

Hautlymphome

Übersicht über Diagnose, Prognose und Therapie

Von Pascale Stieger und Antonio Cozzio



Lymphome sind maligne Proliferationen lymphatischer Zellen. Die primär kutanen Lymphome (PCL) gehören zur Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome, welche sich primär in der Haut präsentieren und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine extrakutanen Manifestationen aufweisen. Sie sind

von den sekundären Hautlymphomen abzugrenzen, die sich primär systemisch oder in Lymphknoten manifestieren. Die PCL sind nach den gastrointestinalen Lymphomen die zweithäufigsten extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome.

Die jährliche Inzidenz wird auf zirka 1 Neuerkrankung pro 100 000 Einwohner geschätzt. Die primären Hautlymphome können in zwei grosse Gruppen eingeteilt werden: die häufiger auftretenden T-Zell-Lymphome (cutaneous T cell lymphoma, CTCL, ca. 75–80% aller PCL) und die selteneren B-Zell-Lymphome (cutaneous B cell lymphoma, CBCL, ca. 20–25% aller PCL). Die häufigsten kutanen Manifestationen umfassen die Mycosis fungoides (MF) und die Gruppe der CD30+ T-Zell-Lymphome.

Diagnose und Klassifizierung kutaner Lymphome

Wichtig für die Diagnosestellung ist die Kombination von Klinik, Histologie, Immunphänotyp und molekularen Merkmalen. Bei sehr ähnlicher Histologie von nodalen und kutanen Lymphomen unterscheidet sich deren Verlauf oft stark. Da die kutanen Lymphome vielfach einen gutartigere Verlauf zeigen, trägt die Klinik wesentlich zur Therapieentscheidung bei. Mit Staginguntersuchungen können extrakutane Manifestationen ausgeschlossen werden. Hierzu gehören klinische Untersuchungen (Hautstatus, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie), Blutentnahmen (Differenzialblutbild, Chemie, atypische Lymphozyten, Immunphänotypisierung), Bildgebung (Ultraschall der Lymphknoten, Thoraxröntgen oder CT von Hals bis Abdomen) sowie optional eine Knochenmarkbiopsie.

Tabelle:

WHO-Klassifikation kutaner Lymphome

WHO-Klassifikation (4. Auflage, 2008)

Reife T-Zell- und NK-Zell-Lymphome

Mycosis fungoides (MF)

Mycosis-fungoides-Varianten und -subtypen

- Follikulotrope MF
- Pagetoide Retikulose
- Granulomatous slack skin

Sézary-Syndrom

Adulte(s) T-Zell-Leukämie/Lymphom

Primär kutane CD30+ lymphoproliferative Erkrankungen

- Lymphomatoide Papulose
- Primär kutanes anaplastisches grosszelliges Lymphom

Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom

Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ

Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert

Reife B-Zell-Lymphome

Primär kutanes Keimzentrumslymphom

Extranodales Marginalzonen-Lymphom (mukosaassoziiertes lymphoides Gewebe; MALT)

Primär kutanes diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom (Beintyp)

Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom, NOS

EBV-assoziiertes diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom des älteren Menschen

Intravaskuläres grosszelliges B-Zell-Lymphom

Vorläuferneoplasien

Blastische Neoplasie plasmazytoider dendritischer Zellen

Während Jahrzehnten wurden die Hautlymphome innerhalb der Gruppe aller anderen Lymphome eingeteilt und analog zu diesen behandelt. Dies führte zu allzu aggressiven Überbehandlungen vieler Patienten.

Erst in den letzten 10 Jahren setzte sich immer mehr die Ansicht durch, dass die Hautlymphome als separate Gruppe zu behandeln seien, was 2005 schliesslich zu einer neuen Klassifikation führte, welche sowohl von Onkologen als auch von Dermatologen akzeptiert und verwendet wird (aktuelle WHO-EORTC-Klassifikation, 4. Auflage, 2008, siehe *Tabelle*).

Prognose und Therapie kutaner Lymphome

Prognose und Therapie sind abhängig vom Lymphomtyp sowie vom aktuellen Tumorstadium. Da einerseits die Hauptvertreter der PCL – die *Mycosis fungoides* sowie die CD30+ lymphoproliferativen Erkrankungen der Haut – oft chronisch und nur langsam progredient verlaufen und da andererseits auch systemische Chemotherapien keine Heilung erreichen, ist in den frühen Stadien eine lokale, hautgerichtete Therapie anzustreben. Diese besteht typischerweise aus chirurgischer Exzision, UV-Licht-Therapien oder lokalen Radiotherapien. Bei fortgeschrittenen Stadien kommen Kombinationen von systemischen und lokalen Therapien zum Einsatz, wobei hier vor allem immunmodulatorische Ansätze (z.B. Interferon, Vitamin-A-Derivate) zum Tragen kommen. Erst in palliativen Spätsituationen wird eine aggressive Chemotherapie mit den Patienten evaluiert. Die kürzlich für die CTCL vorgeschlagene Stammzelltransplantation zeigt erstmals die Möglichkeit auf, Patienten mit PCL definitiv zu heilen, aber die optimalen Transplantationsprotokolle sind noch in Entwicklung.

Primär kutane T-Zell-Lymphome: *Mycosis fungoides* (MF)

Die MF ist ein primär kutanes T-Zell-Lymphom und zählt zu den häufigsten kutanen Lymphomen. Meist sind Patienten nach dem 4. Lebensjahrzehnt betroffen. Die Erkrankung verläuft chronisch und langsam progredient. Es können 3 Phasen unterschieden werden:

- **Patchstadium:** scharf begrenzte, wenig infiltrierte oder entzündliche Herde, die über Jahre bis Jahrzehnte stabil bleiben können;
- **Plaquesstadium:** deutliche Infiltration der Herde;
- **Hauttumorstadium:** aggressives Stadium, meist nach mehrjähriger Krankheitsdauer, mit stark eingeschränkter Prognose. Klinisch zeigen sich Tumorknoten, Fieber, reduzierter Allgemeinzustand, Juckreiz, später auch Lymphknoten- und Organbefall.

Zu den klinischen Varianten der MF gehören die follikulotrope MF, die granulomatöse MF (*granulomatous slack skin*), die erythrodermatische MF und andere MF-Formen. Differenzialdiagnostisch muss man im Patchstadium an ein nummuläres oder chronisch-lichenoides Ekzem, an eine Arzneimittelreaktion und an Psoriasis vulgaris denken. Die Prognose der MF ist vom Krankheitsstadium abhängig. Die 10-Jahres-Überlebensrate im Patchstadium liegt bei 95 bis 98 Prozent, wobei sich 10 bis 20 Prozent in ein Tumorstadium entwickeln. Sind Lymphknoten oder innere Organe befallen, ist die Prognose ungünstig (5-Jahres-Überlebensrate ca. 20%).

Die Behandlung ist stadienabhängig. In frühen Stadien sollte eine ausgeprägte zytotoxische Therapie vermieden werden. Gemäss ESMO-Guidelines von 2010 sollten Patienten im Patch- und/oder im Plaquesstadium (Stadium IA oder IB) nur Lokaltherapien erhalten. Hierzu gehören topische Steroide, PUVA (Psoralen + UVA), Narrow-band-UV-B und topische zytostatische Wirkstoffe wie zum Beispiel Mechllorethamin oder Carmustine (BCNU). Ab Stadium IIB (ein oder mehrere Tumorknoten) kommt auch die Radiotherapie zum Einsatz. Bei therapierefraktären Patienten im Plaques- und Tumorstadium finden Kombinationstherapien wie PUVA + Interferon oder PUVA + Retinoide, Bexaroten (Retinoid-X-Rezeptor-Retinoid) oder eine Ganzkörperbestrahlung mit schnellen Elektronen Anwendung. Im



Abbildung 1:
Mycosis fungoides
Stadium IB



Abbildung 2:
Mycosis fungoides
Stadium IIB



Abbildung 3/4: CD30+ grosszellig-anaplastisches T-Zell-Lymphom

fortgeschrittenen Stadium und bei Nichtansprechen auf hautgerichtete Therapien können Gemcitabin, liposomales Doxorubicin, Histon-Deazetylase-(HDAC-) Inhibitoren (Vorinostat) eingesetzt werden. Die Polychemotherapie wird nur im Stadium IV (Lymphknotenbefall oder viszerale Beteiligung) eingesetzt. Bei jungen MF-Patienten bietet die Stammzelltransplantation bei refraktärer und progredienter Erkrankung eine Therapiemöglichkeit. Aufgrund der immer noch unbefriedigenden Therapiestrategien ist bei jedem Patienten mit kutanen Lymphomen, insbesondere bei CTCL-Patienten, der Einschluss in eine laufende klinische Studie zu prüfen. Diesbezüglich steht die Dermatologische Universitätsklinik Zürich jederzeit für weitere Auskünfte zu Verfügung.

Primär kutane T-Zell-Lymphome: Sézary-Syndrom

Hierbei handelt es sich um eine Lymphomform mit leukämischer Ausschwemmung von atypischen T-Zellen. Zur Klinik gehören eine Erythrodermie, Lymphknoten-

schwellung und ausgeprägter Juckreiz. Das Knochenmark ist selten mitbeteiligt. Meist sind Patienten in höherem Alter betroffen (6. bis 7. Lebensjahrzehnt). Monoklonale T-Zell-Populationen sind in der Haut, im peripheren Blut und in Lymphknoten nachweisbar. Da es sich um eine systemische Erkrankung handelt, ist auch eine systemische Therapie indiziert. Topische Steroide oder PUVA können adjuvant eingesetzt werden. Therapie der Wahl ist die extrakorporale Photophorese oder bei milder Klinik auch eine Kombination aus PUVA-Therapie und Interferon-alpha. Als Second-line-Therapien kommen in Betracht: Bexaroten, Low-dose-Methotrexat, Alemtuzumab, liposomales Doxorubicin und eine Polychemotherapie. Auch bei diesen Patienten ist ein Studieneinschluss zu prüfen.

Primär kutane T-Zell-Lymphome: Primär kutane CD30+ lymphoproliferative Erkrankungen

Die lymphomatoide Papulose und das grosszellig-anaplastische T-Zell-Lymphom, die diese Erkrankungsgruppe bilden, sind die zweithäufigsten Formen kutaner T-Zell-Lymphome. Hauptmerkmal ist die Expression von CD30 auf den Zelloberflächen bei über 75 Prozent der Tumorzellen. Die lymphomatoide Papulose ist eine gutartige Erkrankung mit histologisch maligne erscheinendem Bild. Bevorzugt am Stamm und an den Extremitäten finden sich häufig gruppiert angeordnete Papeln und Knoten. Primär erscheinen rötlich-bräunliche, papulo-noduläre Effloreszenzen mit kleieartiger Schuppung, die sich hämorrhagisch-nekrotisch umwandeln oder ulzerieren können. Meist verläuft die Erkrankung chronisch-rezidivierend über mehrere Jahre bis Jahrzehnte mit akuten Exazerbationen. Etwa 15 Prozent der Patienten weisen eine Assoziation mit Haut- oder nodalen Lymphomen auf. Aufgrund dessen sollte eine engmaschige Nachsorge durchgeführt werden. Zurückhaltendes und beobachtendes Verhalten ist bei einer limitierten Anzahl von Hautläsionen gerechtfertigt. Bei der disseminierten Form kommen niedrig dosiertes Methotrexat oder Fotochemotherapie (PUVA) zum Einsatz.

Beim primär kutanen anaplastischen grosszelligen Lymphom entwickeln rund 20 Prozent der Patienten eine Spontanremission. Klinisch treten häufig solitäre, rasch wachsende, rötliche, noduläre Tumoren mit Neigung zur Ulzeration auf. Exzision und/oder Radiotherapie stellen die primäre Behandlung bei solitären oder vereinzelt Läsionen dar. Weist die Erkrankung bereits multifokale Läsionen auf, wird niedrig dosiertes Methotrexat eingesetzt. Die Polychemotherapie findet nur bei extrakutaner Ausbreitung Anwendung. Experimentell wird auch eine Immuntherapie mit Anti-CD30-Antikörpern verwendet. Gerade bei dieser Lymphomgruppe hat es sich gezeigt, dass die Unterscheidung zwischen nodalen und kutanen Lymphomen hilfreich ist, da die Hautlymphome mit CD30+ Expression einen viel benigneren Verlauf zeigen und deshalb hier in den Frühstadien – anders als bei den nodalen CD30+ Lymphomen – keine aggressive Behandlung indiziert ist.



Abbildung 5:
Primär kutanes
Keimzentrumslymphom



Abbildung 6:
Primär kutanes diffuses
grosszelliges B-Zell-Lymphom
vom Beintyp

Primär kutane B-Zell-Lymphome

Die Mehrzahl der CBCL weist in der Regel eine sehr gute Prognose auf. Das primär kutane Keimzentrumslymphom (Synonym: primär kutanes folliculäres B-Zell-Lymphom) gehört zu den häufigsten CBCL. Klinisch erscheinen gerötete oder livide und derbe Knoten, meist am Kopf und am Nacken. Zudem findet man makulöse Erytheme oder infiltrierte, gerötete Plaques. Therapie der Wahl bei solitären Herden ist die Exzision und/oder die Radiotherapie. Im Stadium T3 werden Rituximab (Anti-CD20-Antikörper) oder Interferon systemisch oder intraläsional verabreicht. Beim sehr seltenen systemischen Befall kommt eine Polychemotherapie in Kombination mit Rituximab zum Einsatz. Ein weiteres häufiges CBCL ist das primär kutane Marginalzonen-Lymphom (extranodales MALT-Lymphom). Es wurde ein Zusammenhang mit *Borrelia-burgdorferi*- und Hepatitis-C-Virus-Infektionen beschrieben, der aber in der Schweiz nicht bestätigt werden konnte. Oft zeigen sich im Bereich der Arme und am Stamm solitäre oder multiple erythematöse Knoten mit langsamer Wachstumsten-

denz. Die Prognose ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 98 Prozent sehr günstig. Therapie der Wahl ist die Exzision oder die Radiotherapie, bei *Borrelia-burgdorferi*-Nachweis ein Therapieversuch mit Antibiotika (Doxycyclin). Zudem wird intraläsional Interferon-alpha und bei disseminiertem Befall eine intraläsionale oder systemische Therapie mit Anti-CD20-Antikörpern (Rituximab) eingesetzt.

Weiter gehört das seltenere primär kutane diffuse grosszellige B-Zell-Lymphom vom Beintyp zu den CBCL. Dieses befallt meist ältere Patienten über 75 Jahre. Klinisch zeigen sich rasch auftretende knötige Tumoren an den Beinen, die zum Teil ulzerieren. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 20 bis 60 Prozent ist die Prognose eher schlecht, weshalb eine aggressivere Therapie gerechtfertigt sein kann. Solitäre Tumoren können exzidiert oder radiotherapiert werden. Bei multiplen Läsionen kommt die Polychemotherapie in Kombination mit Anti-CD20-Antikörpern (Rituximab) zum Einsatz.

Follow-up-Management

Die Nachsorgefrequenz hängt vom Hautlymphomtyp und vom Stadium ab. Bei indolenten Patienten oder bei kompletter Remission werden Nachkontrollen im Abstand von 6 oder 12 Monaten empfohlen. Patienten mit aktiver oder progredienter Erkrankung sollten alle 4 bis 6 Wochen nachkontrolliert werden. Die Untersuchungen beschränken sich meist auf die Anamnese und eine körperliche Examination. Je nach Klinik werden zusätzlich eine Biopsie, eine Blutentnahme und weitere bildgebende Untersuchungen durchgeführt. Die Nachsorge soll in Zentren mit entsprechender Erfahrung für die spezielle Biologie und Verlaufsform von kutanen Lymphomen erfolgen. ●

Kontaktadresse:
Dr. med. Pascale Stieger
Dermatologie USZ
Gloriastrasse 31
8091 Zürich
Tel.: 044-255 91 53
E-Mail: pascale.stieger@usz.ch

Interessenkonflikte: keine

Referenzen:

1. Plewig G et al. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie, 6. Aufl. 2012.
2. Sokol L et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas: Recent advances in diagnosis and management. *Cancer Control* 2012; 19(3): 236–244.
3. Baumann Conzett K et al. Kutane Lymphome, Stadieneinteilung und Therapieempfehlungen. *Schweiz Med Forum* 2009; 9(42): 744.
4. Billemze R et al. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21: v177–v180.