

**Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und
Allergologie
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Goebeler**

**Klinische, histopathologische und immunphänotypische
Charakterisierung kutaner zytotoxischer T-Zell-Lymphome**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Marthe Theresa Reinartz
aus Würzburg**

Würzburg, November 2019

Referent: Prof. Dr. med. Matthias Goebeler

Korreferent: Prof. Dr. med. Klaus Martin Kortüm

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 07.09.2020

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	9
2.1 Auswahl der Patienten	9
2.2 Histologie	9
2.3 Immunhistologie	10
2.4 Molekularbiologie	13
2.5 Klinische Daten	13
2.6 Statistische Auswertung	15
3. Ergebnisse	16
3.1 Definition des Patientenkollektivs	16
3.2 Beschreibung der Subgruppen	17
3.3 Mögliche prognostische Kriterien	23
4. Diskussion	28
4.1 Allgemeines	28
4.2 Aggressives epidermotropes T-Zell-Lymphom	28
4.3 Mycosis fungoides	29
4.4 Lymphomatoide Papulose	29
4.5 Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert	30
4.6 Ausdehnung	30
4.7 Zellgröße	31
4.8 Immunphänotyp	33
4.9 Proliferationsindex	36
4.10 Expression von PIM, VEGFR	37
4.11 Lactatdehydrogenase	37
4.12 B-Symptome	38
4.13 Alter	38
4.14 Geschlecht	38
5. Zusammenfassung	39
6. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	40
7. Bibliografie	41

Abkürzungsverzeichnis

AETCL	CD8+ aggressives epidermotropes T-Zell-Lymphom
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
cPTCL	Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom
CR	Complete remission, Komplettremission
CTCL	Kutanes T-Zell-Lymphom
EBER	EBV-encoded small RNA
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
LyP	Lymphomatoide Papulose
MF	Mycosis fungoides
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PCALCL	Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom
PD	Progressive disease, Progression
PIM	Protoonkogen Serin/Threonin-Proteinkinase
PR	Pagetoide Retikulose
PR	Partial remission, Teilremission
PTCL-NOS	Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert
SD	Stable disease, stabile Krankheit
SPTCL	Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom
sPTCL	Systemisches/sekundär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom
SS	Sézary-Syndrom
Tcl-1	T-cell leukemia 1
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

Primär kutane Lymphome sind extranodale Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), die zum Zeitpunkt der Diagnose auf das Hautorgan beschränkt sind und keine extrakutane Beteiligung aufweisen. Sie unterscheiden sich hinsichtlich Prognose und Therapie deutlich von systemischen NHL mit sekundärer Hautbeteiligung (Willemze et al., 2005). Unterschieden werden zwei große Hauptgruppen: primär kutane B-Zell-Lymphome, woran etwa 25 % der Patienten leiden, und primär kutane T-Zell-Lymphome, die etwa zwei Drittel ausmachen. Zu den sehr seltenen Subtypen werden Lymphome gezählt, die von Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und plasmazytoiden dendritischen Zellen ausgehen (Klemke, 2014). Die Diagnose eines kutanen Lymphoms basiert auf verschiedenen Säulen: Klinik, Histologie, Immunphänotypisierung und Molekularbiologie. Zur Subtypenzuordnung ist die Erhebung des detaillierten Hautbefundes hinsichtlich der klinischen Präsentation wichtig. Des Weiteren erfolgen, insbesondere um eine systemische Manifestation auszuschließen, Staginguntersuchungen, bestehend aus klinischer Untersuchung inklusive Untersuchung aller hautnahen Lymphknotenstationen, der Palpation von Leber und Milz sowie der Erfassung einer B-Symptomatik, aus Labor (Differentialblutbild, Serumelektrophorese, LDH und zudem bei Verdacht auf ein Sézary-Syndrom ein Blutausschrieb sowie eine Durchflusszytometrie des peripheren Blutes) und zur Ausbreitungsdiagnostik stadienabhängig aus bildgebenden Untersuchungen (Sonographie, Computertomographie) sowie bei aggressiven Lymphomsubtypen einer Knochenmarkpunktion (Klemke, 2014).

Durch Fortschritte in der histologischen und molekularen Diagnostik ließen sich unterschiedliche Subgruppen der kutanen Lymphome klassifizieren und charakterisieren.

Diese Arbeit fokussiert sich auf die Gruppe der primär kutanen zytotoxischen T-Zell-Lymphome, welche im nachfolgenden Abschnitt einleitend hinsichtlich ihrer klinischen und histologischen Charakteristika dargestellt werden sollen.

Primär kutane T-Zell-Lymphome repräsentieren eine in sich sehr heterogene Gruppe, in der sich beträchtliche Unterschiede im Hinblick auf ihre klinische Präsentation, ihre histologischen und immunphänotypischen Eigenschaften sowie ihre Prognose zeigen (Willemze & Meijer, 2006).

Auf der Basis dieser Unterschiede und um eine Zuordnung dieser verschiedenen Hautlymphome zu erleichtern, hat die World Health Organization (WHO) gemeinsam mit der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) im Jahre 2005 eine Klassifikation für primär kutane Lymphome publiziert (Willemze et al., 2005), die drei Jahre später und zuletzt im Jahr 2016 überarbeitet worden ist (Swerdlow et al., 2016). Diese Klassifikation unterteilt die kutanen T-Zell-Lymphome (CTCL) unter anderem in die Mycosis fungoides (MF) inklusive klinischer und/oder histologischer Unterteilungen wie die follikulotrope MF, die pagetoide Retikulose (PR) und das granulomatous slack skin-Syndrom sowie in das Sézary-Syndrom (SS). Insgesamt machen diese Subtypen etwa 65% der CTCL aus. Die zweitgrößte Gruppe stellen mit etwa 25% die primär kutanen CD30+ lymphoproliferativen Erkrankungen, zu denen das primär kutane anaplastische großzellige Lymphom (PCALCL) und die lymphomatoide Papulose (LyP) zählen. Seltenerer kutane T-Zell-Lymphome umfassen das subkutane Pannikulitis-artige T-Zell-Lymphom (SPTCL), das extranodale NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ, das primär kutane γ/d T-Zell-Lymphom, die adulte T-Zell-Leukämie und drei provisorische Entitäten, nämlich das primär kutane CD8+ aggressive epidermotrope T-Zell-Lymphom (AETCL), die primär kutane CD4+ klein-mittelgroßzellige T-Zell-Lymphoproliferation und das primär kutane akrale CD8+ T-Zell-Lymphom. All diejenigen T-Zell-Neoplasien, die sich diesen Subtypen nicht zuordnen lassen, werden unter den Begriff peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert (PTCL-NOS) subsumiert (Swerdlow et al., 2016; Willemze & Meijer, 2006).

Die meisten T-Zell-Lymphome der Haut haben generell einen T-Helfer-Zell-Phänotyp mit Expression von CD3, CD4 und CD45RO; CD8+ kutane Lymphome sind selten (Berti et al., 1999; Diwan & Ivan, 2009; Dummer et al., 2002). Das klinische Spektrum von CD8+ T-Zell-Lymphomen weist eine große Variabilität auf: von Patienten, die sich mit einer einzelnen, asymptomatischen langsam wachsenden Papel mit guter Prognose präsentieren, bis hin zu Patienten mit schnell wachsenden ulzerierenden Plaques und Tumoren mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer systemischen Disseminierung und einer hohen Mortalitätsrate.

Während man sich anfangs aufgrund der wenigen und seltenen Daten zu CD8+ T-Zell-Lymphomen noch nicht sicher war, ob diese eventuell eine eigene Entität innerhalb der kutanen Lymphome repräsentieren könnten (Berti et al., 1999), haben sich mittlerweile viele Studien mit dieser Lymphom-Variante beschäftigt und gezeigt, dass innerhalb dieser Gruppe große Unterschiede hinsichtlich der Klinik, der Histologie und der Prognose bestehen, sodass eine Differenzierung innerhalb der CD8+ Lymphome von unmittelbarer klinischer Relevanz ist (Berti et al., 1999; Diwan & Ivan, 2009; Willemze et al., 2005). Daraus leitete sich ab, dass eine alleinige CD8-Positivität noch keinen eindeutigen prognostischen Wert aufweist (Dummer et al., 2002).

CD8+ kutane Lymphome repräsentieren in großer Mehrzahl seltene CD8+ Varianten der eher üblichen, gut charakterisierten CD4+ Lymphome wie MF, PCALCL, LyP, PR, SPTCL, oder PTCL-NOS (Petrella et al., 2007). Exklusiv lässt sich ein CD8+ Phänotyp bei dem primär kutanen akralen CD8+ T-Zell-Lymphom und bei dem AETCL finden.

Die klinische Präsentation von CD8+ Läsionen ist häufig ähnlich der CD4+ MF (Lu, Patel, Duvic, & Jones, 2002), wobei weniger als 5% aller MF-Fälle sich mit einem CD8+ Phänotyp präsentieren (Nikolaou et al., 2009; Wain, Orchard, Whittaker, Spittle, & Russell-Jones, 2003). Für die Diagnose einer klassischen MF spricht histologisch ein Epidermotropismus, klinisch die Entwicklung von Patches, Plaques und Tumoren und prognostisch ein stadienabhängiger klinischer Verlauf (Willemze et al., 2005). Viele Studien beschäftigten sich mit dem Vergleich von CD4+ und CD8+ MF. Früher wurde die negative prognostische Rolle von CD8-Positivität diskutiert, da initiale Daten nahelegten, dass eine CD8+ MF eher zu einer schnelleren Krankheitsprogression tendiert als die CD4+ MF (Lu et al., 2002). Gemäß aktueller Datenlage ist es größtenteils akzeptiert, dass die Prognose der MF stadienabhängig und unabhängig vom Phänotyp ist (Massone, Crisman, Kerl, & Cerroni, 2008). Es gibt aber klinische Eigenschaften, die häufiger bei einer CD8+ MF auftreten. Es zeigte sich zum einen, dass eine Hyperpigmentierung bei CD8+ CTCL häufiger ist (Nikolaou et al., 2009) und eher für einen günstigen Verlauf spricht (Dummer et al., 2002), zum anderen, dass ebenso eine hypopigmentierte MF häufiger bei einem CD8+ Phänotyp vorkommt (El-Shabrawi-Caelen, Cerroni, Medeiros, & McCalmont, 2002; Hassab-El-Naby & El-Khalawany, 2013) sowie, dass poikiloderme Varian-

ten eher einen zytotoxischen Phänotyp präsentieren (Wain et al., 2003) und ein gutes Ansprechen auf eine PUVA-Behandlung zeigen (Ada & Gulec, 2007). Auch manche Subtypen der MF sind mit einer höheren Frequenz von CD8+ assoziiert, z.B. die juvenile MF (Nikolaou et al., 2009; Whittam et al., 2000) und die Pagetoide Retikulose (Haghighi et al., 2000). Die CD8+ MF kann mit einer höheren Frequenz von ungewöhnlichen klinischen und histologischen Erscheinungsbildern assoziiert sein, zeigt aber einen ähnlichen klinischen Verlauf wie die CD4+ MF (Nikolaou et al., 2009; Robson et al., 2015). Zu erwähnen bleibt, dass es auch Subtypen der MF gibt, die einen schlechteren Verlauf prognostizieren, wie die follikuläre MF, die durch follikulotrope Infiltrate besonders im Kopf- und Nackenbereich charakterisiert ist und eine ungünstigere Prognose als die klassische MF im Plaque-Stadium sowie eine Behandlungsresistenz gegenüber PUVA oder topischen Therapiemaßnahmen aufweist (Willemze et al., 2005).

Wichtig ist bei der Diagnostik einer MF, immer auch die Differentialdiagnosen von primär kutanen epidermotropen CD8+ T-Zell-Infiltraten zu erwägen, so wie das AETCL, die CD8+ PR, die Typ D LyP und selten das CD8+ γ/δ TCL (Pope et al., 2015).

In der WHO-EORTC Klassifikation wird eine provisorische Entität eingeschlossen, nämlich das primär kutane aggressive epidermotrope CD8+ zytotoxische Lymphom. Klinisch präsentiert sich diese Erkrankung mit lokalisierten oder disseminierten Papeln, Knoten und Tumoren, oft mit Ulzerationen, Hämorrhagien und Nekrosen oder mit oberflächlichen hyperkeratotischen Patches und Plaques. Im Gegensatz zur MF existieren keine langbestehenden Vorläuferläsionen. Typisch ist eine schnelle Progression mit extrakutaner Disseminierung in Lunge, Hoden, zentrales Nervensystem, meist nicht in Lymphknoten. Die Prognose ist schlecht. Histologisch zeigt sich ein ausgeprägter Epidermotropismus (Berti et al., 1999; Willemze et al., 2005). In Kontrast zur MF präsentieren die Tumorzellen einen CD3+CD8+CD7+CD45RA+TIA1+ Phänotyp, häufig mit Verlust von CD2 und CD5 (Agnarsson, Vonderheid, & Kadin, 1990; Berti et al., 1999).

Die Pagetoide Retikulose (Woringer-Kolopp) präsentiert sich klinisch als eine solitäre, langsam wachsende kutane Plaque an den Extremitäten, die sich, wenn fortschreitend, verrukös und hyperkeratotisch zeigen kann, die histolo-

gisch durch einen prominenten Epidermotropismus mit Akanthose sowie atypischen Lymphozyten charakterisiert ist und variable Phänotypen (CD4+, CD8+, CD30+) aufweist (Haghighi et al., 2000; Poppe et al., 2015).

Typische Merkmale der TypD LyP sind erythematöse Papeln oder kleine Knoten, die kleine Krusten oder Ulzerationen entwickeln können und innerhalb von wenigen Wochen spontan unter Narbenbildung abheilen. Histologisch lassen sich mittel- bis großzellige atypische Zellen und bei diesem Subtyp der LyP ein für diese Entität sonst nicht vorhandener Epidermotropismus finden. Es zeigt sich der Phänotyp CD8+CD30+ (McQuitty et al., 2014; Saggini et al., 2010).

Die primär kutanen epidermotropen γ/δ T-Zell-Lymphome mit aberranter Expression von CD8 und einer sehr schlechten Prognose werden von der zytotoxischen MF immunhistochemisch durch die Expression der TCR- γ -Kette und prominente Beteiligung des subkutanen Fettgewebes unterschieden (Rodriguez-Pinilla et al., 2013).

Die Variabilität der Histologie der CD8+ epidermotropen kutanen Lymphome kann eine klare Diagnosestellung allein auf histopathologischer Basis sowie allein auf klinischer Basis erschweren. Daher ist eine klinisch-histopathologische Korrelation unbedingt notwendig, um eine korrekte Diagnose zu stellen und entsprechende Staginguntersuchungen und Therapiemaßnahmen einzuleiten. Neben CD8+ epidermotropen Lymphomen können auch vorwiegend dermal und subkutan lokalisierte kutane Lymphome einen CD8-positiven Phänotyp aufweisen.

Das CD8+ primär kutane anaplastische großzellige Lymphom präsentiert sich in seinem klinischen Muster analog zur CD4+ Variante, nämlich mit großen solitären oder lokalisierten Papeln oder Tumorknoten, meistens über 1cm im Durchmesser, wobei die Läsionen häufig eine zentrale Ulzeration aufweisen (Martires, Ra, Abdulla, & Cassarino, 2015; Plaza, Feldman, & Magro, 2013). Zwar zeigen die Patienten im Gegensatz zur LyP, die ebenfalls zu den CD30+ proliferativen Erkrankungen zählt, nur in bis zu 25% eine spontane Regression, die Prognose ist aber dennoch insgesamt gut (Plaza et al., 2010). Histologisch ist das PCAL-CL durch ein dermales Infiltrat aus großen, atypischen pleomorphen Zellen, das

sich bis zum subkutanen Fettgewebe ausdehnen kann, und durch einen meist fehlenden Epidermotropismus charakterisiert (McQuitty et al., 2014).

Das SPTCL wird als CD8+ zytotoxisches T-Zell-Lymphom beschrieben, das einen α/β T-Zell-Rezeptor exprimiert und das subkutane Gewebe infiltriert. Die Patienten präsentieren sich mit multiplen indurierten nicht-ulzerierten Knoten mit einer Prädisposition für die unteren Extremitäten. Der Immunphänotyp ist gewöhnlich positiv für CD3, CD8 und meist auch für TIA-1, Granzym B und β F1 sowie negativ für CD56. Die Prognose ist generell gut, deutlich schlechter jedoch bei assoziierten Auftreten eines hämophagozytischen Syndroms (HPS). Davon abzugrenzen ist das γ/δ SPTCL, das einen γ/δ T-Zell-Rezeptor exprimiert, oft (epi)dermale Beteiligung mit/ohne Ulzeration zeigt, einen CD4-, CD8- und CD56-/+, β F1- T-Zell-Phänotyp zeigt und eine schlechte Prognose unabhängig von HPS-Assoziation mit sich bringt. Die kutanen Läsionen können hier variieren von erodierten Patches bis zu ulzerierten tiefen Tumoren (Guitart, 2010; Willemze et al., 2008).

Das primär kutane akrale CD8+ T-Zell-Lymphom ist eine im Jahre 2005 erstmals beschriebene Entität, die sich mit langsam wachsenden Papeln und Knoten meist an - namengebend - akraler Lokalisation präsentiert (Ally & Robson, 2014; Petrella et al., 2007), ein indolentes klinisches Verhalten und keine Evidenz für eine systemische Beteiligung zeigt (Li et al., 2014). Obwohl die Mehrheit der Läsionen solitär und an den Ohren lokalisiert ist (Beltraminelli, Mullegger, & Cerroni, 2010; Petrella et al., 2007; Suchak, O'Connor, McNamara, & Robson, 2010), wurden auch schon bilaterale symmetrische Präsentationen (Beltraminelli et al., 2010; Petrella et al., 2007; Swick, Baum, Venkat, & Liu, 2011), Läsionen an der Nase (Greenblatt et al., 2013; Suchak, O'Connor, McNamara, & Robson, 2010) oder an extrafazialen, meist jedoch auch akralen Lokalisationen (Greenblatt et al., 2013; Wobser et al., 2013) beschrieben. Die Histologie ist charakterisiert durch ein dichtes diffuses dermales Lymphominfiltrat von mittelgroßzelligen CD8+ Lymphozyten (Beltraminelli, Mullegger, & Cerroni, 2010; Petrella et al., 2007), wobei das Infiltrat meist eine klare Grenzzone zum aufliegenden Epithel zeigt und einen geringen Proliferationsindex aufweist (Li et al., 2014). Die atypischen T-Zellen exprimieren gewöhnlich CD3, CD8 und TIA-1 und sind negativ für CD4, CD30, CD56 (Beltraminelli et al., 2010; Petrella et al., 2007). Während das akrale CD8+ kutane Lymphom anfangs als eine CD8+

Variante der CD4+ klein-mittelgroßzelligen TCL und als keine eigene Subgruppe angesehen worden war (Beltraminelli et al., 2010; Swick et al., 2011), wurde das akrale CD8+ TCL mittlerweile als gesonderte provisorische Entität in die WHO-Klassifikation von 2016 aufgenommen (Swerdlow et al., 2016).

Diejenigen CD8+ Lymphome, die sich keiner der genannten gut definierten bzw. provisorischen Entitäten der WHO-EORTC-Klassifikation zuordnen lassen, werden der Gruppe der PTCL-NOS zugerechnet. Ihnen ist ein meist aggressiver Verlauf bei häufig unbefriedigendem Therapieansprechen auf systemische Chemotherapie gemeinsam, heterogen zeigen sie sich in Klinik und Histologie (Zellgröße, Phänotyp und Ausdehnung der Hautläsionen, Krankheitsverlauf) (Bekkenk et al., 2003; Willemze et al., 2005).

Diese hier dargestellte sehr heterogene Klinik und die histopathologischen Überschneidungen machen eine Diagnosestellung sehr schwierig. Besonders für eine adäquate Therapie ist eine exakte Diagnosestellung eine wichtige Voraussetzung. Die Therapie von kutanen Lymphomen erfolgt oft entitätenspezifisch und stadiengerecht. Sie reicht von „watchful waiting“ bis hin zur Stammzelltransplantation. Dazwischen existieren als therapeutische Optionen die Exzision, die hautgerichtete Behandlung mit topischen Steroiden oder einer PUVA-Lichttherapie, die Durchführung einer Radiatio oder einer Immun- oder Chemotherapie mit beispielsweise Interferon, Methotrexat oder CHOP bzw. eine Kombination dieser Optionen (Klemke, 2014).

Die Sichtweisen auf die genannten Entitäten, in denen sich CD8+ T-Zell-Lymphome äußern können, haben sich auf der Basis vieler Studien weiterentwickelt. Auch wenn sich daraus schon einige Definitionsparameter für jeden Subtyp ergeben haben, bleibt die Suche nach verlässlichen Markern eine unabdingbare Aufgabe. Motiviert durch diese diagnostischen und therapeutischen Schwierigkeiten haben wir unterschiedliche zytotoxische Lymphominfiltrate der Haut, also sowohl CD8+ T-Zell-Lymphome als auch solche, die zytotoxische Proteine wie Granzym B, Perforin und TIA exprimieren, hinsichtlich Histologie und klinischem Verhalten analysiert. Unser Ziel war es, zytotoxische Lymphominfiltrate, basierend auf histologischen, immunphänotypischen und klinischen

Faktoren, besser charakterisieren zu können sowie daraus mögliche diagnostische und prognostische Marker abzuleiten.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen sind bereits im Rahmen von zwei Publikationen veröffentlicht worden (Wobser et al., 2016; Wobser et al., 2015).

Tbl. 1: Berücksichtigte Entitäten

Entitäten
CD8+ aggressives epidermotropes T-Zell-Lymphom
Mycosis fungoides
Lymphomatoide Papulose
Akrales CD8+ peripheres T-Zell-Lymphom
Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom
Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom
Sekundär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom

2. Material und Methoden

2.1 Auswahl der Patienten

Aus den Archiven des Instituts für Pathologie und des dermatohistologischen Labors der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg wurden alle Präparate mit kutanen zytotoxischen T-Zell-Lymphom-Infiltraten mit einer entsprechenden Diagnose im Zeitraum 1998 bis 2014 herausgesucht. Darunter fielen Präparate mit CD8-Positivität, aber auch solche mit Expression von zytotoxischen Proteinen wie Granzym B, Perforin und TIA. Aus all den Präparaten wurden diejenigen nicht berücksichtigt, die ungenügendes oder nicht verwertbares Material aufwiesen sowie alle EBV positiven Befunde aufgrund einer differenten Biologie EBV-assoziiierter Lymphome/Lymphomproliferationen, sodass n=44 Fälle, nämlich n=40 Präparate mit CD8-Positivität und n=4 mit Expression von zytotoxischen Proteinen, für weitere Analysen zu Verfügung standen.

2.2 Histologie

Die Biopsien wurden in Formalin und Paraffin eingebettet. Histologische Kriterien, auf denen das Hauptaugenmerk der Untersuchung lag, waren die Infiltrattiefe sowie das Vorhandensein und die Ausprägung von Epidermotropismus, Adnexotropismus oder Ulzeration. Bei der Infiltrattiefe wurde zwischen den Kategorien „Epidermis“, „oberes Korium“, „Fett“, „Epidermis, oberes Korium“, „Epidermis, gesamtes Korium“, „Epidermis, Korium, Fett“ und „Korium, Fett“ unterschieden. Außerdem wurde die vorherrschende Zellgröße bestimmt, die zum einen in „mittelzellig“, „großzellig“, „klein-mittelzellig“, „mittel-großzellig“ und „klein-mittel-großzellig“, zum anderen in „klein-mittelzellig“ und „mittel-großzellig“ unterteilt wurde.

Tbl. 2: Histologische Kriterien

Infiltrattiefe	Zellgröße 1	Zellgröße 2
Epidermis	mittelzellig	klein-mittelzellig
oberes Korium	großzellig	mittel-großzellig
Fett	klein-mittelzellig	
Epidermis, oberes Korium	mittel-großzellig	
Epidermis, gesamtes Korium	klein-mittel-großzellig	
Epidermis, Korium, Fett		
Korium, Fett		

2.3 Immunhistologie

Immunhistochemische Studien wurden an in Formalin fixierten, in Paraffin eingebetteten Gewebeproben durchgeführt, wobei das Standardprotokoll Advance TM HRP Detection-kit (K4068) von Dako angewendet wurde. Mithilfe eines Schlittenmikrotoms wurden 2 µm dicke Schnitte dieser Präparate angefertigt, auf SuperFrostPlus-Objektträger der Firma R. Langenbrinck aufgezogen und bei 56°C im Brutschrank für eine Stunde getrocknet. Daraufhin wurden die Schnitte mit Xylol für 25 Minuten entparaffiniert und anschließend in absteigendem Alkoholgehalt bis zu Aqua dest. rehydriert, bis die Schnitte klar waren. Nach der Vorbehandlung im Dampftopf zur Antigenenthüllung folgte die Färbung. Diese bestand aus vier Schritten, wobei nach jedem Schritt ein Spülgang in PBS (phosphate buffered saline = phospatgepufferte Kochsalzlösung) folgte. Der erste Schritt bestand aus der einstündigen Inkubation der Präparate mit den Primär-Antikörpern. In Tabelle 2 sind alle Primär-Antikörper und Informationen zu Hersteller, Vorbehandlung und Verdünnung dargestellt. Nach dem Spülgang wurde für etwa 30 Minuten mittels Advance HRP (Horseradish peroxidase) Link eine Verknüpfung hergestellt, was die Voraussetzung für den dritten Schritt darstellte, nämlich die dreißigminütige Bindung der Advance HRP Enzyme an die Antigen-Antikörper-Komplexe. Daraufhin wurde für 10 Minuten DAB (3, 3'-Diaminobenzidin) als chromogenes Substrat hinzugefügt, welches durch HRP oxidiert und in ein unlösliches Präzipitat konvertiert wurde. Nach dieser Färbeprozedur wurden die Präparate mit Hämatoxylin für 3 Minuten gegengefärbt und für weitere 10 Minuten gewässert. Zum Schluss wurden die Präparate

in Alkohol getaucht und an der Luft getrocknet, bevor sie durch den Automaten eingedeckt wurden.

In der Auswertung wurde der Expressionsgrad der untersuchten Antigene in die Kategorien negativ, schwach, mittel und stark eingeteilt. Die Anwesenheit der jeweiligen für den zytotoxischen Phänotyp charakteristischen Proteine wurde mit negativ und positiv beschrieben. Um Aussagen über die Proliferation machen zu können, wurde der Ki67-Proliferationsindex erhoben.

Tbl. 3:

Immunhistochemische Färbung mit dem Advance™ HRP Detection-kit (K4068) von Dako

Antikörper	Klon	Quelle	Verdünnung	Vorbehandlung
CD2	MT910	Santa Cruz	1:200	TR 6,1
CD3	PS1	Novocastra	1:80	CS 6,0
CD5	4C7	Novocastra	1:200	CS 6,0
CD4	1F6	Novocastra	1:40	CS 6,0
CD8	C8/144B	Dako	1:80	CS 6,0
CD7	CBC.37	Dako	1:500	TR 6,1
CD56	1B6	Novocastra	1:100	CS 6,0
TIA-1	2G9A10F5	Immunotech	1:800	CS 6,0
GrB	GrB-7	Monosan	1:80	CS 6,0
Perforin	5B10	Novocastra	1:40	TR 6,1
TcRαR	8A3	Thermo Scientific	1:40	TR 6,1
TcRβ	γcR6,	Thermo Scientific	1:100	TR 9,0
FOXP3	236A	selfmade	1:50	TR 6,1
PD1	NAT 105C E3	selfmade	1:200	TR 6,1
CD20	L26	Dako	1:500	CS 6,0
CD30	BER-H2	Santa Cruz	1:800	TR 6,1
Ki67	MIB-1	Dako	1:800	CS 6,0
ALK1	ALK1	Dako	1:80	CS 6,0
TCL1	1-21	selfmade	1:1000	CS 6,0
VEGFR 2	D5B1	Cell Signaling	1:1000	CS 6,0
PIM1	EP 2645Y	abcam	1:200	CS 7,0
CD68	KiM1P	selfmade	1:80000	CS 6,0
PDGFR0	C-20	Santa Cruz	1:500	CS 7,0
CD68	PG-M1	Dako	1:200	CS 6,0
CD10	56C6	Dako	1:100	CS 6,0
ICOS	SP98	Thermo Scientific	1:100	CS 6,0

Santa Cruz, Santa Cruz, California USA; Novocastra, Newcastle upon Tyne, UK; Dako, Hamburg, Germany; Immunotech (Beckman Coulter), Marseille, France; Monosan, AM Uden, Netherlands; Thermo Scientific, Rockford, USA; Cell Signaling, Danvers, MA, USA; abcam, Cambridge, UK.

2.4 Molekularbiologie

Für die Klonalitätsanalyse wurde eine Polymerase-Kettenreaktion des TCR-Gens entsprechend des Biomed-2-Protokolls durchgeführt (van Dongen et al., 2003).

2.5 Klinische Daten

Folgende klinische Daten wurden erfasst: Alter, Geschlecht, primäre oder sekundäre kutane Manifestationen, Ausdehnung, Morphe (inklusive Besonderheiten), Schleimhautbefall, B-Symptome, LDH, Bestehensdauer, spontane Regression, Primär- und Folgetherapie, Therapieansprechen nach Primärtherapie, Tod, Gesamtüberleben. Bei der Ausdehnung des Hautbefalls wurde zwischen drei Verteilungen unterschieden: eine „solitäre“ Ausdehnung lag vor, wenn der Hautbefund eine einzelne Läsion darstellte, „lokalisiert“ traf dann zu, wenn die Läsion nur auf eine Körperregion begrenzt war und ein „generalisierter“ Hautbefund beschrieb auf mehrere Körperregionen verteilte Läsionen. Die Morphe der Läsionen wurde durch verschiedene Primäreffloreszenzen wie „Patch“, „Plaque“, „Papel“ und „Tumor“ genauer beschrieben. Eine „Patch“ ist eine scharf oder unscharf begrenzte, unterschiedlich große, nicht tastbare Läsion im Hautniveau. Eine „Papel“ stellt eine flache, kugelige oder spitzkegelige, die Haut überragende, bis 5 mm große Primäreffloreszenz unterschiedlicher Farbe, Konsistenz und Konfiguration dar. Als eine „Plaque“ wird eine plateauartige Erhabenheit bezeichnet. Ein „Tumor“ beschreibt eine Primäreffloreszenz im Sinne eines umschriebenen Knotens. Zu der Kategorie der besonderen Morphe zählten wir Sekundäreffloreszenzen wie Ulkus, Narbe, Atrophie, aber auch Auffälligkeiten der Pigmentierung (Hypo-/Hyperpigmentierung). Lag bei den Patienten Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust vor, fielen sie unter die Kategorie der Patienten mit B-Symptomen. Das Therapieansprechen wurde hinsichtlich kompletter Remission (das Verschwinden aller Tumormanifestationen), stabiler Erkrankung bzw. partieller Remission (>25 % Reduktion der Tumormanifestationen) unterschieden. Tumorprogress wurde definiert als > 50% Zunahme der Tumorlast. Die Bestehensdauer und das Gesamtüberleben wurden in Monaten (gerundet) angegeben. Das Gesamtüberleben wurde ab dem Datum der histologisch bestätigten Diagnose bis zum Tod jedweder Ursache oder dem Zeit-

punkt der letztmaligen klinischen Information berechnet. Die erhobenen klinischen Daten wurden jeweils der entsprechenden Histologie gegenübergestellt. Die endgültige Diagnosestellung ergab sich aus der Zuordnung der Subtypen zur entsprechenden Histomorphologie, dem Immunphänotyp und der Molekulargenetik in enger Korrelation mit der Krankheitsgeschichte und der klinischen Präsentation. Datenabschluss war im November 2014.

Wir ordneten denjenigen Patienten, die sich mit Patches, Plaques, Tumoren präsentierten, die Diagnose der Mycosis fungoides zu, bei Erythrodermie, Lymphadenopathie und Blutbeteiligung ein Sézary-Syndrom. Für die Zuordnung zum subkutanen Pannikulitis-artigen T-Zell-Lymphom musste eine subkutane Lymphombeteiligung bestehen. Das akrale CD8+ T-Zell-Lymphom präsentierte sich mit einzelnen oder mehreren langsam wachsenden Papeln und Plaques mit Prädominanz für Gesicht und Extremitäten.

Schnell wachsenden ulzerierende Patches und Plaques, assoziiert mit B-Symptomen, ordneten wir die Diagnose des aggressiven epidermotropen zytotoxischen T-Zell-Lymphoms zu. Alle übrigen Lymphome, die nicht zu den anderen primär oder sekundär kutanen Lymphom-Subgruppen passten, wurden als Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert (NOS) klassifiziert.

Um ein sekundär kutanes Geschehen auszuschließen, wurden die Daten zu den durchgeführten Staginguntersuchungen erfasst, die eine komplette klinische Untersuchung, eine Blutanalyse, eine Bildgebung (Sonographie Lymphknoten und Abdomen, CT Thorax und Abdomen) und fakultativ eine Durchflusszytometrie und eine Knochenmarkbiopsie beinhalteten.

Tbl. 4: Kategorien der klinischen Daten

Alter	Geschlecht	Manifestation	Bestehensdauer	Ausdehnung	Morphe	Schleimhautbefall
	männlich	primär		solitär	Patch	ja
	weiblich	sekundär		lokalisiert	Plaques	nein
				disseminiert	Papeln	
					Tumor	

Spontane Regression	B-Symptome	LDH-Erhöhung	Therapie	Therapieansprechen	Tod	Gesamtüberleben
ja	ja	ja	keine	CR	ja	
nein	nein	nein	topisches Steroid	SD/PR	nein	
			Licht	PD		
			Radiatio			
			Chemo			
			Exzision			
			multimodale Therapie			

2.6 Statistische Auswertung

Alle histologischen und klinischen Daten wurden statistisch mit SPSS Software Version 22 und 23 analysiert. Zur Korrelationsberechnung wurde Kruskal-Wallis als nichtparametrischer Test angewendet. Überlebensraten der Patienten konnten mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mithilfe von log-rank Tests verglichen werden.

Das Untersuchungsdesign, welches sich an der Deklaration von Helsinki orientiert, wurde vor Beginn der Untersuchungen der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg vorgelegt, welche ein positives Ethikvotum (68/14 und 115/15) abgab.

3. Ergebnisse

3.1 Definition des Patientenkollektivs

Daten zu 44 Patienten mit zytotoxischen Lymphominfiltraten, die über einen Zeitraum von 17 Jahren in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie sowie im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Würzburg zusammengetragen wurden, wurden erfasst. Aufgrund mangelnder Datenlage ließen sich nicht zu allen 44 Patienten vollständige klinische Aussagen machen. 25 Patienten (56,8%) waren männlich, 19 (43,2%) weiblich. Das Patientenalter erstreckte sich von 11 Jahren bis 88 Jahren, wobei sich ein Durchschnitt von 56 Jahren ergab. Von 41 Patienten zeigten 13 Patienten (31,7%) einen solitären, vier Patienten (9,8%) eine lokalisierten und 24 (58,5%) einen disseminierten Hautbefall. Bei 28/44 Patienten lagen klinische Daten zum weiteren Krankheitsverlauf und Therapieansprechen vor. Ein Progress zeigte sich bei acht Patienten (28,6%), die eine mediane Überlebensdauer von 32 Monaten hatten, eine Stabilisierung der Lymphomerkrankung zeigte sich bei drei Patienten (10,7%), die Überlebensdauer betrug im Durchschnitt 64 Monate, und 17 Patienten (60,7%) wiesen eine komplette Remission bei einem Gesamtüberleben von 67 Monaten auf. Das Gesamtüberleben wurde nach Todesursachen (Tod an Lymphom versus Tod anderer Ursache) stratifiziert. Von 37 Patienten überlebten 25 (67,6%), zwölf (32,4%) verstarben, wobei bei sechs Patienten (16,2%) das Lymphom zum Tode führte, vier Patienten (10,8%) an einer anderen Erkrankung starben und bei zwei Patienten (5,4%) keine Aussage über die Todesursache gemacht werden konnte. Auf der Basis der klinisch-pathologischen Korrelation ergaben sich verschiedene Subtypen: bei 14 Patienten (35%) bestand eine Mycosis fungoides, drei Patienten (7,5%) zeigten Kriterien einer Lymphomatoiden Papulose, ein akrales CD8+ T-Zell-Lymphom wurde bei fünf Patienten (12,5%) diagnostiziert, vier Patienten (10%) hatten ein subkutanes Pannikulitis-ähnliches T-Zell-Lymphom und bei einem Patienten (2,5%) wurde die Diagnose eines aggressiven epidermotropen kutanen T-Zell-Lymphoms gestellt. Des Weiteren lag bei neun Patienten (22,5%) ein primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom nicht weiter spezifiziert und bei vier Patienten (10%) ein systemisches PTCL-NOS mit sekundär kutaner Manifestation vor.

3.2 Beschreibung der Subgruppen

Tbl. 5: Klinik

	Alter		Geschlecht		Morphe der Läsionen			Ausdehnung		Bestehensdauer	
	DS	SA	m	w	Patch, Plaque	Papel, Tumor	Patch, Plaque, Papel, Tumor	solitär+lokalisiert	disseminiert	DS	SA
			n	n	n	n	n	n	n		
AETCL	26	0	1	0	1	0	0	0	1	3	0
MF	46	16	8	6	5	2	5	2	11	44	58
LyP	54	19	2	1	0	3	0	0	3	136	195
Akrales PTCL	62	10	2	3	2	3	0	5	0	109	168
SPTCL	52	6	1	3	0	4	0	0	4	7	5
cPTCL	61	11	7	2	1	7	1	7	2	47	126
sPTCL	63	27	2	2	3	1	0	2	2	6	6

DS= Durchschnitt SA= Standardabweichung

Tbl. 6: Histologie

	Zytologie		Infiltratstiefe			Epidermotropismus				Ulzeration	
	klein-mittel	mittel-groß	Epidermis-obere Dermis	Dermis-Fett	Epidermis-Dermis-Fett	nein	schwach	moderat	stark	nein	ja
	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
AET-CL	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1
MF	13	1	6	0	8	0	2	11	1	13	1
LyP	2	1	1	1	1	0	0	2	1	1	2
Akrales PTCL	3	2	0	5	0	4	0	0	0	4	0
SPTCL	2	2	0	3	1	3	1	0	0	4	0
cPTCL	4	5	1	3	5	4	3	1	1	7	2
sPTCL	0	4	0	0	4	0	2	1	1	1	3

Tbl. 7: Phänotyp

	CD5		CD7		Aktivierte zytotoxische Proteine *		CD56		CD68		Ki67	
	neg	pos	neg	pos	nicht aktiviert	aktiviert	neg	pos	neg	pos	<60	>60
	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
AETCL	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0
MF	3	11	8	6	3	11	11	3	14	0	10	4
LyP	1	2	1	2	1	2	1	2	3	0	2	1
Akrales PTCL	0	5	0	5	5	0	5	0	0	5	5	0
SPTCL	1	3	1	3	1	3	3	1	4	0	0	4
cPTCL	2	7	6	3	3	6	7	2	9	0	4	5
sPTCL	0	4	3	1	2	2	4	0	4	0	3	1

**Aktivierter zytotoxischer Phänotyp: Das zytotoxische Molekül GrB wird nur in vollkommen differenzierten zytotoxischen CD8+ oder CD4+ T-Zellen und natürlichen Killerzellen exprimiert. In Verbindung mit der Expression von TIA und Perforin stellt es einen aktivierten zytotoxischen Phänotyp dar.*

Innerhalb der Subgruppe der epidermotropen CD8+ kutanen Lymphome fanden sich Patienten mit MF/SS und AETCL. Ein Patient mit einem AETCL, ein 26-jähriger Mann, präsentierte sich mit disseminierten ulzerierten Plaques und Papeln an Stamm, Extremitäten und Kopf. Er litt unter B-Symptomen, wies einen fatalen klinischen Verlauf auf und verstarb 3 Monate nach der Erstdiagnose, kurz nachdem eine Primärtherapie mit Steroiden und PUVA initiiert worden war. Die Histologie zeichnete sich durch einen Epidermotropismus und eine klein- bis mittelgroßzellige Morphologie aus. Es zeigten sich eine Ulzeration und eine deutliche perivaskuläre Akzentuierung sowie ein Adnexotropismus. Die neoplastischen Zellen exprimierten zytotoxische Proteine wie GranzymB, TIA und Perforin. Immunphänotypisch zeigten sich CD8 und CD3 stark positiv, CD4, CD5, CD7, CD56, CD30 negativ. Der Proliferationsindex betrug <20%. Die übrigen CD8+ epidermotropen Fälle wurden der MF (n=13) und dem SS/peripherem T-Zell-Lymphom mit ausgeprägter hämatologischer Manifestation (n=1) zugeordnet. Diese Gruppe beinhaltete sechs Frauen und acht Männer mit

einem mittleren Alter von 46 Jahren [11 - 76 Jahre]. Die Mehrheit präsentierte sich mit multiplen Patches und Plaques, die hauptsächlich mit topischen Steroiden und UV-Licht-Therapie behandelt wurden. Klinisch ungewöhnliche Charakteristika wie Poikilodermie (n=1), Hypo- (n=2) oder Hyperpigmentierung (n=2) zeigten sich exklusiv in dieser Subgruppe. Die Bestehensdauer der Läsion vor der Erstdiagnose betrug im Durchschnitt 44 Monate mit einem Minimum von 1 Monat und einem Maximum von 180 Monaten. Das histologische Muster war ähnlich der CD4+ MF. Bei den meisten Fällen fanden sich ein moderater Epidermotropismus (11/14 Patienten) und eine klein-mittelgroßzellige Morphologie (13/14 Patienten). Außer bei einem Patienten (CD4+) exprimierten alle Tumorzellen CD8. Die Mehrheit der Fälle war positiv für alle drei zytotoxischen Marker, nämlich TIA, GranzymB und Perforine (11/14 Patienten), die übrigen drei für Perforine alleine oder in Kombination mit TIA. Drei Fälle exprimierten CD56. Elf waren positiv für CD5, acht waren negativ für CD7. Überwiegend zeigte sich bei 10/14 Fällen eine geringe Proliferationsfraktion (Ki67<40%). Mehr als die Hälfte erreichten nach der Primärtherapie eine Komplettremission (6/10 Patienten). Systemische Immuno- und Chemotherapie als Folgetherapie wurde bei vier dieser 14 Patienten angewandt. Bei Abschluss der Datenerfassung lebten 11/12 Patienten.

Drei Patienten, ein Patient weiblich, zwei Patienten männlich, mit einem mittleren Alter von 54 Jahren, präsentierten das Bild einer LyP mit disseminierten, teilweise ulzerierten (n=2) und spontan regredienten Papeln (n=3). Spontane Regression ließ sich sonst nur bei einem MF-Patienten finden. Auffallend ist die sehr lange Bestehensdauer der Läsion vor der Erstdiagnose (mittlere Bestehensdauer 136 Monate). Die Primärtherapie bestand sowohl aus UV-Licht- als auch aus Immuntherapie, wonach zwei Patienten in eine Komplettremission gelangten. Alle drei Patienten überlebten bei einem mittleren Überleben von 101 Monaten. In der Histologie zeigte sich ein moderater (n=2) bis starker (n=1) Epidermotropismus, eine klein-mittelgroßzellige (n=2) und mittel-großzellige Morphologie (n=1) sowie ein Proliferationsindex zwischen 55 und 70%. CD30 war bei variabler Expressionsstärke in allen Fällen - wie für diese Entität charakteristisch - positiv. Zwei der Fälle waren stark positiv für CD8, der dritte Fall für CD4.

Zytotoxische Lymphome mit tiefen dermalen und subkutanen Infiltraten beinhalten seltene und somit als provisorische Entitäten beschriebene Lymphom-Subgruppen. Fünf dieser Fälle aus unserer Serie waren dem akralen CD8+ T-Zell-Lymphom zuzuordnen. Drei dieser Patienten waren Frauen, zwei Patienten Männer und das mittlere Alter lag bei 62 Jahren. Die Bestehensdauer der Läsion vor der Erstdiagnose präsentierte sich mit einer Spannweite von 12 bis 360 Monaten. Vier dieser Patienten zeigten solitäre, ein Patient lokalisierte Papeln, Plaques, oder Tumoren. Hauptmanifestationsort war das Ohr, aber auch Fersen und Finger waren betroffen. Sie wurden mit Exzision (n=3), in Kombination mit Radiatio (n=1) oder mit Steroid- und Lichttherapie (n=1) behandelt. Bei einem Patienten kam es zu wiederholten Rezidiven an Ohr und Nase, welche wiederum mittels Radiatio therapiert wurden. Alle fünf Patienten wiesen schließlich eine Komplettremission auf. Keiner der Patienten ist im Analysezeitraum verstorben. Sie zeigten allesamt keinen Epidermotropismus, die Zellgröße variierte zwischen klein-mittel (n=3) und mittel-groß (n=2), und eine Grenzzone fand sich bei zwei von vier Patienten. Die Expression zytotoxischer Proteine, wie Perforine und TIA, war variabel. Ulzeration, Angioinvasion, Adnexotropismus fanden sich bei keinem Patienten. CD8 färbte sich bei allen stark positiv an; keiner reagierte mit dem CD4 Antikörper. Die neoplastischen Zellen exprimierten CD2 (moderat positiv bei n=4), CD3 (stark positiv bei n=5), CD5 (moderat bzw. stark positiv bei n=5), CD7 (schwach/moderat/stark positiv bei n=5). TCR γ Expression erwies sich bei allen negativ. Alle Lymphom-Infiltrate präsentierten sich mit einem geringen Proliferationsindex von <20% Ki67-positiven Tumorzellen. Exklusiv für diese Subgruppe ließ sich CD68 durchweg positiv anfärben mit einem Golgi-assoziierten dot-like Muster.

Die übrigen 17 Fälle zeigten ein deutlich schlechteres Überleben, so betrug das mittlere Überleben beim SPTCL 27 Monate, beim primär kutanen PTCL 53 Monate und beim systemischen PTCL 24 Monate. Innerhalb dieser Subgruppen verstarben 4/17 Patienten am Lymphom und weitere 4/17 Patienten an einer anderen Todesursache.

Vier Patienten, drei weibliche und ein männlicher, wurden dem SPTCL zugeordnet. Zu einem dieser Patienten lag eine ungenügende Datenlage vor, so dass sich Aussagen zu Bestehensdauer, Therapie, Therapieansprechen und Tod nur bei drei der Patienten machen ließen. Das mittlere Alter lag bei 52 Jah-

ren und die mittlere Bestehensdauer der Läsion vor der Erstdiagnose bei sieben Monaten. Sie zeigten alle vier disseminierte subkutane Tumore. Immun- (n=1), Chemo- (n=1) und multimodale Therapie bestehend aus Exzision, Radiatio und Chemotherapie (n=1) wurden als Primärtherapie angewandt. Ein Patient erreichte danach eine Komplettremission, bei einem Patienten stabilisierte sich die Krankheit und bei einem lag eine Progression vor. Als Folgetherapien wurden Chemotherapie in Kombination mit Radiatio (n=3) hinzugezogen. Einer dieser Patienten hatte schon 12 Monate vor der Erstdiagnose ein Hämophagozytose-Syndrom entwickelt und erhielt später neben anderen Therapien eine autologe Stammzelltransplantation. Ein Patient überlebte, zwei Patienten verstarben, am Lymphom (n=1) und an unbekannter Ursache (n=1). Die Infiltrate zeigten eine Betonung des Fettgewebes, ein Epidermotropismus ließ sich nicht (n=3) oder nur fokal (n=1) finden. Mittel-großzellige und klein-mittelgroßzellige Lymphozyten wurden jeweils bei zwei Patienten ausfindig gemacht. Alle Infiltrate waren stark positiv für CD8 und negativ für CD4. Außerdem machte sich die Zytotoxizität durch die Anfärbung von TIA, Perforinen und GranzymB bemerkbar. Auf allen Lymphozyten ließ sich keine TCR γ -Expression finden. Der Median der Proliferationsindices betrug 80%.

Die als primär kutane PTCL-NOS klassifizierten Fälle (n=9), davon zwei weibliche und sieben männliche Patienten mit einem mittleren Alter von 61 Jahren, zeigten solitäre (n=6), lokalisierte (n=1) und disseminierte (n=2) Plaques oder Tumoren. Zwei Patienten wiesen Ulzerationen auf, ein Patient narbige Veränderungen. Bei 2/7 Patienten konnte im Blut eine erhöhte LDH festgestellt werden. Die Primärtherapie bestand aus Exzision (n=3), Exzision mit Radiatio (n=1) oder Chemotherapie (n=4), wonach zwei Patienten eine PD zeigten, ein Patient eine SD und fünf Patienten eine CR. Progression wurde mit einer Folgetherapie bestehend aus Chemotherapie (n=1) oder autologer Stammzelltransplantation (n=1) behandelt. Fünf Patienten überlebten. Drei Patienten verstarben, zwei aufgrund der Folgen der Lymphomerkrankung und einer aufgrund einer anderweitigen Ursache. Die Mehrheit wies keinen (n=4) oder einen gering ausgeprägten (n=3) Epidermotropismus auf, es lagen Infiltrationen von klein-mittleren (n=4) bzw. mittel-großen (n=5) Zellen vor und der Proliferationsindex war variabel. Ein Fall war CD8 negativ. Die Expression von CD5, CD7 und CD56 war variabel.

Sekundär kutane bzw. systemische PTCL-NOS ließen sich bei vier Patienten diagnostizieren. Das Durchschnittsalter betrug 63 Jahre bei einem Minimum von 25 Jahren. Die Geschlechterverteilung war gleich. Ein Patient zeigte eine solitäre Plaque, einer lokalisierte, zwei Patienten disseminierte Plaques oder Tumore, Ulzeration lag bei zwei Patienten vor. Bei 2/2 Patienten wurde eine erhöhte LDH im Blut festgestellt und zwei Patienten litten unter einer B-Symptomatik. Die Patienten erhielten Chemotherapie, Bestrahlung bis hin zu Stammzelltransplantation. Das Therapieansprechen zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung zeigte bei zwei Patienten eine progressive Erkrankung. Drei Patienten verstarben, wobei nur bei einem Patient die Lymphomerkrankung ursächlich war. Die Ausprägung des Epidermotropismus reichte von schwach bis stark und der Proliferationsindex war variabel. In Bezug auf die Zellgröße ließ sich bei der Mehrheit eine mittel-großzellige Morphologie (n=4) feststellen. Ulzeration, Perivaskularität und Adnexotropismus waren übliche Eigenschaften dieser Subgruppe. Bei drei Infiltraten fand sich der Phänotyp CD8+/CD4-, ein Infiltrat war CD8-/CD4-. CD5 war in allen Infiltraten moderat bis stark positiv, CD7 nur bei einem Patienten, CD56 durchweg negativ.

3.3 Mögliche prognostische Kriterien

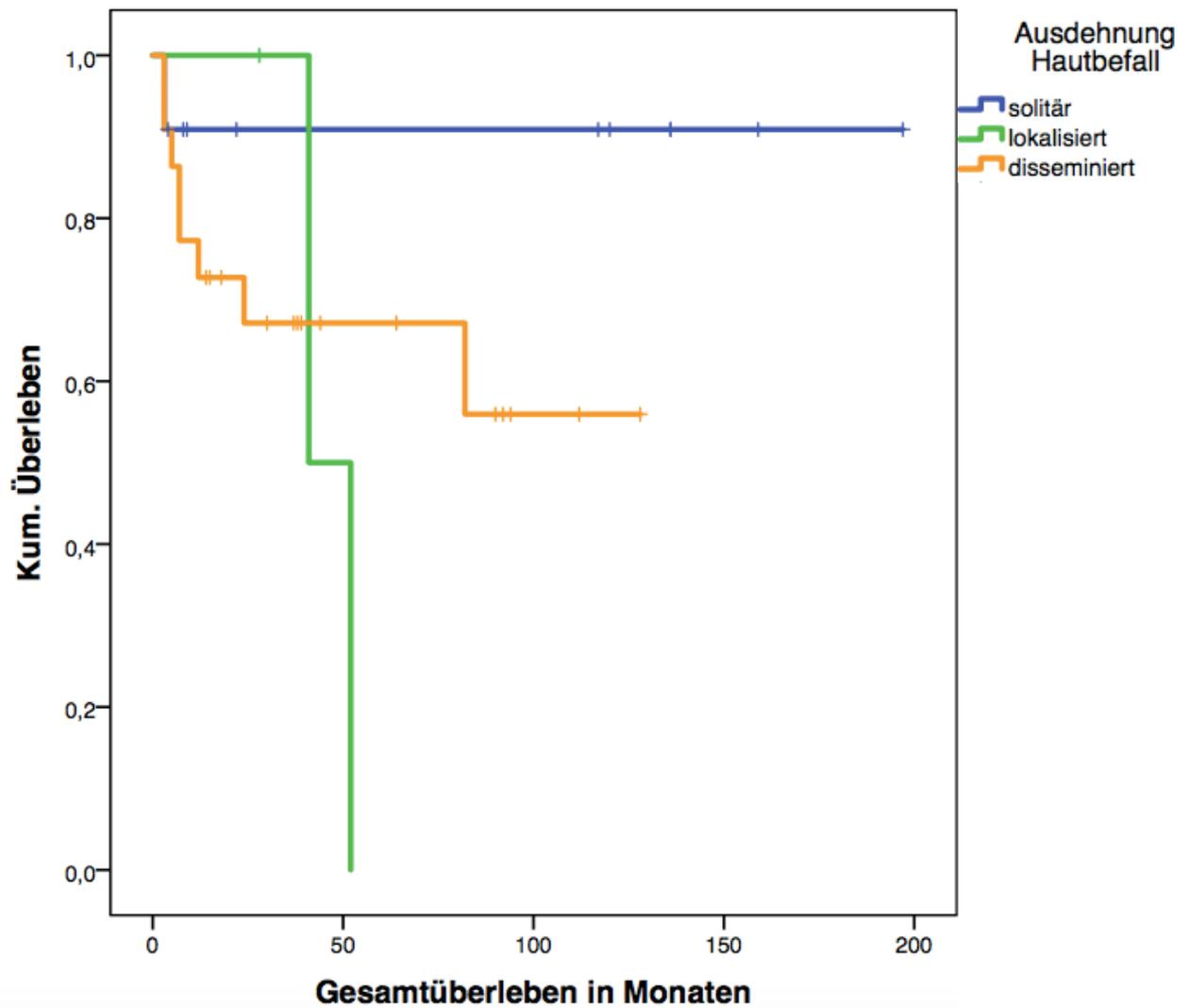


Abb. 1: Zusammenhang Ausdehnung Hautbefall und Gesamtüberleben (n=36)

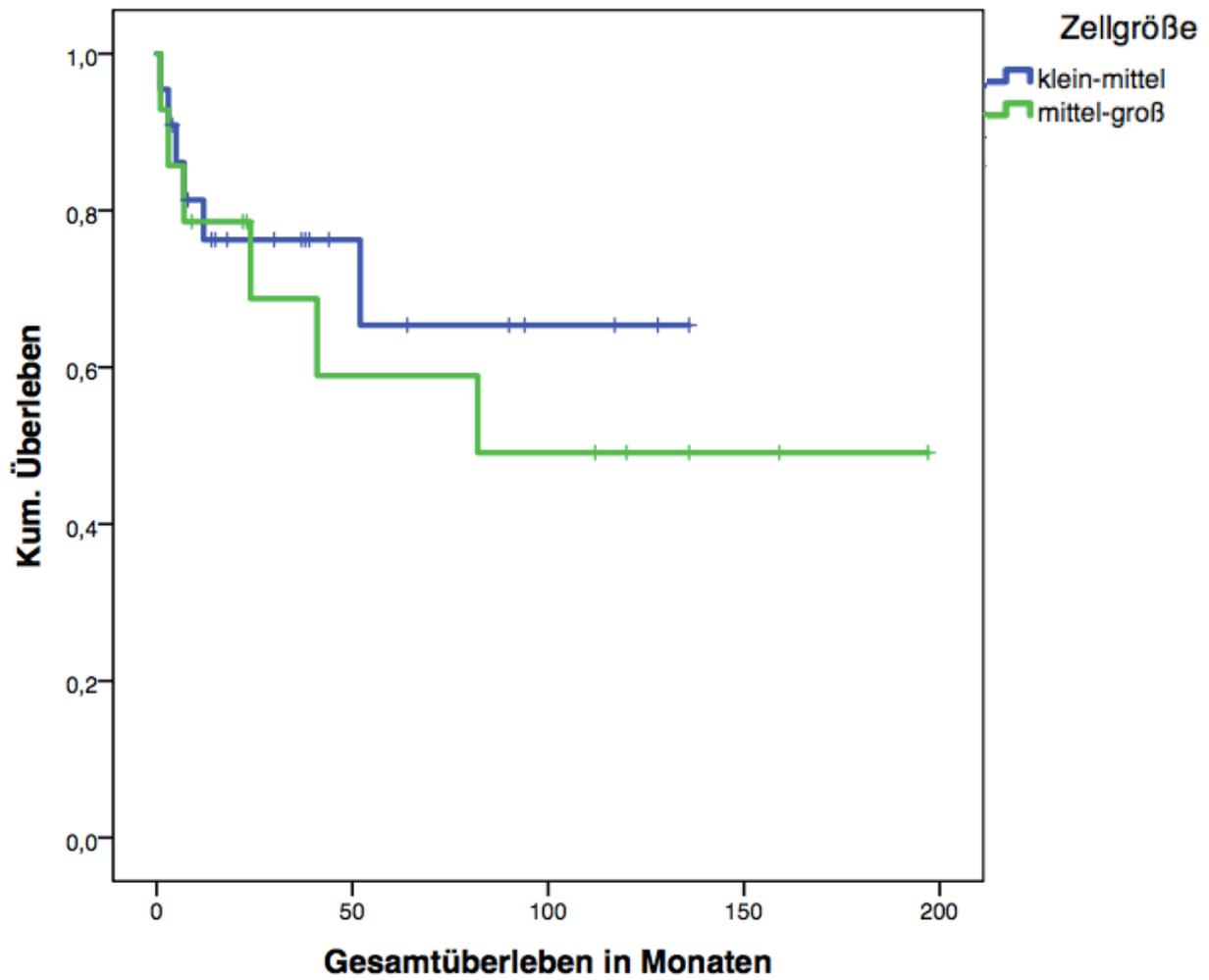


Abb. 2: Zusammenhang Zellgröße und Gesamtüberleben (n=36)

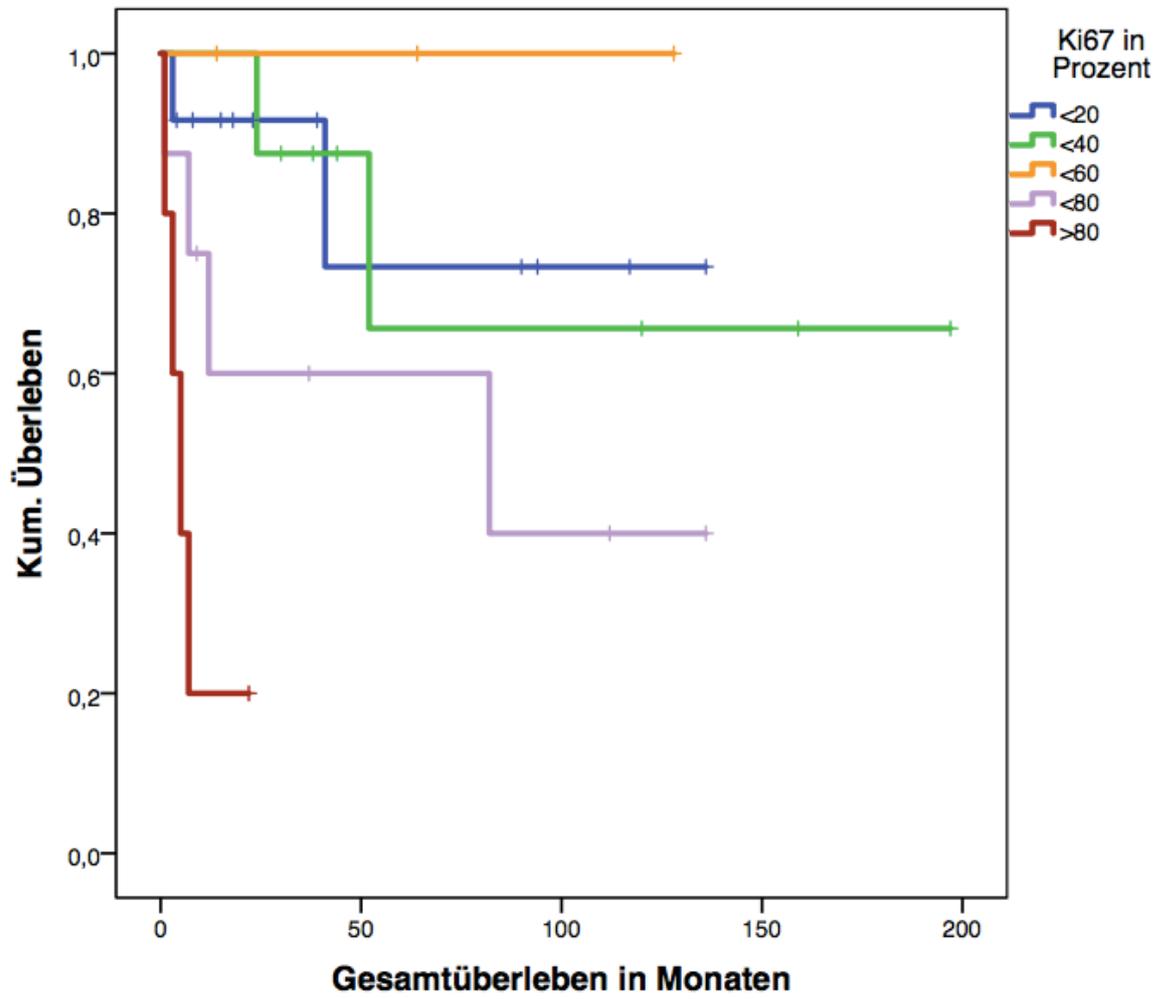


Abb. 3: Zusammenhang Proliferationsrate und Gesamtüberleben (n=36)

Aussagen zum Zusammenhang von Ausdehnung und Gesamtüberleben ließen sich bei insgesamt 36 Patienten machen, bei denen vollständige Daten zu Ausdehnung und Tod vorlagen. Anhand der Abb. 1 lässt sich erkennen, dass bei all diesen Lymphom-Subgruppen ein solitärer Hautbefund mit einem besseren Überleben assoziiert war. Im Durchschnitt lag die Überlebenszeit nach Kaplan-Meier bei solitärem Hautbefund bei 179 Monaten, bei lokalisiertem Hautbefund bei 46 Monaten und bei disseminiertem Hautbefund bei 84 Monaten. Im log-rank-Test im Rahmen der Kaplan-Meier Methode zeigte sich ein Signifikanzniveau von $p=0,17$.

Bei 23 Patienten lagen Daten zur LDH im Blut und zum Überleben vor, wobei sich aufgrund der zum Teil mangelnden Datenlage keine einheitlichen Aussagen zum Abnahmezeitpunkt der LDH machen ließen. Bei 19 Patienten war sie normal und die geschätzte mittlere Überlebenszeit betrug 166 Monate, bei vier Patienten war sie erhöht, die geschätzte mittlere Überlebenszeit dieser Subgruppe lag bei 21 Monaten, und alle diese Patienten mit erhöhter LDH verstarben. Somit konnte ein schlechteres Überleben für Patienten mit LDH-Erhöhung festgestellt werden ($p=0,001$).

CD8-Positivität konnte bei 36 der 40 mit Diagnosen versehenen Patienten festgestellt werden, wobei sämtliche CD8-negativen Subtypen (je $n=1$ MF, LyP, primär kutanes PTCL und systemisches PTCL) zytotoxische Proteine zeigten. Auch wenn die meisten MF-Fälle eine klein-mittelgroßzellige Morphologie ($n=13$) und systemische PTCL-NOS mittel-großzellige Morphologie ($n=4$) aufwiesen, war die Zellgröße dennoch variabel innerhalb der verschiedenen Entitäten verteilt und zeigte keine prognostische Relevanz ($p=0,55$). Die Abb. 2 veranschaulicht die Zusammenhänge von Zellgröße und Gesamtüberleben von 36 Patienten mit vollständiger Datenlage und zeigt den nur geringen Unterschied des kumulativen Überlebens in Bezug auf die Zellgröße.

Eine TCR γ -Expression ließ sich bei 4/40 Patienten feststellen: bei zwei Patienten mit MF, bei einem mit primär kutanem PTCL und einem mit systemischem PTCL.

In der Abb. 3 ist die Beziehung von Proliferationsrate zu Gesamtüberleben von den Patienten, zu denen vollständige Daten zusammengetragen wurden ($n=36$), dargestellt. Es lässt sich erkennen, dass ein hoher Proliferationsindex ein schlechteres Überleben implizierte ($p=0,001$).

CD68-Positivität wurde exklusiv nur in Lymphomzellen des primär kutanen akralen CD8+ T-Zell-Lymphoms beobachtet. Keiner dieser Patienten verstarb. Kein Infiltrat exprimierte EBER, ALK oder Tcl1. VEGFR zeigte sich bei zwei Infiltraten des akralen CD8+ TCL positiv. Alle Infiltrate exprimierten PIM-1. Eine aberrante Koexpression von CD20 auf neoplastischen T-Zellen wurde nur in einem Fall der primär kutanen PTCL-NOS beobachtet.

4. Diskussion

4.1 Allgemeines

Bisher haben nur wenige Studien systematisch verschiedene Subtypen von kutanen CD8+ zytotoxischen Lymphomen mitsamt ihrer klinisch-pathologischen Korrelation gesammelt. Sie stellen nach wie vor eine der größten Herausforderungen in der Dermatopathologie dar. Es wird immer noch dringend ein besseres Verständnis dieser Lymphom-Subtypen benötigt, um Therapiemöglichkeiten zu optimieren und Überlebenschancen zu verbessern. Daher bedarf es eines Vergleichs dieser Varianten sowie einer Ausarbeitung prognostischer Marker. Eigenschaften, die eventuell einen prognostischen Einfluss haben könnten, sind u.a. die Zytomorphologie – klein- vs großzellig –, der Immunphänotyp – Verlust oder Anwesenheit von T-Zell-Antigenen wie CD2, CD5, CD7 – (Agnarsson et al., 1990; Berti et al., 1999), die Expression von TCR-Rezeptor α/β -Ketten vs γ/δ -Ketten (Toro et al., 2003), die Expression von zytotoxischen Proteinen – Perforin, GrB, TIA – (Weisenburger et al., 2011), der Proliferationsindex Ki67 (Weisenburger et al., 2011) und die klinische Präsentation.

4.2 Aggressives epidermotropes T-Zell-Lymphom

Nofal schlägt in seinem Rückblick auf die Literatur konstante und variable Kriterien für ein AETCL vor. Zu den konstanten Eigenschaften zählt er die akute Präsentation von Plaques/Tumoren, oft disseminiert und ulzeriert, den Epidermotropismus und den CD8+ Phänotyp. Variabel zeigen sich Eigenschaften wie Angioinvasion und Angiozentrität sowie Expressionsprofile von CD2, CD5, CD7 und CD56 (Nofal, Abdel-Mawla, Assaf, & Salah, 2012). Robson fügt noch hinzu, dass Schleimhautbeteiligung, ein Proliferationsindex Ki67 > 75% oder die Expression von BetaF1+, TIA oder Granzym B typisch und der Verlust von CD2 und CD5 auch üblich, aber nicht konstant seien (Robson et al., 2015). Von diesen Kriterien trafen einige, nämlich die CD8-Positivität, die ulzerierten Plaques, der fatale Verlauf, der Epidermotropismus, die Expression von zytotoxischen Proteinen, der Verlust von CD5 und CD56 auf den einzigen Fall eines AETCL unserer Fallserie zu. Außerdem lagen bei diesem Patienten histologisch eine perivaskuläre Beteiligung und ein Adnexotropismus vor.

Ganz besonders betont wird der rapide Verlauf des AETCL auch in weiteren Studien (Berti et al., 1999; Gormley et al., 2010), der sich auch bei unserem Patienten innerhalb von 3 Monaten mit Exitus letalis bestätigte.

4.3 Mycosis fungoides

In unserer Studie wiesen viele der 14 Patienten den klassischen klinischen Phänotyp einer MF auf. Zwei dieser Patienten zeigten eine solitäre und elf Patienten eine disseminierte Ausdehnung. Die Mehrheit präsentierte sich mit Patches und Plaques. Als einzige Subgruppe wies sie Hautläsionen mit Hypo- und Hyperpigmentierung auf. Bei den meisten Patienten war der Verlauf gutartig ähnlich der klassischen CD4+ MF bis auf zwei Patienten, die sich mit einem akuten sowie therapierefraktären Verlauf präsentierten. Neuere Studien machen darauf aufmerksam, dass bei CD8+ MF-Patienten jeglicher Verlauf vorkommen kann, so wie er auch bei der CD4+ MF möglich ist, sich aber nicht generell eine schlechtere Prognose abzeichnet, wie initial postuliert (Dummer et al., 2002; Nikolaou et al., 2009; Whittam et al., 2000). Prognosebestimmend ist das Stadium der Lymphomerkrankung (Agar et al., 2010).

4.4 Lymphomatoide Papulose

Die LyP zeigt klinisch teils ulzerierte, spontan abheilende Papeln mit histologischem Nachweis von CD30+ Tumorzellen bei insgesamt guter Prognose (Willemze & Meijer, 2006). In unserer Studie präsentierten sich zwei Patienten mit Ulzeration. Bei dieser als fast einzigem Subtyp konnte hier spontane Regression vorgefunden werden. Keiner der Patienten verstarb. Unabhängig vom Phänotyp (CD4 versus CD8) weist diese Subgruppe ein indolentes biologisches Verhalten auf (Plaza et al., 2013). Die LyP Typ D stellt seit kürzerer Zeit eine eigene Entität dar, die klinisch identisch zu anderen Formen der LyP ist, aber durch einen CD8+ Phänotyp mit ausgeprägtem Epidermotropismus gekennzeichnet ist (Saggini et al., 2010).

4.5 Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert

In unseren als primär kutane PTCL-NOS klassifizierten Fällen überwog der männliche Anteil (7/9). Das mittlere Alter lag bei 61 Jahren, bei den systemischen PTCL-NOS bei 63 Jahren. Das mittlere Überleben betrug bei unseren primär kutanen PTCL-NOS-Patienten 53 Monate und bei den systemischen PTCL-NOS-Patienten 24 Monate.

Tolkachjov untersucht in seiner Studie 29 Patienten mit primär kutanen und systemischen PTCL-NOS (Tolkachjov, Weenig, & Comfere, 2016). Beide Kohorten der PTCL-NOS haben eine ungünstige Prognose. Mittleres Überleben liegt bei 5,6 in primär kutanen und 2,1 Jahren in systemischen PTCL-NOS. Es zeigt sich eine männliche Prädominanz, und das mittlere Alter beträgt 60 Jahre.

4.6 Ausdehnung

Die Ausdehnung von Hautläsionen ist eine der Hauptkategorien innerhalb des Internationalen prognostischen Index, um das biologische Verhalten von systemischen Lymphomen vorherzusagen. In unserer Studie zeigten sich von 36 Patienten, bei denen Daten zum Gesamtüberleben für die Auswertung vorlagen, 11 Patienten mit solitären, drei Patienten mit lokalisierten und 22 Patienten mit disseminierten Hautläsionen. Die geschätzte Überlebensdauer betrug jeweils 180, 46 und 84 Monate. Das Signifikanzniveau lag bei $p=0,173$. Es fällt auf, dass solitäre Hautläsionen in unserer Studie mit einem längeren Überleben assoziiert waren. Ein lokalisierter Hautbefund fand sich bei drei Patienten, bei denen auch Daten zum Tod vorlagen. Zwei dieser drei Patienten starben, wobei nicht das Lymphom als Todesursache gewertet wurde. Daher lässt sich die Überlebenswahrscheinlichkeit bei lokalisiertem und disseminiertem Hautbefund nicht im direkten Vergleich darstellen. Ally et al. vergleichen solitäre Läsionen von MF, pagetoider Retikulose, SMPTCL und akralem CD8+ T-Zell-Lymphom und schlussfolgern, dass unabhängig vom Typ solitäre Läsionen fast immer ein besseres klinisches Outcome haben als ihre klassische Erscheinungsform (Ally & Robson, 2014). Auf der anderen Seite muss erwähnt werden, dass sich die MF mit Ausnahme der pagetoiden Retikulose (Ally & Robson, 2014) meistens mit multiplen Hautläsionen präsentiert und, solange ein frühes Stadium vorliegt, eine sehr gute Prognose aufweist (Scarisbrick et al., 2015). Bekkenk et al.

kommen in ihrer Studie zu der Schlussfolgerung, dass nach Ausschluss der SMPTCL-Subgruppe Patienten mit solitären oder lokalisierten Hautläsionen keine bessere Prognose haben als Patienten mit multifokalen Hautläsionen (Bekkenk et al., 2003). Im Gegensatz dazu steht die Aussage von Tolkachjov et al., die 29 Patienten mit kutanen PTCL-NOS untersuchen. Dabei fällt ihnen auf, dass in der primär kutanen PTCL-NOS-Kohorte eine multifokale Beteiligung einen klinisch relevanten Unterschied zeigt verglichen mit singulärer oder lokalisierter Ausdehnung: bei 80% der Patienten, die in dieser Gruppe sterben, legen multifokale Läsionen vor (Tolkachjov et al., 2016).

Auch bei Benner et al., die 100 Fälle mit transformierter MF analysieren, ist die Präsenz von generalisierten Hauttumoren tendenziell mit reduziertem Überleben assoziiert, verglichen mit einer kombinierten Gruppe aus solitären und lokalisierten Hautläsionen. Signifikante Unterschiede werden jedoch in ihrer Studie weder zwischen solitären und lokalisierten Hauttumoren noch zwischen lokalisierten und generalisierten Hauttumoren gefunden (Benner, Jansen, Vermeer, & Willemze, 2012).

4.7 Zellgröße

Während sich in unserer Analyse die meisten Fälle der MF (13/14) mit kleinen Lymphomzellen präsentierten, fanden sich sowohl bei den primär kutanen (5/9) als auch bei den sekundär kutanen PTCL (4/4) mehrheitlich große Tumorzellen. Dies stimmt mit vorherigen Studien über CD8+ Lymphome überein, die kleinstmittelgroßzellige Lymphomzellen hauptsächlich in MF-ähnlichen Fällen zeigen (Lu et al., 2002; Nikolaou et al., 2009). Im Hinblick auf die MF hat sich eine großzellige Transformation als unabhängiger negativer prognostischer Faktor erwiesen (Scarisbrick et al., 2015). Scarisbrick et al. untersuchen in ihrer Studie das Outcome in fortgeschrittenen Stadien von MF und SS. Ihre Ergebnisse bestätigen ein schlechteres Überleben bei Patienten mit großzelliger Transformation. Diesen Standpunkt vertreten auch schon frühere Studien (Diamandidou, Colome, Fayad, Duvic, & Kurzrock, 1999; Talpur et al., 2012). Talpur et al. sammeln in ihrer Studie Langzeitergebnisse von 1263 Patienten mit MF und SS. Unter diesen 1263 Patienten haben 8,7% eine großzellige Transformation in der Haut. Es zeigt sich, dass eine großzellige Transformation mit einem er-

höherem Risiko für Krankheitsprogression und reduziertes mittleres Überleben assoziiert ist (Talpur et al., 2012). Agar et al. untersuchen das Überleben und prognostische Faktoren bei MF und SS bei 1502 Patienten, wobei sie zu dem Entschluss kommen, dass eine großzellige Transformation nur signifikant für die Progression, aber nicht für das Überleben ist (Agar et al., 2010).

Benner et al. betrachten prognostische Faktoren in 100 Fällen mit transformierter MF. Ihre Studie zeigt auch Patienten mit großzelliger Transformation und einem indolenten Verlauf. Ihr Fazit ist, dass eine MF in Stadium IIB (Tumorstadium) mit großzelliger Transformation nicht unbedingt eine schlechtere Prognose hat als eine MF im Stadium IIB ohne großzellige Transformation (Benner et al., 2012).

Ein Patient unserer Studie entwickelte eine CD30-positive großzellig transformierte MF mit Beteiligung von Lymphknoten und Lunge, wobei sich eine palliative Situation einstellte.

In unserer Studie der CD8+ zytotoxischen PTCL erwiesen sich großzellige, pleomorphe Tumorzellen aber nicht als verlässlicher prognostischer Marker. Zu bemerken ist, dass das akrale CD8+ PTCL etwa zur Hälfte mittel-großzellige Tumorzellen zeigte, jedoch alle Fälle dieser Subgruppe ein gutes Outcome aufwiesen. Bekkenk et al. untersuchen prognostische Faktoren in einer Gruppe von 82 Patienten mit PTCL-NOS (Bekkenk et al., 2003). Dabei stellen sie fest, dass Patienten mit einem primär kutanen CD30– klein-mittelgroßzelligen T-Zell-Lymphom eine bessere Prognose zeigen als Patienten mit einem primär kutanen CD30– großzelligen T-Zell-Lymphom. Diese günstige Prognose scheint sich aber nur auf Patienten mit CD4+ Lymphom mit solitären oder lokalisierten Hautläsionen zu beschränken. Mittlerweile ist dieser Subtyp provisorisch als primär kutane CD4+ klein-mittelgroßzellige lymphoproliferative Erkrankung (SMPTCL) in die WHO-EORTC-Klassifikation eingegangen (Swerdlow et al., 2016).

4.8 Immunphänotyp

Den Immunphänotyp betreffend waren in unserer Studie weder die Präsenz noch der Verlust von T-Zell-Antigenen noch ein aktivierter zytotoxischer Phänotyp prädiktiv für das Überleben.

T-Zell-Rezeptor (TCR) γ/δ -Ketten waren nur in 5 Fällen exprimiert: Ein Fall eines kutanen PTCL-NOS, der zusätzlich auch β F1 positiv war, einer juvenilen MF, einer indolenten MF, eines systemischen PTCL-NOS und einem, dem keine klare Diagnose zugeordnet werden konnte. Der Patient mit der unklaren Diagnose verstarb, bei dem Patienten mit dem systemischen PTCL-NOS konnte kein Überlebensstatus ermittelt werden und die übrigen drei Patienten überlebten.

Der TCR ist ein multimerischer Komplex bestehend aus zwei Ligand-bindenden Glykoproteinen, die variable Regionen, nämlich α/β - oder γ/δ -TCR Heterodimere enthalten, und auf der Zelloberfläche in Verbindung mit vier CD3 Molekülen stehen (Rodriguez-Pinilla et al., 2013). In 95% der T-Lymphozyten besteht der TCR aus α/β -Ketten, in 5% aus γ/δ -Ketten (Swerdlow et al., 2014). γ/δ -Ketten sind essentiell für die Regulation von Inflammation, Tumorüberwachung, Wundheilung und epidermaler Integrität (Macleod & Havran, 2011). Kutane γ/δ -TCL machen weniger als 1% aller Hautlymphome aus (Tripodo et al., 2009). Sie sind schwierig zu diagnostizieren, da sehr heterogen, und bieten ein weites Spektrum von histologischen und klinischen Manifestationen (Guitart et al., 2012).

Primär kutane T-Zell-Lymphome, die sich in der Subkutis präsentieren, werden laut Willemze in 2 Gruppen aufgeteilt: die eine Gruppe hat einen α/β -TCR-Phänotyp (SPTCL) und die andere einen γ/δ -TCR-Phänotyp. Das SPTCL ist beschränkt auf die Subkutis, hat einen CD8+, CD56-, β F1+ Phänotyp und zeigt eine bessere Prognose. Der γ/δ -T-Zell-Phänotyp involviert meist die Epidermis und Dermis und weist häufig eine Ulzeration auf (Willemze et al., 2008). Zudem hat die Mehrheit aller γ/δ -TCL einen hochaggressiven klinischen Verlauf, sind refraktär zu üblichen Therapien und haben dadurch eine schlechte Prognose (Rodriguez-Pinilla et al., 2013). Eine Studie betont die negative prognostische Rolle der Expression von γ/δ -TCR im Vergleich zu der von α/β -TCR sowie von

tiefer subkutaner Beteiligung in kutanen γ/δ -TCL im Vergleich zu epidermaler oder dermaler Beteiligung (Toro et al., 2003).

Selten kann eine Expression von γ/δ -TCR-Ketten in CD4+ und CD8+ kutanen T-Zell-Lymphomen wie der MF, der LyP oder der PR beobachtet werden (Rodriguez-Pinilla et al., 2013; Swerdlow et al., 2014). Diese Lymphome haben – im Gegensatz zum Subtyp des γ/δ -T-Zell-Lymphoms – einen stadienabhängigen Verlauf (Guitart et al., 2012; Rodriguez-Pinilla et al., 2013). Guitart et al. beispielsweise postulieren, dass Patienten, die sich mit MF-ähnlichen Patches präsentieren, eine bessere Prognose haben. In ihrer Studie gibt es auch Patienten mit spontan abheilenden Papeln mit einem Infiltrat aus atypischen γ/δ -Zellen mit CD30 Expression. Diese seltene Variante der LyP verhält sich hinsichtlich ihres indolenten Verlaufs ähnlich wie die konventionelle LyP (Guitart et al., 2012). Rodriguez-Pinilla et al. untersuchen in einer Studie 146 primär kutane T-Zell-Lymphome und zeigen, dass der TCR- γ -Rezeptor auch in anderen CTCL gefunden werden kann und dass seine Expression alleine nicht mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (Rodriguez-Pinilla et al., 2013). Auch Massone et al. schlussfolgern, dass TCR- γ -Genexpression in früher MF keinen prognostischen Einfluss zu haben scheint (Massone et al., 2008). Merrill et al. analysieren Patienten mit γ/δ -TCL. Laut ihnen unterscheidet sich die Kombination aus γ/δ und epidermotropem Muster klinisch-pathologisch von dem klassischen γ/δ -TCL. Es wird gezeigt, dass das epidermotrope γ/δ -TCL eine bessere Prognose und ein längeres Überleben hat als das dermale/subkutane γ/δ -TCL. Obwohl das epidermotrope γ/δ -TCL klinisch und histologisch einer MF ähnele, sei es wahrscheinlicher, dass sich das epidermotrope γ/δ -TCL aggressiver verhält als die typische MF (Merrill et al., 2017).

Bei Betrachtung der Oberflächenmoleküle wurde die These aufgestellt, dass der Verlust von einigen T-Zell-Markern wie CD2 und CD5 mit erhaltener CD7-Expression eine diagnostische Bedeutung für das AETCL haben und eine schlechte Prognose anzeigen könnte (Agnarsson et al., 1990; Berti et al., 1999). Mit der Frage, ob eine Expression des Phänotyps von CD2-/CD7+ mit einem rapiden Verlauf und CD2+/CD7- mit einer besseren Prognose assoziiert sein kann, beschäftigen sich auch weitere Studien (Diwan & Ivan, 2009; Gorm-

ley et al., 2010). Jedoch zeigt eine andere Studie eine variable und unbeständige Expression der T-Zell-Marker CD2, CD5 und CD7 (Robson et al., 2015), so dass diese immunphänotypischen Eigenschaften nicht als prognostische Hilfe dienen könne. Generell gesehen weisen CD8+ zytotoxische T-Zell-Lymphome eine heterogene Expression oder den Verlust von T-Zell-Markern auf wie auch in unserer Studie. Die meisten Fälle zeigten eine Expression von CD2 und CD5, mindestens die Hälfte der Fälle demonstrierten einen Teilverlust von CD7, ganz gleich welcher Subtyp und welches klinische Verhalten vorlag. Der eine Fall eines AETCL unserer Serie war negativ für CD5 und CD7, bei dem akralen CD8+ T-Zell-Lymphom waren CD5 und CD7 positiv.

CD56 wird selten in normalen T-Lymphozyten exprimiert, ist gewöhnlich mit spontaner Zytotoxizität assoziiert und impliziert einen malignen Phänotyp und wird in einigen nodalen und extranodalen PTCL berichtet (Went et al., 2006).

In unserer Studie zeigten weder die mit schlechtem Überleben assoziierten Fälle des AETCL und der systemischen PTCL noch die als indolent geltenden akralen CD8+ T-Zell-Lymphom-Fälle eine Expression von CD56.

Einige Studien über systemische CD8+ (und CD4+) PTCL-NOS beschäftigen sich mit der Frage, ob ein aktivierter zytotoxischer Phänotyp einen ungünstigen prognostischen Faktor repräsentiert. Das zytotoxische Molekül GrB wird nur in vollkommen differenzierten zytotoxischen CD8+ oder CD4+ T-Zellen und natürlichen Killerzellen exprimiert. In Verbindung mit der Expression von TIA und Perforin stellt es einen aktivierten zytotoxischen Phänotyp dar. Bisher wird die Präsenz eines aktivierten zytotoxischen Phänotyps und seine mögliche prognostische Rolle systematisch nur in wenigen Studien analysiert (Hagiwara et al., 2009). Die meisten Studien können dessen negative prognostische Rolle in PTCL-NOS nicht bestätigen (Weisenburger et al., 2011; Went et al., 2006). Asano et al. hingegen berichten, dass ein zytotoxischer Phänotyp, zum Beispiel die Expression von TIA-1 oder Granzym B, eine ungünstige Prognose in PTCL-NOS voraussagt (Asano et al., 2005). In Guitarts Studie ist ein aktivierter zytotoxischer Phänotyp mit Expression von Granzym B nicht signifikant mit einer schlechten Prognose assoziiert (Guitart et al., 2012). Iqbal et al., die in einer Studie Genexpressionsprofiling an 372 PTCL durchführen, identifizieren mindestens zwei molekulare Subtypen, die durch die Überexpression von GATA3,

TBX21 und zytotoxischen Genen charakterisiert sind. Diese Subtypen sind durch ein unterschiedliches klinisches Verhalten und Therapieansprechen charakterisiert. Die GATA3-Subgruppe ist mit einem schlechten Überleben assoziiert, eine hohe Expression von zytotoxischen Genen innerhalb der TBX21 Subgruppe zeigt ebenfalls einen ungünstigen Verlauf (Iqbal et al., 2014).

In unserer Studie spielte ein aktivierter zytotoxischer Phänotyp keine prognostische Rolle.

4.9 Proliferationsindex

Das Ki67-Protein reflektiert die Tumorzellproliferation und eine größere Wachstumsfraktion ist in vielen Tumorentitäten mit einer schlechteren Prognose assoziiert. In unserer Studie wies ein hoher Proliferationsindex in der gesamten Gruppe auf ein schlechtes Überleben hin. Das Signifikanzniveau lag bei $p=0,001$.

Scarisbrick et al. untersuchen in ihrer Studie prognostische Marker in fortgeschrittenen Stadien von MF und SS und können in der Kohorte keinen Unterschied im Überleben bei Patienten mit niedrigem und hohem Ki67-Index feststellen (Scarisbrick et al., 2015). In einer Studie von 35 nodalen PTCL ist die Ki67-Expression nicht mit dem Gesamtüberleben assoziiert (Cuadros et al., 2007). Weisenburger et al. untersuchen 340 Fälle mit PTCL-NOS, wobei sich ein hoher Ki67-Proliferationsindex als negativer prognostischer Marker herausstellt (Weisenburger et al., 2011). Auch Went et al. zeigen in ihrer Studie mit 148 PTCL-NOS-Fällen, dass die Proliferation anzeigende Protein Ki67 prognostisch relevant und bei einem Index $\geq 80\%$ mit einem ungünstigeren Überleben assoziiert ist (Went et al., 2006).

Auch Iqbal et al. beobachten in ihrer Studie, je stärker die Ki67-Expression, desto schlechter das Gesamtüberleben (Iqbal et al., 2010).

Auffällig in unserer Studie ist, dass ein geringer Proliferationsindex zusammen mit einer exklusiven Expression von CD68 ein einzigartiges Merkmal des akralen CD8+ TCL darstellte und ein indolentes Verhalten mit sich bringt.

4.10 Expression von PIM, VEGFR

Die PIM Serin/Threonin Proteinkinase, ursprünglich identifiziert in von Moloney murine leukemia virus induzierten T-Zell-Lymphomen in Mäusen, spielt eine bedeutende Rolle in hämatopoetischen Malignomen. PIM-1 ist an der Kontrolle von Zellwachstum, Differenzierung und Apoptose beteiligt. Eine Überexpression ist mit einer schlechten Prognose assoziiert (Hsi et al., 2008; Padi et al., 2017; Wang et al., 2001) .

Angiogenese ist ein wichtiger Faktor, um das Tumorwachstum zu unterstützen. In kutanen T-Zell-Lymphomen so wie MF und SS ist die Angiogenese in der lässionalen Haut vermehrt. Unter den proangiogenetischen Faktoren spielt der vascular endothelial growth factor VEGF-A , welcher VEGF-Rezeptoren auf Endothelzellen der Gefäße aktiviert, eine bedeutende Rolle (Sakamoto et al., 2018). In den letzten Jahren wird der Expressionslevel von VEGF/VEGFR in Patienten mit verschiedenen hämatolymphoproliferativen Tumoren untersucht und mit geringeren Remissionsraten und einem vermindertem Überleben in Verbindung gesetzt (Aguayo et al., 2002).

Das Expressionsmuster von PIM-1, welches in unserer Studie in allen Fällen präsent war, und von VEGFR, welches bei zwei Patienten in unserer Kohorte gefunden wurde, boten sich nicht als mögliche prognostische Marker an.

4.11 Lactatdehydrogenase

Bei 5/25 Patienten zeigte sich eine erhöhte Lactatdehydrogenase (LDH) im Blut, und zwar in den Subgruppen SPTCL, kutanes PTCL und systemisches PTCL., wobei nur bei vier Patienten gleichzeitig Daten zum Tod vorlagen. Die geschätzte mittlere Überlebenszeit bei den vier Patienten mit erhöhter LDH lag bei 21,5 Monaten und damit deutlich niedriger als bei normaler LDH. Das Signifikanzniveau lag bei $p=0,001$.

Eine erhöhte LDH ist bei einer Vielzahl von Lymphomen mit einem schlechteren Überleben assoziiert und ist als prognostischer Marker für aggressive folliculäre und Mantelzell-Lymphome bedeutsam (Scarisbrick et al., 2015). Sie ist im Internationalen Prognostischen Index (IPI), einem Scoring-System, welches die Prognoseabschätzung von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen erleichtert, neben dem Alter > 60 Jahren, dem Stadium III/IV der Ann-Arbor-Klassifikation,

der Anzahl extranodaler Herde und dem schlechten Allgemeinzustand berücksichtigt. Einige Studien zeigen, dass eine erhöhte LDH bei MF und SS als ein unabhängiger ungünstiger prognostischer Marker anzusehen ist (Scarlsbrick et al., 2015; Talpur et al., 2012; Vidulich, Talpur, Bassett, & Duvic, 2009).

4.12 B-Symptome

Bei 4/30 Patienten zeigten sich B-Symptome, nämlich bei Patienten mit SPTCL, AETCL, kutanem und systemischen PTCL. 2/4 Patienten starben am Lymphom. Tolkachjov et al. stellen in ihrer Studie fest, dass in der kutanen PTCL-NOS Kohorte B-Symptome ein schlechtes Überleben voraussagen (Tolkachjov et al., 2016). In anderen Studien über periphere T-Zell-Lymphome werden B-Symptome ebenfalls mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Kim et al., 2002; Lopez-Guillermo et al., 1998).

4.13 Alter

Fortgeschrittenes Alter wird mit einem schlechten Überleben bei MF und SS in Verbindung gebracht (Agar et al., 2010; Scarlsbrick et al., 2015; Talpur et al., 2012). Jedoch ließ sich dies in unserer Studie nicht definitiv beurteilen, da ältere Patienten aufgrund multipler Faktoren wie Komorbiditäten oder limitierter Behandlungsoptionen ein begrenztes Überleben zeigen.

4.14 Geschlecht

In unserer Studie waren 14 Patienten weiblich und 23 männlich. Das Geschlecht hatte in unserer Studie keine prognostische Implikation. In manchen Studien mit Abhandlung über prognostische Faktoren in MF und SS wird das männliche Geschlecht mit einer schlechten Prognose assoziiert (Agar et al., 2010), was in anderen Studien jedoch nicht bestätigt wird (Scarlsbrick et al., 2015; Talpur et al., 2012).

5. Zusammenfassung

Die retrospektiv analysierte Fallserie von 44 Patienten mit zytotoxischen primär kutanen Lymphomen zeigt, dass für diese Lymphomentität eine enge Korrelation der klinischen Charakteristika mit der Histologie und dem Immunphänotyp zur endgültigen Diagnosestellung notwendig ist. Mit dem Ziel, für diese seltenen Lymphomsubtypen diagnostische und prognostische Parameter zu identifizieren, konnten wir zeigen, dass multiple Hautläsionen, die ein höheres Tumorstadium implizieren, ein hoher Proliferationsindex und die finale Subtyp-Zuteilung zu systemischen PTCL-NOS und AETCL negative prognostische Faktoren darstellen. Auf der anderen Seite indiziert ein geringer Proliferationsindex zusammen mit der Expression von CD68 einen indolenten klinischen Verlauf und charakterisiert den Subtyp des akralen CD8+ T-Zell-Lymphoms. Seltene klinische Eigenschaften wie Hypo- oder Hyperpigmentierung der Hautmanifestationen zeigten sich in unserer Fallserie zytotoxischer kutaner Lymphome als häufige Charakteristika einer CD8+ MF.

Da kutane CD8+ Lymphome seltene Entitäten darstellen und unsere Studie dadurch in ihren Aussagen limitiert ist, wird dringend ein weiterer multiinstitutioneller Studienansatz benötigt, der diese Lymphom-Entitäten untersucht.

6. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

- Tabelle 1: Berücksichtigte Entitäten
- Tabelle 2: Histologische Kriterien
- Tabelle 3: Immunohistochemische Färbungen mit Advance TM HRP Detectionkit (K4068) von Dako
- Tabelle 4: Kategorien der klinischen Daten
- Tabelle 5: Klinische Charakteristika der zytotoxischen T-Zell-Lymphom-Subgruppen
- Tabelle 6: Histologische Eigenschaften der zytotoxischen T-Zell-Lymphom-Subgruppen
- Tabelle 7: Phänotypische Ergebnisse der zytotoxischen T-Zell-Lymphom-Subgruppen
- Abbildung 1: Überlebensfunktion: Zusammenhang von Ausdehnung Hautbefall und Gesamtüberleben
- Abbildung 2: Überlebensfunktion: Zusammenhang von Zellgröße und Gesamtüberleben
- Abbildung 3: Überlebensfunktion: Zusammenhang von Proliferationsrate und Gesamtüberleben

7. Bibliografie

- Ada, S., & Gulec, A. T. (2007). CD8+ poikilodermatous mycosis fungoides with a nonaggressive clinical behaviour and a good response to psoralen plus ultraviolet A treatment. *Br J Dermatol*, 157(5), 1064-1066. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08165.x
- Agar, N. S., Wedgeworth, E., Crichton, S., Mitchell, T. J., Cox, M., Ferreira, S., . . . Whittaker, S. J. (2010). Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol*, 28(31), 4730-4739. doi:10.1200/JCO.2009.27.7665
- Agnarsson, B. A., Vonderheid, E. C., & Kadin, M. E. (1990). Cutaneous T cell lymphoma with suppressor/cytotoxic (CD8) phenotype: identification of rapidly progressive and chronic subtypes. *J Am Acad Dermatol*, 22(4), 569-577.
- Aguayo, A., Kantarjian, H. M., Estey, E. H., Giles, F. J., Verstovsek, S., Manshour, T., . . . Albitar, M. (2002). Plasma vascular endothelial growth factor levels have prognostic significance in patients with acute myeloid leukemia but not in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer*, 95(9), 1923-1930. doi:10.1002/cncr.10900
- Ally, M. S., & Robson, A. (2014). A review of the solitary cutaneous T-cell lymphomas. *J Cutan Pathol*, 41(9), 703-714. doi:10.1111/cup.12353
- Asano, N., Suzuki, R., Kagami, Y., Ishida, F., Kitamura, K., Fukutani, H., . . . Nakamura, S. (2005). Clinicopathologic and prognostic significance of cytotoxic molecule expression in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Am J Surg Pathol*, 29(10), 1284-1293.
- Bekkenk, M. W., Vermeer, M. H., Jansen, P. M., van Marion, A. M., Canninga-van Dijk, M. R., Kluin, P. M., . . . Willemze, R. (2003). Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood*, 102(6), 2213-2219. doi:10.1182/blood-2002-07-1960
- Beltraminelli, H., Mullegger, R., & Cerroni, L. (2010). Indolent CD8+ lymphoid proliferation of the ear: a phenotypic variant of the small-medium pleomorphic cutaneous T-cell lymphoma? *J Cutan Pathol*, 37(1), 81-84. doi:10.1111/j.1600-0560.2009.01278.x
- Benner, M. F., Jansen, P. M., Vermeer, M. H., & Willemze, R. (2012). Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood*, 119(7), 1643-1649. doi:10.1182/blood-2011-08-376319
- Berti, E., Tomasini, D., Vermeer, M. H., Meijer, C. J., Alessi, E., & Willemze, R. (1999). Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol*, 155(2), 483-492. doi:10.1016/s0002-9440(10)65144-9
- Cuadros, M., Dave, S. S., Jaffe, E. S., Honrado, E., Milne, R., Alves, J., . . . Martinez-Delgado, B. (2007). Identification of a proliferation signature related to survival in nodal peripheral T-cell lymphomas. *J Clin Oncol*, 25(22), 3321-3329. doi:10.1200/JCO.2006.09.4474

- Diamandidou, E., Colome, M., Fayad, L., Duvic, M., & Kurzrock, R. (1999). Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 40(6 Pt 1), 914-924.
- Diwan, H., & Ivan, D. (2009). CD8-positive mycosis fungoides and primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8-positive cytotoxic T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol*, 36(3), 390-392. doi:10.1111/j.1600-0560.2008.01259.x
- Dummer, R., Kamarashev, J., Kempf, W., Haffner, A. C., Hess-Schmid, M., & Burg, G. (2002). Junctional CD8+ cutaneous lymphomas with nonaggressive clinical behavior: a CD8+ variant of mycosis fungoides? *Arch Dermatol*, 138(2), 199-203.
- El-Shabrawi-Caelen, L., Cerroni, L., Medeiros, L. J., & McCalmont, T. H. (2002). Hypopigmented mycosis fungoides: frequent expression of a CD8+ T-cell phenotype. *Am J Surg Pathol*, 26(4), 450-457.
- Greenblatt, D., Ally, M., Child, F., Scarisbrick, J., Whittaker, S., Morris, S., . . . Robson, A. (2013). Indolent CD8(+) lymphoid proliferation of acral sites: a clinicopathologic study of six patients with some atypical features. *J Cutan Pathol*, 40(2), 248-258. doi: 10.1111/cup.12045
- Guitart, J., Weisenburger, D. D., Subtil, A., Kim, E., Wood, G., Duvic, M., . . . Kim, Y. H. (2012). Cutaneous gammadelta T-cell lymphomas: a spectrum of presentations with overlap with other cytotoxic lymphomas. *Am J Surg Pathol*, 36(11), 1656-1665. doi: 10.1097/PAS.0b013e31826a5038
- Haghighi, B., Smoller, B. R., LeBoit, P. E., Warnke, R. A., Sander, C. A., & Kohler, S. (2000). Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. *Mod Pathol*, 13(5), 502-510. doi:10.1038/modpathol.3880088
- Hagiwara, M., Takata, K., Shimoyama, Y., Yamamoto, K., Takahashi, E., Asano, N., . . . Nakamura, S. (2009). Primary cutaneous T-cell lymphoma of unspecified type with cytotoxic phenotype: clinicopathological analysis of 27 patients. *Cancer Sci*, 100(1), 33-41. doi:10.1111/j.1349-7006.2008.01000.x
- Hassab-El-Naby, H. M., & El-Khalawany, M. A. (2013). Hypopigmented mycosis fungoides in Egyptian patients. *J Cutan Pathol*, 40(4), 397-404. doi:10.1111/cup.12093
- Hsi, E. D., Jung, S. H., Lai, R., Johnson, J. L., Cook, J. R., Jones, D., . . . Said, J. (2008). Ki67 and PIM1 expression predict outcome in mantle cell lymphoma treated with high dose therapy, stem cell transplantation and rituximab: a Cancer and Leukemia Group B 59909 correlative science study. *Leuk Lymphoma*, 49(11), 2081-2090. doi: 10.1080/10428190802419640
- Iqbal, J., Weisenburger, D. D., Greiner, T. C., Vose, J. M., McKeithan, T., Kucuk, C., . . . International Peripheral, T. C. L. P. (2010). Molecular signatures to improve diagnosis in peripheral T-cell lymphoma and prognostication in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood*, 115(5), 1026-1036. doi:10.1182/blood-2009-06-227579
- Iqbal, J., Wright, G., Wang, C., Rosenwald, A., Gascoyne, R. D., Weisenburger, D. D., . . . the International Peripheral, T. c. L. P. (2014). Gene expression signatures delineate

biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood*, 123(19), 2915-2923. doi:10.1182/blood-2013-11-536359

- Kim, K., Kim, W. S., Jung, C. W., Im, Y. H., Kang, W. K., Lee, M. H., . . . Park, K. (2002). Clinical features of peripheral T-cell lymphomas in 78 patients diagnosed according to the Revised European-American lymphoma (REAL) classification. *Eur J Cancer*, 38(1), 75-81.
- Klemke, C. D. (2014). Cutaneous lymphomas. *J Dtsch Dermatol Ges*, 12(1), 7-28; quiz 29-30. doi:10.1111/ddg.12237
- Li, J. Y., Guitart, J., Pulitzer, M. P., Subtil, A., Sundram, U., Kim, Y., . . . Querfeld, C. (2014). Multicenter case series of indolent small/medium-sized CD8+ lymphoid proliferations with predilection for the ear and face. *Am J Dermatopathol*, 36(5), 402-408. doi:10.1097/DAD.0b013e3182a74c7a
- Lopez-Guillermo, A., Cid, J., Salar, A., Lopez, A., Montalban, C., Castrillo, J. M., . . . Montserrat, E. (1998). Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol*, 9(8), 849-855. doi:10.1023/a:1008418727472
- Lu, D., Patel, K. A., Duvic, M., & Jones, D. (2002). Clinical and pathological spectrum of CD8-positive cutaneous T-cell lymphomas. *J Cutan Pathol*, 29(8), 465-472.
- Macleod, A. S., & Havran, W. L. (2011). Functions of skin-resident gammadelta T cells. *Cell Mol Life Sci*, 68(14), 2399-2408. doi:10.1007/s00018-011-0702-x
- Massone, C., Crisman, G., Kerl, H., & Cerroni, L. (2008). The prognosis of early mycosis fungoides is not influenced by phenotype and T-cell clonality. *Br J Dermatol*, 159(4), 881-886. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08761.x
- McQuitty, E., Curry, J. L., Tetzlaff, M. T., Prieto, V. G., Duvic, M., & Torres-Cabala, C. (2014). The differential diagnosis of CD8-positive ("type D") lymphomatoid papulosis. *J Cutan Pathol*, 41(2), 88-100. doi:10.1111/cup.12243
- Merrill, E. D., Agbay, R., Miranda, R. N., Aung, P. P., Tetzlaff, M. T., Young, K. H., . . . Torres-Cabala, C. A. (2017). Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas Showing Gamma-Delta (gammadelta) Phenotype and Predominantly Epidermotropic Pattern are Clinicopathologically Distinct From Classic Primary Cutaneous gammadelta T-Cell Lymphomas. *Am J Surg Pathol*, 41(2), 204-215. doi:10.1097/PAS.0000000000000768
- Nikolaou, V. A., Papadavid, E., Katsambas, A., Stratigos, A. J., Marinos, L., Anagnostou, D., & Antoniou, C. (2009). Clinical characteristics and course of CD8+ cytotoxic variant of mycosis fungoides: a case series of seven patients. *Br J Dermatol*, 161(4), 826-830. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09301.x
- Nofal, A., Abdel-Mawla, M. Y., Assaf, M., & Salah, E. (2012). Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma: proposed diagnostic criteria and therapeutic evaluation. *J Am Acad Dermatol*, 67(4), 748-759. doi:10.1016/j.jaad.2011.07.043

- Padi, S. K. R., Luevano, L. A., An, N., Pandey, R., Singh, N., Song, J. H., . . . Kraft, A. S. (2017). Targeting the PIM protein kinases for the treatment of a T-cell acute lymphoblastic leukemia subset. *Oncotarget*, 8(18), 30199-30216. doi:10.18632/oncotarget.16320
- Petrella, T., Maubec, E., Cornillet-Lefebvre, P., Willemze, R., Pluot, M., Durlach, A., . . . Grange, F. (2007). Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of the ear: a distinct primary cutaneous T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol*, 31(12), 1887-1892. doi: 10.1097/PAS.0b013e318068b527
- Plaza, J. A., Feldman, A. L., & Magro, C. (2013). Cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders with CD8 expression: a clinicopathologic study of 21 cases. *J Cutan Pathol*, 40(2), 236-247. doi:10.1111/cup.12047
- Plaza, J. A., Ortega, P., Lynott, J., Mullane, M., Kroft, S., & Olteanu, H. (2010). CD8-positive primary cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma (PCALCL): case report and review of this unusual variant of PCALCL. *Am J Dermatopathol*, 32(5), 489-491. doi: 10.1097/DAD.0b013e3181c57ec2
- Poppe, H., Kerstan, A., Bockers, M., Goebeler, M., Geissinger, E., Rosenwald, A., & Hamm, H. (2015). Childhood mycosis fungoides with a CD8+ CD56+ cytotoxic immunophenotype. *J Cutan Pathol*, 42(4), 258-264. doi:10.1111/cup.12452
- Robson, A., Assaf, C., Bagot, M., Burg, G., Calonje, E., Castillo, C., . . . Berti, E. (2015). Aggressive epidermotropic cutaneous CD8+ lymphoma: a cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features. Report of an EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Histopathology*, 67(4), 425-441. doi:10.1111/his.12371
- Rodriguez-Pinilla, S. M., Ortiz-Romero, P. L., Monsalvez, V., Tomas, I. E., Almagro, M., Sevilla, A., . . . Piris, M. A. (2013). TCR-gamma expression in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol*, 37(3), 375-384. doi:10.1097/PAS.0b013e318275d1a2
- Saggini, A., Gulia, A., Argenyi, Z., Fink-Puches, R., Lissia, A., Magana, M., . . . Cerroni, L. (2010). A variant of lymphomatoid papulosis simulating primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma. Description of 9 cases. *Am J Surg Pathol*, 34(8), 1168-1175. doi:10.1097/PAS.0b013e3181e75356
- Sakamoto, M., Miyagaki, T., Kamijo, H., Oka, T., Takahashi, N., Suga, H., . . . Sato, S. (2018). Serum vascular endothelial growth factor A levels reflect itch severity in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Dermatol*, 45(1), 95-99. doi:10.1111/1346-8138.14033
- Scarisbrick, J. J., Prince, H. M., Vermeer, M. H., Quaglino, P., Horwitz, S., Porcu, P., . . . Kim, Y. H. (2015). Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol*, 33(32), 3766-3773. doi:10.1200/JCO.2015.61.7142
- Suchak, R., O'Connor, S., McNamara, C., & Robson, A. (2010). Indolent CD8-positive lymphoid proliferation on the face: part of the spectrum of primary cutaneous small-/

medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma or a distinct entity? *J Cutan Pathol*, 37(9), 977-981. doi:10.1111/j.1600-0560.2009.01448.x

- Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., . . . Jaffe, E. S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127(20), 2375-2390. doi:10.1182/blood-2016-01-643569
- Swerdlow, S. H., Jaffe, E. S., Brousset, P., Chan, J. K., de Leval, L., Gaulard, P., . . . International Lymphoma Study, G. (2014). Cytotoxic T-cell and NK-cell lymphomas: current questions and controversies. *Am J Surg Pathol*, 38(10), e60-71. doi:10.1097/PAS.0000000000000295
- Talpur, R., Singh, L., Daulat, S., Liu, P., Seyfer, S., Trynosky, T., . . . Duvic, M. (2012). Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res*, 18(18), 5051-5060. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0604
- Tolkachjov, S. N., Weenig, R. H., & Comfere, N. I. (2016). Cutaneous peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: A single-center prognostic analysis. *J Am Acad Dermatol*, 75(5), 992-999. doi:10.1016/j.jaad.2016.06.011
- Toro, J. R., Liewehr, D. J., Pabby, N., Sorbara, L., Raffeld, M., Steinberg, S. M., & Jaffe, E. S. (2003). Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*, 101(9), 3407-3412. doi:10.1182/blood-2002-05-1597
- Tripodo, C., Iannitto, E., Florena, A. M., Pucillo, C. E., Piccaluga, P. P., Franco, V., & Pileri, S. A. (2009). Gamma-delta T-cell lymphomas. *Nat Rev Clin Oncol*, 6(12), 707-717. doi:10.1038/nrclinonc.2009.169
- van Dongen, J. J., Langerak, A. W., Bruggemann, M., Evans, P. A., Hummel, M., Lavender, F. L., . . . Macintyre, E. A. (2003). Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia*, 17(12), 2257-2317. doi:10.1038/sj.leu.2403202
- Vidulich, K. A., Talpur, R., Bassett, R. L., & Duvic, M. (2009). Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Dermatol*, 48(3), 243-252. doi:10.1111/j.1365-4632.2009.03771.x
- Wain, E. M., Orchard, G. E., Whittaker, S. J., Spittle, M. S. M. F., & Russell-Jones, R. (2003). Outcome in 34 patients with juvenile-onset mycosis fungoides: a clinical, immunophenotypic, and molecular study. *Cancer*, 98(10), 2282-2290. doi:10.1002/cncr.11780
- Wang, Z., Bhattacharya, N., Weaver, M., Petersen, K., Meyer, M., Gapter, L., & Magnuson, N. S. (2001). Pim-1: a serine/threonine kinase with a role in cell survival, proliferation, differentiation and tumorigenesis. *J Vet Sci*, 2(3), 167-179.
- Weisenburger, D. D., Savage, K. J., Harris, N. L., Gascoyne, R. D., Jaffe, E. S., MacLennan, K. A., . . . International Peripheral, T. c. L. P. (2011). Peripheral T-cell lymphoma,

not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood*, 117(12), 3402-3408. doi:10.1182/blood-2010-09-310342

- Went, P., Agostinelli, C., Gallamini, A., Piccaluga, P. P., Ascani, S., Sabattini, E., . . . Pileri, S. A. (2006). Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol*, 24(16), 2472-2479. doi:10.1200/JCO.2005.03.6327
- Whittam, L. R., Calonje, E., Orchard, G., Fraser-Andrews, E. A., Woolford, A., & Russell-Jones, R. (2000). CD8-positive juvenile onset mycosis fungoides: an immunohistochemical and genotypic analysis of six cases. *Br J Dermatol*, 143(6), 1199-1204.
- Willemze, R., Jaffe, E. S., Burg, G., Cerroni, L., Berti, E., Swerdlow, S. H., . . . Meijer, C. J. (2005). WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 105(10), 3768-3785. doi:10.1182/blood-2004-09-3502
- Willemze, R., Jansen, P. M., Cerroni, L., Berti, E., Santucci, M., Assaf, C., . . . Group, E. C. L. (2008). Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood*, 111(2), 838-845. doi:10.1182/blood-2007-04-087288
- Willemze, R., & Meijer, C. J. (2006). Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Albert to WHO-EORTC. *J Cutan Pathol*, 33 Suppl 1, 18-26. doi:10.1111/j.0303-6987.2006.00494.x
- Wobser, M., Reinartz, T., Roth, S., Goebeler, M., Rosenwald, A., & Geissinger, E. (2016). Cutaneous CD8+ Cytotoxic T-Cell Lymphoma Infiltrates: Clinicopathological Correlation and Outcome of 35 Cases. *Oncol Ther*, 4(2), 199-210. doi:10.1007/s40487-016-0026-y
- Wobser, M., Roth, S., Reinartz, T., Rosenwald, A., Goebeler, M., & Geissinger, E. (2015). CD68 expression is a discriminative feature of indolent cutaneous CD8-positive lymphoid proliferation and distinguishes this lymphoma subtype from other CD8-positive cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol*, 172(6), 1573-1580. doi:10.1111/bjd.13628

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Matthias Goebele, Direktor der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Würzburg, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchführen zu können.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Betreuerin, Frau PD Dr. med. Marion Wobser, bedanken für die Themastellung, die geduldige Betreuung, die Hilfsbereitschaft und die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Des Weiteren gilt ein großer Dank den Mitarbeiter-/Innen des Instituts für Pathologie der Universität Würzburg für die Bereitstellung der histologischen und immunphänotypischen Daten.

Außerdem danke ich ausdrücklich meinen Eltern, meinen Brüdern und meinem Freund für die uneingeschränkte Unterstützung und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.