosis fungoides.

4.4.2 Klinik und Diagnostik der Patienten mit pleomorphen T-Zell-Lymphomen

Die Hautveränderungen bei PTCL sind unspezifisch [Kaudewitz 1996]. Neben Papeln und Plaques findet man bei den Patienten auch Tumoren, die exulzerieren können [Sterry et al. 1992]. Auch bei den Patienten dieser Arbeit war das klinische Erscheinungsbild sehr variabel. Bei den Patienten mit kleinzelligen PTCL überwogen Plaques und Tumoren, die bei einem Patienten exulzeriert waren. Nur bei jeweils einem Patienten fanden sich Maculae und Papeln und ein weiterer Patient präsentierte sich mit einer Erythrodermie. Auch bei den Patienten mit großzelligen PTCL überwogen

Plaques, ein Patient hatte zusätzlich exulzerierte Tumoren und ein Patient hatte bei Aufnahme eine Suberythrodermie. Bei STERRY et al. präsentierten sich die Patienten überwiegend mit Plaques und Tumoren [Sterry et al. 1992] und auch WILLEMZE et al. fanden, neben einigen Patienten mit Noduli, bei der Mehrzahl der Patienten Plaques und Tumoren [Willemze et al. 1994]. Die beiden Patienten dieser Arbeit mit Sub- bzw. Erythrodermie scheinen eine Ausnahme in ihrer klinischen Präsentation zu spielen, da sich in der Literatur keine ähnlichen Fälle finden ließen.

Nur bei 3 der 12 Patienten mit PTCL dieser Arbeit fanden sich disseminierte Hauterscheinungen. Im Gegensatz dazu beschrieben STERRY et al. bei 12 von 15 Patienten mit PTCL multiple Hautläsionen bei Diagnosestellung [Sterry et al. 1992]. Aufgrund des weiteren Verlaufes dieser Patienten vermutete STERRY et al., daß eine disseminierte Ausbreitung der Hautläsionen mit einer schlechten Überlebensprognose verbunden ist [Sterry et al. 1992]. Auch JOLLY et al. beobachteten bei Patienten mit kutanen mittel- und großzelligen Lymphomen, daß Patienten mit multiplen Tumoren ein signifikant schlechteres Überleben hatten, als Patienten mit lokalisierten Läsionen [Jolly et al. 1995].

Bei STERRY et al. hatten 4 von 9 Patienten mit großzelligen PTCL vergrößerte Lymphknoten, aber nur ein Patient der 6 Patienten mit kleinzelligen PTCL [Sterry et al. 1992]. Auch bei den Patienten dieser Arbeit fanden sich Lymphadenopathien relativ häufiger bei Patienten mit großzelligen PTCL (bei 3/3 Patienten) als bei kleinzelligen PTCL (bei 4/9 Patienten). Dies mag man schon als klinischen Hinweis auf den aggressiveren Verlauf der großzelligen PTCL im Vergleich zu den kleinzelligen PTCL werten (siehe unten).

Auch Veränderungen bezüglich des LDH-Wertes fanden sich bei Patienten mit großzelligen PTCL häufiger. So hatten alle 3 Patienten dieser Arbeit einen erhöhten LDH-Wert, aber nur ein Patient mit kleinzelligem PTCL. Weitere Abweichungen im Blut- und Differentialblutbild fanden sich nur vereinzelt und werden in den wenigen Literaturstellen auch nicht beschrieben.

Die Ergebnisse der apparativen Diagnostik sowie der Lymphknotenhistologie und Knochenmarkszytologie sind in Kapitel 4.6 beschrieben.

4.4.3 Verlauf der Patienten mit pleomorphen T-Zell-Lymphomen

Bei der Prognose der PTCL ist zwischen klein- und großzelligen Lymphomen zu unterscheiden. Noch sind die Patientenzahlen der einzelnen Studien zu gering, um definitive Aussagen über das Überleben zu machen, doch deutet alles daraufhin, daß kleinzellige PTCL eine bessere Prognose als großzellige PTCL haben [Sterry et al. 1992; Friedmann et al. 1995; Willemze et al. 1994]. Diese Beobachtungen finden sich in dem Patientengut dieser Arbeit bestätigt. Die 3 Patienten mit großzelligen PTCL sind alle im Beobachtungszeitraum verstorben, die Überlebenszeit betrug im Median 5 Monate (2-11 Monate). Von den 9 Patienten mit kleinzelligen PTCL verstarben 3 Patienten mit einer Überlebenszeit im Median von 20 Monaten (7-70 Monate) und der Beobachtungszeitraum der noch lebenden 6 Patienten reicht von 7 bis 129 Monate mit einem Medianwert von 50 Monaten (Mittelwert: 59 Monate). Auch FRIEDMANN et al. beobachteten eine günstige Überlebenswahrscheinlichkeit bei 11 Patienten mit kleinzelligen PTCL: nur ein Patient verstarb im Beobachtungszeitraum, der Beobachtungszeitraum der anderen Patienten betrug im Median 20 Monate (Mittelwert: 70 Monate) [Friedmann et al. 1995]. In der Studie von WILLEMZE et al. hatten die 20 Patienten mit großzelligen PTCL eine Überlebenszeit von 23 Monaten im Median und bei den 12 Patienten mit kleinzelligen PTCL betrug sie 30 Monate [Willemze et al. 1994]. Die *dutch cutaneous lynphoma working group* (DCLWG) veröffentlichte folgende Daten: Die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate von 18 Patienten mit primär kutanen kleinzelligen PTCL betrug 62% und diejenige von 36 Patienten mit primär kutanen großzelligen PTCL (CD30-) 15%. [Willemze et al. 1997]. Diese Daten machen deutlich, wie wichtig es ist, zwischen klein- und großzelligen PTCL zu differenzieren, um die jeweilige Prognose stellen zu können.

4.5 Anaplastisch-großzellige T-Zell-Lymphome (CD30+)

Großzellige CD30+ T-Zell-Lymphome machen den größten Anteil der non-Mycosis fungoides/Sezary-Syndrom-Lymphome aus [Beljaards et al. 1993].

In dem Patientenkollektiv dieser Arbeit befanden sich jedoch nur 3 Patienten mit CD30+ anaplastisch-großzelligem T-Zell-Lymphom (ALCL: *anaplastic large cell lymphoma)*, das sind ca. 3% aller CTCL dieser Arbeit. Bei WILLEMZE et al. betrug der Anteil der CD30+ T-Zell-Lymphome an den CTCL 14% [Willemze et al. 1994].

Unter den Patienten dieser Arbeit befanden sich eine Frau und zwei Männer, deren Alter bei Diagnosestellung im Median 67 Jahre betrug. WILLEMZE et al. beobachteten bei ihren Patienten eine Geschlechterverteilung (Männer : Frauen) von 1,8 : 1 bei einem Manifestationsalter von 52 Jahren im Median und BELJAARDS et al. berichteten von einer Ratio von 1,5 : 1 bei einem durchschnittlichen Alter bei Diagnosestellung von 60 Jahren [Willemze et al. 1994; Beljaards et al. 1993].

Die meisten Patienten mit CD30+ ALCL präsentieren sich mit roten oder hautfarbenen Noduli oder Tumoren ohne Prädilektionsstellen [Kaudewitz et al. 1994; Paulli et al. 1995]. Generalisierter Hautbefall ist selten [Kaudewitz et al. 1994].
Die Patienten dieser Arbeit hatten bei Aufnahme Tumoren, ein Patient zusätzlich Plaques. Diese Hautveränderungen lagen umschrieben vor. Auch bei BELJAARDS et al. lagen bei der Mehrzahl der Patienten umschriebene Hautveränderungen in Form von roten Noduli und Tumoren vor, die bei ca. der Hälfte der Patienten exulzeriert waren [Beljaards et al. 1993]. Bei den Patienten der hier vorliegenden Arbeit waren Stamm und Extremitäten von den Hauterscheinungen betroffen und auch bei BELJAARDS et al. gab es keine Bevorzugung einer Körperregion [Beljaards et al. 1993].
Auffälligkeiten im Blut- bzw. Differentialblutbild lagen, außer zwei erhöhten BSG-Werten, bei keinem Patienten der hier vorgestellten Arbeit vor.

Die Prognose der CD30+ ALCL ist sehr günstig [Willemze u. Beljaards 1993]. Es wird eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 90% beschrieben [Willemze et al. 1997]. Die drei Patienten des Kollektivs dieser Arbeit verstarben alle im Beobachtungszeitraum. Die Zeit von der Diagnose bis zum Tod betrug im Median 35 Monate. Bei WILLEMZE et al. betrug die Überlebenszeit von 51 Patienten im Median 52 Monate und bei BELJAARDS et al. hatten 47 Patienten eine Überlebenszeit von 42 Monaten im Median [Willemze et al. 1994; Beljaards et al. 1993]. Die Überlebenszeit der Patienten dieser Arbeit ist somit niedriger als in den anderen Studien. Dies kann daran liegen, daß die Patienten in den Arbeiten von WILLEMZE et al. und BELJAARDS et al. bei Diagnosestellung jünger waren als die Patienten dieser Arbeit (52 Jahre bzw. 60 Jahre versus 67 Jahre) [Willemze et al. 1994; Beljaards et al. 1993]. Auch PAULLI et al. beschrieben, daß Patienten mit CD30+ T-Zell-Lymphomen, die

jünger als 60 Jahre waren eine bessere Prognose hatten als die Patienten mit einem Alter über 60 Jahren [Paulli et al. 1995]. Auch die kleine Anzahl (n=3) der Patienten in der hier vorgestellten Arbeit kann solche unterschiedlichen Daten bedingen.

4.6 Staging- Untersuchungen

Die beiden am häufigsten durchgeführten apparativen Untersuchungsmethoden bei den Patienten mit CTCL dieser Arbeit waren die Oberbauchsonographie (OBS) und die konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax.

Von den 70 Patienten, bei denen eine OBS durchgeführt wurde, stellten sich bei 6 Patienten (8,6%) lymphomverdächtige Befunde dar. Die Feststellung abdomineller (n=3) oder inguinaler (n=1) Lymphadenopathien in der OBS bei 4 Patienten (alle Stadium IV) korreliert mit dem körperlichen Untersuchungsbefund, bei dem ebenfalls vergrößerte Lymphknoten festgestellt wurden. Die Beobachtung abdomineller vergrößerter Lymphknoten bei drei Patienten ist aber ebenso wie die Beschreibung einer tumorösen Raumforderung der Niere und einer vermehrten Echogenität der Leber bei einem Patienten im Stadium II, sowie einer echoarmen Raumforderung der Nebenniere bei einem Patienten im Stadium III eine zusätzliche Information über eine mögliche Ausbreitung des CTCL. Zusammenfassend wurde in der hier vorgestellten Arbeit mit der OBS in 5/70 Fällen (7%) ein lymphomverdächtiger Befund erhoben, der mit der körperlichen Untersuchung nicht festzustellen war. Ein Vergleich der Untersuchungsergebnisse der Patienten dieser hier vorgestellten Arbeit, bei denen zeitgleich im Rahmen des Stagings sowohl ein Abdomen-CT als auch eine OBS durchgeführt wurde (n=38), ergab, daß einerseits in der OBS lymphomverdächtige Befunde gesehen wurden, die im Abdomen-CT nicht beschrieben wurden (n=2/38, 5%) und umgekehrt (n=7/38, 18%). Beide Untersuchungsverfahren ergänzen sich also. Die geringe Anzahl lymphomverdächtiger Befunde in der OBS der hier vorliegenden Arbeit liegt zum einen wahrscheinlich daran, daß sich 35 der 70 untersuchten Patienten in den Stadien I und II befanden, in denen extrakutane Organbeteiligung bzw. parenchymatöse Veränderungen per definitionem nicht zu erwarten sind. Zum anderen muß bedacht werden, daß die Durchführung der Staging-Untersuchungen z.T. bis zu 15 Jahre zurückliegt und in der Vergangenheit die technischen Voraussetzungen (z.B. Auflösungsvermögen) deutlich schlechter waren.

Abschließend läßt sich sagen, daß die OBS als nicht strahlenbelastende Untersuchung eine wichtige Staging-Methode bei Patienten mit CTCL ist, die auch von anderen Autoren als wichtiger Bestandteil des Stagings genannt wird [Kaudewitz 1996].

Autopsiebefunde bei Patienten mit Mycosis fungoides haben ergeben, daß neben Leber und Milz, die Lunge zu den am häufigsten betroffenen viszeralen Organen gehört [Rappaport u. Thomas 1974; Kuzel et al. 1991; Abel et al. 1993]. Hinweise auf eine pulmonale Manifestation bei CTCL können hiläre Lymphadenopathien, interstitielle Infiltrate oder noduläre Strukturen in der Röntgen-Thorax-Aufnahme sein. Diese radiologischen Nachweise einer möglichen Lungenbeteiligung werden bei den untersuchten Patienten aber nur selten gesehen [Wolfe et al. 1980]. Bei 72 Patienten mit CTCL dieser hier vorliegenden Arbeit wurde zum Zeitpunkt der Diagnose eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax gemacht. Lymphomverdächtige Befunde, wie mediastinale und hiläre Raumforderungen oder vergrößerte Lymphknoten und pulmonale Rundherde wurden bei 8 Patienten (11%) beschrieben. Bei diesen Patienten konnten schon bei der körperlichen Untersuchung vergrößerte Lymphknoten palpiert werden, doch die Beobachtung hilärer/mediastinaler Lymphknoten und pulmonaler Rundherde bei Patienten mit CTCL liefert zusätzliche Information über eine mögliche Ausbreitung bzw. eine mögliche extrakutane Organbeteiligung des CTCL. TORO et al. konnten bei 4 von 46 Patienten (9%) lymphomverdächtige Befunde im Röntgen-Thorax feststellen. Ein Vergleich mit den CT-Befunden des Thorax (in 3 von 17 CT's des Thorax fanden sich auffällige Befunde) ergab, daß diese bei TORO et al. keine weiteren Informationen zu den pathologischen Befunden der Röntgenaufnahmen des Thorax hinzufügten [Toro et al. 1997]. Eine Auswertung der Untersuchungsergebnisse der Patienten dieser hier vorgestellten Arbeit, bei denen zeitgleich im Rahmen des Stagings sowohl ein CT als auch eine Röntgenaufnahme des Thorax durchgeführt wurde (n=31), ergab hingegen, daß einerseits in der Röntgenaufnahme lymphomverdächtige Befunde gesehen wurden, die im CT des Thorax nicht beschrieben wurden (n=2/31, 6%) und umgekehrt (n=5/31, 16%). Obwohl auffällige Befunde also insgesamt nur selten gesehen werden, empfehlen die meisten Autoren die konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax als Routineverfahren zum Staging [Kaudewitz 1996; Orfanos 1995; Kuzel et al. 1991]. Unsere Daten bestätigen dies und weisen zudem darauf hin, daß die beiden Untersuchungsmethoden CT und Röntgen-Aufnahme des Thorax sich gegenseitig ergänzen.

Bei 32 Patienten der hier vorgestellten Arbeit wurde eine Lymphknotensonographie durchgeführt. Abnorme Lymphknotenvergrößerungen wurden bei 22 Patienten (68,75%) in den Stadien II-IV beschrieben. 15 dieser 22 Patienten hatten schon bei der körperlichen Untersuchung vergrößerte Lymphknoten gezeigt, bei den anderen 7 Patienten führten die Ergebnisse der Lymphknotensonographie zu einer Änderung des N-(Lymphknoten-)Stadiums von N0 zu N1. Über die Wertigkeit der Lymph-angiographie bei Patienten mit NHL sind einige Stellungnahmen veröffentlicht worden [Castellino et al.1979; Marglin u. Castellino 1981; Zacharia et al. 1982; Kulin et al. 1990], zur Lymphknotensonographie fanden sich jedoch keine Berichte. Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit kann die Lymphknotensonographie als informative und nicht strahlenbelastende Staging-Untersuchung bei Patienten mit CTCL empfohlen werden, da insbesondere dem unerfahrenem Untersucher bei der körperlichen Untersuchung vergrößerte Lymphknoten entgehen können und der Patient somit einem falschen Stadium zugeordnet werden würde.

Über den Nutzen von computertomographischen Untersuchungen (CT) sind einige Berichte veröffentlicht worden. Während ROSEN et al. und KULIN et al. in ihren Studien mit insgesamt 60 Patienten keine intrathorakalen oder intraabdominellen pathologischen Befunde in den durchgeführten CT's demonstrieren konnten, berichteten BASS et al. und TORO et al. über aussagekräftige Ergebnisse der computertomographischen Untersuchungen von Thorax, Abdomen und Becken bei Patienten mit CTCL [Rosen et al. 1986; Kulin et al. 1990; Bass et al. 1993; Toro et al. 1997]. Von 63 Patienten mit CTCL in der Arbeit von BASS et al. hatten 29% (n=18) einen pathologischen CT-Befund mit einer Häufigkeit von 65% (n=13) unter Patienten in den Stadien II-IV und 12% (n=5) unter Patienten im Stadium I [Bass et al. 1993]. Bei TORO et al. wurden in 3 von 12 Thorax-CT's pathologische Befunde gesehen, die aber keine zusätzlichen diagnostischen Informationen im Vergleich zu den Befunden der Röntgenaufnahmen des Thorax dieser Patienten erbrachten. In den CT's des Abdomens und des Beckens konnten bei 8 von 42 Patienten vergrößerte retroperitoneale oder pelvine Lymphknoten und bei 4 der 42 Patienten Leber-/Milz-Abnormalitäten festgestellt werden. Alle Patienten mit auffälligen Befunden befanden sich in fortgeschrittenen Stadien [Toro et al. 1997]. In der hier vorgestellten Arbeit fanden sich pathologische CT-Befunde in 11 von 36 CT-Thorax-Untersuchungen (30,5%) und in 11

von 47 CT-Abdomen-Untersuchungen (23%). Alle Patienten mit lymphomverdächtigen CT-Befunden (n=17) befanden sich in den Stadien II-IV. Bei allen Patienten waren bei der körperlichen Untersuchung vergrößerte Lymphknoten dokumentiert worden. BASS et al. hingegen fanden mit der computertomo-graphischen Untersuchung bei 6 Patienten axilläre oder inguinale Lymphadenopathien, die bei der körperlichen Untersuchung nicht aufgefallen waren [Bass et al. 1993]. Auch wenn alle Patienten dieser hier vorliegenden Arbeit schon bei der körperlichen Untersuchung vergrößerte Lymphknoten zeigten, ist doch die Feststellung von thorakalen oder abdominellen Lymphadenopathien eine wichtige Zusatzinformation. Die Differenzierung zwischen dermatopathischer Lymphadenopathie und Lymphknoten, die vom CTCL befallen sind, ist laut BASS et al. und TORO et al. anhand eines CT-Befundes schwierig [Bass et al. 1993; Toro et al. 1997]. Bei Feststellung thorakaler oder abdomineller Lymphadenopathien ist eine ursächliche dermatopathische Lymphadenopathie aber eher unwahrscheinlich. Bei thorakalen und abdominellen vergrößerten Lymphknoten kann daher vermutet werden, daß sie am Krankheitsgeschehen mitbeteiligt und dies ist für die Prognose des Patienten von Bedeutung [Bunn u. Lamberg 1979; Bunn et al. 1980; Sausville et al. 1988]. Auch die Beschreibung eines pulmonalen Rundherdes im Thorax-CT bei einem Patienten im Stadium II sowie einer Nebennierenvergrößerung im Abdomen-CT bei einem Patienten im Stadium III und Raumforderungen der Niere bei zwei Patienten im Stadium III bzw. IV sind als lymphomverdächtige Befunde zu werten. Da jedoch keine Autopsiebefunde zur Verfügung standen, die mit den CT-Befunden korreliert werden konnten, läßt sich der diagnostische Wert nur schlecht beurteilen. Trotzdem kann die computertomographische Untersuchung aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit und den Ergebnissen von BASS et al. und TORO et al. [Bass et al. 1993; Toro et al. 1997], als sinnvolle Staging-Untersuchung bei Patienten mit CTCL im Stadium II-IV empfohlen werden.

In mehreren Studien wurde gezeigt, daß der Befall von Lymphknoten die häufigste extrakutane Lymphommanifestation darstellt [Koh et al. 1995; Rappaport u. Thomas 1974]. In dem hier vorgestellten Patientenkollektiv wurden bei 51 der 90 Patienten (57%) mit CTCL (28 der 62 Patienten mit Mycosis fungoides, alle 13 Patienten mit Sezary-Syndrom, 5 der 9 Patienten mit kleinzelligen PTCL, alle 3 Patienten mit großzelligen PTCL, 2 der 3 Patienten mit anaplastischem T-Zell-Lymphom) pathologisch vergrößerte Lymphknoten bei der körperlichen Untersuchung festgestellt.

Bei 29 der 51 Patienten (57%) mit klinisch vergrößerten Lymphknoten wurden Lymphknoten chirurgisch entnommen, von denen in 21 Fällen (72,4%) histologisch ein Befall des Lymphknotens durch das CTCL nachgewiesen werden konnte. Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, daß Patienten mit histologisch nachgewiesenem Lymphknotenbefall eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung und die Feststellung einer Infiltration des Lymphknotens deshalb ein wichtiges Kriterium für die Prognose ist [Bunn u. Lamberg 1979; Bunn et al. 1980; Sausville et al. 1988]. Neben histopathologischen Kriterien zur Feststellung eines Lymphknotenbefalls [Sausville et al. 1985] wurden in den letzten Jahren vermehrt auch molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt [Lynch et al. 1992; Kern et al. 1998]. Der Nachweis der Klonalität des T-Zell-Rezeptors in Lymphknotengewebe ist ein geeignetes zusätzliches Kriterium zur frühen Diagnose von Tumorinfiltrationen in Lymphknoten [Lynch et al. 1992; Kern et al. 1998].

Tumorinfiltrationen des Knochenmarks gehören zu den selteneren extrakutanen Krankheitsmanifestationen [Foss u. Sausville 1995]. Der Anteil der Patienten mit Knochenmarksbefall schwankt in verschiedenen Studien zwischen 2% und 14,3% [Marti et al. 1996]. In Autopsiebefunden wird bei bis zu 25% der Patienten ein Knochenmarksbefall festgestellt [Rappaport u. Thomas 1974; Long u. Mihm 1974]. In der hier vorliegenden Arbeit wurde bei 6 von 35 Patienten (17,1%), bei denen eine Knochenmarkszytologie angefertigt wurde, eine Lymphominfiltration festgestellt. Um einheitliche Kriterien zur histopathologischen Einschätzung der Knochenmarks-beteiligung zu haben, schlugen GRAHAM et al. eine Klassifizierung vor, in das sowohl das Ausmaß der Infiltration (diffus oder nodulär) als auch das zytologische Erscheinungsbild (normal, atypisch oder großzellig) der infiltrierenden Lymphozyten einbezogen wurde [Graham et al. 1993]. Patienten mit atypischen/großzelligen oder diffusen Infiltraten hatten eine schlechtere Prognose als Patienten ohne Knochenmarksbeteiligung, und Patienten mit zytologisch normal erscheinenden Lymphozytenaggregaten im Knochenmark hatten eine vergleichbare Prognose wie die Patienten ohne Knochenmarksinfiltration [Graham et al. 1993]. Die meisten Patienten mit Knochenmarksbeteiligung in der Arbeit von GRAHAM et al. befanden sich in einem fortgeschrittenen Stadium. Da sich 28% der betroffenen Patienten aber noch im Stadium T1 und T2 befanden, vermuteten die Autoren, daß mit Hilfe einer Knochenmarksbiopsie in diesen frühen Stadien eine Untergruppe von Patienten mit

schlechter Prognose identifiziert werden kann [Graham et al. 1993]. Auch MARTI et al. untersuchten das Knochenmark von 16 Patienten in den Stadien T1 bzw. T2 und fanden bei 2 Patienten eine Knochenmarksbeteiligung, sowie bei 3 von 7 untersuchten Patienten im Stadium T4. Mehrere Untersucher empfehlen die Knochenmarksbiopsie als wichtige Staging-Untersuchung, die vor allem bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien und bei hochmalignen Lymphomen indiziert ist [Marti et al. 1996; Herrmann et al. 1994; Kaudewitz 1996; Lorincz 1996].

4.7 Prognostische Bedeutung ausgewählter Parameter

Mehrere Studien haben den Versuch unternommen, klinische und histopathologische Charakteristika zu identifizieren, welche aussagekräftig bezüglich der Prognose von Patienten mit CTCL sein könnten. Dies waren u.a. das Ausmaß des Hautbefalles (T von TNM) [Fuks et al. 1973; Bunn et al. 1980; Marti et al. 1991], Vorhandensein von extrakutanem Organbefall [Sausville et al. 1988], Beteiligung des Blutes (B1) [Sausville et al. 1988; Kim et al. 1995], Transformation in eine großzellige Variante [Cerroni et al. 1992; Greer et al. 1990] und verschiedene Laborparameter [Marti et al. 1991; Bernengo et al. 1998; Diamandidou et al. 1999]. Trotzdem, wahrscheinlich wegen des seltenen Vorkommens dieser Erkrankungen, sind prognostische Merkmale nach wie vor unzureichend definiert. In dieser hier vorliegenden Arbeit wurden deshalb ausgewählte Parameter auf ihre prognostische Aussagekraft hin geprüft.

4.7.1 Laborparameter

4.7.1.1 Laktat-Dehydrogenase (LDH)

Auf der Suche nach Parametern, die unproblematisch und kostengünstig bestimmt werden können und aussagekräftig bzgl. der Prognose von CTCL sind, wurde bei den Patienten dieser Arbeit die Laktat-Dehydrogenase (LDH) bei Diagnosestellung bestimmt und untersucht, ob diese einen Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit hat. Es zeigte sich, daß eine Erhöhung des LDH-Wertes bei Diagnosestellung über die obere Normgrenze von 240 U/l mit einer niedrigeren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden ist. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für die 47 Patienten mit einem LDH-Wert <240 U/l betrug 78 Monate und für die 17 Patienten mit einem LDH-

Wert >240 U/l 49 Monate. Der Unterschied in der Überlebenszeit zwischen beiden Patientenkollektiven war mit p=0,2 jedoch nicht signifikant. Für Non-Hodgkin-Lymphome ist ein erhöhter LDH-Wert schon länger als Risikofaktor bekannt, korreliert er doch eng mit der Tumormasse und -ausdehnung [Shipp et al. 1993; Rodriguez et al. 1996]. Einige Untersucher konnten den LDH-Wert als signifikanten Prognosefaktor für CTCL herausarbeiten. MARTI et al. bestimmten u.a. den LDH-Wert bei 43 Patienten mit CTCL und zeigten, daß dieser nicht nur als signifikanter, sondern auch in der Multivarianzanalyse als unabhängiger Faktor (p=0,02) für die Prognose bei CTCL gewertet werden kann [Marti et al. 1991]. In einer anderen Arbeitsgruppe mit 62 Patienten mit Sezary-Syndrom war der LDH-Wert zwar kein unabhängiger Faktor für eine schlechte Prognose in der Multivarianzanalyse, korrelierte aber signifikant mit einer erniedrigten Überlebenszeit (p=0,015) [Bernengo et al. 1998]. Auch DIAMANDIDOU et al. arbeiteten den LDH-Wert als signifikanten und in der Multivarianzanalyse unabhängigen Faktor (p=0,001) für ein schlechteres Überleben bei 111 Patienten mit Mycosis fungoides bzw. Sezary-Syndrom heraus [Diamandidou et al. 1999]. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit zeigte sich auch in jener Studie eine Korrelation des jeweiligen Stadiums mit der Höhe des LDH-Wertes. Erhöhte LDH-Werte zeigten sich zunehmend in den höheren klinischen Stadien, wie in der hier vorliegenden Arbeit bzw. mit Zunahme des Hautbefalles (T von TNM) bei DIAMANDIDOU et al. [Diamandidou et al. 1999]. Die Überlebenszeit im Median der Patienten mit erhöhten LDH-Werten betrug bei DIAMANDIDOU et al. 36 Monate mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 36% versus 162 Monaten und einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 78% für die Patienten mit normalen LDH-Werten [Diamandidou et al. 1999]. In einer weiteren Untersuchung von MARTI et al. konnte gezeigt werden, daß der LDH-Wert bei den Patienten mit CTCL erhöht war, die palpable Lymphknoten hatten oder deren Lymphknoten in der Lymphangiographie oder im Abdomen-CT pathologisch erschienen [Marti et al. 1996]. Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß sich die Bestimmung des LDH-Wertes eignet, die biologische Aktivität der Krankheit einzuschätzen und die Patienten mit erhöhten Werten einer intensiven Betreuung zuzuführen.

4.7.1.2 Eosinophile Granulozyten im Differentialblutbild

Die Bestimmung der eosinophilen Granulozyten im Differentialblutbild bei den Patienten der hier vorliegenden Arbeit zeigte, daß sich Werte über 6% (oberer

Normwert) zunehmend in den höheren Stadien fanden. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier für die 13 Patienten mit einem prozentualen Eosinophilenanteil über 6% läßt sich nicht bestimmen, da die 50%- Marke nicht unterschritten wird und beträgt für die 39 Patienten mit einem Anteil unter 6% 78 Monate. Der Unterschied zwischen beiden Kurven ist mit p=0,0882 nicht signifikant. Auch BERNENGO et al. konnten bei 62 untersuchten Patienten mit Sezary-Syndrom keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit zwischen Patienten mit erhöhter Anzahl zirkulierender Eosinophiler (>700/mm³) und Patienten mit normaler Anzahl (<700/mm³) feststellen (5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit: 34,7% versus 31,8%) [Bernengo et al. 1998]. SAUSVILLE et al. hingegen fanden in ihrer Studie einen signifikanten Unterschied zwischen der Überlebenszeit der Patienten mit Eosinophilie (21 Patienten) und denen ohne Eosinophilie (72 Patienten). Die Überlebenszeit der 21 Patienten mit Eosinophilie (>700 Zellen/µl) betrug ca. 2 Jahre versus ca. 5 Jahre für die 72 Patienten mit normaler Eosinophilenzahl (p=0.0033) [Sausville et al. 1988]. Wodurch diese unterschiedlichen Ergebnisse bedingt sind, ist unklar.

4.7.1.3 CD4/CD8-Ratio (T-Helfer-/T-Suppressor-Ratio)

CTCL stellen zwar in Bezug auf ihre Klinik und ihren Verlauf eine heterogene Gruppe von lymphoproliferativen Erkrankungen der Haut dar, ihnen allen liegt aber eine abnorme Vermehrung von T-Zellen (in der Regel CD4+Helferzellen) zugrunde, welche genetisch weitgehend identisch (monoklonal) sind [Asadullah et al. 1999]. Immunhistochemische Untersuchungen der Hautinfiltrate von Patienten mit CTCL zeigten, daß in fortgeschrittenen Stadien der CD4-Anteil auf über 90% ansteigen kann, während der Anteil der entzündlichen Zellen und der CD8-Zellen abnimmt [Vonderheid et al. 1987; Rook et Heald 1995]. Signifikante Unterschiede konnten zwischen Erythrodermie- und Tumor-Stadium (p<0,05) und zwischen Patch-Stadium und Plaque- (p<0,05) bzw. Tumor-Stadium (p<0,001) in der T-Zell-Zusammensetzung (T-Helfer-/T-Suppressor-Ratio) festgestellt werden, wobei sich in den Hautinfiltraten von Patienten im Tumorstadium die höchsten T-Helfer (CD4)-/T-Suppressor (CD8)-Ratio fanden [Vonderheid et al. 1987].

Bei den Patienten dieser hier vorgestellten Arbeit ließ sich ein Anstieg der CD4/CD8-Ratio im peripheren Blut in den fortgeschrittenen Stadien verzeichnen. Die Medianwerte (Mittelwerte) der CD4/CD8-Ratio in den einzelnen Stadien bei

Diagnosestellung betrugen in der hier vorliegenden Arbeit 1.7 (1.7) im Stadium I, 2.8 (3.4) im Stadium II, 3.7 (4.3) im Stadium III und 4.12 (19.2) im Stadium IV.

HEALD et al. führten Untersuchungen mit monoklonalen Antikörpern gegen die variable Region der ß-Ketten (Vß-Region) des T-Zell-Rezeptors (TCR) bei sechs Patienten mit erythrodermatischen CTCL durch, um so das Ausmaß der malignen T-Zellen im peripheren Blut quantifizieren zu können [Heald et al. 1994]. Normalerweise reagiert eine Klasse dieser spezifischen Antikörper nicht mit mehr als 8% der im peripheren Blut zirkulierenden Lymphozyten; meistens sind die auf diese Weise identifizierbaren Vß-Regionen des TCR auf weniger als 3% der Zellen exprimiert [Heald et al. 1994]. Die Untersucher stellten fest, daß, bei normaler Gesamtanzahl der T-Lymphozyten, der Anteil der normalen CD4+-Lymphozyten im Vergleich zur Anzahl der mit den Vß-spezifischen Antikörpern reagierenden Lymphozyten bei den meisten Patienten erstaunlich gering war und die CD4/CD8-Ratio bei allen Patienten weit über den oberen Grenzwert erhöht war [Heald et al. 1994]. Da bei denselben Patienten die Zahl der lichtmikroskopisch festgestellten Sezary-Zellen hingegen vergleichsweise niedrig war und somit das Ausmaß des Blutbefalls durch das CTCL unterschätzte, empfehlen die Autoren die CD4/CD8-Ratio als einen empfindlichen Indikator, um das Ausmaß des Befalls des peripheren Blutes durch das CTCL festzustellen [Heald et al. 1994]. Eine erhöhte CD4/CD8-Ratio spiegelt demnach indirekt das Vorhandensein der Sezary-Zellen im Blut wider.

Ein Befall des peripheren Blutes durch maligne Zellen des CTCL, in mehreren Studien durch den Nachweis von Sezary-Zellen bei erkrankten Patienten festgestellt, ist mit einer signifikant schlechteren Prognose verbunden [Sausville et al. 1988; Kim et al. 1995]. Wenn nun also, den Ergebnissen von HEALD und seinen Mitarbeitern zufolge, die CD4/CD8-Ratio ein empfindlicherer Indikator für einen Befall des Blutes durch Zellen des CTCL ist, müßte auch eine erhöhte Ratio bei den betroffenen Patienten mit einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergehen. Und tatsächlich war die Überlebenszeit der Patienten der hier vorgestellten Arbeit mit einer abnorm erhöhten CD4/CD8-Ratio signifikant niedriger ($p=0,0145$) als die derjenigen Patienten mit einer Ratio im Normbereich. Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Median nach Kaplan-Meier läßt sich für die Patienten mit einer CD4/CD8-Ratio $<2,8$ (im Normbereich) nicht bestimmen, da die 50%-Marke nicht unterschritten wird, für die Patienten mit einer Ratio $>2,8$ beträgt sie 55 Monate (Standardfehler: 8; 95% Konfidenzintervall: 39-71). Auch in einer Untersuchung von BERNENGO et al. mit 62 Patienten mit Sezary-

Syndrom war der Unterschied in der Überlebenszeit zwischen Patienten mit erhöhter und normaler CD4/CD8-Ratio mit p=0,004 signifikant (26 versus 66.5 Monate im Median) [Bernengo et al. 1998].

Auch mit dem Therapieerfolg scheint die CD4/CD8-Ratio zu korrelieren [Heald et al. 1989; Haley et al. 1999]. Patienten mit einer CD4/CD8-Ratio im Normbereich sprachen in einer Untersuchung von HEALD et al. besser auf eine Therapie mit ECP an als Patienten mit einer erhöhten Ratio [Heald et al. 1989]. Die CD4/CD8-Ratio scheint also ein geeigneter Parameter für die Immunkompetenz der an CTCL erkrankten Patienten zu sein und hat prognostische Aussagekraft für diese Patienten.

4.7.1.4 CD4-(T-Helfer)-Zellen

Die malignen T-Zellen in CTCL sind normalerweise CD4+ und zeigen eine klonale Neuanordnung des T-Zell-Rezeptors (TCR) [Asadullah et al. 1999; Harmon et al. 1996; Bogen et al. 1996]. Immunphänotypische Untersuchungen von zirkulierenden T-Zellen bei Patienten mit benignen und malignen (CTCL) Hauterkrankungen zeigten, daß Patienten mit Sezary-Syndrom eine signifikant höhere CD4/CD8-Ratio und einen höheren Prozentsatz an CD4+CD7- Zellen hatten als Patienten mit benignen Dermatosen [Harmon et al.; 1996 Bogen et al. 1996]. In der hier vorgestellten Studie konnte zudem festgestellt werden, daß sich Patienten mit einer erhöhten CD4/CD8-Ratio zumeist in fortgeschrittenen Stadien befanden (s. Kap. 4.7.1.3). In diesen fortgeschrittenen Stadien fanden sich also die meisten Patienten mit über den Normbereich erhöhten Werten der CD4+-Zellen. Ein Vergleich der Überlebenszeiten zwischen Patienten mit hohen bzw. erhöhten Absolutwerten der CD4+-Zellen (>1000 Zellen/mcl bzw. >1500 Zellen/mcl und >2500 Zellen/mcl) und Patienten mit niedrigeren Werten (bis 1000 Zellen/mcl) zeigte, daß jene mit erhöhten Werten eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten. Zwar war der Unterschied nicht signifikant, die Tendenz aber deutlich (p=0,7683 bzw. p=0,3321 bzw. p=0,1791). So betrug z.B. die Überlebenswahrscheinlichkeit im Median für die Patienten (n=9) mit einem CD4-Absolutwert über 1500 Zellen/mcl 60 Monate (Standardfehler: 9; 95% Konfidenzintervall: 41-79) und für die Patienten (n=37) mit CD4-Absolutwerten unter 1500 Zellen/mcl 107 Monate (Standardfehler: 0,0; 95% Konfidenzintervall: 0,0-0,0). Bei BERNENGO et al. hingegen waren die Unterschiede in den Überlebenszeiten signifikant. So hatten die Patienten mit Sezary-Syndrom mit einer erhöhten Absolutzahl

der CD4+-Zellen (>2600/mm³) im Vergleich zu den Patienten mit niedrigeren Werten eine signifikant schlechtere Prognose (p<0,001, 16.7 versus 72.7 Monate im Median).

In der hier vorliegenden Arbeit wurden weiter diejenigen Patienten mit CTCL, die, keine Erhöhung, sondern im Gegenteil eine Verminderung der CD4-Zellen unter den Absolutwert von 500 Zellen/mcl (unterer Normwert) zeigten, den Patienten mit Absolutwerten über 500 Zellen/mcl gegenübergestellt. Beachtenswerterweise konnte eine signifikant erniedrigte Überlebenszeit für die Patienten mit einer Verminderung der CD4-Zellen unter den Absolutwert von 500 Zellen/mcl festgestellt werden (p=0,002). Patienten (n=8) mit verminderter Anzahl von CD4-Zellen hatten eine Überlebenswahrscheinlichkeit im Median von 55 Monaten versus 107 Monaten für Patienten (n=38) mit einem CD4-Absolutwert über 500 Zellen/mcl. Dies ist insofern erstaunlich, da ein Progreß der Erkrankung und somit Verschlechterung der Prognose bekanntlich mit einer Erhöhung der malignen monoklonalen CD4-Zellen im peripheren Blut einhergeht. Eine Korrelation aber zwischen verminderter Anzahl an CD4-Zellen und schlechter Prognose scheint, nach Durchsicht der Literatur, noch nicht beschrieben worden zu sein. Natürlich ist die Patientenanzahl gering und birgt die Gefahr von Artefakten. Aber es ist durchaus vorstellbar, daß durch die Bestimmung der CD4-Zellen eine Patientensubgruppe ermittelt werden kann, die eine Immunsuppression, ähnlich wie bei der HIV-Infektion, durch das CTCL erfährt und somit eine schlechtere Prognose hat.

4.7.1.5 CD8-(T-Suppressor)-Zellen

In der Auseinandersetzung des Immunsystems mit Tumorzellen spielen zwei Lymphozyten-Subpopulationen eine besondere Rolle: die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und die zytotoxischen Zellen (CTL) [Asadullah et al. 1997; Asadullah et al. 1999]. Diese zytotoxischen T-Zellen (CD8+Suppressorzellen) waren deshalb schon in mehreren Studien Gegenstand des Interesses. So stellten VONDERHEID et al. fest, daß der Anteil der anti-Leu-2a (CD8+)-Zellen in Hautinfiltraten von Patienten mit CTCL in Abhängigkeit vom Typ des Hautbefalls von durchschnittlich 11.9% (Patches) über 6.4% (Plaques) auf 3.8% (Tumoren) abnimmt [Vonderheid et al. 1987]. Diese Abnahme war aber weniger durch eine Verminderung der absoluten Anzahl der CD8+-Zellen in den Hautbiopsien bedingt, sondern reflektierte vielmehr die Zunahme der anti-Leu-3a (CD4+)-Zellen. In der Multivarianzanalyse der 156 Patienten jener Studie hatte das klinische Stadium die größte prognostische Aussagekraft. Der prozentuale Anteil der

CD4+-Zellen war ebenfalls ein signifikanter Faktor in der Analyse, wie auch der Prozentsatz der CD8+-Zellen (vielleicht wegen der engen negativen Korrelation zwischen diesen beiden Subpopulationen). Da aber die absolute Anzahl der CD4+-Zellen die größte Variable unter den einzelnen Stadien war und die Anzahl der CD8+-Zellen in den verschiedenen Stadien relativ konstant blieb, schlußfolgerten die Autoren, daß der Prozentsatz der CD8+-Zellen nur wenig zusätzliche prognostische Information liefert [Vonderheid et al. 1987]. Eine Studie von HOPPE et al. hingegen kam zu dem Ergebniss, daß ein größerer Anteil von CD8+-Zellen in den Infiltraten der Hautläsionen von Patienten mit Mycosis fungoides mit einer besseren Prognose einhergeht [Hoppe et al. 1995]. Diese Korrelation blieb auch nach Abgleichen mit dem Hautstadium und extrakutanem Organbefall bestehen. Innerhalb der einzelnen Hautstadien T1-T4 hatten die Patienten mit einem größeren Prozentsatz an CD8+-Zellen eine bessere Überlebenszeit als jene mit weniger CD8+-Zellen ($p<0,05$ für T1 und T3). Die Untersucher schlußfolgern, daß ein hoher Prozentsatz an CD8+-Zellen in den Hautinfiltraten von Patienten mit Mycosis fungoides mit einer verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert und dies auf einen antitumorösen Effekt dieser Zellen zurückzuführen sein könnte [Hoppe et al. 1995]. Auch andere Untersucher suchten nach Hinweisen auf eine mögliche systemische anti-Tumorantwort und nahmen durchflußzytometrische Analysen von peripheren Lymphozyten des Blutes bei Patienten mit CTCL vor. Es wurden tatsächlich erhöhte Anteile an natürlichen Killerzellen und aktivierten T-Zellen im Vergleich zu gesunden Normalprobanden gefunden, bei denen es sich vornehmlich um CD8+ polyklonale Zellen handelte. Der Anteil dieser Zellen nahm in den fortgeschrittenen Stadien ab [Asadullah et al. 1997]. Auch in der hier vorliegenden Arbeit konnte festgestellt werden, daß im Stadium I nur bei einem der 12 Patienten, die CD8+-Zellen im Blut erniedrigt waren (<250 Zellen/mcl), in den Stadien II, III und IV betrug der Anteil der Patienten mit erniedrigten CD8+-Zellen 45%, 30% bzw. 43%. Ein Vergleich der Überlebenszeiten der Patienten mit erniedrigtem Absolutwert der CD8+-Zellen ($n=15$) und denen mit einem Absolutwert über 250 Zellen/mcl ($n=32$) ergab einen signifikanten Unterschied ($p=0,0157$). Die Überlebenswahrscheinlichkeit im Median läßt sich für die Patienten mit einem Absolutwert über 250 Zellen/mcl nicht bestimmen, da die 50%-Marke nicht unterschritten wird und beträgt für die Patienten mit einem Absolutwert unter 250 Zellen/mcl 55 Monate (Standardfehler: 10; 95% Konfidenzintervall: 35-75).

Auch ein Vergleich von Patienten, die auf eine Therapie mit ECP ansprachen (Responder) mit denjenigen Patienten, die nicht ansprachen (Non-Responder), erbrachte in einer Studie von HEALD et al. interessante Ergebnisse. So hatten die Responder im Vergleich zu den Non-Respondern kleinere CD4+- und größere CD8+-Kompartimente. Die Autoren vermuteten, daß die CD8+-Zellen wichtig für ein Ansprechen auf die Therapie seien und durch die Infusion von photoinaktivierten Lymphozyten aktiviert würden [Heald et al. 1989].

Diese Ergebnisse sprechen für die Existenz von tumorspezifischen zytotoxischen T-Zellen, deren Frequenz im Verlauf der Erkrankung abnimmt, was z.B. durch die Produktion immunsuppressiver Faktoren durch den Tumor bedingt sein könnte [Asadullah et al.1996; Asadullah et al.1997].

4.7.2 Ausmaß des Hautbefalls (T-Stadium)

Das Ausmaß und der Typ des Hautbefalles sind neben der An- bzw. Abwesenheit von extrakutanem Organbefall die wichtigsten Faktoren, welche die Prognose bei Patienten mit CTCL bestimmen [Fuks et al. 1973; Bunn et al. 1980; Lamberg et al.1984; Sausville et al. 1988; Hoppe et al. 1990; Marti et al. 1991]. Die Hautbeteiligung ist als T-Stadium in der TNM-Klassifikation des *National Cancer Institute Workshop on Mycosis fungoides* von 1978 beschrieben [Bunn et Lamberg 1978]. Die Prognose der Patienten mit einem Hautbefall gemäß T1 (Patches oder Plaques <10% der gesamten Hautoberfläche) ohne extrakutanen Organbefall ist sehr günstig; sie unterschied sich in mehreren Studien nicht von der erwarteten Überlebenszeit einer vergleichbaren Kontrollgruppe. So wurde in der Untersuchung von KIM et al. mit 122 Patienten mit Mycosis fungoides im Stadium T1 nach 32.5 Jahren die Überlebenszeit im Median nicht erreicht und sie unterschied sich nicht von der einer vergleichbaren Kontrollpopulation [Kim et al. 1996]. Alle Patienten der genannten Studie wurden therapiert, 73/122 lokal mit Mechlorethamine und 34/122 wurden mit schnellen Elektronen bestrahlt, wobei insgesamt 78% der Patienten eine CR und 18% eine PR hatten. Von den Patienten erfuhren 9% einen Progreß ihrer Erkrankung und 2% verstarben an dem Lymphom. Die Autoren schlußfolgern, daß für Patienten im klinischen Stadium IA (T1, N0, M0) die Mycosis fungoides keine die Lebenserwartung limitierende Erkrankung darstellt, wenn sie angemessen therapiert wird [Kim et al. 1996]. Auch ZACKHEIM et al. untersuchten 174 Patienten im Hautstadium T1 mit Mycosis fungoides, aber, im Gegensatz zur

Studie von KIM et al., waren die Patienten nicht alle im klinischen Stadium IA (T1, N0, M0), sondern zeigten auch, in einem nicht genannten Prozentsatz, Lymphknotenabnormalitäten (N1-N3). (Leider finden sich in der Studie keine quantitativen Angaben über die Verteilung der Lymphknotenabnormalitäten in den einzelnen Stadien. Unabhängig vom Grad der Lymphknotenabnormalitäten N1-N3 haben diese einen marginalen signifikanten Effekt auf das Überleben, welcher in den frühen Stadien bedeutsamer scheint als in den fortgeschrittenen Stadien (hazard ratio, rel. Risiko zu Versterben: 3,0 für T1, 1,9 in T2, 1,3 in T3 und 0,93 in T4).) Trotzdem konnte auch in dieser Studie für die Patienten im Hautstadium T1, die zu über 90% lokal mit Carmustine behandelt wurden, kein signifikanter Unterschied in der relativen 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu der Kontrollgruppe gesehen werden [Zackheim et al. 1999]. Auch in dem Patientengut der hier vorgestellten Arbeit kann die mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier für die Patienten im Hautstadium T1 mit oder ohne Lymphknotenabnormalitäten nicht angegeben werden, da die 50%- Marke nicht unterschritten wird. Zusammenfassend läßt sich in Übereinstimmung mit oben genannten Studien und anderen Untersuchern [Sausville et al. 1988; Hoppe et al. 1990; Toro et al. 1997] feststellen, daß Patienten mit auf weniger als 10% limitiertem Hautbefall (T1) eine exzellente Prognose haben.

Dies ändert sich aber schon ab dem nächst höheren Stadium (T2). Eine Untersuchung von 176 Patienten mit Mycosis fungoides im Hautstadium T2 mit und ohne Lymphknotenbefall ergab, daß diese Patienten eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als eine vergleichbare Kontrollgruppe ($p = 0,001$) [Kim et al. 1999]. Die Überlebenszeit im Median betrug für diese Patienten, die zum Großteil lokal mit Mechlorethamin behandelt oder mit schnellen Elektronen bestrahlt wurden, 11.7 Jahre. Die relative 5-, 10- und 20-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 73%, 55% bzw. 27%. Vierundzwanzig Prozent der Patienten erlebten einen Progreß ihrer Erkrankung in ein höheres Stadium und ca. 20% verstarben an ihr [Kim et al. 1999]. Etwas bessere Erfahrungen machte Zackheim et al. mit seinen Patienten. Die 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der 199 Patienten im Hautstadium T2 betrug 83.3%, 67.4% bzw. 62.5% [Zackheim et al. 1999]. In jener Studie wurde weiter zwischen T2-Patch- und T2-Plaque-Stadium unterschieden und festgestellt, daß das relative Überleben der Patienten im T2-Patches-Stadium sich nur wenig von dem einer vergleichbaren Kontrollgruppe unterscheidet, die Patienten im T2-Plaques-Stadium hingegen im Vergleich eine signifikant schlechtere

Überlebenswahrscheinlichkeit haben (p = 0,002). Dies spiegelt den Einfluß der Tiefe des Hautinfiltrates auf das Überleben wider, und steht in Einklang mit Ergebnissen von MARTI et al., die zeigten, daß Patienten in den Hautstadien T1 und T2 mit einem Infiltrat, welches dicker als 1mm war, eine schlechtere Prognose hatten als Patienten mit einem dünneren Hautinfiltrat [Marti et al. 1991]. Die Überlebenszeit der Patienten der hier vorgestellten Arbeit im Hautstadium T2 ist im Vergleich zu den Ergebnissen oben genannter Untersuchungsgruppen deutlich niedriger. Sie beträgt im Stadium T2 50 Monate (4.2 Jahre) [Standardfehler: 29; 95% Konfidenzintervall: 0-106]. Eine erneute kritische Durchsicht der Daten erlaubt eine Annäherung an diesen Sachverhaltes. Ein Vergleich des Manifestationsalters der Patienten der hier vorliegenden Studie in den verschiedenen Hautstadien T1-T4 zeigt, daß die 29 Patienten im Hautstadium T2 mit einem Manifestationsalter im Median von 70 Jahren (Mittelwert: 68,8 Jahre) älter waren als die Patienten in den anderen Stadien. So waren die Patienten im Hautstadium T1 bei Diagnosestellung im Median 62 Jahre alt bzw. durchschnittlich 61,6 Jahre alt, die Patienten im Hautstadium T3 65 bzw. 63,2 Jahre alt und die Patienten mit Erythrodermie (T4) 69 bzw. 68 Jahre alt (Daten im Ergebnissteil nicht gezeigt). In der Studie von KIM et al. z.B. zeigte sich, daß Patienten im Hautstadium T2, welche älter als 58 Jahre (Medianwert) waren eine niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten als die Patienten, die jünger als 58 Jahre waren (p<0,001). So betrug die Überlebenszeit im Median für die erste Gruppe 7,1 Jahre und für die jüngeren Patienten 18,2 Jahre [Kim et al. 1999]. In dem Patientengut dieser Arbeit waren aber nur 6 der 29 Patienten (20,6%) im Hautstadium T2 jünger als 58 Jahre. Auch ein genaues Betrachten der Patientengruppe im Hautstadium T2 von ZACKHEIM et al. zeigt, daß 100 der 199 Patienten (50%) 59 Jahre alt oder jünger waren und somit zu einer prognostisch günstigeren Untergruppe gehören. In der Studie wurde weiter festgestellt, daß die Patienten in fortgeschrittenen Stadien älter waren als jene in den frühen Stadien, das Alter der Patienten im Hautstadium T1 betrug im Median 52.3, im Hautstadium T2 56.9, im Stadium T3 59.4 und im Stadium T4 64.2 Jahre [Zackheim et al. 1999]. Ein hohes Patientenalter ist schon länger als signifikanter Faktor für eine schlechte Prognose bekannt, wie verschiedene Untersuchungen von Patienten mit Mycosis fungoides und Sezary-Syndrom zeigten [Kim et al. 1995; Diamandidou et al. 1999]. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, daß 13 der 29 Patienten (45%) im Hautstadium T2 dieser Arbeit klinisch vergrößerte Lymphknoten, davon 7 Patienten (24%) eine histologisch nachgewiesene Lymphominfiltration des Lymphknotens hatten, ein Patient eine

Knochenmarksbeteiligung und ein weiterer eine Lymphominfiltration einer Tonsille zeigte (Daten nicht gezeigt). In dem Patientengut von KIM et al. fand sich kein Patient im Hautstadium T2 mit Knochenmarks- oder viszeraler Infiltration, nur 2% der Patienten zeigten eine spezifische Infiltration eines Lymphknotens und 32% hatten klinisch vergrößerte periphere Lymphknoten [Kim et al. 1999]. Klinisch vergrößerte Lymphknoten wurden in mehreren Untersuchungen als Parameter für eine schlechte Prognose herausgearbeitet [Epstein et al. 1972; Bunn et Lamberg 1979; Green et al. 1981; Lamberg et al. 1984; Sausville et al. 1988; TORO et al. 1997]. SAUSVILLE et al. zeigten, daß Patienten mit Lymphadenopathie ein schlechteres Überleben hatten als Patienten ohne Lymphadenopathie (40 Monate versus >12 Jahre im Median; p>0,001), dies aber kein unabhängiger prognostischer Faktor ist [Sausville et al. 1988]. Auch TORO et al. fanden ein statistisch signifikant kürzeres Überleben im Median von 92 Monaten bei Patienten mit klinisch vergrößerten Lymphknoten im Gegensatz zu 260 Monaten bei Patienten ohne Lymphadenopathie, doch auch in jener Studie war dies keine unabhängige prognostische Variable [Toro et al. 1997]. Der histologische spezifische Nachweis einer Lymphominfiltration des Lymphknotens ist aber von größerer prognostischer Aussagekraft als eine alleinige Lymphadenopathie. SAUSVILLE et al. zeigten, daß die unterschiedlichen Grade der histologischen Lymphknotenabnormalitäten (LN1-LN4-Einteilung nach MATTHEWS und GAZDAR 1979) bei Diagnosestellung signifikant mit der Überlebenszeit korrelieren und dies auch noch nach Berücksichtigung des Hautstadiums T1-T4 und der An-/ bzw. Abwesenheit von Lymphadenopathie [Sausville et al. 1985; Matthews und Gazdar 1979]. Und auch TORO et al. beobachteten ein signifikant kürzeres Überleben im Median von 14 Monaten für Patienten mit Lymphknotenbeteiligung Grad LN3 und LN4 gegenüber 208 Monaten für Patienten mit Lymphknotenabnormalitäten Grad LN1 und LN2 [Toro et al. 1999]. Die Beteiligung des Knochenmarks im Sinne einer spezifischen Lymphominfiltration bei zwei der Patienten im Hautstadium T2 dieser hier vorliegenden Studie ist zusätzlich als prognostisch sehr ungünstiges Zeichen zu werten, wie verschiedene Untersuchungen zeigten [Bunn et al. 1980; Sausville et al. 1988]. Die unterschiedlichen Ergebnisse in den genannten Studien und der hier vorliegenden Arbeit bezüglich der Überlebenszeit bei den Patienten im Hautstadium T2 lassen sich zum einem bis zu einem gewissen Grad sicherlich mit der oben beschriebenen Heterogenität (Alter, Lymphadenopathie, spezifische Lymphknoten- und Knochenmarkinfiltration) der Patientenpopulationen in den einzelnen Studien erklären.

Zum anderen muß aber berücksichtigt werden, daß im Gegensatz zu den genannten Studien nicht nur die klassischen T-Zell-Lymphome der Haut wie Mycosis fungoides und Sezary-Syndrom in die Untersuchungen einbezogen wurden, sondern in der hier vorliegenden Arbeit auch pleomorphe und anaplastische CTCL in die Auswertung miteingingen. Ein direkter Vergleich erlaubt sich auch deshalb nicht, da die Patienten in den einzelnen Studien verschiedenen Therapien zugeführt wurden. Und schließlich mag der Unterschied durch die Grenzen und Probleme einer retrospektiven Studie, wie unterschiedliche Untersuchungsmethoden und Unvollständigkeit der Daten sowie aber auch durch die geringe Patientenanzahl in der hier vorgestellten Studie mitbedingt sein.

Die Überlebenszeit im Median der 16 Patienten im Hautstadium T3 der hier vorliegenden Arbeit betrug 107 Monate [Standardfehler: 37; 95% Konfidenzintervall: 35-179]. Dies ist im Vergleich zu anderen Studien eine erstaunlich gute Überlebenszeit für diese Patientengruppe. Die relative 5- bzw. 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für 47 Patienten im Hautstadium T3 betrug bei ZACKHEIM et al. 51,5% bzw. 39,2% [Zackheim et al. 1999]. Die 28 Patienten im Hautstadium T3 in einer Studie von DIAMANDIDOU et al. hatten mit einer Überlebenszeit im Median von 28 Monaten und eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 26% die schlechteste Prognose im Vergleich zu den Patienten in den anderen Hautstadien T1, T2 und T4 [Diamandidou et al. 1999]. In einer Untersuchung von TORO et al. fanden sich Daten, die mit denen der hier vorliegenden Studie vergleichbar sind. Die 2- bzw. 5- Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 27 Patienten im Hautstadium T3 betrug dort 81% bzw. 71% und die Überlebenszeit im Median war mit 101 Monaten vergleichbar mit der Überlebenszeit der hier vorgestellten Arbeit [Toro et al. 1999]. Diese unterschiedlichen Ergebnisse sind wohl in allererster Linie auf die kleinen Patientenzahlen in den verschiedenen Studien zurückzuführen. Patienten im Hautstadium T3 machen in verschiedenen Studien nur 15% bis 25% aller Patienten mit CTCL aus [Hoppe et al. 1990; Bunn u. Lamberg 1979; Sausville et al. 1985; Lamberg et al. 1984]. Und auch hier macht sich wieder die Problematik einer retrospektiven Studie bemerkbar, die keine Reproduzierbarkeit der Untersuchungsmethode und klinischen Einschätzung des Hautbefalles ermöglicht. In vielen Fällen scheint die klinische Unterscheidung zwischen infiltrierten Plaques und Tumoren schwierig zu sein, so daß man eine eventuelle Fehleinschätzung annehmen muß [Lamberg et al. 1984]. Von den 16 Patienten im Hautstadium T3 der hier vorliegenden Arbeit hatten 7 Patienten (44%) klinisch vergrößerte Lymphknoten, davon zeigte ein Patient eine Lymphominfiltration des

Lymphknotens und ein weiterer einen Befall des Knochenmarks (Daten nicht gezeigt). Daß nur 2 der 16 Patienten (12,5 %) einen extrakutanen Organbefall hatten, ist vergleichsweise wenig für dieses Stadium. FUKS et al. stellten bei ihren Patienten fest, daß die Inzidenz von extrakutaner Lymphommanifestation mit ansteigendem Hautstadium zunimmt. Mit 60% extrakutaner Lymphommanifestation waren die Patienten mit Tumoren (T3) am häufigsten betroffen, gefolgt von 35% bei Patienten mit erythrodermatischer Mycosis fungoides (T4) und 20% bei Patienten mit generalisierten Plaques (T2) [Fuks et al. 1973]. Die hohe Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten im Stadium T3 der hier vorgestellten Arbeit hängt somit wahrscheinlich eng mit der in dieser Gruppe geringen Inzidenz extrakutaner Lymphommanifestation zusammen.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit stellten die meisten Untersucher nur geringe Unterschiede in den Überlebenszeiten der Patienten im Stadium T3 und T4 fest. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten im Stadium T3 und T4 betrug bei ZACKHEIM et al. 39.2% bzw. 41.0%, die Überlebenszeit im Median betrug bei KIM et al. 3.3 bzw. 3.7 Jahre und bei SAUSVILLE et al. 40 Monate für T3 und T4 [ZACKHEIM et al. 1999; Kim et al. 1996; Sausville et al. 1988].

Die Patienten dieser hier vorgestellten Arbeit im Stadium T4 hatten eine mit den oben genannten Studien vergleichbare Überlebenszeit im Median von 49 Monaten (4 Jahre) [Standardfehler: 7; 95% Konfidenzintervall: 35-63]. Eine Untersuchung von 106 Patienten mit erythrodermatischer Mycosis fungoides und Sezary-Syndrom ergab eine ähnliche Überlebenszeit von 43 Monaten (3.6 Jahre) im Median [Kim et al. 1995]. Es wurden in jener Studie noch weiter prognostische Faktoren untersucht und festgestellt, daß Patienten, welche älter als 65 Jahre waren, Patienten mit histologisch nachgewiesener Lymphknotenbeteiligung und über 5% Sezary-Zellen im Blut (B1) eine signifikant schlechtere Prognose hatten als Patienten ohne diese Merkmale [Kim et al. 1995]. Anhand dieser prognostisch signifikanten und unabhängigen Faktoren wurden die Patienten in drei Untergruppen unterteilt. Die Patienten der Gruppe mit guter Prognose wiesen keinen der drei Risikofaktoren auf und hatten eine Überlebenszeit im Median von 10.2 Jahren, Patienten mit mittlerer Prognose wiesen einen Risikofaktor auf und hatten eine Überlebenszeit von 3.7 Jahren und Patienten mit allen drei Faktoren gehörten zur schlechten Prognosegruppe mit einer Überlebenszeit im Median von 1.5 Jahren ($p<0,005$) [Kim et al. 1995]. Schon SAUSVILLE et al. schlugen 1988 eine Einteilung der Patienten mit Mycosis fungoides und Sezary-Syndrom in drei prognostisch bedeutsame Gruppen vor. Die Patienten mit guter Prognose (T1 oder T2,

kein Blut- oder extrakutaner Organbefall) hatten eine Überlebenszeit im Median von 12 Jahren, Patienten mit mittlerer Prognose (alle anderen, außer denen mit Lymphknoten- oder viszeralem Organbefall) überlebten im Median 5 Jahre und Patienten mit schlechter Prognose (extrakutaner Organbefall) hatten eine Überlebenszeit im Median von 2.5 Jahren [Sausville et al. 1988]. Unserer Meinung nach ist solch ein Vorgehen sehr sinnvoll, da die Patienten in den einzelnen Hautstadien T1-T4 untereinander sehr heterogen sind und das Hautstadium nicht alleine die Prognose bestimmt. Vielmehr muß zusätzlich das Alter der Patienten, extrakutaner Organbefall und der prozentuale Anteil der Sezary-Zellen im Blut bzw. die CD4/CD8-Ratio berücksichtigt werden.

4.7.3 Entitäten

Die Berechnung der Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier für die 90 Patienten mit CTCL, gruppiert in die einzelnen Entitäten, ergab, daß die Patienten mit kleinzelligen PTCL (n=9) die beste Überlebenszeit von allen Patienten hatten. So wurde für diese Patienten die mediane Überlebenszeit nach Kaplan-Meier im Beobachtungszeitraum nicht erreicht. Die mediane Überlebenszeit der 3 Patienten mit großzelligen PTCL betrug in der hier vorgestellten Arbeit hingegen nur 5 Monate. Die Unterscheidung zwischen klein- und großzelligen PTCL ist also prognostisch sehr wichtig. In einer Studie von WILLEMZE et al. hatten 20 Patienten mit großzelligen PTCL eine Überlebenszeit von 23 Monaten im Median, bei den 12 Patienten mit kleinzelligen PTCL betrug sie 30 Monate [Willemze et al. 1994]. Die *dutch cutaneous lynphoma working group* (DCLWG) hat einige Überlebensdaten zu Patienten mit klein- und großzelligen PTCL veröffentlicht, wonach die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate von 18 Patienten mit primär kutanen kleinzelligen PTCL 62%, bei 36 Patienten mit primär kutanen großzelligen PTCL (CD30-) hingegen nur 15% beträgt [Willemze et al. 1997]. Auch FRIEDMANN et al. beobachteten eine günstige Überlebens-wahrscheinlichkeit bei 11 Patienten mit kleinzelligen PTCL: nur ein Patient verstarb im Beobachtungszeitraum (an den Folgen eines sekundär entwickelten nodalen B-Zell-Lymphoms), der Beobachtungszeitraum der anderen Patienten betrug im Median 20 Monate (Mittelwert: 70 Monate) [Friedmann et al. 1995]. In einer Untersuchung von STERRY et al. lebten nach Abschluß der Datenerhebung noch 5 der 6 Patienten mit kleinzelligen PTCL (Beobachtungsdauer: 13-101 Monate, Median: 60 Monate); ein Patient verstarb nach 13 Monaten an einer nicht mit dem NHL zusammenhängenden

Ursache. Von den 9 Patienten mit mittel- bis großzelligen PTCL hingegen verstarben 3 Patienten nach relativ kurzer Zeit (16, 16 und 17 Monate) an dem Lymphom, ein weiterer an anderer Ursache (Beobachtungsdauer aller 9 Patienten mit großzelligen PTCL: 16-67 Monate, Median 31 Monate). Die Autoren schlußfolgern, daß sich kleinzellige PTCL wie niedrig-maligne Lymphome verhalten, großzellige PTCL dagegen durch einen aggressiven und fatalen Verlauf gekennzeichnet sein können [Sterry et al. 1992]. Die Patientenzahlen in den einzelnen Studien sind zwar zu niedrig um allgemeine Aussagen machen zu können, doch auch die Ergebnisse dieser hier vorliegenden Arbeit stützen die oben aufgeführten Beobachtungen.

Mit einer medianen Überlebenszeit nach KAPLAN-MEIER von 107 Monaten (8,9 Jahre) haben die 58 Patienten mit Mycosis fungoides einen ähnlich guten Verlauf, wie die Patienten mit kleinzelligen PTCL. Eine Untersuchung von WEINSTOCK et al. kam zu einem vergleichbaren Ergebnis. Dort betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit für 650 Patienten mit Mycosis fungoides 7,8 Jahre [Weinstock u. Horm 1988]. Und die geschätzte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 278 Patienten mit Mycosis fungoides der DCLWG beträgt 87% [Willemze et al. 1997]. Die Prognose der Patienten mit Mycosis fungoides muß jedoch stadienabhängig gestellt werden. So können im sog. prämykosiden Stadium Patienten jahrelang (5-20 und mehr Jahre) verbleiben; auch ist die Progression in ein höheres Stadium nicht obligat [Kaudewitz 1996]. Danach hängt die Überlebenszeit von mehreren klinischen Merkmalen ab: Patienten im Plaquestadium ohne Beteiligung von Lymphknoten, Blut oder viszeralen Organen haben eine mediane Überlebenszeit von 12 Jahren. Treten Tumoren oder Erythrodermie und Beteiligung des Blutes auf, fällt sie auf 5 Jahre und sinkt noch weiter auf 2,5 Jahre, wenn Lymphknoten oder innere Organe beteiligt sind [Sausville et al. 1988]. Und auch das Alter der Patienten spielt für die Prognose eine wichtige Rolle [Epstein et al. 1972; Kim et al. 1995] (s. auch Kap. 4.7.2).

Die Prognose für Patienten mit Sezary-Syndrom ist viel ungünstiger als die der Patienten mit Mycosis fungoides. Die mediane Überlebenszeit nach Kaplan.Meier betrug für die 12 Patienten mit Sezary-Syndrom der hier vorliegenden Arbeit 44 Monate (3,7 Jahre) und ist signifikant niedriger als die der Patienten mit Mycosis fungoides ($p=0,0015$). In den Literaturangaben rangiert die Überlebenszeit für Patienten mit Sezary-Syndrom zwischen 2,5 und 5 Jahren; bei viszeraler Lymphommanifestation ist sie noch niedriger [Weinstock u. Horm 1988; Wieselthier und Koh 1990; Kerl et al.

1994]. Die geschätzte 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 12 Patienten mit Sezary-Syndrom der DCLWG beträgt 11% [Willemze et al. 1997].

Die Prognose der primär kutanen großzellig-anaplastischen T-Zell-Lymphome (CD30+) wird als sehr günstig angegeben [Willemze u. Beljaards 1993; Willemze et al. 1997]. Nach der DCLWG beträgt die geschätzte 5-Jahres-Überlebens-wahrscheinlichkeit für 57 Patienten 90% [Willemze et al. 1997]. Die drei Patienten mit großzellig-anaplastischen T-Zell-Lymphomen (CD30+) dieser Arbeit verstarben alle im Beobachtungszeitraum. Die Zeit von der Diagnose bis zum Tod betrug im Median 35 Monate. Bei WILLEMZE et al. betrug die Überlebenszeit von 51 Patienten im Median 52 Monate und bei BELJAARDS et al. hatten 47 Patienten eine Überlebenszeit von 42 Monaten im Median [Willemze et al. 1994; Beljaards et al. 1993]. In den beiden Studien waren sowohl Patienten mit großzellig-anaplastischen als auch mit nicht-anaplastischen CD30+ T-Zell-Lymphomen vertreten. Das Kriterium für die Zugehörigkeit in diese prognostisch günstige Gruppe ist demnach nicht die Zellmorphologie, sondern das überwiegende (>75%) Vorhandensein von CD30+ Zellen [Willemze et al. 1997]. Die Überlebenszeit der Patienten dieser Arbeit ist etwas niedriger als in den anderen Studien. Dies kann daran liegen, daß die Patienten in den Arbeiten von WILLEMZE et al. und BELJAARDS et al. bei Diagnosestellung jünger waren als die Patienten dieser Arbeit (52 Jahre bzw. 60 Jahre versus 67 Jahre) [Willemze et al. 1994; Beljaards et al. 1993]. Auch PAULLI et al. beschrieben, daß Patienten mit CD30+ T- Zell- Lymphomen, die jünger als 60 Jahre waren eine bessere Prognose hatten als die Patienten mit einem Alter über 60 Jahren [Paulli et al. 1995]. Auch die kleine Anzahl (n=3) der Patienten in der hier vorgestellten Arbeit kann solche unterschiedlichen Daten bedingen.

4.8 Extrakorporale Photopherese

Seitdem EDELSON et al. 1987 die extrakorporale Photopherese (ECP) als Therapieform für CTCL einführte [Edelson et al. 1987], wurden viele Studien publiziert, welche die Wirksamkeit der ECP bei CTCL deutlich machen. Die größten Therapieerfolge wurden bei Patienten erzielt, bei denen eine Erythrodermie vorlag. EDELSON et al. erzielte Remissionen bei 27 von 37 Patienten (73%) mit durchschnittlich 64%iger Reduktion der kutanen Manifestation. Bei Patienten mit

Erythrodermie lag die Ansprechrate bei über 80% (24 von 29 Patienten), hingegen zeigten nur drei von acht Patienten im Plaques- oder Tumor-Stadium einer Mycosis fungoides ein Ansprechen. DUVIC et al. berichteten über 34 Patienten mit CTCL, von denen 17 Patienten (50%) auf die ECP ansprachen; mit einer Ausnahme lag bei allen Patienten, die in Form einer CR oder PR ansprachen, eine Erythrodermie vor [Duvic et al. 1996]. Mittlerweile liegen aber auch Veröffentlichungen über Therapieerfolge der ECP bei CTCL im Plaque- oder Tumorstadium vor. ARMUS et al. berichteten, daß vier von fünf Patienten mit Erythrodermie, ein Patient im generalisierten Patches-/Plaques-Stadium und zwei Patienten im Tumor-Stadium eine CR oder PR nach ECP erreichten (7 der 8 Pat.) [Armus et al. 1990]. In einer Studie von PRINZ et al. mit 17 Patienten in verschiedenen Stadien zeigten 12 (70%) ein gutes Ansprechen (25%-75% Reduktion der kutanen Manifestation, keine CR) auf die ECP; 9 dieser Patienten befanden sich im Plaque- oder Tumor-Stadium [Prinz et al. 1995]. ZIC et al. zeigten in ihrer Studie mit insgesamt 20 Patienten, die auf keine Therapie mehr ansprachen, bei 10 von 14 Patienten im generalisierten Plaques-Stadium ein gutes Ansprechen auf die ECP (71%). Vier Patienten wiesen eine CR auf, sechs eine PR; die Gesamtansprechrate der 20 Patienten betrug 55% [Zic et al. 1992]. Von den 16 Patienten des Patientenkollektivs dieser Arbeit konnte bei 11 Patienten (68,75%) eine Remission erzielt werden. In Übereinstimmung mit den obengenannten Studien wurden auch in dieser Arbeit die besten Ergebnisse bei erythrodermatischen Patienten erzielt. Alle fünf Patienten mit Erythrodermie sprachen auf die Therapie an. Auch vier der fünf Patienten im Plaquestadium profitierten von der Therapie, wohingegen nur zwei der sechs Patienten im Tumorstadium auf die ECP ansprachen. Somit unterscheiden sich unsere Ergebnisse nicht sehr von denen der obengenannten Studien. Jedoch müssen einige Unterschiede berücksichtigt werden. Auch in den Studien von PRINZ et al., ZIC et al. und ARMUS et al. sprachen neben den erythrodermatischen Patienten, die Patienten im Patch-/Plaque-Stadium gut auf die ECP an [Prinz et al. 1995; Zic et al. 1992; Armus et al. 1990]. Die Berechtigung der ECP bei Patienten mit Hauttumoren wird jedoch kontrovers beurteilt. Während in einigen Studien partielle und komplette Remissionen bei Patienten im Tumorstadium beobachtet wurden [Prinz et al. 1995; Armus et al. 1990], zeigten sich in anderen untersuchten Patientenkollektiven nur wenig ermutigende Ergebnisse [Edelson et al. 1987; Edelson et al. 1991; Zic et al. 1992; Duvic et al. 1996]. Auch in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit sprachen nur zwei der sechs Patienten im Tumorstadium auf die ECP an. Von den vier Patienten, die nicht auf die Therapie

ansprachen, kam es bei zwei Patienten sogar zu einem Progreß der Krankheit. HEALD et al. halten die ECP als Monotherapie für Patienten im Tumorstadium für nicht geeignet [Heald et al. 1989]. Die Autoren empfehlen die Radiotherapie als Therapie der Wahl für Patienten im Tumorstadium und halten die ECP jedoch für geeignet, Patienten nach Radiotherapie in Remission zu halten. Auch die Patienten dieser Arbeit, die sich im Tumorstadium befanden, wurden zum Großteil vor der ECP (4 der 6 Patienten) und auch begleitend zur ECP (2 der 6 Patienten) mit Röntgenweichstrahlung oder mit schnellen Elektronen bestrahlt. Die Patienten im Tumorstadium machen in der hier vorgestellten Arbeit mehr als ein Drittel des mit der ECP therapierten Patientenkollektivs aus. In anderen Studien ist der Anteil dieser sehr schwer zu therapierbaren Patientenuntergruppe geringer, was tendenziell zu besseren Gesamtremissionsraten führt. Zudem waren in einigen Studien die Remissionskriterien anders definiert. Die besseren therapeutischen Ergebnisse von EDELSON et al. und PRINZ et al. werden dadurch relativiert, daß in beiden Arbeitsgruppen Patienten mitgezählt wurden, die eine sogenannte "*minor response*" hatten. Daß heißt, daß bei diesen Patienten nur 25-50% der Hauterscheinungen zurückgingen. In unserer und in den anderen Studien bedeutet Remission jedoch mindestens 50% Rückgang der Krankheitserscheinungen. In der Arbeit von PRINZ et al. hatten fünf Patienten eine "*minor response*", so daß die Remissionsrate nach unseren Kriterien nur 41% (7/17 Patienten) betragen würde. Auch in der Originalstudie von EDELSON et al. fanden sich fünf Patienten mit "*minor response*", wodurch die Gesamtansprechrate nach unseren Maßstäben auf 59% fallen würde.

Ebenso wie bei den Patienten dieser Arbeit erhielten auch die Patienten in den Studien von ZIC et al., PRINZ et al. und HEALD et al. zusätzlich zur ECP begleitende Therapien, wie z.B. topische Steroide, PUVA, Chemotherapie und Bestrahlung mit schnellen Elektronen [Prinz et al. 1995; Zic et al. 1992; Heald et al. 1989]. Diese z.T. äußerst potenten Begleittherapien machen natürlich einen direkten Vergleich der Therapieergebnisse unmöglich und werfen die Frage auf, ob die jeweils erreichten Therapieerfolge der ECP zugeschrieben werden können, der Begleittherapie oder der Kombination von beiden. Zum jetzigen Zeitpunkt sind Publikationen über der Patienten, die nur mit der ECP behandelt wurden, selten. Aber es wird immer mehr Gewicht auf die Auswertung spezifischer Begleittherapien gelegt. So scheint die Kombination der ECP mit Interferon-α vielversprechend zu sein [Rook et al. 1991; Gottlieb et al. 1996; Dippel et al. 1997]. In der 1997 erschienenen Studie von DIPPEL et al. über die

Wirksamkeit der ECP in Kombination mit Interferon-α 2a (3-18x10{ IU 3x/Woche) wurde eine Remissionsrate von 77% (7 von 9 Patienten) erzielt [Dippel et al. 1997]. Hingegen wurde bei den 10 Patienten in der Vergleichsgruppe, welche die ECP als Monotherapie erhielten nur eine Remissionsrate von 33% erzielt. 18 der insgesamt 19 Patienten jener Studie befanden sich in den fortgeschrittenen Stadien IVA oder IVB. Abgesehen davon, daß DIPPEL et al. auch sog. "*minor responses*" als Therapieerfolge mit ins Endergebnis einbezog, wird der signifikante Unterschied zwischen beiden Gruppen dadurch relativiert, daß in der Patientengruppe, die nur mit der ECP behandelt wurden, die Hälfte (5/10) der Patienten Tumoren (T3) aufwiesen und somit zu den schwer therapierbaren Patienten gehörten, in der Gruppe der Patienten, die ECP und Interferon-α 2a bekamen sich jedoch nur ein Patient (1/9) mit Tumoren befand [Dippel et al. 1997]. Auch der Einsatz von niedrig dosiertem Methotrexat soll eine signifikante Verbesserung der Hauterscheinungen bei CTCL bewirken [Heald et al. 1989; Zackheim and Epstein 1989]. In dem *Yale-New Haven Hospital Experience* von HEALD et al. wird Methotrexat als idealer Therapiepartner zur ECP hervorgehoben. Bei 5 von 8 Patienten mit erythrodermatischen CTCL konnte mit dieser Kombinationstherapie eine Remission erzielt werden, während sich der Krankheitszustand der verbleibenden Patienten stabilisierte [Heald et al. 1989].

Die hier vorgestellte Studie belegt die Wirksamkeit der ECP in Kombination mit Chlorambucil (Leukeran®) und Prednison. Von den 16 oben beschriebenen Patienten, die mit der ECP behandelt wurden, erhielten 8 Patienten zusätzlich Chlorambucil und Prednison. Diese Kombinationstherapie führte zu einem guten Ansprechen sowohl bei Patienten mit Erythrodermie als auch bei Patienten im generalisiertem Plaques- oder Tumor-Stadium; alle Patienten im erythrodermatischen Stadium (4/4) und die Hälfte der Patienten im Plaques- oder Tumor-Stadium (2/4) sprachen gut (1 x CR, 5 x PR) auf die Kombinationstherapie an. Dabei ist besonders das kurze Zeitintervall bis zum ersten Ansprechen auffallend; es liegt zwischen einem und fünf Monaten (Median:2,5; Mittelwert:2,6). Dies unterscheidet sich deutlich von den Studien von DUVIC et al. und EDELSON et al., bei denen die Zeit bis zum ersten Ansprechen im Mittel bei 5,5 Monaten bzw. 10 Monaten (Median: 6 Monate) lag [Duvic et al. 1996; Edelson et al. 1987]. Nur bei ARMUS et al. findet man Angaben, die der hier vorgestellten Studie nahekommen [Armus et al. 1990]. In der Arbeit heißt es, daß die meisten der acht Patienten zwei bis drei Monate nach Therapiebeginn Besserung zeigten. Die Patienten mit PR haben diese dann ab dem fünften Behandlungsmonat (nach 5,6,7,8,und 13

Monaten) erreicht; eine Patientin mit Erythrodermie war nach 8 Monaten und ein Patient im Tumorstadium nach 10 Monaten erscheinungsfrei (CR). In der hier vorgestellten Studie wurde spätestens nach 5 Monaten eine PR erzielt. Die Patientin mit CR sprach schon nach einem Monat in Form einer PR und nach dem zweiten Monat in Form einer CR auf die Kombinationstherapie an. Diese Ergebnisse sprechen für ein wirkungsvolles Zusammenspiel der ECP mit Chlorambucil und Prednison. Die Remissionsrate (6 von 8 Patienten) unterscheidet sich nicht wesentlich von den Studien von EDELSON et al. [Edelson et al. 1987] mit einer Remissionsrate von 73% mit ECP als Monotherapie oder von den 77% bei DIPPEL et al. [Dippel et al. 1997] mit der Kombinationstherapie ECP + Interferon. Das Zeitintervall bis zum Eintreten einer Remission ist durch die Gabe von Chlorambucil und Prednison zusätzlich zur ECP-Behandlung aber deutlich verkürzt.

In der Literatur findet man sehr frühe Studien über die Wirksamkeit von Chlorambucil und Prednison beim Sezary-Syndrom. WINKELMANN et al. beschrieb 1974 seine Erfahrungen mit verschiedenen Therapieformen beim Sezary-Syndrom und betonte die erfolgreiche Behandlung mit Chlorambucil und Prednison bei acht Patienten [Winkelmann et al. 1974]. Diese acht Patienten bekamen Chlorambucil und Prednison in einer Dosierung von mind. 4mg/Tag bzw. mind. 20mg/Tag. Alle acht Patienten konnten mit dieser Therapie in Remission gebracht werden. Bei einigen Patienten konnte im Verlauf dann ganz auf eine weiterführende Therapie verzichtet werden. Für WINKELMANN et al. war nach diesen Erfahrungen die Gabe von Chlorambucil und Prednison die Therapie der Wahl beim Sezary-Syndrom. Man muß jedoch kritisch bemerken, daß die Aussagen dieses Artikels sehr allgemein gehalten sind. Weder ist definiert, was genau eine Remission beinhaltet, noch findet man Angaben darüber, wie lange und in welcher Dosierung therapiert wurde und wann und wie oft man die Dosierung reduzieren konnte. Auch Angaben über Remissionsdauer oder Überlebenszeiten fehlen. Außerdem unterscheidet WINKELMANN zu der Zeit noch zwischen “benignem Sezary-Syndrom“ und “Sezary-Syndrom mit Lymphom“. Die beschriebenen acht Patienten hatten alle ein “benignes Sezary-Syndrom“, was wahrscheinlich soviel bedeutet, als daß diese Patienten keine systemische Krankheitsausbreitung hatten [Winkelmann et al. 1974]. 1979 erschien eine Studie von HAMMINGA et al. in der acht Patienten mit Sezary-Syndrom über unterschiedlich lange Zeiträume mit verschiedenen Therapieformen behandelt wurden [Hamminga et al. 1979]. Die besten Ergebnisse wurden schließlich mit Chlorambucil und Prednison

erzielt in einer Dosierung von 2-6mg/Tag bzw. 5-20mg/Tag. Einige Patienten erhielten zusätzlich lokale Applikation von Stickstoff (nitrogen mustard) oder Bestrahlung. Mit dieser Behandlung wurde in allen acht Fällen eine PR erzielt. Über Dosisreduktionen und Remissionszeiten werden auch in dieser Studie keine Angaben gemacht. Die Überlebenszeit der Patienten betrug 5-8 Jahre (Zeit von ersten Hauterscheinungen bis zum Tod) bzw. 2,6 Jahre (Zeit von Diagnose bis Tod). In dem Beobachtungszeitraum verstarben drei Patienten, einer an einer Pneumonie und zwei Patienten durch Infektionen des Harntraktes mit nachfolgender Septikämie und Urämie. Die größte Studie über die Wirksamkeit von Chlorambucil und Prednison wurde 1984 mit 40 Patienten wiederum von WINKELMANN et al. publiziert [Winkelmann et al. 1984]. Von diesen 40 Patienten mit Sezary-Syndrom wurden 25 mit Chlorambucil und Prednison behandelt. Die Standard-Dosierung betrug für Chlorambucil 4mg/Tag und für Prednison 20 mg/Tag. In der Langzeittherapie wurde Chlorambucil auf 2-4mg/Tag und Prednison auf 5-10mg/Tag reduziert oder auch ganz weggelassen, wenn es der Krankheitszustand erlaubte. Bei drei Patienten wurde die Therapie wegen myelosuppressiver Nebenwirkungen abgebrochen. Einige Patienten erhielten zusätzlich Bestrahlungen oder Chemotherapie (Methotrexat, Vinca Alkaloide, nitrogen mustard). Diese Begleittherapien, so heißt es, erbrachten jedoch keine Verbesserungen im Vergleich zur Therapie nur mit Chlorambucil und Prednison. 15 Patienten erhielten diverse andere Therapien, aber kein Chlorambucil und Prednison. Von den 25 Patienten, die Chlorambucil und Prednison bekamen, wurde bei 9 Patienten eine CR erzielt, zwei Patienten sprachen nicht auf die Behandlung an und verstarben innerhalb von 6 Monaten. Eine PR wurde, so heißt es, bei den meisten der übrigen Patienten erzielt. Remissionszeiten werden auch in dieser Studie nicht genannt, die Überlebenszeiten der 25 Patienten mit der Chlorambucil/Prednison-Behandlung waren jedoch doppelt so lange wie die der 15 Patienten mit verschiedenen Therapien ohne Chlorambucil und Prednison (6,2 vs. 3,05 Jahre). Zum Zeitpunkt der Auswertung dieser retrospektiven Studie waren von den 40 Pat. noch 7 am Leben. Von den 32 Verstorbenen starben acht an einer Sepsis, vier im Rahmen einer Knochenmarkssuppression und zwei an einer Bronchopneumonie. Die übrigen erlagen kardiovaskulären Erkrankungen oder dem Fortschreiten ihrer Grunderkrankung. Es ist nicht ersichtlich wie die Todesursachen auf die einzelnen Gruppen (mit Chlorambucil und Prednison versus ohne) verteilt sind, aber es heißt in der Publikation, daß diese Komplikationen in beiden Gruppen gleich häufig auftraten.

Neben der täglichen Verabreichung von Chlorambucil und Prednison (sog. Winkelmann-Schema), gibt es auch die Möglichkeit einer pulsativen Anwendung dieser beiden Chemotherapeutika, wie man sie z.B. in der Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie kennt (sog. Knospe-Schema bestehend aus einer 3-tägigen Gabe von Chlorambucil 10-12 mg/Tag und Prednison 75-50-25 mg/Tag) [Knospe et al. 1974; Sawitsky et al. 1977]. Eine kürzlich vorgetragene Untersuchung beschäftigte sich mit der Wirksamkeit einer solchen intermittierenden Gabe von Chlorambucil und Fluocortolon (Wirksamkeit wie Prednison, aber ohne mineralokortikoide Wirkung) bei 13 Patienten mit erythrodermatischen CTCL in den Stadien III, IVA und IVB [Coors und von den Driesch 1999]. Im Gegensatz zur täglichen Gabe der beiden Substanzen nach dem Winkelmann-Schema konnte durch eine pulsative Gabe alle zwei, später durchschnittlich alle fünf Wochen, die kumulative Dosis dieser Chemotherapeutika deutlich verringert werden. Dadurch wurde die Therapie von allen Patienten gut toleriert und führte trotz insgesamt geringerer Dosis zu einem sehr guten Ansprechen: sieben Patienten erreichten eine CR, die restlichen sechs eine PR. Auch die Zeit bis zum ersten Ansprechen war mit durchschnittlich drei Monaten (2-4 Monate) für Patienten mit einer PR, bzw. 8 Monaten (4-12 Monate) für jene mit einer CR mit der von den Patienten der hier vorgestellten Arbeit vergleichbar. Die durchschnittliche Remissionsdauer betrug bei Abschluß der Datenerhebung 16,5 Monate (Median: 12 Monate); bei keinem Patienten traten therapiebedingte schwere Nebenwirkungen auf [Coors und von den Driesch 1999].

Auch in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit gab es weder Infektionen noch Patienten mit schweren therapiebedingten Leber- oder Knochenmarks-toxischen Nebenwirkungen. Ein Vergleich der frühen Studien von WINKELMANN et al. und HAMMINGA et al. mit unseren Ergebnissen fällt schwer, da die Angaben zu Langzeitdosierungen, Komplikationen, Remissionen und Todesfällen sehr ungenau sind. Insgesamt aber belegen die genannten Studien, daß Chlorambucil und Prednison zwei potente Mittel in der Therapie erythrodermatischer CTCL sind und wir glauben, daß sie in Kombination mit der ECP eine sichere und effektive Therapiemöglichkeit in der Behandlung der CTCL darstellen. Durch den günstigen Effekt der ECP auf CTCL kann die Chlorambucil/Prednison-Dosierung niedrig gehalten (Pat.3 und 4) oder Chlorambucil ganz abgesetzt werden, wenn sich der Krankheitszustand verbessert (Pat.5-8). Dadurch werden Komplikationen vermieden und dem Patienten eine nebenwirkungslose Therapie gewährleistet.

Zusammenfassend spricht also vieles für den Einsatz der ECP bei Patienten mit bestimmten Formen der CTCL. Besonders Patienten mit erythrodermatischen CTCL profitieren von dieser Therapie. Die Ergebnisse von Patienten mit Hauttumoren sind wenig ermutigend. Für Patienten mit CTCL in frühen Stadien konnte bisher nicht gezeigt werden, daß die ECP einen Vorteil im Vergleich zu anderen Therapieformen erbringt.

Gegenwärtig wird davon ausgegangen, daß die Wirkung der ECP nicht allein auf zytotoxischen Effekten durch die Bestrahlung beruhen kann, da nur ein kleiner Teil aller malignen Zellen bestrahlt wird [Sniecinski 1994]. Vielmehr wird vermutet, daß die durch Psoralen und UVA-Licht geschädigten malignen T-Zellen nach Reinfusion eine klonspezifische Suppressor-T-Zell-Antwort induzieren, welche die Proliferation der pathogenen T-Zellen hemmt [Edelson et al.1987; Edelson et al. 1991; Edelson 1991; Knobler 2000]. So ist gut nachvollziehbar, daß die erythrodermatischen CTCL und die Sezary-Syndrome, welche mit einer Expansion des malignen T-Zell-Klons ins periphere Blut assoziiert sind, von der ECP profitieren. [Sniecinski 1994]. Unsere Erfahrungen und die der meisten anderen Autoren stützen diesen Gedanken, der jedoch immer noch nicht bewiesen ist. Es existieren gleichzeitig andere Untersuchungen, welche die Wirkungsweise der ECP durch Induktion bestimmter Zytokine, wie TNF-α und Interleukin (IL)-6 zu erklären suchen [Vowels et al. 1992].

Abgesehen von den genannten Theorien, wurde anhand der klinischen Erfahrungswerte von einigen Untersuchern ein Profil der Patienten mit CTCL erstellt, die am besten auf die ECP ansprechen [Edelson et al. 1991; Heald et al. 1989]. Demnach sollen solche Patienten der ECP zugeführt werden, die primär erythrodermatisch sind und nur wenig oder überhaupt nicht vor der ECP therapiert wurden [Heald et al. 1989]. Auch in dem Patientenkollektiv der hier vorliegenden Arbeit konnte die Erfahrung gemacht werden, daß die Non-Responder ein längeres Intervall von der Diagnose CTCL bis zum Beginn der ECP hatten und schon mehrere Therapien durchlaufen hatten als die Responder (Medianwerte: 5 Jahre versus 1 Jahr). Darüber hinaus sollte der Patient immunkompetent sein, also Suppressor-T-Zellen (CD8+) in ausreichender Anzahl und eine nahezu normale CD4/CD8-Ratio haben [Edelson et al. 1991; Heald et al. 1989]. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien kann unserer Meinung nach die ECP als Therapie für erythrodermatische CTCL, insbesondere in Kombination mit Chlorambucil und Prednison oder mit Interferon-α, empfohlen werden.

Ob die ECP zu einer Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit CTCL führt ist umstritten. In Nachuntersuchungen von Patienten mit Sezary-Syndrom, die mit ECP behandelt wurden, zeigte sich gegenüber einem historischen Vergleichskollektiv von mit anderen Therapiemodalitäten behandelten Patienten eine auf das Doppelte verlängerte mediane Überlebenszeit (60,3 versus 30 Monate) [Heald et al. 1992]. Eine neuere Studie von FRASER-ANDREWS et al. konnte hingegen keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit zwischen mit ECP behandelten Patienten mit Sezary-Syndrom und Patienten, die mit anderen Therapien behandelt wurden, feststellen [Fraser-Andrews et al. 1998].

Insgesamt existieren also noch viele kontroverse Meinungen über den Stellenwert der ECP in der Therapie kutaner Lmphome und Unklarheiten über ihre Wirkungsweise. Weitere kontrollierte Studien an größeren Patientenkollektiven mit Langzeitbeobachtung sind erforderlich, um den Nutzen der ECP auch bei nicht-erythrodermatischen CTCL zu evaluieren und den Wirkmechanismus dieser Therapie weiter aufzuklären.

5 Zusammenfassung

Die hier vorgestellte Arbeit beschreibt Patienten mit CTCL, die während der Jahre 1982 bis 1997 im AK St.Georg, Hamburg behandelt wurden. Anhand der Krankengeschichten der stationären Aufenthalte im AK St. Georg sowie Angaben der Hausärzte, anderer Kliniken sowie des Krebsregisters Hamburg zum nachfolgenden Verlauf wurden Daten zum Krankheitsspektrum, zur Klinik, Diagnostik, Therapie und Prognose zusammengefaßt und statistisch ausgewertet.

Analysiert wurden Daten von 90 Patienten mit CTCL, von denen es sich in 62 Fällen um eine Mycosis fungoides handelte, 13 Patienten hatten ein Sezary-Syndrom, 12 ein pleomorphes und drei ein großzellig-anaplastisches (CD30+) T-Zell-Lymphom.

Die nach der Kaplan-Meier-Methode berechnete mediane Überlebenszeit für Patienten mit Mycosis fungoides betrug 107 Monate, für Sezary-Syndrome 44 Monate, für kleinzellig-pleomorphe T-Zell-Lymphome wurde die mediane Überlebenszeit im Beobachtungszeitraum nicht erreicht, sie betrug für großzellig-pleomorphe T-Zell-Lymphome 5 Monate und für großzellig-anaplastische (CD30+) T-Zell-Lymphomen 35 Monate.

Die Prognose der Patienten signifikant beeinflussende Faktoren waren die CD4/CD8-Ratio (p=0,015), die absolute Zahl der CD4- und CD8-Zellen (p=0,002 bzw. 0,015) sowie das Ausmaß und der Typ des Hautbefalls bei Diagnosestellung (p=0,04).

Die bildgebende Untersuchungsmethode, mit der am häufigsten lymphomverdächtige Befunde erhoben wurde, war die Lymphknotensonografie (69%). Deutlich seltener wurden lymphomverdächtige Befunde mit CT-Thorax (31%), CT-Abdomen (23%), Röntgen-Thorax (11%) und Oberbauchsonografie (9%) festgestellt. Eine CTCL-Infiltration der Lymphknoten wurde histologisch bei 21 von 29 Patienten (72%) mit palpatorisch vergrößerten Lymphknoten festgestellt.

Die vorliegende Auswertung bestätigt, daß die Extracorporale Photopherese in Kombination mit Chlorambucil/Prednison eine effektive und schonende Therapieform für erythrodermatische CTCL darstellt.

6 Literaturverzeichnis

1. Abel EA (1990) Mycosis fungoides and occupational exposures. Is there an association? Dermatol Clin 8:169-171

2. Ackerman AB (1996) If small plaque (digitate) parapsoriasis is a cutaneous T-cell lymphoma, even an 'abortive' one, it must be mycosis fungoides! Arch Dermatol 132:562-566

3. Alibert JLM (1806) Description des maladies de la peau: observees a l'Hopital St. Louis. Paris, Barrois L'aine et Fils

4. Armus S, Keyes B, Cahill C, Berger C, Crater D, Scarborough D, Klainer A, Bisaccia E (1990) Photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 23:898-902

5. Arnold A, Cossmann J, Bakhshi A, Jaffe E, Waldmann T, Korsmeyer S (1983) Immunoglobulin-gene rearrangements as unique clonal markers in human lymphoid neoplasms. N Engl J Med 309:1593-1599

6. Asadullah K, Döcke WD, Haeußler A, Sterry W, Volk HD (1996): Progression of mycosis fungoides is associated with increasing cutaneous expression of IL-10 mRNA. J Invest Dermatol 107:833-837

7. Asadullah K, Döcke WD, Sabat R, Ebeling M, Volk HD, Sterry W (1999) Interleukin-10 in der Dermatologie. Haurazt 50:12-19

8. Asadullah K, Friedrich M, Döcke WD, Jahn S, Volk HD, Sterry W (1997) Enhanced expression of T-cell activation and natural killer cell antigens indicates systemic anti-tumor response in early primary cutaneous T-cell lymphoma. J Invest Dermatol 108:743-747

9. Asadullah K, Muche M, Friedrich M, Sterry W (1999) Zirkulierende maligne und benigne Lymphozyten in Frühstadien kutaner Lymphome. In: Plettenberg A, Meigel WN, Moll I: Dermatologie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend. Springer-Verlag:464-466

10. Barcos M (1993) Mycosis fungoides: Diagnosis and pathogenesis. Am J Clin Pathol 99:452-458

11. Bass JC, Korobkin MT, Cooper KD, Kane NM, Platt JF (1993) Cutaneous T-cell lymphoma: CT in evaluation and staging. Radiology 186:273-278

12. Bazin E (1870) Lecons sur le traitment des maladies chronique en general affections de la peau. Paris, Adrien Delahaye:425

13. Beljaards RC, Kaudewitz P, Berti E, Gianotti R, Neumann C, Rosso R, Paulli M, Meijer CJLM, Willemze R (1993) Primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma: definition of a new type of cutaneous lymphoma with a favorable prognosis. Cancer 71:2097-2014

14. Bernengo MG, Quaglino P, Novelli M, Cappello N, Doveil GC, Lisa F, De Matteis A, Fierro MT, Appino A (1998) Prognostic factors in Sezary syndrome: a multivariate analysis of clinical, haematological and immunological features. Ann Oncol 9:857-863

15. Besnier E, Hallopeau H (1892) On the erythrodermia of mycosis fungoides. J Cutan Genito Urin Dis 10:453

16. Bigler RD, Crilley P, Micaily B, Brady LW, Topolsky D, Bulova S, Vonderheid EC, Brodsky I (1991) Autologous bone marrow transplantation for advanced stage mycosis fungoides. Bone Marrow Transplant 7:133-137

17. Bogen SA, Pelley D, Charif M, McCusker M, Koh H, Foss F, Garifallou M, Arkin C, Zucker-Franklin D (1996) Immunophenotypic identification of Sezary cells in peripheral blood. Am J Clin Pathol 106:739-748

18. Braverman IM (1993) Transformation in cutaneous T-cell lymphoma. J Invest Dermatol 101:249-250

19. Broder S, Edelson R, Lutzner M, Nelson DL, MacDermott RP, Durm ME, Goldman CK, Meade BD, Waldmann TA (1976) The Sezary syndrome. A malignant proliferation of the helper T cells. J Clin Invest 58:1297-1306

20. Buechner SA, Winkelmann RK (1983) Sezary syndrome: a clinicopathologic studie of 39 cases. Arch Dermatol 119:979- 986

21. Bunn PA, Hoffmann SJ, Norris D, Golitz LE, Aeling JL (1994) Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis fungoides and the Sezary syndrome). Ann Intern Med 121:592-602

22. Bunn PA, Hubermann MS, Whang-Peng J, Schechter GP,Guccion JG, Matthews MJ, Gazdar AF, Dunnick RN, Fischmann AB, Ihde DC, Cohen MH, Fossieck B, Minna JD (1980) Prospective staging evaluation of patients with cutaneous T-cell lymphomas. Ann Intern Med 93:223-230

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

24. Burg G, Dummer R, Dommann S, Nestle F, Nickoloff B (1995) Pathology of cutaneous T- cell lymphoma. Hematol Oncol 9:961-996

25. Burg G, Dummer R, Nestle FO, Doebbeling U, Haeffner A (1996) Cutaneous lymphoma consist of a spectrum of nosologically different entities including mycosis fungoides and small plaque parapsoriasis. Arch Dermatol 132:567-572

26. Burg G, Häffner A, Böni R, Dommann S, Dummer R (1995) New perspectives in experimental and clinical research for cutaneous T cell lymphoma. In: Garbe C, Schmitz S, Orfanos C (eds) Recent results in cancer research, Vol.139. Springer Verlag, Berlin Heidelberg:225-237

27. Castellino RA, Hoppe RT, Blank N, Young SW, Fuks Y (1979) Experience with lymphography in patients with mycosis fungoides. Cancer Treat Rep 63:581-586

28. Cerroni L, Rieger E, Hödl S, Kerl H (1992) Clinicopathologic and immunologic features associated with transformation of mycosis fungoides to large-cell lymphoma. Am J Surg Pathol 16 (6):543-552

29. Chuang TY, Su WP, Muller SA (1990) Incidence of cutaneous T cell lymphoma and other rare skin cancers in a defined population. J Am Acad Dermatol 23:254- 256

30. Cohen S, Stenn KS, Bravermann IM, Beck GJ (1980) Mycosis fungoides: Clinicopathologic relationships, survival and therapy in 59 patients with observations on occupation as a new prognostic factor. Cancer 46:2654-2666

31. Coors EA, von den Driesch P (2000) Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with intermittent chlorambucil and fluocortolone therapy. Brit J Dermatol 143(1):127-131

32. Crossen P, Mellor J, Finley A (1971) Sezary syndrome: cytogenetic studies and identification of the Sezary cell as an abnormal lymphocyte. Am J Med 50:24-34

33. DeBruin PC, Beljaards RC, Van Heerde P, Van der Valk P, Noorduyn LA, Van Krieken JHJM, Kluin-Nelemans JC, Willemze R, Meijer CJLM (1993) Differences in clinical behavior and immunophenotype between primary cutaneous and nodal anaplastic large cell lymphomas of T-cell or null phenotype. Histopathology 23:127-132

34. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R (1998) Transformation of Mycosis fungoides/Sezary-Syndrom: Clinical characteristics and prognosis. Blood 92 (4):1150-1159

35. Dippel E, Schrag H, Goerdt S, Orfanos CE (1997) Extracorporal photopheresis and interferon alfa-2a in advanced cutaneous T-cell lymphoma. The Lancet 350:32-33

36. Dummer R, Häffner AC, Hess M, Burg G (1996) A rational approach to the therapy of cutaneous T-cell lymphomas. Onkologie 19:226-230

37. Duvic M, Hester JP, Lemak NA (1996) Photopheresis therapy for cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 35:573-579

38. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G, Mc Kiernan G, Christiansen I, Oster M, Honigsmann H, Wilford H, Kokoschka E, Rehle T, Perez M, Stingl G, Laroche L (1987) Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporal photochemotherapy. N Engl J Med 316:297-303

39. Edelson R, Heald P, Perez M, Rook A (1991) Photopheresis update. Prog Dermatol 25:1-6

40. Edelson RL (1991) Photopheresis: a clinically relevant immunobiological response modifier. Ann N Y Acad Sci 636:154-164

41. Epstein EH Jr, Levin DL, Croft JD Jr, Lutzner MA (1972) Mycosis fungoides. Survival, prognostic features, response to therapy and autopsy findings. Medicine 51:61-72

42. Feller AC, Sterry W (1989) Large cell anaplastic lymphoma of the skin. Br J Dermatol 121:593-602

43. Fischmann BA, Bunn PA Jr, Guccion GJ, Matthews MJ, Minna JD (1979) Exposure to chemicals, physical agents, and biologic agents in mycosis fungoides and the Sezary sundrome. Cancer Treat Rep 63:591-596

44. Foss FM, Kuzel TM (1999) Novel treatment approaches for cutaneous T-cell lymphoma. Cancer Treat Res 99:227-240

45. Foss FM, Sausville EA (1995) Prognosis and staging of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol 9:1011-1019

46. Fraser-Andrews E, Seeds P, Whittaker S, Russel-Jones R (1998) Extracorporeal photopheresis in Sezary Syndrome. No significant effect in the survival of 44 patients with a peripheral blood T-cell count. Arch Dermatol 134:1001-1005

47. Friedmann D, Wechsler J, Delfau MH, Esteve E, Farcet JP, de Muret A, Parneix-Spake A, Vaillant L, Revuz J, Bagot M (1995) Primary cutaneous pleomorphic small T-cell lymphoma. Arch Dermatol 131:1009-1015

48. Fuks ZY, Bagshaw MA, Farber EM (1973) Prognostic signs and the management of the Mycosis fungoides. Cancer 32:1385-1395

49. Ghosh SK, Abrams JT, Terunuma H, Vonderheid EC, DeFreitas E (1994) Human T- cell leukemia virus type I tax/rex DNA and RNA in cutaneous T- cell lymphoma. Blood 84:2663-2671

50. Graham SJ, Sharpe RW, Steinberg SM, Cotelingam JD, Sausville EA, Foss FM (1993) Prognostic implications of a bone marrow histopathologic classification system in Mycosis fungoides and the Sezary syndrome. Cancer 72:726-734

51. Green SB, Byar DP, Lamberg SI (1981) Prognostic variables in Mycosis fungoides. Cancer 47:2671-2677

52. Green M, Dalager N, Lamberg S, Argyropoulos CE, Fraumeni JF (1979) Mycosis fungoides: epidemiological observations. Cancer Treat Rep 63:597-606

53. Green MH, Pinto HA, Kant JA, Siler K, Vonderheid EC, Lamberg SI, Dalager NA (1982) Lymphomas and leukemias in the relatives of patients with mycosis fungoides. Cancer 49:737-741

54. Greer JP, Salhany KE, Cousar JB, Fields JP, King LE, Graber SE, Flexner JM, Stein RS, Collins RD (1990) Clinical features associated with transformation of cerebriform T-Cell lymphoma to a large cell progress. Hematol Oncol 8:215

55. Guitart J, Kaul K (1999) A new polymerase chain reaction-based method for the detection of T-cell clonality in patients with possible cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 135:158-162

56. Haley HR, Davis DA, Sams WM (1999) Durable loss of a malignant T-cell clone in a stage IV cutaneous T-cell lymphoma patient treated with high-dose interferon and photopheresis. J Am Acad Dermatol 41:880-883

57. Hamminga L, Hartgrink-Groeneveld CA, Van Vloten WA (1978) Sezary's syndrome: a clinical evaluation of eight patients. Brit J Dermatol 100:291-296

58. Harmon CB, Witzig TE, Katzmann JA, Pittelkow MR (1996) Detection of circulating T cells with CD4+CD7- immunophenotype in patients with benign and malignant lymphoproliferative dermatoses. J Am Acad Dermatol 35:404-410

59. Harris NL, Jaffe E, Stein H, Banks PM, Chan JCK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Müller-Hermelink HK, Pileri MA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA (1994) A revised European-American Classification of lymphoid neoplasm: A proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 84: 1361-1392

60. Heald PW, Edelson RL (1993) Lymphomas, pseudolymphomas, and related conditions. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (eds) Dermatology in general medicine, Vol.I:1285-1307

61. Heald PW, Perez MI, Christensen I, Dobbs N, McKiernan G, Edelson R (1989) Photopheresis therapy of cutaneous T-cell lymphoma: the Yale-New Haven experience. The Yale Journal of Biology and Medicine 62:629-638

62. Heald P, Rook A, Perez M, Wintroub B, Knobler R, Jegasothy B, Gasparro F, Berger C, Edelson LR (1992) Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photochemotherapy. J Am Acad Dermatol 27:427-433

63. Heald PW, Yan S, Edelson R (1994) Profound deficiency in normal circulating T cells in erythrodermic cutaneous T cell lymphoma. Arch Dermatol 130:198-203

64. Hermann JJ, Kuzel TM, Rosen ST, Roenigk HH (1994) Proceedings of the second international symposium on cutaneous T-cell lymphoma. Chicago, Illinois, Oct. 13-17, 1993. J Am Acad Dermatol 31:819-822

65. Herrmann JJ, Roenigk HH, Hönigsmann H (1995) Ultraviolet radiation for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol 9:1077-1088

66. Holloway KB, Flowers FP, Ramos Caro FA (1992) Therapeutic alternatives in cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 27:367-378

67. Hoppe RT, Cox RS, Fuks Z, Price NM, Bagshaw MA, Farber EM (1979) Elektron-beam therapy for mycosis fungoides: the Stanford University experience. Cancer Treat Rep 63:691-700

68. Hoope RT, Medeiros JL, Warnke RA, Wood GS (1995) CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes influence the long-term survival of patients with mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 32:448-53

69. Hoope RT, Wood GS, Abel EA (1990) Mycosis fungoides and the Sezary Syndrom: pathology, staging, and treatment. Curr Probl Cancer 14:293-371

70. Isaacson PG, Norton AJ (1994) Cutaneous lymphoma. In: Extranodal Lymphomas. London, Churchill Livingston, p 172

71. Iscovich J, Paltiel O, Azizi E, Kuten A, Gat A, Lifzchitz-Mercer B, Zlotogorski A, Polliack A (1998) Cutaneous lymphoma in Israel, 1985-1993: a population-based incidence study. Br J Cancer 77 (1):170-173

72. Jolly P, Vasseur E, Esteve E,Leibowitch M, Tilly H, Vaillant L, Wechsler J, Thomine E, de Muret A, Dreyfus F, Colombat P, Lauret P, Bagot M (1995) Primary

cutaneous medium and large lymphomas other than mycosis fungoides. An immunohistological and follow-up study on 54 cases. Br J Dermatol 132:506-512

73. Joly P, Thomine E, Lauret P (1994) Cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides. Semin Dermatol 13:172-179

74. Kalinke DU, Dummer R, Burg G (1996) Management of cutaneous T-cell lymphoma. Curr Opin Dermatol 3: 71-76

75. Kaplan EL, Meier T (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. Am Stat Assoc 53:457-482

76. Kaplanski G, Koeppel MC, Deharo C (1994) Secondary pancreatic involvement of mycosis fungoides detected by a clinically palpable mass. Dermatology 189:406-408

77. Kaudewitz P (1996) Maligne Lymphome der Haut. In: Braun- Falco O, Plewig G, Wolff HH: Dermatologie und Venerologie. Springer Verlag, 4.Auflage:1397-1425

78. Kaudewitz P, Kind P, Sander CA (1994) CD30+ anaplastic large cell lymphoma. Semin Dermatol 13:180-186

79. Kaudewitz P, Sander CA, Flaig MJ (2000) Kutane Lymphome. In: Emmerich B (Hrsg) Maligne Lymphome. Zuckschwerdt Verlag München Bern Wien New York, 6. überarbeitete Auflage, S.146-155

80. Kaye FJ, Bunn PJ, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde DC, Fischmann AB, Glatstein EJ, Schechter GP, Phelps RM, Foss FM, Parlette HL, Anderson MJ, Sausville EA (1989) A randomized trial comparing combination elektron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. N Engl J Med 321:1784-1790

81. Kerl H, Volkenandt M, Cerroni L (1994) Maligne Lymphome der Haut. Hautarzt 45:421-443

82. Kern DE, Kidd PG, Moe R, Hanke D, Olerud JE (1998) Analysis of T-cell receptor gene rearrangement in lymph nodes of patients with mycosis fungoides. Arch Dermatol 134:158-164

83. Kessler JF, Jones SE, Levine N (1987) Isotretinoin and cutaneous helper T-cell lymphoma (mycosis fungoides). Arch Dermatol 123:201-204

84. Kikuchi A, Naka W, Harada T, Sakuraoka K, Harada R, Nishikawa T (1993) Parapsoriasis en plaques: Ist potential for progression in malignant lymphoma. J Am Acad Dermatol 29:419-422

85. Kim OD, Cantave I, Schlesinger PK (1990) Esophageal involvement by cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides type: diagnosis by endoscopic biopsy. J Clin Gastroenterol 12 (2):178-182

86. Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT (1995) Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sezary syndrome. Arch Dermatol 131:1003-1008

87. Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT (1999) Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) Mycosis fungoides. Arch Dermatol 135:26-32

88. Kim YH, Jensen RA, Watanabe GL, Varghese A, Hoppe RT (1996) Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. A long-term outcome analysis. Arch Dermatol 132:1309-1313

89. Knobler R (1999) Extracorporeal photo-immuntherapy. Hautarzt 50(10):764-765

90. Knobler R (2000) Extracorporeal photochemotherapy-present and future. Vox Sang 78, Suppl.2:197-201

91. Knospe WH, Loeb VJ, Huguley CMJ (1974) Bi-weekly chlorambucil treatment of chronic lymphocytic leukemia. Cancer 33:555-562

92. Koh HK, Charif M, Weinstock MA (1995) Epidemiology and clinical manifestations of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 9:943-960

93. Kulin PA, Marglin SI, Shuman WP, Chew De, Olerud JE (1990) Diagnostic imaging in the initial staging of Mycosis fungoides and Sezary syndrom. Arch Dermatol 126:914-918

94. Kurban RS, Safai B (1991) Cutaneous T-Cell Lymphomas. In: Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, Harris MN, Baker D: Cancer of the skin. W.B. Saunders Company:319-331

95. Kuzel TM, Roenigk HH, Rosen TS (1991) Mycosis fungoides and the Sezary syndrome: A review of pathogenesis, diagnosis, and therapy. J Clin Oncol 9:1298-1313

96. Kuzel TM, Roenigk HH, Samuelson E, Herrmann JJ, Hurria A, Rademaker AW, Rosen ST (1995) Effectiveness of interferon alpha-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the sezary syndrom. J Clin Oncol 13:257-263

97. Lamberg SI, Green SB, Byar DP, Block JB, Clendenning WE, Douglass MC, Epstein EH, Fuks ZY, Golitz LE, Lorincz AL, McBurney EI, Michel B, Roenigk HH, Van Scott EJ, Vonderheid EC (1984) Clinical staging for cutaneous T-cell lymphoma. Ann Intern Med 100:187-192

98. Lim HW, Edelson RL (1995) Photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 9:1117-1126

99. Lindae ML, Luy J, Abel EA, Kaplan R (1990) Mycosis fungoides with CNS involvement: Neuropsychiatric manifestations and complications of treatment with intrathecal methotrexate and whole-brain irradiation. J Dermatol Surg Oncol 16:550-553

100. Lisby G, Reitz MSJ, Vejlsgaard GL (1992) No detection of HTLV-I DNA in punch skin biopsies from patients with cutaneous T-cell lymphoma by the polymerase chain reaction. J Invest Dermatol 98:417-420

101. Long J, Mihm M (1974) Mycosis fungoides with extracutaneous dissemination. Cancer 34:1745-1755

102. Lorincz AL (1996) Cutaneous T-cell-lymphoma (mycosis fungoides). Lancet 347:871-876

103. Lukowsky A, Audring H, Heiduk U, Muche M, Richter S, Sterry W (1998) Nachweis von monoklonalen T- Zellen mittels TCR γ-PCR bei Mycosis fungoides. Hautarzt 49:641-645

104. Lundin J, Österborg A, Brittinger G, Crowther D, Dombret H, Engert A, Epenetos A, Gisselbrecht C, Huhn D, Laeger U, Thomas J, Marcus R, Nissen N, Poynton C, Rankin E, Stahel R, Uppenkamp M, Willemze R, Mellstedt H (1998) CAMPATH-1H monoclonal antibody in therapy for previously treated low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a phase II milticenter study. J Clin Oncol 16:3257-3263

105. Lutzner M, Edelson R, Schein P, Green I, Kirkpatrick C, Ahmed A (1975) Cutaneous T-cell- lymphoma: The Sezary syndrome, mycosis fungoides and related disorders. Ann Intern Med 83:534-552

106. Lutzner M, Hobbs J, Horvath P (1971) Ultrastructure of abnormal cells in Sezary's syndrome, mycosis fungoides and parapsoriasis en plaque. Arch Dermatol 103:375-386

107. Lutzner M, Jordan H (1968) The ultrastructure of an abnormal cell in Sezary syndrome. Blood 31:719- 726

108. Lynch JW, Linoilla I, Sausville EA, Steinberg SM, Gosh BC, Nguyen DT, Schechter GP, Fischmann AB, Ihde DC, Stocker JL, Bastian A, Turner R, Cotelingam JD, Gazdar AF, Foss FM (1992) Prognostic implications of evaluation for lymph node

involvement by T-cell antigen receptor gene rearrangement in Mycosis fungoides. Blood 79:3293-3299

109. Main RA, Goodall HB, Swanson WC (1959) Sezary's syndrome. Br Med J 71:335-343

110. Manca N, Piacentini E, Gelmi M, Calzavara P, Manganoni MA, Glukhov A, Gargiulo F, De Francesco MD, Pirali F, De Panfilis G, Turano A (1994) Persistence of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV I) sequences in peripheral blood mononuclear cells from patients with mycosis fungoides. J Exp Med 180:1973-1978

111. Marglin S, Castellino R (1981) Lymphographic accuracy in 632 consecutive, previously untreated cases of Hodgkin disease and Non-Hodgkin lymphoma. Radiology 140:351-353

112. Marti RM, Estrach T, Reverter JC, Campo E, Brugues R, Bruguera M, Mascaro JM (1996) Utility of bone marrow and liver biopsies for staging cutaneous T-cell lymphoma. Int J Dermatol 35:450-454

113. Marti RM, Estrach T, Reverter JC, Mascaro JM (1991) Prognostic clinicopathological factors in cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 127:1511-1516

114. Matthews M, Gazdar A (1979) In: Clendenning WE, Rappaport HW: Report of the committee on pathology of cutaneous T-cell lymphomas. Cancer Treat Rep 63: 719

115. McFadden N, Nyfors A, Tanum G, et al. (1983) Mycosis fungoides in Norway 1960-1980: A retrospective Study. Acta Derm Venereol Suppl 109:1-13

116. Muche MJ, Lukowsky A, Asadullah K, Gellrich S, Sterry W (1997) Demonstration of frequent occurence of clonal T cells in the peripheral blood of patients with primary cutaneous T cell lymphoma. Blood, Vol 90, No 4:1636-1642

117. Müller-Hermelink HK, Ott G (1997) Histopathologie und Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome. Internist 38:113-121

118. Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project (1982) National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a Working Formulation for clinical usage. Cancer 49:2112

119. Orfanos CE, Garbe C (1995) Pseudolymphome, Prälymphome und Lymphome der Haut. In: Therapie der Hautkrankheiten. Springer-Verlag:988-1020

120. Otte HG, Stadler R, Luger T, Sterry W (1999) Therapie kutaner T-Zell-Lymphome mit PUVA versus Interferon a plus PUVA: Erste Ergebnisse des prospektiven randomisierten multizentrischen Therapieoptimierungsprotokoll. In: Plettenberg A, Meigel WN, Moll I: Dermatologie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend. Springer-Verlag:474-476

121. Paulli M, Berti E, Rosso R, Boveri E, Kindl S, Klersy C, Lazzaroni M, Borroni G, Menestrina F, Santucci M, Gambini C, Vassallo G, Magrini U, Sterry W, Burg G, Geerts ML, Meijer CJLM, Willemze R, Feller AC, Müller-Hermelink HK, Kadin ME (1995) CD30/Ki- positive lymphoproliferative disorders of the skin- clinicopathologic correlation and statistical analysis of 86 cases: a multicentric study from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Cutaneous Lymphoma Project Group. J Clin Oncol 13:1343-1354

122. Payne CM, Grogan TM, Spier CM (1992) A multidisciplinary appraoch to the diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. Ultrastruct Pathol 16:99-125

123. Pimpinelli N, Santucci M, Giannotti B (1993) Cutaneous lymphoma: a clinically relevant classification. Int J Dermatol 32:695-700

124. Prinz B, Behrens W, Hölzle E, Plewig G (1995) Extracorporal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma-The Düsseldorf and Munich experience. Arch Dermatol Res 287:621-626

125. Ramsay DL, Halperin PS, Zeleniuch-Jacquotte A (1988) Topical mechlorethamine therapy for early stage mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 19:684-691

126. Ramsay DL, Lish KM, Yalowitz CB, Soter NA (1992) Ultraviolet-B phototherapy for early stage cutaneous lymphoma. Arch Dermatol 128:931-933

127. Rappaport H, Thomas LB (1974) Mycosis fungoides. The pathology of extracutaneous involvement. Cancer 34:1198-1229

128. Resnick KS, Vonderheid EC (1993) Home UV phototherapy of early mycosis fungoides: long-term follow-up observations in thirty-one patients. J Am Acad Dermatol 29:73-77

129. Rho H, Poiesz B, Ruscetti F, Gallo R (1981) Characterization of the reverse transcriptase from a new retrovirus (HTLH). Produced by a human cutaneous T-cell-lymphoma cell line. Virology 112:355-360

130. Rodriguez MA (1996) Factors that influence prognosis of intermediate-grade lymphomas at relapse. Cancer-Treat- Res 85:79-86

131. Roenigk HH, Kuzel TM, Skoutelis AP, Springer E, Yu G, Caro W, Gilyon K, Varikojis D, Kaul K, Bunn PA, Evans L, Rosen ST (1990) Photochemotherapy alone or combined with interferon alpha-2a in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Invest Dermatol 95 (suppl):198-205

132. Rook AH, Heald P (1995) The immunopathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol 9:997-1010

133. Rook AH, Prystowsky MB, Cassin M, Boufal M, Lessin SR (1991) Combined therapy for Sezary Syndrome with extracorporeal photochemotherapy and low-dose interferon alpha therapy. Arch Dermatol 127:1535-1540

134. Rook AH, Yoo EK, Grossmann DJ, Kao DMF, Fox FE, Niu Z (1998) Use of biological response modifiers in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Current opinion in oncology 10:170-174

135. Rosen ST, Gore R, Brennan J, Gordon LI, Variakojis D, Rosenbaum MM, Caro W, Roenigk H (1986) Evaluation of computed tomography and radionuclide scanning in the staging of cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol 122:884-886

136. Rosenthal D (1998) A challenging question regarding the use of topical corticosteroids for mycosis fungoides. Arch Dermatol 134:1033-1034

137. Sander CA, Kind P, Kaudewitz P, Raffeld M, Jaffe ES (1997) The revised European-American Classification of lymphoid neoplasms (REAL): a new perspective for the classification of cutaneous lymphomas. J Cutan Pathol 24: 329-341

138. Santucci M, Pimpinelli N, Arganini L (1991) Primary cutaneous B-cell lymphoma: a unique type of low grade lymphoma. Cancer 67:2311-2326

139. Sausville EA, Eddy JL, Makuch RW, Fischmann AB, Schechter GP, Matthews MJ, Glatstein E, Ihde DC, Kaye F, Veach SR, Phelps R, O'Connor T, Trepel JB, Cotelingam JD, Gazdar AF,Minna JD, Bunn PA (1988) Histopathologic staging at initial diagnosis of Mycosis fungoides and the Sezary syndrom: Definition of three distinctive prognostic groups. Ann Intern Med 109:372-382

140. Sausville EA, Worsham GF, Matthews MJ, Makuch RW, Fischmann AB, Schechter GP, Gazdar AF, Bunn PA (1985) Histologic assessment of lymph nodes in Mycosis fungoides/Sezary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma): Clinical correlation and prognostic inport of a new classification system. Hum Pathol 16:1098-1109

141. Sawitsky A, Rail KR, Glidewell O, Silver RT (1977) Comparison of daily versus intermittent chlorambucil and prednison therapy in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 50:1049-1059

142. Sezary A, Bouvrain Y (1938) Erythrodermie avec presence de cellules monstreuses dans le derme et dans le sang circulant. Bull Soc Fr Dermatol Syphil 45:254-60

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

144. Shipp et al. (1993) A predictive model for aggressive Non-Hogkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 392:987-994

145. Siegel RS, Pandolfino T, Guitart J, Rosen S, Kuzel TM (2000) Primary cutaneous T-Cell-Lymphoma: Review and current concepts. J Clin Oncol 18:2908-2925

146. Smith NP (1988) From mushrooms to molecular biology. 100 years of skin tumours with particular reference to cutaneous lymphoma. Br J Dermatol 119:487-494

147. Sniecinski I (1994) Extracorporeal photochemotherapy: a scientific overview. Transfus Sci 15 (4):429-437

148. Springer EA, Kuzel TM, Rosen ST, Roenigk HH (1991) International symposium on cutaneous T-cell lymphoma. Chicago, Illinois, Oct. 19-21, 1989. J Am Acad Dermatol 24:136-138

149. Stadler R (1999) Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome. In: Plettenberg A, Meigel WN, Moll I: Dermatologie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend. Springer-Verlag:470-473

150. Stadler R, Otte HG (1995) Combination therapy of cutaneous T-cell lymphoma with interferon alfa-2a and photochemotherapy. In: Garbe C et al. (eds) Recent results in cancer research Vol.139, Skin cancer science, clinical research and treatment. Springer, Berlin/Germany, pp 391-401

151. Stadler R, Otte HG, Luger T, Henz BM, Kühl P, Zwingers T, Sterry W (1998) Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon α-2a plus acitretin versus interferon α-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I und II. Blood 92 (10):3578-3581

152. Stansfeld AG, Diebold J, Kapanski Y, Kelenyi G, Lennert K, Mioduszewska O, Noel H, Rilke F, Sundstrom C, Van Unnik JAM, Wright DH (1988) Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet 1:292-293

153. Sterry W, Siebel A, Mielke V (1992) HTLV-1-negative pleomorphic T-cell lymphoma of the skin: the clinicopathological correlations and natural history of 15 patients. Br J Dermatol 126:456-462

154. Sterry W, Staib G (1995) Moderne molekularbiologische Diagnostik kutaner maligner Lymphome. Hautarzt 46:4-9

155. Taswell H, Winkelmann R (1961) Sezary syndrome-a malignant reticulemic erythroderma. JAMA 117:465-472

156. Teixeira F, Ortiz Plata A, Cortes Franco R, Dominguez Soto L (1994) Do enviromental factors play any role in the pathogenesis of mycosis fungoides and Sezary syndrome? Int J Dermatol 33:770-772

157. Tien RD, Brown M, Massey EW (1992) CNS mycosis fungoides: CT and MR findings. J Comput Assist Tomogr 16:529-533

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

159. Vincente A, Marti RM, Marti E et al. (1991) Mycosis fungoides with oral involvement. Int J Dermatol 30:864-866

160. Vowels BR, Cassin M, Boufal MH, Walsh LJ, Rook AH (1992) Extracorporeal photochemotherapy induces the production of tumor necrosis factor-a by

monocytes:implications for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma and systemic sclerosis. J Invest Dermatol 98:686-62

161. Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF, et al. (1989) Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 20:416-428

162. Vonderheid EC, Tan ET, Sobel EL, Schwab E, Micaily B, Jegasothy BV (1987) Clinical implications of immunologic phenotyping in cutaneous T cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 17:40-52

163. Weinstock MA, Horm JW (1988) Mycosis fungoides in the United States. Increasing incidence and descriptive epidemiology. JAMA 260:42-46

164. Weinstock MA (1994) Epidemiology of mycosis fungoides. Semin Dermatol 13:154-159

165. Weiss LM, Hu E, Wood GS, Moulds C, Cleary ML, Warnke R, Sklar J (1985) Clonal rearrangements of T-cell receptor genes in mycosis fungoides and dermatopathic lymphadenopathy. N Engl J Med 313:539-544

166. Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, Abel EA, Adams RM, Nickoloff BJ, Bley L, Peters JM, Gibney C (1989) Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study. J Natl Cancer Inst 81:1560-1567

167. Wieselthier JS, Koh HK (1990) Sezary syndrome: diagnosis, prognosis, and critical review of options. J AM Acad Dermatol 22:381-401

168. Willemze R, Beljaards RC (1993) Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. J Am Acad Dermatol 28:973-980

169. Willemze R, Beljaards RC, Meijer CJ, Rijlaarsdam JR (1994b) Classification of primary cutaneous lymphomas. Historical overview and perspectives. Dermatology 189 Suppl 2:8-15

170. Willemze R, Beljaards RC, Mejer CJ (1994) Classification of primary cutaneous T-cell lymphomas. Histopathology 24: 405-415

171. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Geerts ML, Goos M, Knobler R, Ralfkiaer E, Santucci M, Smith N, Wechsler J, Van Vloten WA, Meijer CJLM (1997) 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 90:354-371

172. Willemze R, van Vloten WA, Hermans J, Damsteeg MJM, Meijer JLM (1983) Diagnostic criteria in Sezary's syndrom: A multiparameter study of peripheral blood lymphocytes in 32 patients with erythroderma. J Invest Dermatol 81:392-397

173. Wilson LD, Kacinski BM, Edelson RL, Heald PW (1997) Cutaneous T-cell lymphomas. In: DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA (eds) Cancer: Principles and practice of oncology, pp 2220-2231

174. Winkelmann RK (1974) Clinical studies of T-cell erythroderma in the Sezary syndrome. Mayo Clin Proc 49:519-525

175. Winkelmann RK, Buechner SA, Diaz-Perez JL (1984) Pre-Sezary syndrom. J Am Acad Dermatol 10:992-999

176. Wolfe JD, Trevor ED, Kjeldsberg CR (1980) Pulmonary manifestations of mycosis fungoides. Cancer 46:2648-2653

177. Zacharia H, Bjerring P, Grunnet E, Thestrup-Petersen K, Davidsen D (1982) Results of lymphography in early mycosis fungoides. Acta Derm Venereol 63:255-257

178. Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A (1999) Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. J Am Acad Dermatol 40:418-425

179. Zackheim HS, Epstein EH (1989) Low-dose methotrexat for Sezary syndrome. J Am Acad Dermatol 21:757-762

180. Zackheim HS, Epstein EH, Crain WR (1990) Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T-cell lymphoma: A 15-year experience in 143 patients. J Am Acad Dermatol 22:802-810

181. Zackheim HS, Kashani Sabet M, Amin S (1998) Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Arch Dermatol 134:949-954

182. Zackheim HS, Koh HK, Weinstock MA (1995) Assessing clinical outcomes in cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol 9:1021-1029

183. Zackheim HS (1994) Treatment of cutaneous T-cell-lymphoma. Semin Dermatol 13: 207-215

184. Zic J, Arzubiaga C, Salhany KE, Parker RA, Wilson D, Stricklin GP, Greer J, King LE (1992) Extracorporal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol27:729-736

185. Zucker Franklin D, Pancake BA (1994) The role of human T-cell lymphotropic viruses (HTLV-I and II) in cutaneous T-cell lymphomas. Semin Dermatol 13:160-165

7 Abkürzungsverzeichnis

ALCL	Großzellig-anaplastische T-Zell-Lymphome
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CBCL	Kutane B-Zell-Lymphome
CR	Komplete Remission
CTCL	Kutane T-Zell-Lymphome
ECP	Extrakorporale Photopherese
EORTC	European Organization for Research on Treatment of Cancer
HIV	human immunodeficiency virus
HTLVI	human T-cell lymphocytotropic virus typ I
IFN	Interferon
IL	Interleukin
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OBS	Oberbauchsonographie
PBMC	peripheral blood mononuclear cells
PCR	Polymerasekettenreaktion
PD	Progress
PR	Partielle Remission

PTCL	Pleomorphe T-Zell Lymphome
SD	Stabiler Befund
TCR	T-Zell-Rezeptor

8 Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. A. Plettenberg für die Überlassung des Themas, die stets engagierte Unterstützung und Beratung und viel Geduld bedanken.

Herrn Prof. Dr. W. Meigel danke ich für seine freundliche Unterstützung und die Gewahrung der Möglichkeit, meine Arbeit in der Abteilung Dermatologie des Allgemeinen Krankenhaus St.Georg durchführen zu dürfen.

Besonderen Dank möchte ich auch Herrn Dr. T. Lorenzen aussprechen, der bei der Erstellung des Dokumentationsbogen, der statistischen Berechnungen und bei vielen anderen Problemen große Hilfe leistete.

Außerdem danke ich Frau Dr. R. Sonnen und Herrn Prof. Dr. R. Kuse aus der Abteilung Hämatologie-Onkologie des Allgemeinen Krankenhaus St.Georg für ihre freundliche Beratung und Unterstützung.

Mein Dank gilt weiter den Ärztinnen und Ärzten der Abteilung Dermatologie des Allgemeinen Krankenhaus St.Georg, die mir stets hilfsbereit zur Seite standen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Prof. Dr. I. Moll, die es mir ermöglichte, fehlende klinische Daten aus den Krankenakten der Universitätsklinik Eppendorf zu entnehmen.

Weiterhin schulde ich Frau Baumgardt-Elms vom Krebsregister Hamburg und vielen niedergelassen Kollegen Dank, die durch ihre freundliche Mitarbeit diese Arbeit möglich gemacht haben.

9 Lebenslauf

Name:	Ulrike Henke	
Geburtsdatum, -ort:	27.4.73 in Trier	
Adresse:	Luisenstr.31, 60316 Frankfurt	
Familie:	Dr. Johannes Henke, Internist und Gudrun Henke, Lehrerin, 3 Geschwister	
Schulausbildung:	8/79-7/83	Keune-Grundschule, Trier
	8/83-6/92	Angela-Merici-Gymnasium, Trier
	6/92	Abitur
Studium:	10/92-2/93	Studium der Politikwissenschaften, Universität Trier
	3/93-3/96	Studium der Humanmedizin, Justus-Liebig-Universität, Gießen
	4/96-5/2000	Studium der Humanmedizin, Universität Hamburg
	3/95	Ärztliche Vorprüfung
	3/96	1. Staatsexamen
	8/98	2. Staatsexamen

	5/2000	3. Staatsexamen
Berufliche Tätigkeit:	seit 07/00	Ärztin im Praktikum im Zentrum der Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums Frankfurt

10 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.