



Diagnostik und Therapie kutaner T-Zell-Lymphome

Prof. Dr. med. Chalid Assaf, Krefeld

Zusammenfassung

Kutane T-Zell-Lymphome (engl. cutaneous T-cell lymphomas, CTCL) sind maligne Neoplasien, die zur Klasse der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) gehören. CTCL sind eine histologisch und prognostisch heterogene Gruppe. Zu den häufigsten CTCL-Varianten gehören die Mycosis fungoides (MF) und das Sézary-Syndrom (SS).

Die Diagnose von CTCL ist anspruchsvoll und wird häufig spät gestellt. Für die Diagnosestellung und Stadieneinteilung müssen die drei Kompartimente Haut, Blutkreislauf und Lymphknoten gleichermaßen berücksichtigt werden. Zudem kann es selten zum Befall innerer Organe kommen.

Der Therapieansatz richtet sich nach Krankheitsentität und -stadium. Zu den wichtigsten Therapiezielen gehören Remissionsinduktion, Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität. Moderne multimodale Therapieansätze ermöglichen ein anhaltendes Therapieansprechen und eine Steigerung der Lebensqualität.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Grundlagen der Diagnostik kutaner Lymphome, einschließlich Histologie, Immunhistologie und Molekularbiologie,
- ✓ die leitliniengerechte Klassifikation und Stadieneinteilung kutaner T-Zell-Lymphome,
- ✓ die wichtigsten Aspekte der leitliniengerechten Therapie kutaner T-Zell-Lymphome, insbesondere der Mycosis fungoides und des Sézary-Syndroms.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebenbergsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



EINLEITUNG

Kutane Lymphome (engl. cutaneous lymphomas, CL) sind eine heterogene Gruppe von lymphoproliferativen Erkrankungen der Haut. Sie gehören zur Klasse der extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Die 1-Jahres-Inzidenz von CL wird in Deutschland auf etwa ein pro 100.000 Einwohner geschätzt [1]. Man spricht von primären CL, wenn sich die Erkrankung initial in der Haut manifestiert. Im Gegensatz dazu wird unter sekundären CL eine Hautmanifestation bei Dissemination eines primär nodalen Lymphoms bzw. einer Leukämie verstanden. Primäre CL umfassen ein weites histologisches Spektrum. Grundsätzlich können NHL entweder der B- oder T-Zell-Linie angehören. Obgleich T-Zell-Lymphome nur ca. 15 % aller NHL ausmachen, sind >70 % aller CL T-Zell-Lymphome (engl. cutaneous T-cell lymphomas, CTCL) [1].

Primäre CL können nodalen bzw. extrakutanen Lymphomvarianten zytomorphologisch sehr ähnlich sein. Sie unterscheiden sich allerdings von Letzteren zu meist erheblich bezüglich klinischer Manifestation, Prognose und Therapieansprechen [2].

Die Mycosis fungoides (MF) ist die häufigste Form der CTCL. Eine weitere wichtige CTCL-Variante ist das Sézary-Syndrom (SS). MF und SS sind relativ seltene Erkrankungen und machen ca. 2 bis 3 % aller NHL aus. In den USA ist die MF für >70 % aller CTCL-Fälle verantwortlich, während ca. 3 % der Fälle auf das SS zurückzuführen sind (● **Abb. 1**) [3]. Das mediane Alter bei Diagnosestellung von MF und SS beträgt etwa 55 bis 60 Jahre [4].

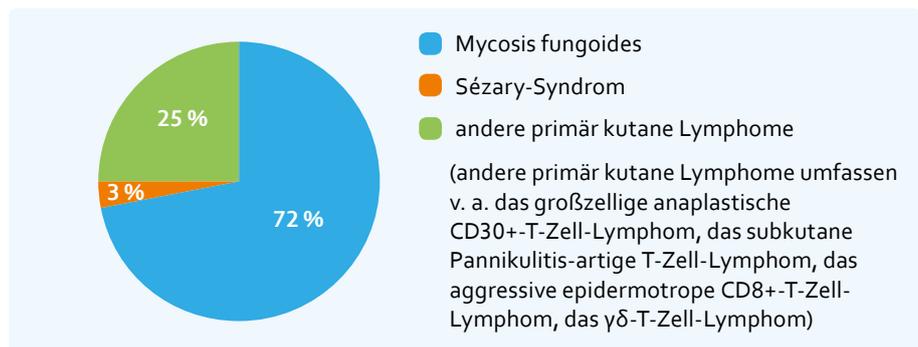


Abbildung 1
Subtypenverteilung kutaner T-Zell-Lymphome in den USA; adaptiert nach [3]

Aus pathologischer Sicht liegt CTCL eine kutan-invasive monoklonale T-Zell-Lymphozytose zugrunde. MF und SS sind durch maligne CD4(+)/CLA(+)/CCR4(+)-T-Zellen charakterisiert, denen typischerweise die T-Zell-Oberflächenmarker CD7 und CD26 fehlen [5].

EINSCHRÄNKUNG DER LEBENSQUALITÄT DURCH KUTANE T-ZELL-LYMPHOME

CTCL sind chronische Erkrankungen und gelten, wie die meisten indolenten Lymphome, als unheilbar. Daher sind die meisten CTCL-Patienten von einer lebenslangen Morbidität betroffen. Zu den führenden Beschwerden von CTCL-Patienten gehört ein häufig hartnäckiger Juckreiz. Mit diesem sind oftmals Ein- und Durchschlafstörungen verbunden. Häufiges Kratzen der Haut kann zu dermatologischen Komplikationen wie Narbenbildung und Superinfektionen führen. Rezidivierende Hautinfektionen können wiederum einem Progress der Erkrankung Vorschub leisten. Viele Patienten leiden zudem unter kutanen Schmerzen. Entstellende Hautveränderungen, insbesondere im Gesicht, können zu Stigmatisierung, Isolation und psychosozialen Problemen führen [6].

Zur Beurteilung der Lebensqualität von CTCL-Patienten stehen standardisierte Instrumente zur Verfügung. Besonders hilfreich ist der Skindex-29, der aus 29 Fragen zur Beurteilung der Domänen Symptome, Funktion und Emotionen besteht,

und FACT-G (engl. Functional Assessment of Cancer Therapy-General), der sich aus 27 Fragen zum körperlichen, funktionellen, emotionalen und sozialen Wohlbefinden zusammensetzt [7].

DIAGNOSTIK KUTANER LYMPHOME

Die Einteilung von CL erfolgt nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Neben Anamnese und klinischer Untersuchung sind histologische, immunhistologische und molekularbiologische Untersuchungen zur diagnostischen Sicherung unerlässlich [1].

Neben der Inspektion des gesamten Hautorgans umfasst die klinische Untersuchung die Palpation aller Lymphknotenstationen. Die Gewinnung von Gewebe für die histologische Diagnostik erfolgt aus repräsentativen Hautveränderungen. Mehrere Biopsien können die diagnostische Ausbeute im Vergleich zur Gewinnung einer einzigen Probe erhöhen. Daher sollten stets mindestens zwei Biopsien erfolgen. Es wird eine histologische Standarduntersuchung mit Hämatoxylin-Eosin- und Giemsa-Färbung durchgeführt. Die Immunhistologie berücksichtigt lymphozytäre Marker wie CD3, CD4, CD8, CD30, Ki-67 und CD20. Zur diagnostischen Abklärung gehört eine Klonalitätsanalyse des T-Zell-Rezeptor-Repertoires (T-Zell-Rezeptoren γ/β) mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Hiermit kann eine monoklonale, potenziell neoplastische Zellpopulation von einer reaktiven, polyklonalen Immunantwort abgegrenzt werden. Letztere spricht eher für eine entzündliche Hauterkrankung [1].

Die Abklärung einer extrakutanen Beteiligung erfolgt in Abhängigkeit von Klinik, Histologie und Tumorstadium. Hierzu werden verschiedene Bildgebungsmodalitäten, Lymphknoten- bzw. Knochenmarksbiopsie und Laboruntersuchungen eingesetzt. Bei CL zeigt die Lymphknotenbiopsie häufig eine sog. dermatopathische Lymphadenopathie, bei der eine Infiltration durch neoplastische Zellen nicht sicher diagnostiziert werden kann. Auch bei der Lymphknotendiagnostik kann der PCR-Nachweis einer klonalen T-Zell-Rezeptorgenumlagerung einen wichtigen Hinweis auf Malignität liefern [1].

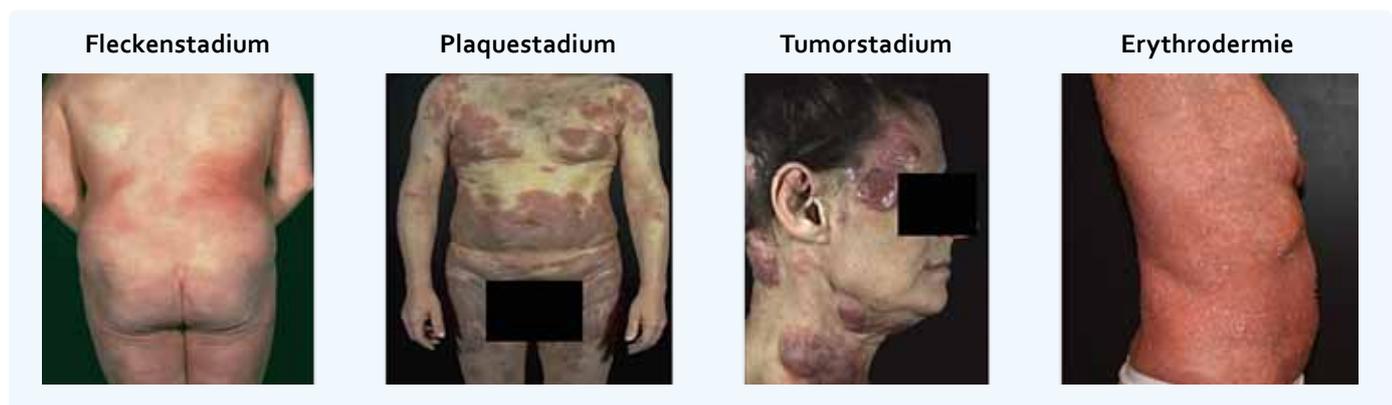
Die Diagnose von MF und SS stellt häufig eine Herausforderung dar, weil viele ihrer klinischen und pathologischen Merkmale meist unspezifisch sind [8].

Mycosis fungoides (MF)

Die Diagnosestellung der MF basiert auf klinischen, histopathologischen, immunhistochemischen und molekularbiologischen Aspekten. Die Kollaboration zwischen Dermatologen und Pathologen bzw. Dermatohistologen ist hierbei sehr wichtig [9]. Die MF äußert sich klinisch meist in Form von kutanen Flecken, Plaques oder Tumoren. Gelegentlich manifestiert sich eine Erythrodermie (Rötung von >90 % des gesamten Hautorgans; (● **Abb. 2**) [3]. MF-assoziierte Hautläsionen können

Abbildung 2

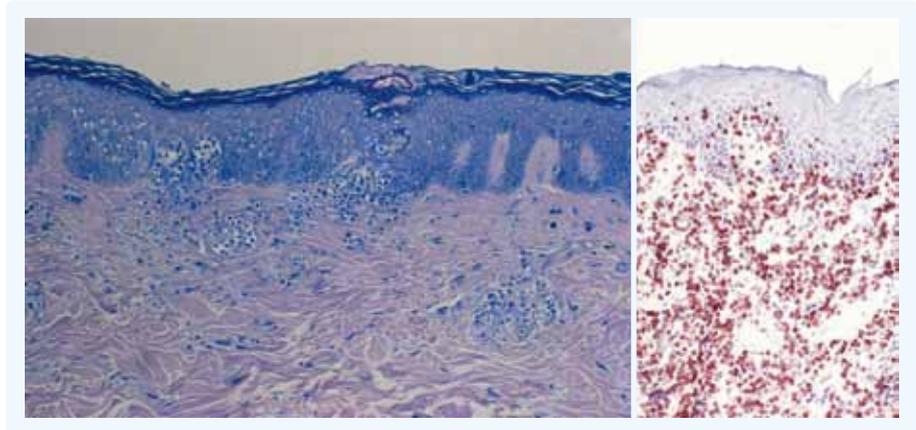
Kutane Manifestationen der Mycosis fungoides; mit Genehmigung von Prof. Dr. med. Chalid Assaf



Effloreszenzen imitieren, die typischerweise im Rahmen von Ekzem, allergischer Kontaktdermatitis oder Psoriasis auftreten. Auch die Histologie ermöglicht nicht immer eine eindeutige Unterscheidung zwischen diesen Entitäten [5]. Der histologische Nachweis einer epidermalen Infiltration durch atypische Lymphozyten ist hilfreich zur Abgrenzung der MF von entzündlichen Hauterkrankungen (● **Abb. 3**).

Abbildung 3

Links typischer histologischer Befund bei Mycosis fungoides mit kutaner Lymphozyteninfiltration und mit Pautrier’schen Mikroabszessen (Giemsa-Färbung). Rechts Immunhistologie bei Mycosis fungoides mit Färbung für CD3 (universeller T-Zell-Marker). Die T-Zellen sind rot dargestellt; mit Genehmigung von Prof. Dr. med. Chalid Assaf



Die neoplastischen Lymphozyten können zu sog. Pautrier’schen Mikroabszessen konglomerieren oder sich entlang der Junktionszone aufreihen („lining-up“). Die Verzögerung der Diagnosestellung beträgt im Frühstadium der MF im Median etwa 36 Monate [10].

Sézary-Syndrom (SS)

Das SS ist durch eine Trias aus Erythrodermie, generalisierter Lymphadenopathie und einer Blutbeteiligung charakterisiert [11]. Bei SS treten maligne Zellen (Sézary-Zellen) in Konzentrationen von >1000/µl im peripheren Blut auf.

Entsprechend den WHO/EORTC-Kriterien gilt als Nachweis für eine Blutbeteiligung im Rahmen des SS [1]:

- Sézary-Zellen im Blut $\geq 1000 \text{ mm}^{-3}$
- CD4/CD8-Ratio ≥ 10 oder CD4+/CD7-T-Zellen >40 %, CD4+/CD26-T-Zellen >30 %
- Nachweis identisch klonaler neoplastischer T-Zellen in Haut und Blut

Klinisch kann das SS entzündlichen erythrodermischen Dermatosen ähneln [8]. Zu den wichtigsten Differenzialdiagnosen des SS zählen [12]:

- Psoriasis
- Atopische Dermatitis
- Arzneimittellexanthem
- Pityriasis rubra pilaris

STADIENEINTEILUNG KUTANER T-ZELL-LYMPHOM

Die Stadieneinteilung von CTCL orientiert sich an der von der ISCL-(International Society of Cutaneous Lymphoma-)EORTC festgelegten TNMB-(„Tumor-node-metastasis-blood“-)Klassifikation [1]. Die TNMB-Klassifikation für MF und SS wurde vor Kurzem überarbeitet, die Überarbeitung hat Eingang in die aktualisierte deutsche CL-Leitlinie gefunden hat (● **Tab. 1**) [1]. Diese Klassifikation hat prognostische Implikationen. Insbesondere für MF-Patienten ist die Prognose in frühen Stadien (IA bis IIA) günstig [1]. MF-Patienten im Stadium IA weisen ein medianes Überleben von 35,5 Jahren auf. Im Stadium IVB beträgt das mediane Überleben

Stadium	T (Haut)	N (Lymphknoten)	M (Metastasen)	B (Blut)
IA	T1: Makulä, Papulae und Plaques <10 % der Körperoberfläche a) Makulä b) Plaques ± Makulä	N0: Keine LK palpabel	M0: Keine Beteiligung viszeraler Organe	B0: <250 Sézary-Zellen/μl B1: 250 bis <1000 Sézary-Zellen/μl
IB	T2: Makulä, Papulae und Plaques ≥10 % der Körperoberfläche a) Makulä b) Plaques ± Makulä	N0	M0	B0, B1
IIA	T1–2	N1-2: Palpable LK N1: Histologisch kein Anhalt für CTCL (NCILN ₀₋₂) a) Klon negativ b) Klon positiv Histologisch geringe Infiltrate eines TCL (NCILN ₃) a) Klon negativ b) Klon positiv	M0	B0, B1
IIB	T3: Ein oder mehrere Tumoren (≥1 cm)	N0–2	M0	B0, B1
IIIA	T4: Erythrodermie (≥80 % der Körperoberfläche)	N0–2	M0	B0
IIIB	T4	N0–2	M0	B1
IVA₁	T1–4	N0–2	M0	B2: ≥1000 Sézary-Zellen/μl mit identer klonaler T-Zell-rezeptor-Genumlagerung des Hautklons
IVA₂	T1–4	N3: Palpable LK; histologisch ausgedehnte Infiltrate eines TCL (NCILN ₄), Klon positiv oder negativ	M0	B0–2
IVB	T1–4	N0–3	M1: histologisch gesicherte viszerale Beteiligung mit Organspezifizierung	B0–2

hingegen lediglich 1,4 Jahre. Etwa 34 % der Betroffenen erleben einen Erkrankungsprogress im Verlauf (● **Abb. 4**) [13]. Etwa 30 % der Patienten stellen sich bereits initial in einem fortgeschrittenen Stadium vor. Bei diesen Patienten beträgt das mediane Überleben <4 Jahre [14].

Eine Beteiligung innerer Organe (M+) tritt bei CTCL recht selten auf. Daher ist bei Vorliegen von M+ stets an die Möglichkeit einer Zweitneoplasie zu denken und eine entsprechende Diagnostik einzuleiten.

Zur Abklärung der Blutbeteiligung erfolgt neben der Klonalitätsanalyse mittels PCR eine Quantifizierung neoplastischer Zellen unter Verwendung der Durchflusszytometrie (engl. Fluorescence-activated cell sorting, FACS) [15]. Die Quantifizierung neoplastischer Zellen im Blut ist prognostisch ebenfalls relevant. Patienten ohne Blutbeteiligung (B0) haben die beste Prognose (● **Abb. 5**) [16].

Tabelle 1

Stadieneinteilung bei Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom nach ISCL/EORTC; adaptiert nach [1]

Abkürzungen:

LK = Lymphknoten

CTCL = kutanes T-Zell-Lymphom

TCL = T-Zell-Lymphom

Sézary-Zellen: CD4⁺CD7⁻- oder

CD4⁺CD26⁻-T-Lymphozyten

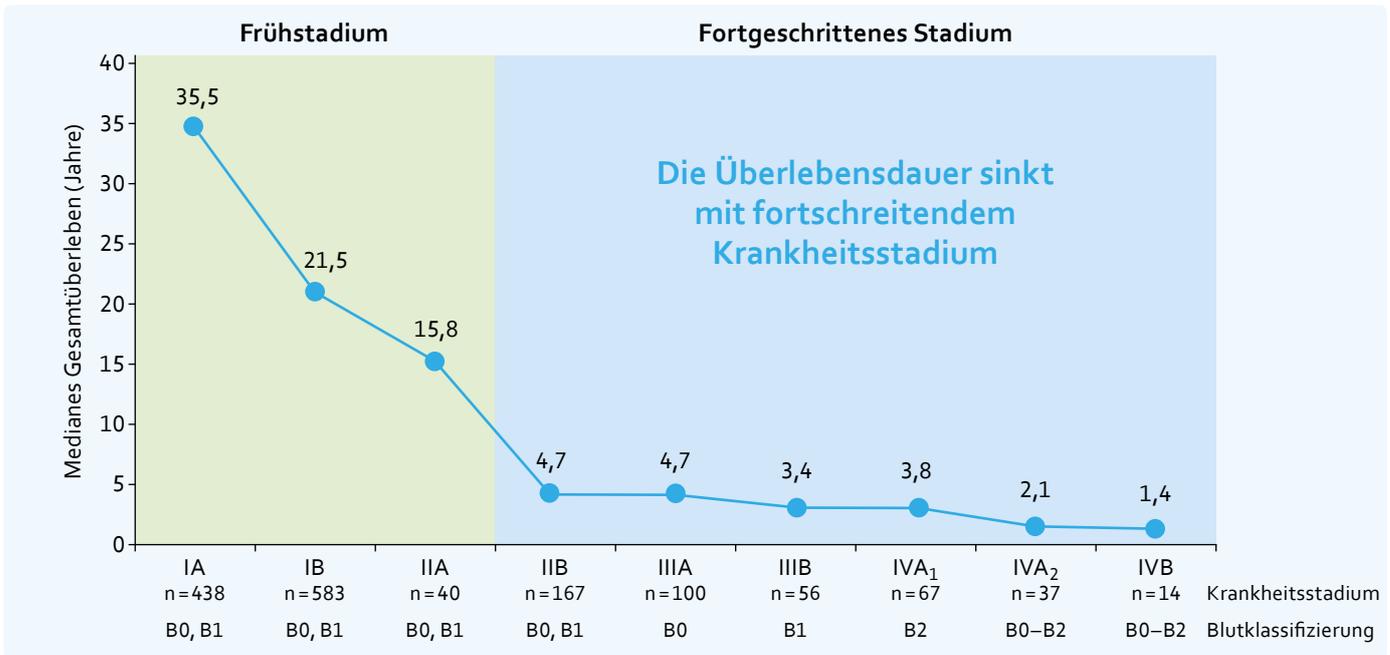


Abbildung 4
Medianes Gesamtüberleben bei Mycosis fungoides in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium; adaptiert nach [13]

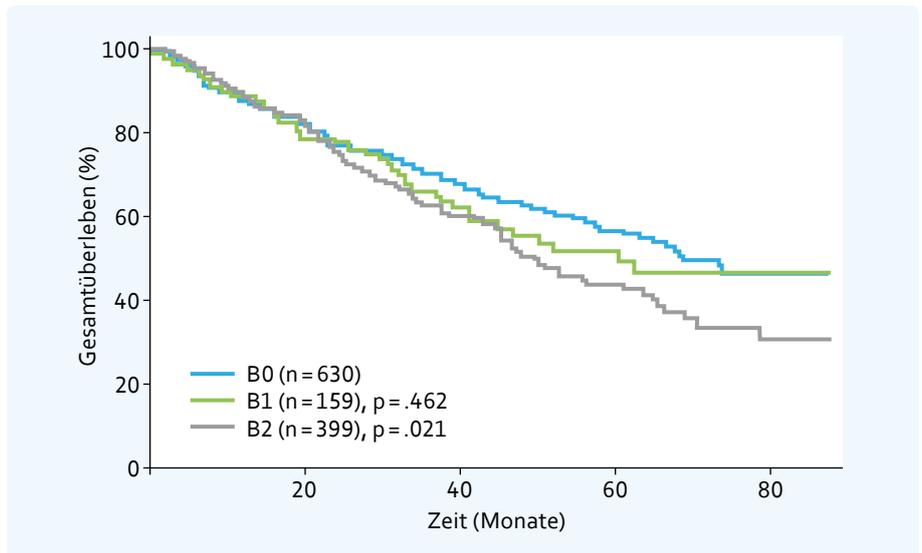


Abbildung 5
Eine Kaplan-Meier-Analyse zeigt Überlebensunterschiede von Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom nach Stadium des Blutbefalls; adaptiert nach [16]

THERAPIE VON KUTANEN T-ZELL-LYMPHOMEN

Zu den Behandlungszielen bei CTCL gehören:

- Remissionsinduktion in allen betroffenen Kompartimenten (Haut, Blut, Lymphknoten und innere Organe)
- Linderung krankheitsbedingter Symptome
- Verhinderung der Erkrankungsprogression
- Vermeidung behandlungsbedingter Toxizität

Der Therapieansatz muss an den individuellen Patienten angepasst werden und basiert auf den folgenden Aspekten [1]:

- Klinisches Stadium
- Alter
- Leistungsstatus
- Krankheitslast
- Krankheitsprogression
- Frühere Behandlungen

Im Folgenden wird die Therapie von MF und SS entsprechend der überarbeiteten S2k-Leitlinie zu CL vorgestellt [1].

Therapie der Mycosis fungoides

Im Stadium IA bis IIA kann die Mycosis fungoides (MF) mit einer alleinigen Lokalthherapie häufig gut kontrolliert werden. Die Phototherapie (PUVA) stellt die Therapie der Wahl im Frühstadium dar (● **Tab. 2**) [1]. Die Ansprechrate auf PUVA liegt in den Stadien IA und IB bei >90 %, wobei in >70 % der Fälle eine komplette Remission verzeichnet werden kann [17].

Weitere Optionen im Frühstadium sind eine topische Chemotherapie im Bereich betroffener Hautareale, die beispielsweise mit Chlormethinhydrochlorid-0,02 %-Gel erfolgt.

Bei refraktären Hautläsionen in den Stadien IA bis IIA werden als Zweitlinientherapieoptionen Strahlentherapie sowie systemische Wirkstoffe wie Retinoide (Bexaroten oder Acritrenin), Interferon-alpha (IFN- α) oder die Antikörper Mogamulizumab und Brentuximab Vedotin eingesetzt (siehe Abschnitt *Monoklonale Antikörper*).

Bei den selteneren Varianten der uniläsionalen MF und der sog. pageoiden Retikulose kommt eine Bestrahlung (30 bis 36 Gy oder zweimal 4 Gy) als Erstlinientherapie zum Einsatz. In fortgeschrittenen Stadien (ab IIB) werden neben der PUVA oft bereits initial systemische Therapien angewandt. Hierbei werden IFN- α oder Bexaroten bevorzugt empfohlen.

Als Zweitlinientherapien stehen in fortgeschrittenen Stadien eine niedrig dosierte Ganzhautelektronenbestrahlung (12 Gy), Monochemotherapien (meist mit Gemcitabin oder pegyliertem Doxorubicin) sowie die Antikörper Mogamulizumab und Brentuximab Vedotin zur Verfügung. Kombinationschemotherapien und allogene Stammzelltransplantation kommen als Ultima Ratio bei refraktären Verläufen zum Einsatz [1].

Therapie des Sézary-Syndroms

Die Erstlinientherapie des Sézary-Syndroms (SS) besteht aus extrakorporaler Photopherese (ECP) oder Kombinationstherapien, die PUVA und systemische Wirkstoffe wie IFN- α oder Bexaroten beinhalten (● **Tab. 3**). Als Zweitlinientherapieoptionen stehen u. a. Ganzhautelektronenbestrahlung, Chlorambucil in Kombination mit einem Steroid (Winkelmann-Schema) sowie Mogamulizumab oder Brentuximab Vedotin zur Verfügung [1].

Die Prognose bei SS gilt insgesamt als ungünstig. Das 5-Jahres-Überleben liegt zwischen 24 und 43 % [16, 18].

Monoklonale Antikörper

Mehrere monoklonale Antikörper (mAbs) werden derzeit zur Behandlung von CTCL eingesetzt. Hierzu gehören insbesondere Mogamulizumab und Brentuximab Vedotin. Diese mAbs richten sich gegen Antigene, die auf neoplastischen T-Zellen exprimiert werden [19]. Nach Bindung der mAbs an die entsprechenden Oberflächenzielstrukturen werden neoplastische Zellen über antikörperabhängige zelluläre Toxizität (engl. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (engl. antibody-dependent cellular phagocytosis, CDC) und komplementabhängige Zytotoxizität (engl. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) eliminiert (● **Abb. 6**) [20]. Antikörperbasierte Therapien kommen bei MF und SS aktuell v. a. als Zweitlinientherapien zum Einsatz (Tab. 1 und Tab. 2). Therapieschemata mit Mogamulizumab oder Brentuximab Vedotin können auch bei Patienten mit sonst refraktären Verläufen ein anhaltendes Therapieansprechen und eine Steigerung der Lebensqualität erreichen [1].

Stadium	Erstlinientherapie ^b	Zweitlinientherapie ^b
IA	Lokale Steroide Klasse III–IV PUVA UVB-311 nm Chlormethinhydrochlorid 0,02 %-Gel ^c	Topisches BCNU/Carmustin ^d Bexarotengel ^e Topische Immuntherapien (z. B. Imiquimod ^d , Resiquimod ^e)
Uniläsionale MF, pagetoide Retikulose	Lokale Radiotherapie (RT) (30–36 Gy oder 2 mal 4 Gy)	Lokale Steroide Klasse III–IV PUVA-Creme
IB-IIA	PUVA UVB-311 nm	Siehe Stadium IA PUVA + IFN- α PUVA + Bexaroten Bexaroten Acitretin ^f Niedrig dosiertes MTX Lokale Radiotherapie Niedrig dosierte Ganzhautelektronenbestrahlung (12 Gy) Mogamulizumab ^g Brentuximab Vedotin ^d
IIB	PUVA, ggf. in Kombination mit IFN α^h , oralem Bexaroten und RT für Tumoren	Niedrig dosiertes MTX Bei Tumoren: lokale Radiotherapie Gemcitabin Doxorubicin ⁱ Niedrig dosierte Ganzhautelektronenbestrahlung (8–12 Gy) Brentuximab Vedotin Pralatrexat ^e Mogamulizumab ^g Ggf. allogene Stammzelltransplantation ^j
III	PUVA/UVB-311 nm, ggf. kombiniert mit IFN α^h , Bexaroten Photopherese, ggf. kombiniert mit IFN α^h , MTX, Bexaroten oder PUVA	Siehe Stadium IIB Alemtuzumab Chlorambucil/Steroid (Winkelmann-Schema oder Knospe-Schema)
IVA	PUVA, ggf. kombiniert mit IFN α^h , Bexaroten, RT für Tumoren	Siehe Stadium IIB
IVB	PUVA, ggf. kombiniert mit IFN α^h , Bexaroten, RT für Tumoren	Siehe Stadium IIB CHOP/CHOP-like-Polychemotherapie Alemtuzumab Cladribin, Fludarabin, Cyclophosphamid

a Individuelle multimodale Therapieoptionen stehen im Vordergrund.

b Die Reihenfolge innerhalb einer Spalte stellt keine Wertung dar.

c Chlormethinhydrochloridgel als Lokalthherapie in allen Stadien kombinierbar

d Off-Label-Anwendung

e In Deutschland nicht zugelassen.

f Acitretin bei Kontraindikation als Alternative zu Bexaroten möglich

g Mogamulizumab bevorzugt bei MF mit Blutbefall und Sézary-Syndrom

h Interferon- α -2a ist aktuell nur in pegylierter Form verfügbar.

i Pegyliertes liposomales Doxorubicin ist im Regelfall nicht zulasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig.

j Allogene Stammzelltransplantation: der Einsatz erfolgt meist im Rahmen von Studien.

Tabelle 2: Leitliniengerechte Therapie der Mycosis fungoides^a; adaptiert nach [1]

Abkürzungen:

PUVA = Psoralen plus UVA-Strahlung

UVB-311 nm = Schmalspektrum-ultraviolette B Strahlung

IFN α = Interferon α 2a

MTX = Methotrexat

BCNU = Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea

MF = Mycosis fungoides

CHOP = Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon

Erstlinientherapie ^a	Zweitlinientherapie ^a
Extrakorporale Photopherese (ECP), ggf. kombiniert mit PUVA, IFN α^b und/oder Bexaroten PUVA in Kombination IFN α^b und/oder Bexaroten	Mogamulizumab Chlorambucil/Steroid (Winkelmann-Schema) Bexaroten Niedrig dosiertes Methotrexat Ganzhautelektronenbestrahlung Alemtuzumab i. v. oder niedrig dosiert s. c. (Anti-CD52-Antikörper) Doxorubicin ^c , Fludarabin, Cladribin, Gemcitabin Allogene Stammzelltransplantation ^d Brentuximab Vedotin ^e

a Die Reihenfolge innerhalb einer Spalte stellt keine Wertung dar.

b Interferon- α -2a ist aktuell nur in pegylierter Form verfügbar.

c Pegyliertes liposomales Doxorubicin ist im Regelfall nicht zulasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig.

d Für ausgewählte Patienten kann eine allogene Stammzelltransplantation indiziert sein.

e Off-Label-Anwendung

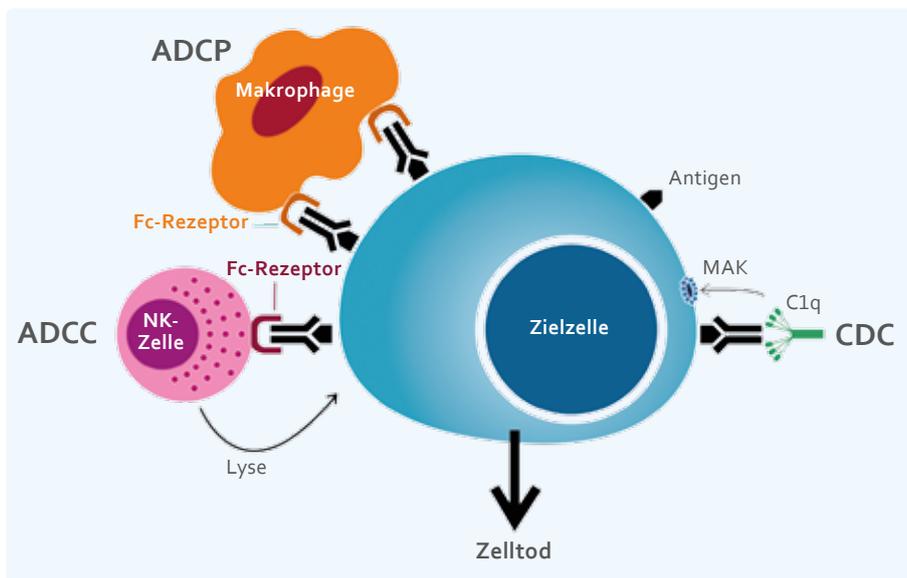


Tabelle 3

Leitliniengerechte Therapie des Sézary-Syndroms; adaptiert nach [1]

Abkürzungen:

PUVA = Psoralen plus UVA-Strahlung

IFN α = Interferon α 2a

Abbildung 6

Wirkmechanismen von monoklonalen Antikörpern, die an Oberflächenstrukturen von neoplastischen T-Zellen binden. Antikörperabhängige zelluläre Toxizität (ADCC) und antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (ADCP) werden nach Bindung des Antikörpers über den Fc-Rezeptor von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) bzw. Makrophagen ausgeführt. Die komplementabhängige Zytotoxizität (CDC) erfolgt nach Interaktion des komplementaktivierenden Proteins C1q mit der Fc-Domäne des Antikörpers. Die sich hieran anschließende Aktivierung des Komplementsystems führt zur Zytolyse durch Bildung des Membranangriffskomplexes (engl. membrane attack complex, MAC); adaptiert nach [20]

Abkürzungen:

ADCC = antikörperabhängige zelluläre Toxizität

ADCP = antikörperabhängige zelluläre Phagozytose

CDC = komplementabhängige Zytotoxizität

MK = Membranangriffskomplex

Mogamulizumab

Mogamulizumab ist für die Therapie von erwachsenen Patienten mit MF oder SS, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben, zugelassen [1]. Der humanisierte monoklonale Antikörper richtet sich gegen den Chemokinrezeptor 4 (CCR4). Die Zulassungsstudie MAVORIC stellte eine besonders hohe Wirksamkeit von Mogamulizumab auf maligne Zellpopulationen im Blut fest [21]. Daher wiesen Patienten mit SS in dieser Studie die höchsten Ansprechraten auf. Das Ansprechen der Hautläsionen legt eine Kombination von Mogamulizumab mit topischen Therapiemodalitäten nahe. Diese Überlegung führte zur Initiierung der noch laufenden MOGAT-Studie, in der Mogamulizumab kombiniert mit Ganzhautelektronenbestrahlung bei CTCL-Patienten eingesetzt wird (Studienidentifikationsnummer: NCT04128072).

Brentuximab Vedotin

Brentuximab Vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das aus einem gegen CD30 gerichteten monoklonalen Antikörper (rekombinantes chimäres Immunglobulin G1 [IgG1]) und dem kovalent daran gebundenen Antimikrotubuli-Wirkstoff Monomethyl-Auristatin E (MMAE) besteht. Brentuximab Vedotin kommt bei CD30-positiven CTCL zum Einsatz. In der Zulassungsstudie ALCANZA zeigte diese Patientengruppe nach vier Monaten eine signifikant höhere Ansprechrate gegenüber einer Therapie mit Methotrexat oder Bexaroten [22].

FAZIT

- Die Diagnose von CTCL stellt eine Herausforderung dar und erfolgt häufig spät.
- Die diagnostische Abklärung muss die drei Kompartimente (neben dem sehr seltenen Organbefall) Haut, Lymphknoten und Blut berücksichtigen.
- Ziel der Behandlung ist die Krankheitsremission, Symptomlinderung und Steigerung der Lebensqualität.
- Der Therapieansatz muss die Krankheitsentität und das Erkrankungsstadium berücksichtigen.
- Antikörperbasierte Therapien mit Mogamulizumab oder Brentuximab Vedotin können auch bei Patienten mit sonst therapierefraktären Verläufen ein anhaltendes Therapieansprechen und eine Verbesserung der Lebensqualität erreichen.

LITERATUR

1. Dippel E et al. S2k-Leitlinie – Kutane Lymphome (ICD10 C82-C86): Update 2021. *J Dtsch Dermatol Ges* 2022;20:537–555
2. Trautinger F et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer* 2017;77:57–74
3. Hwang ST et al. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Lancet* 2008;371:945–57
4. Jawed SI et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *J Am Acad Dermatol* 2014;70:223.e1-223.e17
5. Kim EJ et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest* 2005;115:798–812
6. Demierre MF et al. Significant impact of cutaneous T-cell lymphoma on patients' quality of life. *Cancer* 2006;107:2504–2511
7. Porcu P et al. Quality of life in cutaneous T-cell lymphoma subjects treated with anti-CCR4 monoclonal antibody mogamulizumab versus vorinostat: Results from the phase 3 MAVORIC trial. *J Clin Oncol* 2018;36:7577–7577
8. Willemze R et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019;133:1703–1714
9. Pimpinelli N et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1053–1063
10. Scarisbrick JJ et al. The PROCLIFI international registry of early-stage mycosis fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients. *Br J Dermatol* 2019;181:350–357
11. Vonderheid EC et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: Report of the international society for cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:95–106
12. Klemke CD et al. Histopathological and immunophenotypical criteria for the diagnosis of Sézary syndrome in differentiation from other erythrodermic skin diseases: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force Study of 9. *Br J Dermatol* 2015;173:93–105
13. Agar NS et al. Survival Outcomes and Prognostic Factors in Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome: Validation of the Revised International Society for Cutaneous Lymphomas/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer Staging Proposal. *J Clin Oncol* 2010;28:4730–4739
14. Scarisbrick JJ, Kim YH. Prognostic factors in mycosis fungoides and Sézary syndrome: results from the PROCLIFI study. *Eur J Cancer* 2021;156:S28–S29
15. Olsen E et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713–1722
16. Scarisbrick JJ et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol* 2015;33:3766–3773
17. Phan K et al. Comparison of Narrowband UV-B With Psoralen–UV-A Phototherapy for Patients With Early-Stage Mycosis Fungoides. *JAMA Dermatology* 2019;155:335
18. Willemze R. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768–385
19. Shalabi D et al. Immune evasion and current immunotherapy strategies in mycosis fungoides (MF) and Sézary syndrome (SS). *Chin Clin Oncol* 2019;8:11
20. van de Donk NWCJ et al. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood* 2016;127:681–695
21. Kim YH et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018;19:1192–1204
22. Prince HM et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multi-centre trial. *Lancet* 2017;390:555–566

Autor

Prof. Dr. med. Chalid Assaf
Chefarzt der Klinik für Dermatologie und Venerologie
Leiter des Helios Onkologischen Zentrums
Helios Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40
47805 Krefeld

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

KYOWA KIRIN GmbH
Monschauer Str. 1
40549 Düsseldorf

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: Satjawat – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



NOTIZEN

NOTIZEN

CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Wie hoch ist die 1-Jahres-Inzidenz kutaner Lymphome (CL) in Deutschland?

- 1/10.000
- 1/25.000
- 1/50.000
- 1/100.000
- 1/1.000.000

? Welche Aussage bezüglich der Mycosis fungoides (MF) ist richtig?

- Bei der MF handelt es sich um eine sog. „sekundäre Neoplasie“ infolge einer Pilzinfektion.
- Die MF entstammt, im Gegensatz zum Sézary-Syndrom (SS), der B-Lymphozyten-Zelllinie.
- Die MF ist für >70 % aller CTCL verantwortlich.
- Die MF ist das zweithäufigste kutane T-Zell-Lymphom (CTCL) hinter dem SS.
- Neoplastischen Zellen bei MF fehlt typischerweise der Oberflächenmarker CCR4.

? Welche Aussage zu kutanen T-Zell-Lymphomen (CTCL) ist *nicht* richtig?

- CTCL sind chronische Erkrankungen.
- Viele Patienten leiden an hartnäckigem Juckreiz.
- Die Patienten können von entstellenden Hautveränderungen betroffen sein.
- Skindex-29 ist ein Instrument, das der onkologischen Stadieneinteilung von CTCL dient.
- FACT-G ist ein standardisiertes Instrument, das eine Einschätzung der Lebensqualität von CTCL-Patienten ermöglicht.

? Welche Aussage zur Diagnostik kutaner T-Zell-Lymphome (CTCL) ist *nicht* richtig?

- Die Einteilung von CL erfolgt nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).
- Neben der Inspektion des gesamten Hautorgans umfasst die klinische Untersuchung die Palpation aller Lymphknotenstationen.
- Es wird empfohlen, nach Möglichkeit mehrere Hautbiopsien zu gewinnen.
- Im Rahmen der Klonalitätsanalyse spricht Polyklonalität für ein CTCL.
- Die Lymphknotenbiopsie kann eine dermatopathische Lymphadenopathie nachweisen.

? Welche Aussage bezüglich der Diagnostik bei Mycosis fungoides (MF) und Sézary-Syndrom (SS) ist richtig?

- Der Befund einer Erythrodermie kann bereits klinisch das SS sicher von der MF unterscheiden.
- Pautrier'sche Mikroabszesse sind typische Befunde bei SS.
- Die Hautinfiltration bei der MF ist stets streng auf die Dermis begrenzt.
- Hauttumoren kommen bei der MF nicht vor und sprechen daher differenzialdiagnostisch für eine andere kutane Tumorentität.
- Die Verzögerung der Diagnosestellung beträgt im Frühstadium der MF im Median ca. 36 Monate.

? Welche Aussage zum Sézary-Syndrom (SS) ist *nicht* richtig?

- Bei SS tritt in der Regel eine Erythrodermie auf.
- Eine CD4/CD8-Ratio <10 im Blut spricht für ein SS.
- Eine generalisierte Lymphadenopathie gehört zu den charakteristischen Befunden bei SS.
- Bei SS treten maligne Zellen (Sézary-Zellen) in Konzentrationen von >1000/ μ l im peripheren Blut auf.
- Die Psoriasis gehört zu den wichtigsten Differenzialdiagnosen des SS.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zur Stadieneinteilung kutaner T-Zell-Lymphome (CTCL) gemäß der aktuellen S2k-Leitline (2021) ist richtig?

- Die Stadieneinteilung erfolgt nach TNM-System.
- Die Stadieneinteilung von CTCL hat eine rein anatomische, aber keine prognostische Bedeutung.
- Eine Beteiligung innerer Organe (M+) tritt bei CTCL per definitionem nie auf und muss daher an andere maligne Entitäten denken lassen.
- Die Quantifizierung maligner Zellen im Blut erfolgt mittels Polymerase-Kettenreaktion.
- Die Quantifizierung neoplastischer Zellen im Blut mittels Durchflusszytometrie ist prognostisch relevant.

? Welche Aussage zur Therapie der Mycosis fungoides (MF) ist *nicht* richtig?

- Die Phototherapie (PUVA) stellt die Therapie der Wahl im Frühstadium von CTCL dar.
- Bei Notwendigkeit einer systemischen Chemotherapie werden Kombinationstherapien (CHOP/CHOP-like Polychemotherapie) stets gegenüber der Monotherapie bevorzugt.
- Chlormerhinhydrochlorid-0,02%-Gel stellt eine Option für die topische Chemotherapie dar.
- Eine allogene Stammzelltransplantation kommt als Ultima Ratio bei refraktären Verläufen zum Einsatz.
- Ab Stadium IIB wird die PUVA oft bereits initial mit systemischen Wirkstoffen wie IFN- α oder Bexaroten kombiniert.

? Welche Aussage bezüglich der Prognose bei Mycosis fungoides (MF) und Sézary-Syndrom (SS) ist richtig?

- Die Ansprechrate auf die Primärtherapie liegt bei MF in den Stadien IA und IB bei etwa 50 %.
- Eine komplette Remission in den Frühstadien der MF (IA und IB) wird bei <25 % der Patienten beobachtet.
- MF-Patienten im Stadium IA weisen ein medianes Überleben von ca. 15 Jahren auf.
- SS-Patienten weisen ein medianes 5-Jahres-Überleben von <50 % auf.
- In den Stadien IVA und IVB beträgt das mediane Überleben von MF-Patienten etwa fünf Jahre.

? Welche Aussage bezüglich Antikörpertherapien bei Mycosis fungoides (MF) und Sézary-Syndrom (SS) ist *nicht* richtig?

- Mogamulizumab löst eine Antitumoraktivität durch antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) aus.
- Zu dem Wirkmechanismus der Therapie mit Brentuximab Vedotin gehört die Monomethyl-Auristatin-E-(MMAE-)abhängige Zytotoxizität.
- Mogamulizumab richtet sich gegen den Chemokinrezeptor 4 (CCR4).
- Brentuximab Vedotin richtet sich gegen den Oberflächenmarker CD30.
- Antikörperbasierte Therapien kommen bei MF und SS als Erstlinientherapien zum Einsatz.