

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Matthias Goebeler

**Klinische, histopathologische und immunphänotypische Charakterisierung
der CD4+ klein-/mittelgroßzelligen kutanen T-Zell-Lymphoproliferation**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Marina Geiseler

aus Würzburg

Würzburg, September 2018



Referentin: Priv.-Doz. Dr. med. Marion Wobser

Korreferent bzw. Korreferentin: Univ.-Prof. Dr. med. Eva Geißinger

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 03.07.2019

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Hintergrund	3
2.1 Die CD4+ klein-/mittelgroßzellige Lymphoproliferation (SMTCL).....	3
2.1.1 Klinik	3
2.1.2 Histologie	3
2.1.3 Immunphänotyp	4
2.1.4 Molekulare Analysen	4
2.2 Überblick über die Klassifikationen von 2005 bis 2016.....	5
2.2.1 Die WHO-/EORTC-Klassifikation (2005).....	6
2.2.2 Update der WHO-Klassifikation (2008).....	8
2.2.3 Zweites Update der WHO-Klassifikation (2016).....	8
3. Datenerhebung und Methodik	9
3.1 Auswahl des Patientenkollektivs.....	9
3.2 Klinische Daten.....	10
3.3 Histopathologische Daten.....	11
3.4 Immunhistochemische Daten.....	12
3.4.1 Anfertigung der immunhistochemischen Färbungen.....	12
3.4.2 Auswertung der immunhistochemischen Färbungen.....	14
3.5 Molekularbiologische Daten.....	14
3.6 Statistische Auswertung.....	15
4. Ergebnisse	15
4.1 Klinische Daten (siehe Tabelle 3).....	15
4.1.1 Klinische Morphologie und Lokalisation der Läsionen.....	15

4.1.2 Therapie.....	17
4.1.3 Krankheitsverlauf.....	19
4.2 Histopathologische Daten (siehe Tabelle 4).....	23
4.3 Immunhistochemische Daten (siehe Tabelle 4).....	25
4.4 Molekularbiologische Daten (siehe Tabelle 4).....	27
4.5 Besondere Patientengruppen.....	30
4.5.1 Kinder.....	30
4.5.2 Patienten mit extrafazialer Hautmanifestation	30
4.5.3 Patienten mit generalisiertem Hautbefall	32
5. Diskussion.....	36
5.1 Einordnung der Ergebnisse in die bereits vorhandene Literatur.....	36
5.1.1 Klinische Daten	36
5.1.1.1 Epidemiologie.....	36
5.1.1.2 Klinische Morphologie und Verteilung der Läsionen.....	36
5.1.1.3 Follow-Up und Prognose.....	37
5.1.1.4 Klinische Besonderheiten.....	39
5.1.1.4.1 Die CD4+ SMTCL bei Kindern	39
5.1.1.4.2 Patienten mit ungewöhnlich lokalisierter Hautmanifestation an Stamm oder Extremitäten.....	42
5.1.1.4.3 Patienten mit generalisiertem Hautbefall.....	42
5.1.1.4.4 Weitere klinische Besonderheiten.....	43
5.1.2 Histopathologische Daten	49
5.1.3 Immunhistochemische Daten	49
5.1.3.1 Verlust von Pan-T-Zell-Markern bei der CD4+ SMTCL.....	50

5.1.3.2 Follikuläre T-Helferzellen bei der CD4+ SMTCL.....	51
5.1.4 Molekularbiologische Daten	54
5.2 Abgrenzung der CD4+ SMTCL zu wichtigen Differentialdiagnosen.....	55
5.2.1 Die CD4+ SMTCL und das Pseudolymphom	55
5.2.2 Die CD4+ SMTCL und die Mycosis fungoides.....	56
5.2.3 Die CD4+ SMTCL und das primär kutane Marginalzonen-Lymphom.....	57
5.2.4 Die CD4+ SMTCL und das periphere T-Zell-Lymphom, [nicht anders spezifiziert].....	59
5.2.5 Die CD4+ SMTCL und das kutane akrale CD8+ indolente Lymphom	60
6. Zusammenfassung.....	61
7. Verzeichnis der Abkürzungen.....	62
8. Literaturverzeichnis.....	63
9. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	69
10. Anhang.....	70

1. Einleitung

Der Begriff „malignes Lymphom“ bezeichnet eine Gruppe von Tumorerkrankungen, denen gemeinsam ist, dass sie von einer entarteten lymphatischen Zelle ausgehen. Die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland wird auf etwa 13 pro 100 000 Einwohner geschätzt.¹ Da unter diesem Oberbegriff eine Vielzahl an Krankheitsbildern mit einer großen Bandbreite an möglichen klinischen Manifestationen, verschiedenen zellulären Ursprungs und unterschiedlichen Prognosen zusammengefasst wird, ist eine weitere Unterteilung der malignen Lymphome in Subgruppen erforderlich.

Zunächst können maligne Lymphome in die beiden Gruppen „Hodgkin-Lymphom“ und „Non-Hodgkin-Lymphom“ („NHL“) untergliedert werden. Das Hodgkin-Lymphom stellt eine eigene Krankheitsentität dar, während alle anderen Lymphome in der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome zusammengefasst werden. Diese Untergliederung hat eher historischen Wert, ist aber immer noch sehr geläufig und soll deswegen hier erwähnt werden.

Zusätzlich können Lymphome beispielsweise nach dem zugrunde liegenden Zelltyp als B- oder T-Zell-Lymphome oder nach der klinischen Prognose als indolente oder aggressive Lymphome eingestuft werden. Eine weitere Klassifikation kann nach ihrem jeweiligen Manifestationsort als nodale oder extranodale Lymphome erfolgen.

Die kutanen Lymphome stellen eine der Untergruppen dar und umfassen für sich wiederum einige klinisch, histologisch und prognostisch sehr heterogene Krankheitsbilder, die weiter subklassifiziert werden. Ihre Häufigkeit wird in Deutschland auf etwa eine Neuerkrankung pro 100 000 Einwohner und Jahr geschätzt.²

Die primäre Unterteilung der kutanen Lymphome erfolgt ebenfalls nach der zugrunde liegenden Zellreihe, wobei ca. 73% der primär kutanen Lymphome der T-Zell-Reihe zugeordnet werden können, 22% der B-Zell-Reihe und weniger als 10% weiteren seltenen Formen der kutanen Lymphome.² Ein weiteres wichtiges Klassifizierungskriterium ist, ob es sich um ein primär kutanes oder um ein sekundär kutanes

Lymphom handelt. Ein primär kutanes Lymphom entsteht definitionsgemäß in der Haut und es kann sechs Monate nach Diagnosestellung kein Hinweis auf eine systemische Manifestation gesehen werden, während es sich bei sekundär kutanen Lymphomen um kutane Manifestationen eines sonstig lokalisierten systemischen Lymphoms handelt. Ähnlich verhält es sich bei der Unterteilung in nodale und extranodale Lymphome: Nodale Lymphome entstehen im Lymphknoten, wohingegen extranodale Lymphome in fast jedem Organ auftreten können. Nach dieser ersten groben Einteilung kann eine weitere Unterteilung beispielsweise nach dem jeweiligen Ursprungs-Zelltyp oder dem klinischen Verhalten erfolgen.³

In dieser Arbeit wird eine Unterform der primär kutanen T-Zell-Lymphome, die CD4+ klein-/mittelgroßzellige kutane T-Zell-Lymphoproliferation (CD4+ SMTCL), untersucht. Die CD4+ SMTCL manifestiert sich meist als solitäre Plaque oder Tumor im Kopf- oder Halsbereich und hat gemäß der aktuellen Literatur eine meist sehr gute Prognose. Bei der CD4+ SMTCL handelt es sich um eine vor einigen Jahren erstbeschriebene Entität. Dementsprechend herrscht momentan noch Uneinigkeit über die genauen Diagnosekriterien. Bis zum Erscheinen der aktuellen Klassifikation lymphoider Neoplasien der *World Health Organization* (WHO) von 2016 lautete die Bezeichnung dieser Entität „primär kutanes klein-/mittelgroßzelliges pleomorphes T-Zell-Lymphom“.⁴ In der Namensgebung der aktuellen Klassifikation von 2016 wurde der Begriff „Lymphom“ jedoch durch „lymphoide Proliferation“ ersetzt, um die seither gewonnenen Erkenntnisse über den indolenten Verlauf und die gute Prognose im Vergleich zu anderen primär kutanen Lymphomen zu betonen. Auch in der WHO-Klassifikation von 2016 hat die CD4+ SMTCL noch einen präliminären Status als sogenannte „provisorische Entität“.⁵ Ein Grund für diesen Status ist die bis dato limitierte Datenlage. Aufgrund der Seltenheit der CD4+ SMTCL wurden die meisten bisherigen Studien mit recht kleinen Fallzahlen durchgeführt.

In dieser Studie wird ein Kollektiv aus 95 Patienten untersucht, bei denen an der Universität/dem Universitätsklinikum Würzburg eine CD4+ SMTCL diagnostiziert und/oder behandelt wurde. Die retrospektiv erhobenen Daten zu Histopathologie,

Immunhistologie und Molekularbiologie wurden in enger klinischer Korrelation erfasst und analysiert und mit den Ergebnissen bisheriger Studien verglichen. Ziel der Untersuchungen war es, ein besseres Verständnis dieser Krankheitsentität zu gewinnen und einen Beitrag zu einer genaueren Einordnung der CD4+ SMTCL zu leisten.

2. Hintergrund

2.1 Die CD4+ klein-/mittelgroßzellige Lymphoproliferation (SMTCL)

2.1.1 Klinik

Die klinischen Kriterien der CD4+ SMTCL wurden in der gemeinsamen Klassifikation der *World Health Organization* (WHO) und der *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) von 2005, auf welcher die Kriterien der aktuellen WHO-Klassifikation von 2016 basieren, wie folgt beschrieben:

Die CD4+ SMTCL präsentiert sich meist mit einer solitären Plaque oder einem Tumor und ist vor allem im Hals- oder Gesichtsbereich oder am oberen Stamm lokalisiert. Seltener manifestiert sie sich mit multiplen Läsionen. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 60–80%. Besonders solitäre oder lokalisierte Läsionen haben einen exzellenten Verlauf. Die Therapieempfehlung bei solitären Läsionen ist eine Exzision oder Radiatio. Bei Patienten mit (seltenem) generalisiertem Hautbefall ist eine Therapie mit Cyclophosphamid und Interferon α beschrieben worden.⁴

2.1.2 Histologie

Histologisch ist die CD4+ SMTCL laut Definition durch ein dichtes, diffuses oder noduläres Infiltrat aus den namensgebenden vorwiegend kleinen bis mittelgroßen pleomorphen T-Zellen gekennzeichnet. Das Infiltrat umfasst meist die gesamte Dermis und reicht häufig bis in das subkutane Fettgewebe. Ein diskreter Epidermotropismus kann fokal vorhanden sein, fehlt jedoch meist. In Abgrenzung zu anderen peripheren T-Zell-Lymphomen ist der Anteil großleibiger T-Zellen definitionsgemäß auf weniger als

30% begrenzt.⁶ Häufig findet sich ein variabel ausgeprägtes reaktiv-entzündliches Begleitinfiltrat aus B- und T-Lymphozyten, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten und Histiozyten, welche teils Granulome ausbilden können.⁴

2.1.3 Immunphänotyp

Laut WHO-/EORTC-Klassifikation ist der Phänotyp der SMTCL definitionsgemäß CD3+, CD4+, CD8- und CD30-, wobei teils ein partieller Verlust von Pan-T-Zell-Markern auftreten kann. Zytotoxische Proteine werden generell nicht exprimiert.⁴

In der WHO-Klassifikation von 2016 wurde bezüglich des Immunphänotyps zusätzlich die Erkenntnis berücksichtigt, dass die Ursprungszellen der CD4+ SMTCL der folliculären T-Helfer-Zell-Reihe zuzuordnen sind. Der Immunphänotyp der folliculären T-Helfer-Zellen (T_{FH}-Zellen) ist definitionsgemäß CD3+ CD4+ PD-1+ CXCL-13+ ICOS+ Bcl-6+ CD10+.⁷ Da keiner dieser Marker spezifisch für T_{FH}-Zellen ist, wurde gefordert, dass zumindest drei der Marker PD-1, CXCL-13, ICOS, Bcl-6 und CD10 positiv sein müssen, um eine Zelle der T_{FH}-Reihe zuordnen zu können.⁸ Einen besonderen Stellenwert unter diesen Markern nimmt in der Diagnostik der CD4+ SMTCL und ihrer Abgrenzung zu anderen Differentialdiagnosen der PD-1-Rezeptor ein (siehe Kapitel 5.1.3.2).

2.1.4 Molekulare Analysen

Bei kutanen T-Zell-Lymphomen werden meist die TCR β - oder TCR γ -Gene, die für die Ketten des T-Zell-Rezeptors kodieren, molekularbiologisch mittels PCR nach dem BIOMED-2-Protokoll oder mittels Southern blot auf ein klonales Rearrangement untersucht.⁹ Dadurch kann unterschieden werden, ob in einem Präparat T-Zellen vermehrt sind, die von derselben Ursprungszelle (monoklonal) oder von mehreren verschiedenen T-Zellen (polyklonal) abstammen. Dies ist möglich, da sich die Gene, die für die Antigenerkennungsdomäne einer T-Zelle kodieren, während der Reifung im Prozess der „somatischen Rekombination“ rekombinieren, um so eine sehr große Vielfalt von verschiedenen Antigenen binden zu können. Somit hat jede reife T-Zelle einen einzigartigen genetischen Fingerabdruck und kann ihrer jeweiligen

Ursprungszelle zugeordnet werden.¹⁰ Monoklonalität ist hierbei ein Hinweis auf das Vorliegen eines Lymphoms (wenngleich es auch immunologisch bedingt zu klonalen T-Zell-Expansionen kommen kann), während bei einem polyklonalen Muster eher von einem reaktiven Prozess ausgegangen wird.⁹

Laut WHO-/EORTC-Klassifikation findet sich bei der molekularen Analyse der CD4+ SMTCL meist ein klonal amplifizierter T-Zell-Rezeptor, was bei der Abgrenzung zum reaktiven Pseudolymphom als hilfreich erachtet wird. Andere molekulare Veränderungen wie somatische Punktmutationen oder Chromosomenaberrationen sind bis dato nicht bekannt.⁴

2.2 Überblick über die Klassifikationen von 2005 bis 2016

In den letzten Jahren gab es zahlreiche Ansätze, eine zufriedenstellende endgültige Definition für die CD4+ SMTCL und die übrigen peripheren kutanen T-Zell-Lymphome zu finden. Bis heute ist es jedoch in vielen Fällen nicht gelungen, einheitliche Krankheitsgruppen nach zuverlässigen Kriterien abzugrenzen. Gründe für die Schwierigkeiten bei der Definition werden in der relativen Seltenheit dieser Neoplasien, dem unzureichenden Verständnis ihrer molekularen Pathogenese und in ihrer morphologischen und immunphänotypischen Komplexität sowie in ihrem biologischen Verhalten gesehen.¹¹ Im Folgenden wird deshalb ein kurzer Überblick über die Entwicklung der Lymphom-Klassifikation gegeben.

Der Begriff des „kutanen T-Zell-Lymphoms“ wurde in der medizinischen Literatur erstmals 1980 von Richard Edelson für die Mycosis fungoides, das Sézary-Syndrom sowie für wenige andere Entitäten verwendet.¹² Zuvor wurden alle kutanen Lymphome als Hautmanifestationen eines systemischen Lymphoms angesehen und entsprechend therapiert. In den 1970er Jahren wurden diese Hautläsionen zeitgleich nach mehreren unterschiedlichen Systemen^{13–18} klassifiziert.

In den folgenden Jahren gab es mehrere Versuche, die kutanen Lymphome nach einheitlichen, für Prognose und Therapie aussagekräftigen Kriterien zu

klassifizieren.^{16,19–23} Ein wesentlicher Fortschritt war dabei die Erkenntnis, dass sich primäre und sekundäre kutane Lymphome bei gleicher Histologie wesentlich in Verlauf und Prognose unterscheiden^{24–28} und daher anders eingestuft und vor allem auch unterschiedlich therapiert werden müssen.

Die Diagnosekriterien der CD4+ SMTCL, die in dieser Arbeit adressiert wird, basieren auf den Diagnosekriterien des „primär kutanen klein-/mittelgroßzelligen pleomorphen T-Zell-Lymphoms“ der WHO-/EORTC-Klassifikation von 2005.

2.2.1 Die WHO-/EORTC-Klassifikation (2005)

Seit 2001 existierten mit der EORTC- und der WHO-Klassifikation zwei groß angelegte Klassifikationssysteme nebeneinander mit entsprechender Uneinigkeit über die zu bevorzugende Klassifikation. 2005 einigten sich hieraufhin Vertreter beider Systeme auf eine neue gemeinsame Klassifikation, die WHO-/EORTC-Klassifikation⁴ (siehe Tabelle 1), die bis heute weithin als aktuell gültige Klassifikation in Verwendung ist (die genauen Diagnosekriterien sind in Kapitel 2.1 aufgeführt).

In dieser Klassifikation findet sich das „primär kutane klein-/mittelgroßzellige pleomorphe T-Zell-Lymphom“ als provisorische Entität innerhalb der Gruppe der peripheren T-Zell-Lymphome [unspezifiziert]. Die Bezeichnung als „provisorische Entität“ liegt zum einen daran, dass die Kriterien noch nicht ausreichend durch Daten gestützt sind, und zum anderen fehlt noch eine klare Abgrenzung zu histologischen Differentialdiagnosen wie zum Beispiel dem Pseudolymphom. Auch der Krankheitsverlauf von als „primär kutanes klein-/mittelgroßzelliges pleomorphes T-Zell-Lymphom“ klassifizierten Fällen ist in der Literatur bisher nicht einheitlich beschrieben. Während bei einem Großteil der Patienten der Verlauf indolent und die Exzision als Therapie ausreichend ist, zeigt ein kleinerer Prozentsatz bisher als „primär kutanes klein-/mittelgroßzelliges pleomorphes T-Zell-Lymphom“ bezeichneter Fälle einen weniger indolenten Verlauf mit generalisierter Manifestation und häufigen Rezidiven. Ein vorrangiges Ziel ist es somit, für diese letztere Patientengruppe diagnostische und prognostische Marker zu identifizieren, um sie von den Patienten mit indolentem Verlauf abzugrenzen.

WHO-/EORTC-Klassifikation (2005)

WHO/EORTC	Häufigkeit	5-Jahre-Überlebensrate
Kutane T-Zell-Lymphome		
Indolent		
Mycosis fungoides (MF)	44%	88%
◦ Follikuläre MF	4%	80%
◦ Pagetoide Retikulose	< 1%	100%
◦ Granulomatous slack skin	< 1%	100%
CD30+ lymphoproliferative Erkrankungen		
◦ Anaplastisches großzelliges Lymphom	8%	95%
◦ Lymphomatoide Papulose	12%	100%
Subkutanes Panniculitis-artiges T-Zell-Lymphom	1%	82%
CD4+ klein-/mittelgroßzelliges pleomorphes T-Zell-Lymphom	2%	72%
Aggressiv		
Sézary-Syndrom	3%	24%
Kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, [unspezifiziert]	2%	16%
◦ Kutanes aggressives CD8+ T-Zell-Lymphom	< 1%	18%
◦ Kutanes γ/δ T-Zell-Lymphom	< 1%	kA
Kutanes NK-/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ	< 1%	kA
Kutane B-Zell-Lymphome		
Indolent		
Keimzentrumszell-Lymphom	11%	95%
Marginalzonen-Lymphom	7%	99%
Intermediäres klinisches Verhalten		
Großzelliges B-Zell-Lymphom der unteren Extremität	4%	55%
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	< 1%	50%
Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom	< 1%	65%

Tabelle 1: WHO-/EORTC-Klassifikation für kutane Lymphome mit primär kutaner Manifestation; aus: Willemze et al., WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas (2005)⁴

NK: Natural Killer; kA: keine Angabe

2.2.2 Update der WHO-Klassifikation (2008)

2008 erschien ein Update der WHO-Klassifikation.²⁹ Die Gruppe der „peripheren T-Zell-Lymphome, [unspezifiziert]“ aus der Fassung von 2001 wurde umbenannt in „periphere T-Zell-Lymphome, [nicht anders spezifiziert]“, um die Hoffnung zu unterstreichen, dass diese künftig besser unterteilt werden können. Das „primär kutane klein-/mittelgroßzellige pleomorphe T-Zell-Lymphom“ wurde aus dieser Gruppe herausgenommen und hat nun einen Platz als eigene provisorische Entität.

2.2.3 Zweites Update der WHO-Klassifikation (2016)

2016 erschien ein erneutes Update der WHO-Klassifikation.⁵ Das „primär kutane klein-/mittelgroßzellige pleomorphe T-Zell-Lymphom“ hat in diesem Update immer noch einen Status als provisorische Entität, aber die Namensgebung wurde geändert. Es heißt ab jetzt „primär kutane CD4+ klein-/mittelgroßzellige T-Zell-Lymphoproliferation“ (*“primary cutaneous CD4 positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder“*), um den indolenten Verlauf und die häufig schwierige Abgrenzung zwischen einem reaktiven Infiltrat (im Sinne eines Pseudolymphoms) und einer CD4+ SMTCL zu unterstreichen. Neu in diesem Update ist auch die Festlegung der Ursprungszelle der CD4+ SMTCL auf einen follikulären T-Helfer-Zell-Phänotyp. Um eine Zelle diesem Phänotyp zuordnen zu können müssen mindestens drei der Marker CD3, CD4, PD-1, CXCL-13, ICOS, Bcl-6 oder CD10 positiv sein.

Die in dieser aktuellsten Version der Klassifikation kutaner Lymphome noch ungeklärten Fragen sind zum einen die Bedeutung von molekularen Markern bei der Klassifikation und Prognoseabschätzung und zum anderen der Status der provisorischen Entitäten.

Von zukünftigen Forschungsergebnissen wird erhofft, dass die CD4+ SMTCL einen einheitlichen Lymphom-Subtyp umfasst, welcher eindeutig von anderen kutanen Lymphomen abgrenzbar ist und es somit Klinikern erleichtert, adäquate prognostische Aussagen zu treffen und therapeutische Maßnahmen zu wählen. Möglicherweise wird

eine zukünftige Klassifikation jedoch auch weiterhin einige Entitäten als Teil eines Spektrums mit diagnostisch unklaren Grauzonen sehen, ohne den Anspruch, klar abgrenzbare, nicht überlappende Entitäten zu definieren.³⁰

3. Datenerhebung und Methodik

3.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Über einen retrospektiven Zeitraum von 2005 bis 2013 wurden per Suchabfrage mit dem Stichwort „CD4+ klein-/mittelgroßzelliges pleomorphes kutanes T-Zell-Lymphom“ aus den Datenbanken des Pathologischen Instituts der Universität Würzburg und des Histologischen Labors der Universitätshautklinik 125 Fälle identifiziert, bei welchen die Verdachtsdiagnose einer CD4+ SMTCL gestellt wurde.

Nach Sichtung der vorliegenden klinischen Daten, die von den klinisch behandelnden Ärzten zur Verfügung gestellt waren, und der histologischen Schnittpräparate und Paraffinblöcke wurden 30 Patienten von weiteren Analysen ausgeschlossen. Bei diesen 30 Patienten lag entweder nicht genügend Gewebematerial für eine vollständige histologische, immunhistologische sowie molekulargenetische Aufarbeitung vor oder die Diagnose einer CD4+ SMTCL war in Korrelation zu den klinischen Daten gemäß den aktuell gültigen Diagnosekriterien nicht zu stellen bzw. die vorhandenen klinischen Daten wurden für unzureichend erachtet.

Insgesamt erfüllten somit 95 der ursprünglich 125 ausgewählten Fälle die WHO-/EORTC-Kriterien von 2005 zur Diagnose einer CD4+ SMTCL und wurden in dieser Studie untersucht. Die Analysen erfolgten im Einklang mit der Deklaration von Helsinki und gemäß den vorliegenden Ethikvoten 68/14 und 115/15 der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

3.2 Klinische Daten

Erhoben wurden Daten zu Alter und Geschlecht der Patienten, zur Bestanddauer, zur klinischen Morphologie und zur Lokalisation der Hautmanifestation sowie zu Therapie und Krankheitsverlauf (Follow-Up).

Bei der Variable „Bestanddauer der Läsion“ wurde die Anzahl der Monate ausgewertet. Dabei wurde die häufig dokumentierte Angabe „seit einigen/mehreren Wochen“ als seit einem Monat bestehend und die Angabe „seit einigen/mehreren Monaten“ als seit vier Monaten bestehend gewertet.

Bezüglich der Ausdehnung des Hautbefalls wurde in Anlehnung an den Vorschlag von Youn H. Kim et al. zwischen „solitärem“, „lokalisiertem“ und „generalisiertem“ Befall unterschieden.³¹ Die Hautoberfläche wird bei dieser Einteilung entsprechend der lokalen Lymphabflusswege in 13 verschiedene Regionen unterteilt (Kopf und Hals, Brust, linker Oberarm, linker Unterarm und Hand, Bauch und Genitalbereich, linker Oberschenkel, linker Unterschenkel und Fuß, rechter Oberarm, rechter Unterarm und Hand, oberer Rücken, unterer Rücken und Gesäß, rechter Oberschenkel, rechter Unterschenkel und Fuß). Eine einzelne Läsion beliebiger Lokalisation wird als „solitär“ bezeichnet. Sind mehrere Läsionen auf eine Körperregion oder zwei zusammenhängende Areale begrenzt, werden sie als „lokalisiert“ bezeichnet. Von einem „generalisierten“ Befall wird gesprochen, wenn mehr als zwei Regionen oder zwei nicht-zusammenhängende Regionen befallen sind.

Bezüglich der Lokalisation wurde zwischen „Kopf/Hals“, „Stamm“ und „Extremitäten“ unterschieden, wobei Schulter, Gesäß und Leiste mit zu „Stamm“ gezählt wurden. Die Morphe der Läsionen wurde mit den Kategorien „Patch“, „Plaque“, „Papel“ und „Tumor“ genauer beschrieben, wobei die Definition der einzelnen Effloreszenzen Braun-Falco's *Dermatologie, Venerologie und Allergologie* entspricht.³² Demnach ist ein „Patch (Macula)“ eine scharf oder unscharf begrenzte, unterschiedlich große und geformte, zur Umgebung farblich abgesetzte, nicht erhabene Effloreszenz. Eine „Plaque“ ist eine „plateauartige“ Erhabenheit der Haut unterschiedlicher Farbe,

Konsistenz und Konfiguration mit einem Durchmesser von mehr als einem Zentimeter. Bei einer „Papel“ handelt es sich um eine bis zu einen Zentimeter (≤ 1 cm) durchmessende, die Haut überragende Effloreszenz. Ein „Tumor (Knoten)“ wird als eine mehr als einen Zentimeter (> 1 cm) durchmessende kutane Raumforderung definiert.

Eine systemische Manifestation wurde als ausgeschlossen betrachtet, wenn weder das Blutbild noch die Sonographie von Lymphknoten und Abdomen einen Hinweis auf einen systemischen Befall gaben. Bei vielen Patienten wurde dies zusätzlich durch computertomographische Untersuchungen von Thorax und Abdomen bzw. durch eine Knochenmarkspunktion bestätigt.

Daten zu einer möglicherweise begleitenden Borrelieninfektion wurden erhoben, aber aufgrund einer limitierten Datenbasis (dokumentiert in 15 von 95 Fällen) nicht in die Auswertung miteinbezogen.

3.3 Histopathologische Daten

Per Suchanfrage wurden aus den Datenbanken des Pathologischen Instituts der Universität Würzburg und des Histologischen Labors der Universitätshautklinik für den Zeitraum zwischen 2005 und 2013 125 Fälle mit der Verdachtsdiagnose einer CD4+ SMTCL ermittelt. Bei den meisten Fällen waren durch die initiale Diagnostik bereits einige histologische und immunhistochemische Färbungen vorhanden. Fehlende Färbungen wurden nachgeholt, so dass letztlich bei jedem Präparat eine Hämatoxylin-Eosin-, eine Giemsa-, sowie ein definiertes Panel an immunhistochemischen Färbungen (siehe Tabelle 2) vorhanden waren.

Alle Präparate wurden von der Promovendin und zwei unabhängigen Gutachtern (Priv.-Doz. Dr. med. Marion Wobser (Dermatohistologin) und Prof. Dr. med. Eva Geißinger (Pathologin)) erneut untersucht und die Diagnose einer CD4+ SMTCL konnte in Korrelation zu den klinischen Daten bei 95 Patienten bestätigt werden.

Histologisch wurden die Präparate auf den Parameter „Infiltrattiefe“ sowie auf das Vorkommen von Epidermotropismus oder Adnexotropismus untersucht. Bei der Tiefe

des Infiltrats wurde zwischen „oberem/mittlerem Korium“, „unterem Korium“ und „Fett/Subkutis“ unterschieden. Zusätzlich wurde die Zellgröße der vorherrschenden Zellpopulation bestimmt. Hier wurde zwischen „kleinzelligen“, „klein-mittelzelligen“, „mittelzelligen“, „mittel-großzelligen“ und „großzelligen“ Infiltraten unterschieden. Weiterhin wurden die Präparate auf das Vorhandensein von Plasmazellen, Eosinophilen und Histiozyten hin begutachtet.

3.4 Immunhistochemische Daten

3.4.1 Anfertigung der immunhistochemischen Färbungen

Alle neu anzufertigenden immunhistochemischen Färbungen wurden nach dem Standardprotokoll eines kommerziell erhältlichen Färbesystems (Advance™ HRP Detectionkit (K4068) von Dako®) durchgeführt.

Zuerst wurden von den in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Präparaten mit einem Schlittenmikrotom 2 µm dicke Schnitte angefertigt. Anschließend wurde das Material auf SuperFrost®Plus Objektträger der Firma R. Langenbrinck aufgezogen und für eine Stunde bei 56°C im Brutschrank getrocknet.

Daraufhin wurden die Schnitte für 25 Minuten in Xylol entparaffiniert und anschließend durch Durchlaufen einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert und die Antigene im Dampfkochtopf demaskiert. Dabei wurden für die jeweiligen Primär-Antikörper unterschiedliche Puffer nach Empfehlung der Hersteller verwendet.

Für die Färbung wurden die Schnitte für eine Stunde mit dem jeweiligen Antikörper behandelt. Die verwendeten Antikörper und ihre Hersteller sowie Informationen zur jeweiligen Verdünnung und Vorbehandlung können Tabelle 2 entnommen werden.

Tabelle 2: Überblick über die zur immunhistochemischen Färbung verwendeten Antikörper

Antikörper	Klon	Hersteller	Verdünnung	Vorbehandlung
CD3	MT910	Santa Cruz	1 : 200	TR 6,1
CD4	1F6	Novocastra	1 : 40	CS 6,0
CD5	4C7	Novocastra	1 : 200	CS 6,0
CD7	CBC.37	Dako	1 : 500	TR 6,1
CD10	56C6	Dako	1 : 100	CS 6,0
CD20	L26	Dako	1 : 500	CS 6,0
ki-67	MIB-1	Dako	1 : 800	CS 6,0
PD-1	NAT 105C E3	Abcam	1 : 200	TR 6,1
ICOS	SP98	Thermo Scientific	1 : 100	CS 6,0

Tabelle 2: Überblick über die zur immunhistochemischen Färbung verwendeten Antikörper

Hersteller: Santa Cruz: Santa Cruz, California (USA); Novocastra: Newcastle upon Tyne (UK);

Dako: Hamburg (Deutschland); Abcam: Cambridge (UK); Thermo Scientific: Rockford (USA)

TR: Target Retrieval; CS: Zitronensäure

Nach Bindung des Primärantikörpers an das jeweils darzustellende Epitop wurden die Präparate mit PBS („phosphate-buffered saline“: phosphatgepufferte Kochsalzlösung) gespült, anschließend wurde für 30 Minuten der sekundäre biotinylierte Antikörper (Advance HRP Link) aufgetragen. Nach einer erneuten Spülung mit PBS erfolgte die Zugabe der Peroxidase (Advance HRP Enzyme) für weitere 30 Minuten. Danach wurden die Schnitte ein weiteres Mal mit PBS gewaschen. Die chemische Farbreaktion wurde daraufhin durch die Zugabe von DAB (3,3'-Diaminobenzidin) als Chromogen sichtbar gemacht. Die Farbreaktion wurde bei allen Färbungen nach 10 Minuten durch eine letzte Spülung mit PBS beendet.

Nach dieser Prozedur wurden die Präparate für 3 Minuten mit Hämatoxylin gegengefärbt und 10 Minuten lang gewässert. Abschließend wurden sie in Alkohol getaucht und luftgetrocknet und durch den Automaten mit Deckgläschen versehen.

3.4.2 Auswertung der immunhistochemischen Färbungen

Die Färbungen von CD4, CD5, CD7 und CD10 wurden in die qualitativen Kategorien „Expression negativ“, „Expression partiell positiv“ und „Expression positiv“ eingeteilt. Eine partiell positive Expression war durch eine Expression des jeweiligen Markers von 10–80% der Zellen definiert und eine positive Expression durch eine Anfärbung des Markers von mehr als 80% der Zellen.

Bei CD3, CD8, CD20, PD-1 sowie ki-67 wurde jeweils der prozentuale Anteil der angefärbten Zellen am Gesamtinfiltrat erhoben.

Zusätzlich wurden die Präparate auf die Existenz von Pseudorosetten untersucht. Eine Pseudorosettenformation war als ringförmige Anordnung neoplastischer T-Zellen (CD4+, PD-1+) um zentrale, meist großleibige Zellen (gemäß Literatur CD20+ B-Zellen entsprechend) definiert.³³

3.5 Molekularbiologische Daten

PCR-basierte Klonalitätsanalysen der TCR γ -Gene wurden gemäß des BIOMED-2-Protokolls durchgeführt.³⁴ Die Primer für TCR γ wurden gemäß dieses Protokolls zur sensitiven Klonalitätsdetektion auf zwei Multiplex-Tubes aufgeteilt (Primer Mix A und Primer Mix B). 92 Präparate wurden mit dem Primer Mix A untersucht und 58 Präparate zusätzlich mit dem Primer Mix B.

Zusätzlich wurden in einigen ausgewählten Fällen die IgH-Gene der B-Zellen auf Klonalität untersucht (16 Fälle wurden mit Primer FR2A und 25 Fälle mit Primer FR3A untersucht). Diese Analysen entsprachen ebenfalls dem BIOMED-2-Protokoll. Die Auswertung der Klonalitätsuntersuchungen erfolgte gemäß der Euromed-/BIOMED-2-Leitlinien.³⁵

3.6 Statistische Auswertung

Die erhobenen klinischen und histopathologischen Daten des untersuchten Patientenkollektivs wurden statistisch deskriptiv ausgewertet (Häufigkeiten, Median, Minimum, Maximum, Standardabweichung). Des Weiteren wurden die Patienten nach bestimmten dichotomen Parametern in unabhängige Untergruppen eingeteilt. Diese wurden miteinander verglichen und auf die unterschiedliche Ausprägung klinischer, histologischer, immunhistochemischer und molekulargenetischer Merkmale hin untersucht. Zur Ermittlung der Signifikanz der unterschiedlich ausgeprägten Merkmale wurde bei kategorialen Variablen der exakte Fischer-Test und bei annähernd metrisch verteilten Variablen der Mann-Whitney-U-Test verwendet (Signifikanzniveau $< 0,05$).

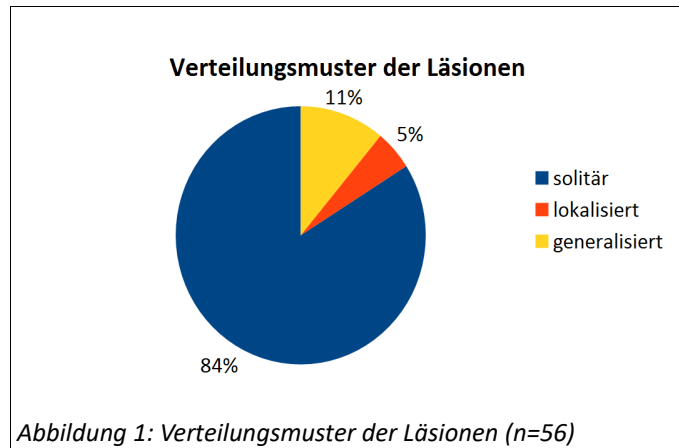
4. Ergebnisse

4.1 Klinische Daten (siehe Tabelle 3)

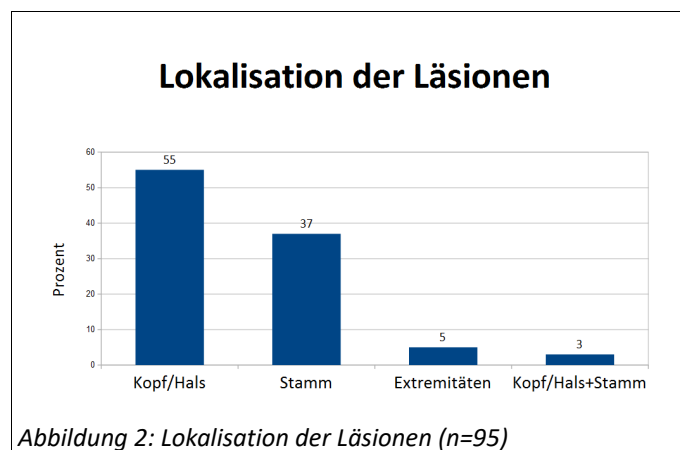
Die retrospektive Analyse umfasste 95 Fälle von CD4+ SMTCL, wobei das analysierte Kollektiv 50 männliche und 45 weibliche Patienten umfasste. Der Altersdurchschnitt lag bei 57 Jahren, der jüngste Patient war 12 Jahre und der älteste 84 Jahre alt (Median 57 Jahre, Standardabweichung 17 Jahre). Insgesamt waren sieben Patienten jünger als 25 Jahre alt, darunter vier Kinder (die Kinder waren 12, 13, 14 und 14 Jahre alt).

4.1.1 Klinische Morphologie und Lokalisation der Läsionen

Durchschnittlich bestanden die Läsionen drei Monate vor Erstdiagnose (Minimum 1 Monat, Maximum 24 Monate, Standardabweichung 4 Monate; Daten zur Bestanddauer der Läsion waren bei 47 von 95 Patienten verfügbar). In 84% der Fälle traten sie als solitäre Läsionen auf, während in 5% ein lokalisierter und in 11% ein generalisierter Hautbefall bestand (Daten zum Verteilungsmuster der Läsionen waren in 56 von 95 Fällen vorhanden; siehe Abb. 1).



Prädilektionsstelle der SMTCL war vor allem der Kopf- und Halsbereich, an dem 55% der Läsionen auftraten, gefolgt vom Stamm mit 37%. Nur in 5% der Fälle waren die Extremitäten befallen (Daten zur Lokalisation der Läsionen lagen in allen Fällen vor, siehe Abb. 2; Beispiele typischer klinischer Manifestationen zeigt Abb. 3). Morphologisch wurden 56% der Läsionen als Tumor beschrieben, 22% als Papel, 16% als Plaque und 3% als Patch. Eine Präsentation mit unterschiedlichen morphologischen Erscheinungsformen bestand in 3% der Fälle (Daten zur Morphologie der Läsionen waren in 64 von 95 Fällen vorhanden).



Siebzig Prozent der im Kopf-/Halsbereich lokalisierten Läsionen waren morphologisch Tumoren, 19% Papeln und 8% Plaques. An der Lokalisation „Stamm“ fanden sich in 48% der Fälle Tumoren, in 19% Papeln, in 24% Plaques und in 10% Patches. Alle drei Fälle, bei denen die Extremitäten befallen waren, präsentierten sich morphologisch mit Papeln. Bei den drei Fällen, bei denen „Kopf/Hals“ und „Stamm“ gemeinsam betroffen waren, manifestierte sich die CD4+ SMTCL in zwei Fällen mit Plaques und in einem Fall mit mehreren Läsionen unterschiedlicher Morphologie.



Abbildung 3: Typische klinische Manifestation einer CD4+ SMTCL aus dem eigenen Kollektiv

Meist finden sich scharf begrenzte Papeln oder nichtschuppene erythematöse Plaques im Kopf-/Hals-Bereich

4.1.2 Therapie

Daten zur primären Therapie lagen bei 74 von 95 Patienten vor. Als primäre Therapie wurde bei 59 Patienten (80%) eine Exzision durchgeführt, vier Patienten erhielten eine orale Antibiotika-Therapie (in drei Fällen orales Doxzyklin) und drei Patienten wurden mit einem lokalen Steroid behandelt. Bei je einem Patienten wurde eine primäre Bestrahlung, eine systemische Therapie mit Methotrexat (MTX) oder eine orale PUVA-

Therapie durchgeführt. Vier Patienten erhielten aufgrund einer spontanen Regression der Einzelläsion keine Therapie.

12 Patienten, die eine primäre Exzision erhielten, wurden anschließend noch bestrahlt. Die Bestrahlung wurde entweder prophylaktisch durchgeführt oder weil die Exzision nicht vollständig erfolgt war. Je ein Patient wurde im Anschluss an die Exzision noch mit Interferon, Doxzyklin oder einem lokalen Steroid therapiert. Eine Patientin erhielt im Anschluss an die Exzision eine systemische Chemotherapie aufgrund eines zeitgleich bestehenden Mamma-Karzinoms. Bei einem weiteren Patienten wurde eine systemische MTX-Therapie eingeleitet, da er nach der ursprünglichen Exzision weitere Hautveränderungen an beiden Unterarmen entwickelte. Mit Ausnahme eines Patienten mit initial generalisiertem Hautbefall (Fall 71) konnte bei allen Patienten durch eine primäre Exzision – gegebenenfalls kombiniert mit den beschriebenen zusätzlichen Therapieformen – eine Tumorfreiheit erzielt werden.

Von den vier Patienten, die primär mit einer oralen Antibiose behandelt wurden, zeigten zwei eine Regredienz auf die Behandlung (einer auf Doxzyklin in Kombination mit einer topischen Anwendung von Aureomycin und einer auf ein nicht näher bezeichnetes Antibiotikum). Zwei weitere Patienten sprachen nicht auf den Therapieversuch mit Doxzyklin an. Zwei der initial mit einem Antibiotikum therapierten Patienten erhielten im Anschluss eine Radiatio und ein Patient eine Exzision. Über die Therapie des vierten Patienten liegen keine Informationen vor. Alle vier Patienten waren zum letzten Beobachtungszeitpunkt tumorfrei.

Bei den Patienten, die mit einem lokalen Steroid therapiert wurden, konnte bei einem eine vollständige Remission erreicht werden. Bei zwei weiteren zeigten sich die Läsionen unter dieser Therapie regredient, bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes konnte jedoch noch keine vollständige Remission erzielt werden. Der vierte Patient sprach nicht auf die Therapie mit lokalen Steroiden an; Daten zum weiteren klinischen Verlauf waren in diesem Fall nicht verfügbar.

Bei einem weiteren Patienten konnte durch eine primäre Radiatio eine vollständige

Tumorfreiheit erzielt werden. Ein Patient mit initial multiplen Hautmanifestationen wurde mit einer systemischen MTX-Therapie behandelt, worunter sich die Hautläsionen rückläufig zeigten. Allerdings konnte auch mit einer anschließenden Bestrahlung keine vollständige Tumorfreiheit erreicht werden. Ein weiterer Patient mit generalisiertem Hautbefall wurde mit einer Kombination aus Psoralen und UV A-Licht (PUVA-Therapie) sowie einer Bestrahlung im Verlauf therapiert. Darunter waren die Hautläsionen vollständig rückläufig.

4.1.3 Krankheitsverlauf

Klinische Daten zum Krankheitsverlauf (Follow-Up) waren von 73 Patienten (76%) verfügbar und umfassen im Durchschnitt einen Zeitraum von 28 Monaten (Minimum 1 Monat, Maximum 73 Monate, Standardabweichung 18 Monate).

Bei keinem der Fälle war im Verlauf eine systemische Manifestation nachzuweisen. In 72 von 95 Fällen lagen zudem detaillierte Informationen zu bildgebenden und laborchemischen Staginguntersuchungen vor.

Zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung waren 93% der 73 Patienten tumorfrei und nur bei fünf Patienten (7%) konnten weiterhin Hautläsionen festgestellt werden. Von den fünf Patienten, bei denen bis zum letzten Zeitpunkt der Beobachtung keine Tumorfreiheit erreicht werden konnte, wiesen vier initial einen generalisierten Hautbefall auf und einer eine solitäre Läsion. Morphologisch präsentierten sich die Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung weiterhin einen Tumor aufwiesen, wesentlich häufiger mit für die SMTCL untypischen Manifestationen wie Papeln oder Plaques (siehe Abb. 4).

Von den vier Patienten mit generalisiertem Hautbefall wurde jeweils einer mit einer systemischen Steroid-Therapie (Fall 92; Follow-Up 13 Monate), einer mit einer Kombination aus Exzision und Radiatio (Fall 81; Follow-Up 15 Monate) und einer mit einer Kombination aus einer systemischen MTX-Therapie und einer Radiatio (Fall 11; Follow-Up 64 Monate) behandelt. Alle zeigten auf die Therapie hin eine

Befundbesserung, aber keine vollständige Remission. Bei dem vierten Patienten, welcher sich initial mit multiplen Papeln an den Extremitäten präsentierte, lagen keine Informationen zur Therapie vor (Fall 71; Follow-Up 11 Monate). Der Patient mit der solitären Hautmanifestation wurde mit einem topischen Steroid therapiert. Nach einem Beobachtungszeitraum von sechs Monaten zeigte sich die Hautläsion regredient, aber noch nicht vollständig zurückgebildet, woraufhin die Therapie mit einem topischen Steroid fortgeführt wurde (Fall 95).

Eine spontane Resolution wurde in vier Fällen (ca. 4%) beschrieben. Ein bioptisch gesichertes Rezidiv erlitten vier Patienten (4%), bei weiteren drei Patienten ergab sich anamnestisch der Hinweis auf früher aufgetretene ähnliche Läsionen oder Rezidive im Verlauf. Drei Patienten waren am Ende des Beobachtungszeitraums verstorben, wobei bei keinem die SMTCL oder ein sonstiges Lymphom ursächlich war.

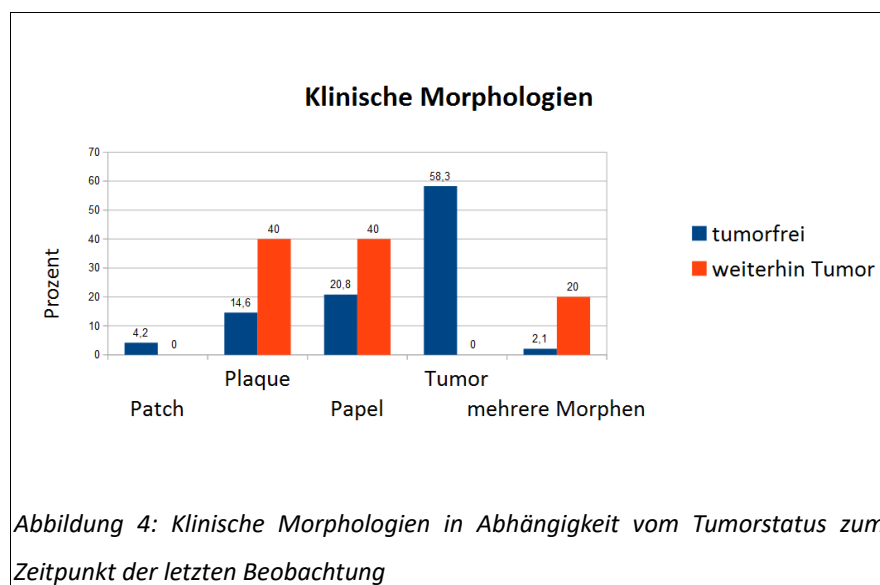


Tabelle 3: Klinische Angaben zu den untersuchten Patienten

Patient	Alter	primär kutan	Lokalisation	Ausdehnung	Morphe	Regression	Primär- therapie	Folge- therapie	Dauer Follow-Up	tumorfrei
1	53	ja	St	kA	kA	nein	Exz	andere	68	ja
2	57	ja	St	lokal	Papel	nein	Doxy	Rad	49	ja
3	59	ja	K/H	solitär	Plaque	nein	Exz	keine	73	ja
4	45	ja	St	kA	Tumor	nein	Exz	Rad	48	ja
5	76	ja	K/H	solitär	Tumor	nein	Exz	andere	66	ja
6	78	kA	K/H	kA	kA	nein	kA	kA	kA	kA
7	59	ja	K/H	solitär	Tumor	nein	Exz	keine	38	ja
8	55	ja	K/H	solitär	kA	nein	Exz	keine	59	ja
9	69	kA	Extr	kA	kA	nein	kA	kA	kA	kA
10	44	kA	K/H	kA	kA	nein	kA	kA	kA	kA
11	59	ja	K/H+St	general	Plaque	nein	andere	Rad	64	nein
12	52	ja	K/H	solitär	Tumor	nein	Exz	andere	49	ja
13	72	ja	K/H	kA	kA	nein	Exz	Rad	43	ja
14	53	kA	St	solitär	Tumor	nein	Exz	kA	54	ja
15	58	kA	St	kA	kA	nein	kA	kA	55	ja
16	68	ja	K/H	solitär	Tumor	nein	Exz	Rad	kA	kA
17	20	kA	K/H	kA	kA	nein	kA	kA	kA	kA
18	72	ja	St	general	Papel	nein	andere	Rad	49	ja
19	53	kA	K/H	kA	kA	nein	kA	kA	kA	kA
20	68	ja	K/H	solitär	Tumor	nein	Doxy	Rad	52	ja
21	54	ja	K/H	lokal	Tumor	nein	Exz	Rad	45	ja
22	72	ja	St	kA	kA	nein	kA	kA	29	ja
23	42	kA	St	solitär	Plaque	nein	andere	kA	kA	kA
24	54	kA	K/H	solitär	Tumor	nein	Exz	keine	50	ja
25	24	ja	K/H	kA	kA	nein	kA	kA	35	ja
26	54	kA	St	solitär	Tumor	nein	kA	kA	kA	kA
27	55	kA	K/H	solitär	Tumor	nein	Exz	andere	43	ja
28	78	ja	St	solitär	kA	nein	andere	Exz	46	kA
29	70	kA	K/H	solitär	kA	nein	kA	kA	kA	kA
30	70	ja	K/H	solitär	Plaque	ja	andere	kA	42	ja
31	74	ja	K/H	solitär	Tumor	nein	Exz	keine	40	ja
32	71	ja	St	solitär	kA	nein	Exz	kA	kA	kA
33	72	kA	K/H	kA	kA	nein	kA	kA	kA	kA
34	59	ja	St	solitär	kA	nein	Exz	kA	25	ja
35	70	ja	St	solitär	Patch	nein	Exz	keine	40	ja
36	67	ja	K/H	solitär	kA	nein	Exz	keine	39	ja
37	68	kA	St	kA	Tumor	nein	kA	kA	kA	kA
38	32	ja	St	kA	kA	nein	Exz	keine	32	ja
39	53	ja	K/H	kA	Tumor	nein	Exz	keine	37	ja
40	64	ja	St	solitär	kA	nein	Exz	kA	kA	kA
41	68	ja	K/H	kA	Tumor	nein	kA	kA	kA	kA
42	31	ja	K/H	kA	Tumor	nein	Exz	kA	7	ja
43	53	ja	St	solitär	Plaque	ja	Exz	Rad	28	ja
44	55	ja	St	kA	Tumor	nein	Exz	keine	32	ja
45	32	ja	K/H	kA	Tumor	nein	Exz	kA	kA	kA
46	45	kA	K/H	kA	Papel	nein	kA	kA	kA	kA
47	54	ja	St	kA	Tumor	nein	andere	Exz	23	ja
48	48	ja	K/H	solitär	Plaque	nein	Exz	kA	31	ja
49	14	ja	St	solitär	Tumor	ja	andere	kA	32	ja
50	78	ja	K/H	solitär	Papel	nein	Exz	kA	28	ja

Patient	Alter	primär kutan	Lokalisation	Ausdehnung	Morphe	Regression	Primärtherapie	Folge-therapie	Dauer Follow-Up	tumorfrei
51	32	ja	K/H	solitär	Tumor	nein	Exz	keine	8	ja
52	14	ja	K/H	solitär	Tumor	nein	Exz	Rad	27	ja
53	78	ja	K/H	solitär	kA	nein	Doxy	keine	27	ja
54	60	ja	K/H	solitär	Tumor	nein	Exz	keine	27	ja
55	62	ja	K/H	kA	Tumor	nein	Exz	keine	15	ja
56	69	ja	St	kA	Tumor	nein	Exz	keine	25	ja
57	75	ja	St	lokal	Patch	nein	Exz	kA	29	ja
58	44	kA	K/H	kA	Tumor	nein	kA	kA	kA	kA
59	70	ja	K/H+St	general	Plaque	nein	Exz	kA	30	ja
60	54	ja	K/H	kA	kA	nein	Exz	kA	21	ja
61	24	ja	K/H	kA	kA	nein	Exz	kA	kA	kA
62	51	ja	K/H	kA	Tumor	nein	Exz	kA	kA	kA
63	49	kA	St	kA	kA	nein	Exz	keine	24	ja
64	30	kA	St	kA	kA	nein	kA	kA	kA	kA
65	58	ja	St	solitär	Plaque	nein	Exz	kA	20	ja
66	74	ja	St	kA	Papel	nein	Exz	Rad	21	kA
67	51	ja	St	kA	Tumor	nein	Exz	Rad	18	ja
68	31	ja	K/H	kA	Papel	nein	Exz	kA	1	ja
69	73	ja	St	solitär	Papel	nein	Exz	keine	22	ja
70	74	ja	K/H	solitär	Tumor	nein	Exz	andere	6	ja
71	78	kA	Extr	kA	Papel	nein	kA	kA	11	nein
72	50	ja	Extr	solitär	Papel	nein	Exz	keine	10	ja
73	49	ja	St	solitär	Tumor	nein	Exz	Rad	20	ja
74	68	ja	K/H	kA	Tumor	nein	Exz	kA	20	ja
75	56	kA	K/H	kA	Tumor	nein	kA	kA	kA	kA
76	61	ja	St	solitär	kA	nein	Exz	keine	18	ja
77	79	kA	Extr	kA	kA	nein	kA	kA	kA	kA
78	46	ja	K/H	solitär	Tumor	nein	Exz	keine	15	ja
79	73	ja	K/H	solitär	versch	nein	Rad	keine	14	ja
80	62	ja	K/H	solitär	Papel	nein	Exz	Rad	18	ja
81	54	ja	K/H	kA	Papel	nein	Exz	Rad	15	nein
82	51	ja	St	solitär	kA	nein	Exz	keine	14	ja
83	72	ja	Extr	solitär	Papel	nein	Exz	keine	18	ja
84	13	ja	K/H	solitär	Papel	nein	Exz	keine	4	ja
85	84	kA	K/H	kA	kA	nein	kA	kA	5	kA
86	73	kA	St	solitär	kA	nein	kA	kA	15	ja
87	61	ja	K/H	solitär	Tumor	ja	andere	kA	3	ja
88	71	ja	K/H	solitär	kA	nein	Exz	keine	11	ja
89	42	ja	K/H	kA	Papel	nein	Exz	kA	11	ja
90	57	ja	St	kA	kA	nein	Exz	kA	10	kA
91	12	ja	K/H	solitär	Tumor	nein	andere	keine	2	ja
92	69	ja	K/H+St	general	versch	nein	andere	keine	13	nein
93	56	ja	K/H	solitär	Tumor	nein	Exz	keine	4	ja
94	56	ja	St	solitär	Plaque	nein	Exz	keine	3	ja
95	52	ja	St	solitär	Plaque	nein	andere	andere	6	nein

Tabelle 3 (Fortsetzung): Klinische Angaben zu den untersuchten Patienten

kA: keine Angabe; K/H: Kopf/Hals; Extr: Extremitäten; St: Stamm; versch: verschiedene Morphen; lokal: lokalisiert; general: generalisiert; Exz: Exzision; Doxy: Doxzyklin; Rad: Radiatio

4.2 Histopathologische Daten (siehe Tabelle 4)

Bei der histopathologischen Begutachtung waren die meisten Fälle (55%) von mittelgroßen Zellen dominiert, in 18% der Fälle waren kleine und mittelgroße Zellen dominant und in 27% mittelgroße bis große Zellen. Der Anteil großleibiger Tumorzellen war in sämtlichen Präparaten kleiner als 30% (Daten zur Zytologie waren in 94 von 95 Fällen vorhanden). Plasmazellen, Histozyten und Eosinophile konnten häufig beobachtet werden (in je 95%, 23% und 39% der Präparate).

Ein signifikanter und langstreckiger Epidermotropismus war bei keinem der Fälle vorhanden, lediglich ein fokaler Epidermotropismus konnte bei sieben Präparaten (8%) gesehen werden. Die Infiltrattiefe reichte bei 13% ins obere und mittlere Korium, bei 27% ins untere Korium und bei 58% bis in das Fettgewebe/die Subkutis. Ein Adnexotropismus war in der Hälfte der Fälle (52%) vorhanden (Daten zu Epidermotropismus, Infiltrattiefe und Adnexotropismus waren in allen Fällen vorhanden).

Des Weiteren zeigten sich Lymphfollikel und/oder Keimzentren in 15 Präparaten. Riesenzellen mit Granulomformation wurden in sieben Fällen beobachtet.

Abbildung 5 zeigt ein typisches histopathologisches Bild einer CD4+ SMTCL.

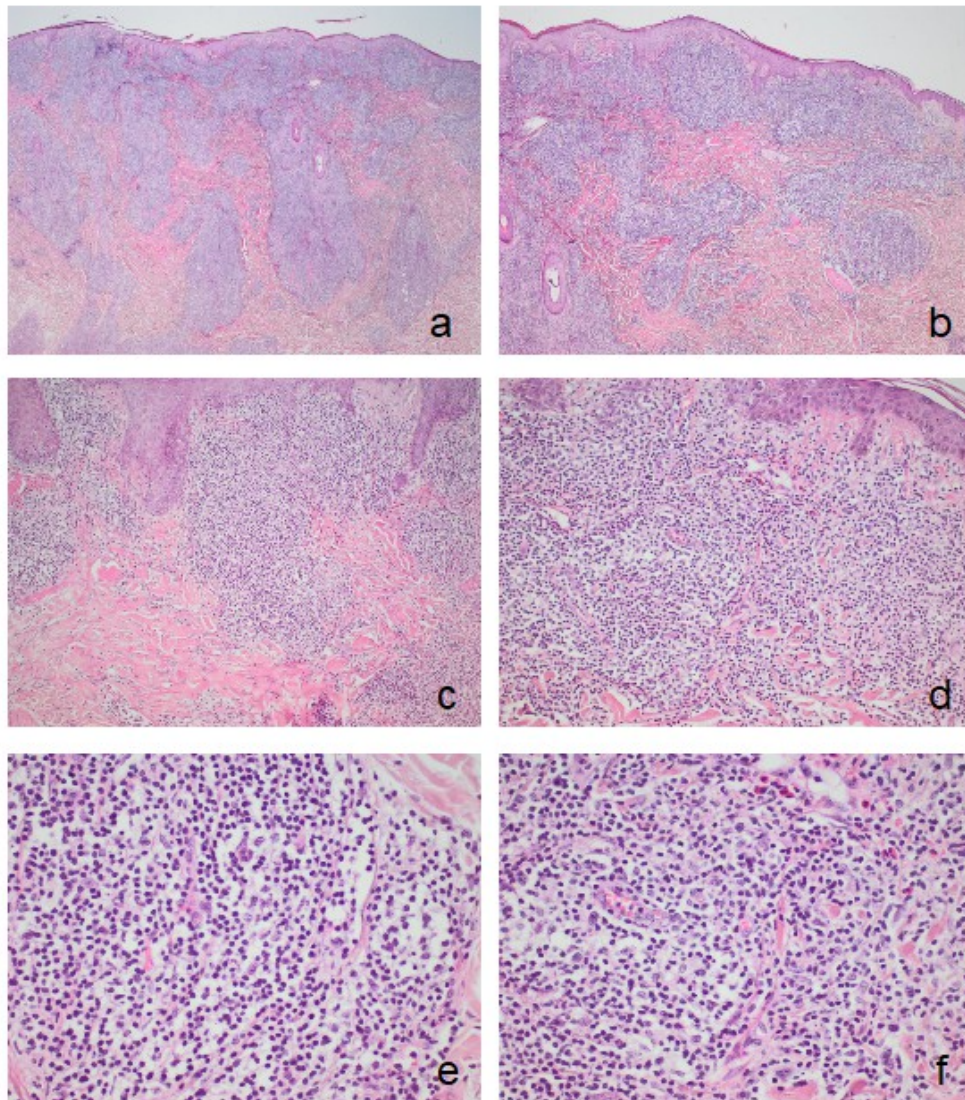


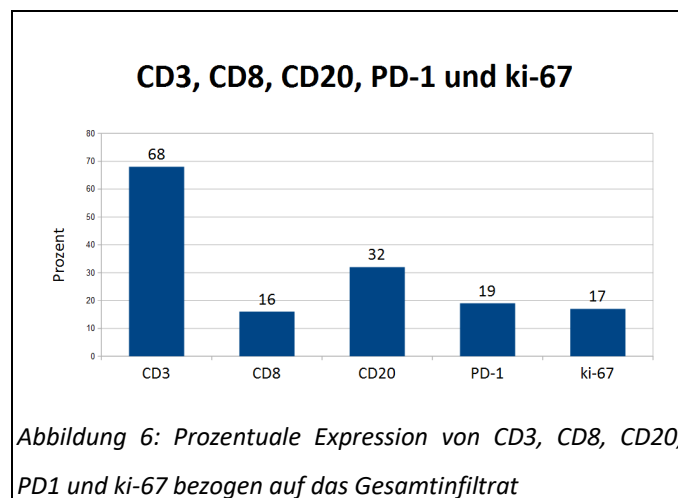
Abbildung 5: Typisches histopathologisches Bild einer CD4+ SMTCL

Hämatoxylin-Eosin-Färbung aus dem eigenen Kollektiv in 2x Vergrößerung (a), 4x Vergrößerung (b), 10x Vergrößerung (c), 20x Vergrößerung (d) und 40x Vergrößerung (e und f)

Das charakteristische histologische Bild zeigt dichte koriale lymphoide Infiltrate, welche bis ins subkutane Fettgewebe reichen und die Hautadnexe umgeben können (a und b). Ein Epidermotropismus findet sich allenfalls fokal und diskret, fehlt jedoch meist vollständig. Häufig finden sich weitere reaktive Zellen wie Histiocyten (teils mit Granulomformation), eosinophile Granulozyten oder Plasmazellen (teils mit Ausbildung von Keimzentren) beigemengt (c und d). Zytologisch dominieren (namensgebend) mittelgroßzellige pleomorphe Lymphozyten (e und f).

4.3 Immunhistochemische Daten (siehe Tabelle 4)

Daten zu den immunhistochemischen Färbungen waren in allen Fällen verfügbar. Der dominierende Immunphänotyp sämtlicher analysierter Fälle des CD4+ SMTCL zeigte eine Expression von CD3, CD4, CD5 und PD-1. Lediglich in einem Fall zeigte sich ein partieller Verlust von CD4 und in zwei Fällen ein Verlust von CD5. CD3 wurde – bezogen auf das Gesamtinfiltrat – von 40–95% der Zellen (Mittelwert 68%, Standardabweichung 7%) exprimiert und PD-1 von 5–80% der Zellen (Mittelwert 19%, Standardabweichung 9%). Ein partieller Expressionsverlust von CD7 fand sich in 64% der Präparate und ein kompletter Verlust in 19%. Der prozentuale Anteil von CD8+ Zellen innerhalb des Gesamtinfiltrates lag zwischen 5% und 40% (Mittelwert 16%, Standardabweichung 7%). Der Anteil von CD20+ B-Zellen an allen Zellen des Infiltrates lag bei durchschnittlich 32% (Minimum 5%, Maximum 60%, Standardabweichung 13%). Die Proliferationsrate (ki-67) war in sämtlichen Fällen gering und variierte zwischen 5% und 40% (Mittelwert 17%, Standardabweichung 7%; siehe Abb. 6). CD10 war in 35 untersuchten Fällen in den Tumorzellen negativ und in drei partiell positiv (Daten zur CD10-Expression waren in 38 von 95 Fällen verfügbar). Ein häufig zu beobachtendes Phänomen war die Pseudorosettenbildung (ringförmige Anordnung neoplastischer T-Zellen (CD4+, PD-1+) um zentrale, meist großleibige CD20+ B-Zellen), welche in 61% der Präparate zu sehen war (Daten zur Rosettenbildung waren in allen Fällen verfügbar). Das typische immunhistochemische Bild einer CD4+ SMTCL zeigt Abbildung 7.



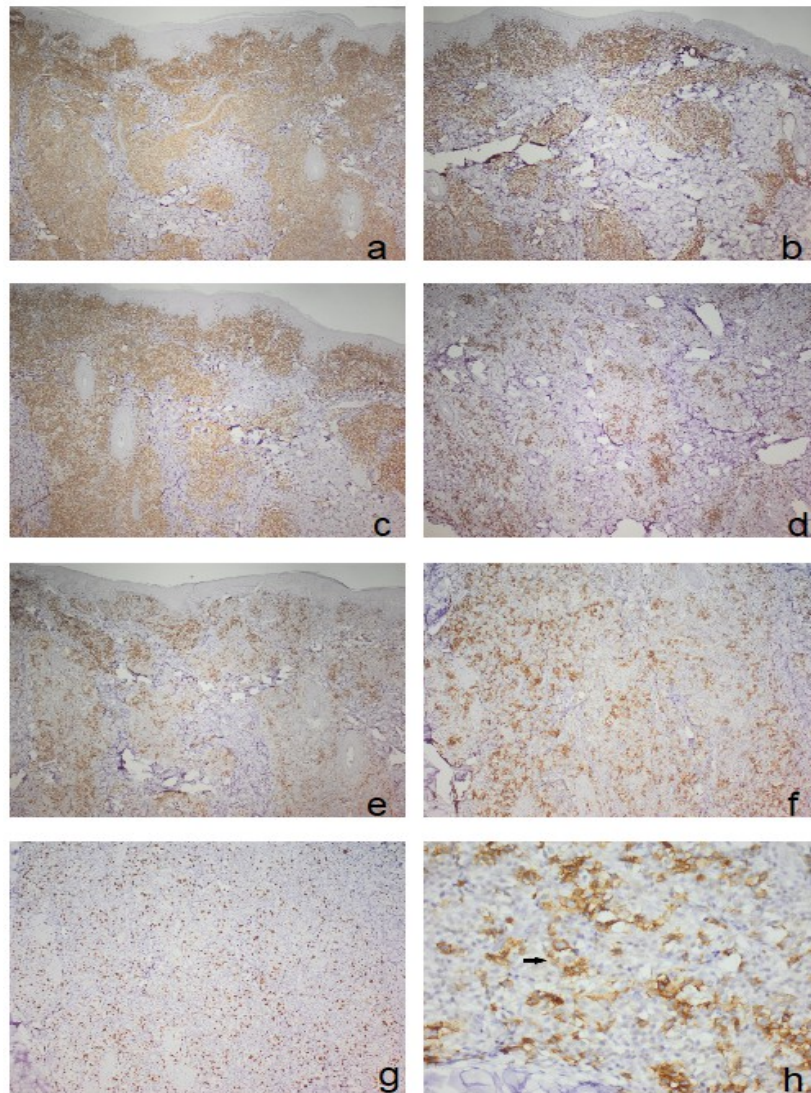


Abbildung 7: Typisches immunhistochemisches Bild einer CD4+ SMTCL

Immunhistochemische Färbungen gegen CD4 (a), CD8 (b), CD3 (c), CD20 (d), PD1 (e, f, h) und ki-67 (g) aus dem eigenen Kollektiv in 4x Vergrößerung (a, b, c, d, e), 10x Vergrößerung (f, h) und 40x Vergrößerung (g)

Immunhistochemisch sind die Zellen positiv für CD3 (c), CD4 (a) und PD-1 (e, f, h). CD8+ T-Zellen (b) und CD20-positive B-Zellen (d) sind typischerweise in variabler Frequenz innerhalb des lymphoiden Infiltrates vorhanden. In einem Teil der Fälle finden sich um zentrale größere B-Zellen rosettenförmig angeordnete PD-1 positive T-Zellen (h), die sog. Pseudorosetten (siehe Pfeil). Die proliferative Aktivität ist bezogen auf das Gesamtinfiltrat charakteristischerweise gering (g).

4.4 Molekularbiologische Daten (siehe Tabelle 4)

Bei der PCR-basierten Klonalitäts-Untersuchung mit Primer-Mix A war TCR γ bei 27% der CD4+ T-Zellen monoklonal, bei 36% biklonal, bei 10% oligoklonal und bei 13% polyklonal. Weitere 13% der Präparate wiesen einen reproduzierbaren Peak auf (die Klonalitäts-Untersuchung mit Primer-Mix A erfolgte in 92 von 95 Fällen).

Bei Zugabe von Primer-Mix B zeigten sich 33% der Präparate monoklonal, 21% biklonal, 16% oligoklonal und 9% polyklonal. Bei 14% zeigte sich ein reproduzierbarer Peak und bei 9% war kein Amplifikat nachweisbar (die Klonalitäts-Untersuchung mit Primer-Mix B erfolgte in 58 von 95 Fällen).

Insgesamt konnte somit eine Klonalität bei 84 von 95 Präparaten nachgewiesen werden, was einem prozentualen Anteil von 91% entspricht.

Zusätzlich wurden in ausgewählten Präparaten (insbesondere bei Vorhandensein von Keimzentren u.a. zur Abgrenzung primär kutaner B-Zell-Lymphome) die IgH-Gene der B-Zellen mittels zweier Primer auf Klonalität untersucht (bei 16 von 95 Präparaten wurde die FR2A-Region sowie bei 25 von 95 Präparaten die FR3A-Region der IgH-Gene analysiert). Hierbei konnte in zwei Präparaten eine klonale B-Zell-Reihe nachgewiesen werden.

Tabelle 4: Histologische, immunhistochemische und molekulargenetische Angaben zu den untersuchten Patienten

Patient	CD3	CD4	CD5	CD7	CD8 %	CD10	CD20 %	PD-1 %	ki-67 %	Epidermo-tropismus	Adnexo-tropismus	Plasmazellen	Eosinophile	Histiozyten	Rosetten	Klonalität
1	+	+	+	-	10	kA	40	15	25	-	+	+	+	-	-	+
2	+	+	+/-	+/-	30	kA	20	20	20	-	+	+	-	-	+	-
3	+	+	+	+/-	10	kA	10	15	20	-	-	+	+	-	+	+
4	+	+	+	+/-	10	kA	20	20	35	-	+	+	-	-	+	+
5	+	+	+	+/-	20	kA	35	15	15	-	+	+	-	-	+	+
6	+	+	+	+/-	25	kA	40	25	20	-	+	+	+	-	-	+
7	+	+	+	+/-	25	kA	50	10	10	-	-	+	+	-	-	+
8	+	+	+	+	10	-	50	20	15	-	+	+	-	-	-	+
9	+	+	+	+/-	30	kA	20	15	15	-	+	+	+	-	-	+
10	+	+	+	+	25	kA	40	20	10	-	+	+	+	-	-	+
11	+	+	+/-	+/-	20	kA	20	25	15	+/-	-	+	-	-	+	+
12	+	+	+	+	10	-	30	15	15	-	+	kA	-	-	+	+
13	+	+	+	+/-	15	kA	50	20	25	-	+	+	-	-	+	+
14	+	+	+	+/-	20	kA	20	20	20	-	+	-	-	-	+	+
15	+	+	+	+	10	kA	5	15	15	-	+	-	-	-	+	-
16	+	+	+	+/-	30	-	40	30	25	-	+	+	-	-	+	+
17	+	+	+	+/-	30	kA	30	30	20	-	-	+	+	-	+	+
18	+	+	+	+/-	5	kA	40	20	15	-	+	+	-	-	+	+
19	+	+	+	-	10	-	50	20	35	-	+	+	-	+	+	+
20	+	+	+	+/-	10	kA	30	20	25	-	+	+	-	-	+	+
21	+	+	+	+/-	10	kA	40	25	15	-	-	+	-	-	+	+
22	+	+	+	+	25	kA	40	15	15	-	-	-	-	-	+	+
23	+	+	+	+/-	15	kA	40	20	15	-	-	+	-	-	-	+
24	+	+	+	+	20	kA	40	20	15	-	+	+	-	-	-	+
25	+	+	+	+	10	kA	60	15	10	-	-	+	-	+	-	+
26	+	+	+	+/-	10	kA	40	40	25	-	+	+	-	-	+	+
27	+	+	+	+/-	10	kA	30	20	15	-	-	+	+	-	-	+
28	+	+	+	+	5	kA	40	30	20	-	-	+	-	-	+	-
29	+	+	+	+/-	20	kA	30	15	5	-	-	+	+	+	+	+
30	+	+	+	+	10	kA	50	20	15	-	-	+	-	-	+	+
31	+	+	+	-	20	kA	25	15	15	-	+	+	-	-	+	+
32	+	+	+	+/-	10	kA	40	15	10	-	+	+	+	-	+	-
33	+	+	+	-	10	kA	15	25	20	-	+	+	+	-	+	+
34	+	+	+	+/-	10	kA	50	15	15	-	-	+	-	-	+	kA
35	+	+	+	-	20	kA	30	10	5	kA	-	+	-	-	-	-
36	+	+	+	+	25	kA	30	20	25	-	+	+	-	-	-	kA
37	+	+/-	+	+/-	5	-	50	20	30	-	-	+	+	-	+	+
38	+	+	+	+/-	10	kA	40	30	15	-	-	+	-	+	+	+
39	+	+	+	-	15	-	50	20	20	-	+	+	-	-	-	+
40	+	+	+	+/-	10	+/-	40	10	15	-	+	+	-	-	-	+
41	+	+	+	+/-	15	+/-	30	15	10	+/-	-	+	-	-	-	+
42	+	+	+	+/-	20	+/-	30	10	15	-	+	+	-	-	+	+
43	+	+	+	+	10	kA	5	80	20	+/-	-	-	-	-	-	+
44	+	+	+	+/-	10	-	40	20	20	+/-	-	+	+	+	+	+
45	+	+	+	-	15	-	40	10	15	-	-	+	+	-	-	-
46	+	+	+	+/-	15	-	50	20	15	-	+	+	-	+	+	+
47	+	+	+	+/-	25	kA	40	10	10	-	-	+	-	+	+	+
48	+	+	+	-	20	kA	30	20	15	-	-	+	-	-	-	+
49	+	+	+	-	20	kA	30	20	15	-	-	+	-	-	-	kA
50	+	+	+	+/-	10	-	20	20	30	-	-	+	-	+	+	+

Patient	CD3	CD4	CD5	CD7	CD8 %	CD10	CD20 %	PD-1 %	ki-67 %	Epidermo-tropismus	Adnexo-tropismus	Plasma-zellen	Eosino-phile	Histio-zyten	Rosetten	Klonalität
51	+	+	+	+/-	15	-	30	15	10	-	+	+	-	-	+	+
52	+	+	+	+/-	10	kA	40	20	30	-	+	+	+	+	+	+
53	+	+	+	-	15	kA	10	5	10	kA	+	+	+	-	-	+
54	+	+	+	+/-	10	-	40	15	15	-	+	+	+	+	+	+
55	+	+	+	+/-	10	-	15	10	15	-	+	+	+	-	+	+
56	+	+	+	+/-	15	-	50	20	10	-	+	+	+	-	+	+
57	+	+	+	+/-	20	kA	50	5	5	-	-	+	-	-	-	+
58	+	+	+	-	20	-	50	20	15	-	+	+	+	+	+	+
59	+	+	+	+/-	30	-	40	20	20	-	-	+	-	+	-	+
60	+	+	+	+/-	15	-	30	15	10	-	+	+	+	+	+	+
61	+	+	+	+	10	-	10	15	15	-	+	+	+	-	+	+
62	+	+	+	+	20	kA	30	5	10	-	+	+	-	-	-	+
63	+	+	+	+/-	10	kA	30	5	10	-	-	+	+	-	-	+
64	+	+	+	+/-	20	-	40	30	30	-	-	+	+	-	+	+
65	+	+	+	+/-	20	kA	30	30	10	-	-	+	-	-	-	+
66	+	+	+	+	10	-	30	20	20	-	-	+	-	-	+	+
67	+	+	+	-	20	-	40	20	20	-	+	+	-	+	+	+
68	+	+	+	+/-	30	-	50	10	15	kA	-	+	+	-	-	+
69	+	+	+	-	30	-	20	20	15	-	-	+	+	-	+	+
70	+	+	+	-	10	-	10	20	25	-	-	+	+	+	+	+
71	+	+	+	+/-	10	-	30	30	40	-	-	+	+	+	+	+
72	+	+	+	+/-	20	-	60	20	10	-	-	+	-	-	+	-
73	+	+	+	-	40	kA	10	20	20	-	-	+	+	+	+	+
74	+	+	+	+/-	20	kA	30	20	10	-	+	+	+	-	+	+
75	+	+	+	+/-	15	-	40	30	20	-	+	+	+	-	-	+
76	+	+	+	+/-	30	kA	20	10	5	-	-	-	-	-	-	+
77	+	+	+	+/-	15	-	25	20	20	-	-	+	+	-	-	+
78	+	+	+	-	20	-	20	15	25	-	+	+	+	-	+	+
79	+	+	+	-	15	-	40	20	15	-	-	+	-	-	+	+
80	+	+	+	+/-	20	kA	20	20	20	-	-	+	-	-	+	+
81	+	+	+	-	15	kA	20	15	5	-	+	+	-	-	-	+
82	+	+	+	+/-	15	-	20	25	20	-	-	+	-	-	+	+
83	+	+	+	+/-	20	kA	25	20	15	-	+	+	+	+	+	+
84	+	+	+	+/-	30	kA	20	30	10	-	+	+	-	+	+	+
85	+	+	+	+/-	10	kA	15	30	20	+/-	+	+	+	+	+	+
86	+	+	+	+/-	20	kA	15	15	15	-	-	kA	-	-	+	+
87	+	+	+	+/-	5	-	50	15	20	-	+	+	-	+	-	+
88	+	+	+	+	10	kA	15	10	10	-	-	+	-	-	+	+
89	+	+	+	+/-	10	-	15	20	25	-	-	+	+	+	+	+
90	+	+	+	+/-	25	-	20	25	15	-	+	+	-	-	-	+
91	+	+	+	+/-	15	-	40	20	20	-	+	+	-	-	-	+
92	+	+	+	+/-	20	kA	30	15	15	-	-	+	+	-	-	-
93	+	kA	+	+/-	15	kA	40	10	10	-	+	+	-	-	-	+
94	+	+	+	+/-	10	kA	20	20	5	+/-	+	+	-	-	-	+
95	+	+	+	+/-	10	kA	30	20	10	+/-	-	+	-	-	-	+

Tabelle 4 (Fortsetzung): Histologische , immunhistochemische und molekularbiologische Angaben zu den untersuchten Patienten

4.5 Besondere Patientengruppen

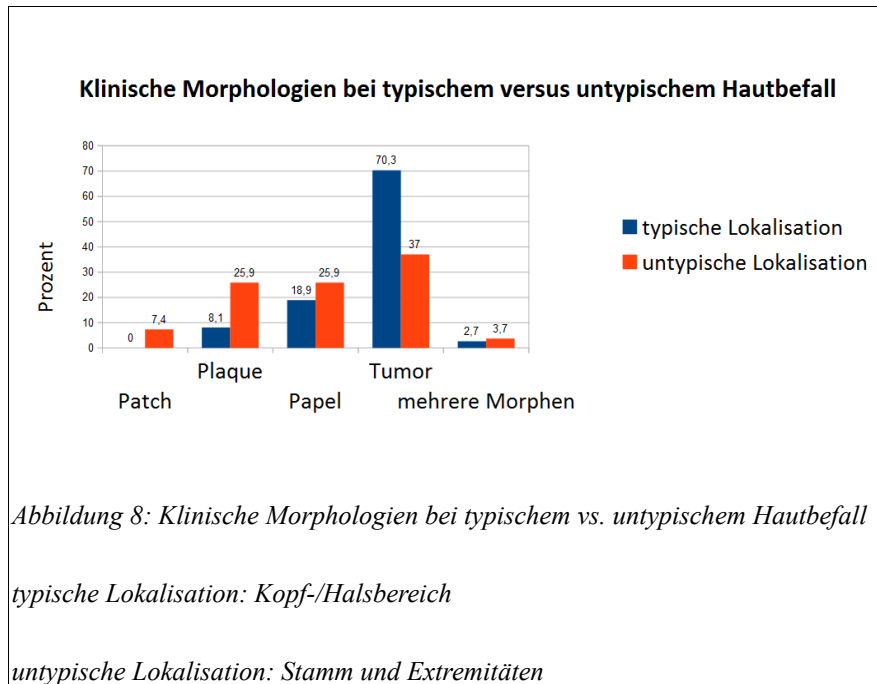
4.5.1 Kinder

Insgesamt umfasste die untersuchte Fallserie vier Kinder im Alter von 12, 13 und zweimal 14 Jahren. Alle Kinder präsentierten sich klinisch mit solitären Läsionen, wovon drei im Kopf-/ Halsbereich lokalisiert waren und eine am Stamm. Morphologisch zeigten sich drei der Läsionen als Tumoren und eine als Papel. Zwei der Kinder wurden mittels Exzision therapiert und eines mit topischen Glukokortikoiden. Bei dem vierten Kind war aufgrund einer spontanen Remission keine Therapie notwendig. Die anderen Kinder sprachen alle gut auf die jeweilige Therapie an und waren zum letzten Zeitpunkt der Beobachtung tumorfrei. Rezidive traten im weiteren Krankheitsverlauf nicht auf.

4.5.2 Patienten mit extrafazialer Hautmanifestation

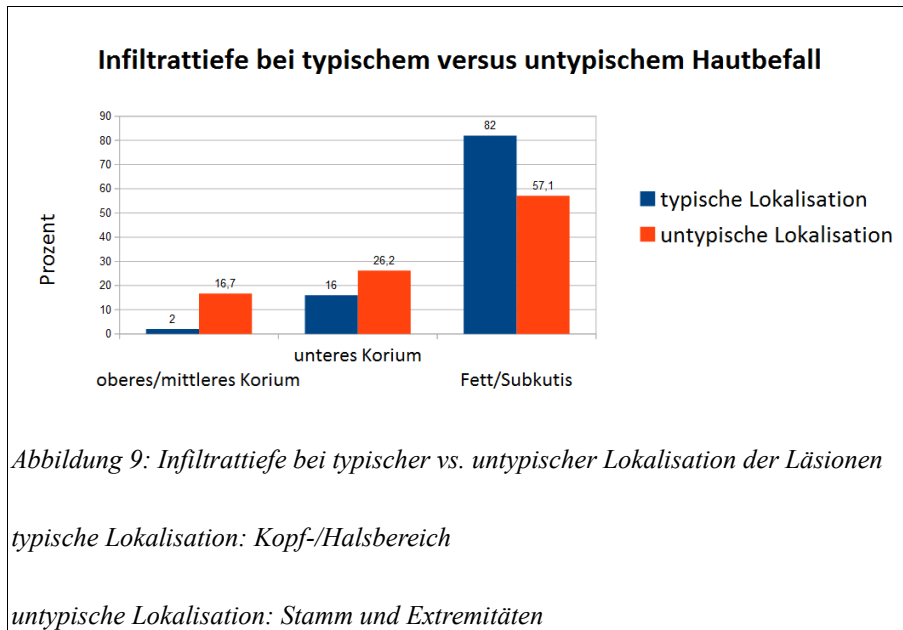
Der überwiegende Teil der Läsionen war mit 55% im Kopf-/Halsbereich lokalisiert, 37% der Läsionen fanden sich am Stamm und 5% an den Extremitäten. Im Folgenden soll die Gruppe der Patienten, deren Hautmanifestation an einer für die CD4+ SMTCL typischen Lokalisation wie im Kopf-/Halsbereich bestand, gesondert betrachtet werden und mit der Gruppe der Patienten, deren Hautmanifestation eher ungewöhnlich an Stamm oder Extremitäten lokalisiert war, verglichen werden.

Morphologisch präsentierten sich im Kopf-/Halsbereich lokalisierte Läsionen signifikant häufiger als Tumoren, wohingegen Patches, Plaques oder Papeln häufiger an Stamm oder Extremitäten gesehen werden konnten ($p=0,029$; siehe Abb. 8). Ein generalisierter Hautbefall trat bei Patienten mit Läsionen an Kopf oder Hals mit 2% tendenziell seltener auf als bei Patienten mit extrafazial lokalisierten Läsionen. In dieser Gruppe betrug der Anteil der Patienten mit generalisiertem Hautbefall 12% ($p=0,217$).



Auch bezüglich des Follow-Ups zeigten sich Unterschiede: Während in der Gruppe der Patienten mit Manifestation der CD4+ SMTCL im Kopf-/Halsbereich zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung nur 3% der Betroffenen keine vollständige Remission erreichen konnten, waren es in der Gruppe der Patienten, deren Läsionen an Stamm oder Extremitäten lokalisiert waren, 13% ($p=0,175$). Keine Unterschiede zeigten sich bezüglich des Gesamtüberlebens, da in keiner der beiden Gruppen ein durch ein Lymphom bedingter Todesfall auftrat.

Histopathologisch waren die Infiltrate der Patienten mit Hautmanifestation an untypischer Stelle signifikant häufiger oberflächlicher gelegen als die der Patienten mit Hautmanifestation an typischer Stelle ($p=0,025$; siehe Abb. 9). In der erstgenannten Gruppe konnte ein fokaler Epidermotropismus signifikant häufiger festgestellt werden (2% versus 14%; $p=0,04$); ein längerstreckiger Epidermotropismus fand sich in keiner der beiden Gruppen. Ein Adnexotropismus war seltener vorhanden, wenn die Läsionen an untypischer Stelle lokalisiert waren (35% versus 65%; $p=0,004$). Bezüglich der Zellgröße der vorwiegenden Zellpopulation konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Plasmazellen im Begleitinfiltrat konnten bei untypisch lokalisierten Läsionen seltener beobachtet werden ($p=0,016$).



Immunhistochemisch zeigte sich ein partieller Verlust von CD5 nur bei Patienten mit Läsionen an Stamm oder Extremitäten. In der Gruppe der Patienten mit im Kopf-/Halsbereich lokalisierter Läsion trat kein CD5-Verlust auf ($p=0,2$). Ein vollständiger oder partieller Verlust von CD7 war in beiden Gruppen ähnlich verteilt. Auch bezüglich der prozentualen Expression von CD3, CD8, CD20, PD-1 und ki-67 zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede.

Molekulargenetisch konnte bei an Stamm oder Extremitäten lokalisierten Läsionen signifikant seltener eine Klonalität der T-Zellen festgestellt werden (83% versus 98%; $p=0,02$).

4.5.3 Patienten mit generalisiertem Hautbefall

In der aktuellen Fallserie konnten sechs Patienten (11%) mit generalisiertem Hautbefall identifiziert werden (Daten zum Follow-Up waren bei fünf dieser Patienten verfügbar). Bei einem dieser Patienten konnte mit einer oralen PUVA-Therapie und einer Radiatio eine komplette Remission erzielt werden. Dieser war nach einem Follow-Up von 49 Monaten weiterhin tumorfrei (Fall 18). Ein anderer Patient entwickelte nach Exzision

des initialen Tumors weitere Hautveränderungen an den Unterarmen beidseits. Mit Hilfe einer systemischen MTX-Therapie konnte bei ihm ebenfalls eine vollständige Remission erzielt werden (Fall 27). Bei einer weiteren Patientin wurde der initiale Tumor an der Augenbraue entfernt, allerdings entwickelte sie zwei Monate später weitere bioptisch gesicherte CD4+ SMTCL-Läsionen im Bereich des Unterbauchs. Nach einem Beobachtungszeitraum von 30 Monaten war diese Patientin tumorfrei (Fall 59). Bei einer weiteren Patientin mit multiplen Läsionen konnte mit einer topischen Steroid-Therapie eine Befundbesserung erzielt werden, in einem Beobachtungszeitraum von 13 Monaten konnte jedoch keine komplette Tumorfreiheit erzielt werden (Fall 92). Der fünfte Patient mit generalisiertem Hautbefall wies immunhistochemisch zusätzlich einen Verlust von CD5 auf. Er präsentierte sich klinisch mit multiplen disseminierten Plaques unterschiedlicher Morphologie. Eine Therapie mit MTX und Radiatio erzielte lediglich eine Befundbesserung, eine komplette Remission konnte in einem Beobachtungszeitraum von 64 Monaten nicht erreicht werden (Fall 11).

Insgesamt wurden als Hautmanifestationen bei generalisiertem Hautbefall in zwei Fällen Plaques, in zwei Fällen Papeln, in einem Fall Tumoren und in einem Fall mehrere verschiedene Morphologien dokumentiert. Bei generalisiertem Hautbefall fanden sich somit tendenziell seltener Tumoren (17% versus 60%) und dafür häufiger Plaques und Papeln (33% versus 14% und 33% versus 21%) als bei solitärem oder lokalisiertem Befall ($p=0,064$; siehe Abb. 10).

Klinische Morphologien bei lokalisiertem versus generalisiertem Hautbefall

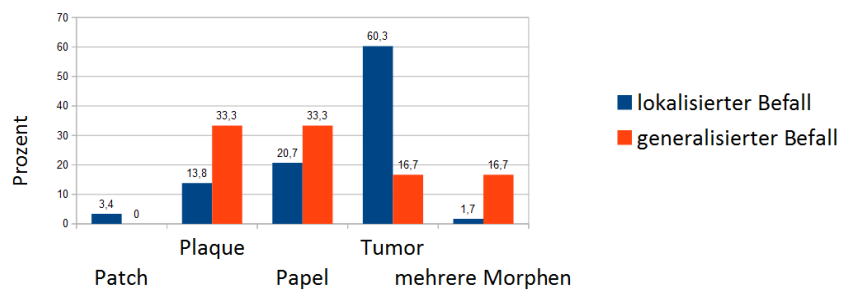


Abbildung 10: Klinische Morphologien bei lokalisiertem vs. generalisiertem Hautbefall

Auch bezüglich der Prädilektionsstelle der Hautläsionen zeigten sich Unterschiede zwischen generalisiertem und lokalisiertem/solitärem Hautbefall. So zeigten 17% der Patienten mit multiplen Läsionen einen Befall der Extremitäten, wogegen es bei Patienten mit lokalisiertem/solitärem Befall 5% waren ($p=0,284$; siehe Abb. 11).

Manifestationsort bei lokalisiertem versus generalisiertem Hautbefall

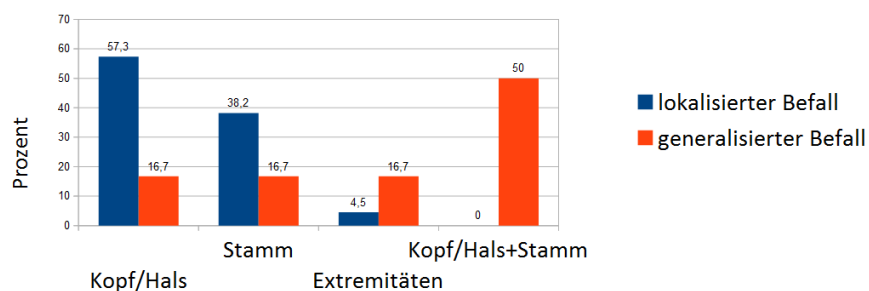
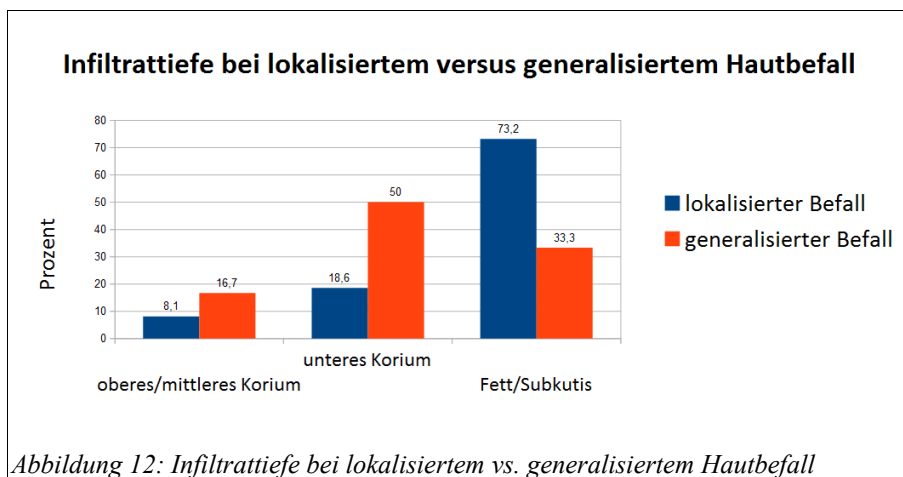


Abbildung 11: Manifestationsort bei lokalisiertem vs. generalisiertem Hautbefall

Ebenso unterschieden sich beide Gruppen signifikant bezüglich des Follow-Ups. Während in der Gruppe der Patienten mit lokalisiertem/solitärem Hautbefall 97% der Patienten zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung tumorfrei waren, waren es in der

Gruppe der Patienten mit generalisiertem Hautbefall nur 50% ($p=0,004$). Unterschiede im Gesamtüberleben zeigten sich jedoch nicht, da in keiner der beiden Gruppen ein lymphombedingter Todesfall zu verzeichnen war.

Histopathologisch war das Infiltrat bei Patienten mit generalisiertem Befall tendenziell oberflächlicher gelegen ($p=0,147$; siehe Abb. 12). Ein fokaler Epidermotropismus war bei 7% der Patienten mit lokalisierendem/solitärem Hautbefall vorhanden und bei 17% der Patienten mit multiplen Hautläsionen ($p=0,387$). Ein Adnexotropismus konnte bei Patienten mit generalisiertem Hautbefall tendenziell seltener gefunden werden (17% versus 54%; $p=0,104$).



Immunhistochemisch konnte in beiden Gruppen jeweils ein partieller CD5-Verlust gesehen werden, weshalb durch die unterschiedlich große Fallzahl der beiden Gruppen der prozentuale Anteil der Patienten mit einem CD5-Verlust in der Gruppe der Patienten mit generalisiertem Hautbefall deutlich höher war (17% versus 1%; $p=0,123$). Der Anteil von Patienten mit vollständigem oder partiellem Verlust von CD7 war in beiden Gruppen ähnlich verteilt. Bei der prozentualen Expression von CD3, CD8, PD-1 und CD20 konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Auch bezüglich der Klonalität der T-Zellen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (83% versus 92%; $p=0,43$).

5. Diskussion

5.1 Einordnung der Ergebnisse in die bereits vorhandene Literatur

Seit der Veröffentlichung der WHO-/EORTC-Klassifikation im Jahr 2005 sind in der Literatur 409 weitere Fälle der CD4+ SMTCL in 28 Publikationen (14 Einzelfallberichte, 14 retrospektive Fallserien) beschrieben worden (Stand 01.11.2016). Einen Überblick über diese Fälle geben die Tabellen 5 und 6.

5.1.1 Klinische Daten

Im Folgenden sollen jeweils zuerst die klinischen Daten der bisher publizierten Fälle zusammengefasst und anschließend den Daten aus unserer aktuellen Fallserie gegenübergestellt werden. Eine Zusammenfassung der klinischen Daten der in der Literatur publizierten Fälle zeigt Tabelle 6.

5.1.1.1 Epidemiologie

Der Altersmedian der publizierten Fälle lag meist zwischen 50 und 60 Jahren, wobei auch einige Manifestationen im Kindes- und Jugendalter beschrieben wurden. Der erste CD4+ SMTCL-Fall bei einem Jugendlichen wurde 2001 (nach der alten EORTC-Klassifikation) beschrieben.³⁶ Seitdem wurden mindestens 14 weitere Fälle bei Unter-18-Jährigen publiziert,³⁷⁻⁴⁵ was etwa drei Prozent aller untersuchten Patienten entspricht. Unter den betroffenen Kindern war das jüngste sechs Monate alt.⁴⁶ Das männliche und das weibliche Geschlecht sind ungefähr gleich häufig betroffen.

In der aktuellen Fallserie zeigen sich bezüglich der Epidemiologie ähnliche Ergebnisse: Männer und Frauen waren etwa gleich häufig betroffen, der Altersgipfel lag bei 56 Jahren und der Anteil von Kindern unter den Betroffenen lag bei ca. vier Prozent, wobei das jüngste 12 Jahre alt war.

5.1.1.2 Klinische Morphologie und Verteilung der Läsionen

Die Morphologie und Verteilung der Läsionen der in der Literatur beschriebenen Fälle

entsprachen im Wesentlichen den in der WHO-/EORTC-Klassifikation genannten. Die Läsionen manifestierten sich zu etwa 88% solitär, zu 1% lokalisiert und zu 9% multipel. Morphologisch präsentierte sich die CD4+ SMTCL mit Plaques, Papeln oder Tumoren und in einzelnen Fällen wurde eine Ulzeration^{33,37,41,47} beschrieben. Mehrfach wurden von Patienten auch Juckreiz^{40,48-50} oder Schmerz³⁷ als Symptome genannt. Läsionen mit solitärem Befallsmuster fanden sich hauptsächlich an Kopf und Hals (bei ca. 62%), seltener am Stamm (bei ca. 25%) und noch seltener an den Extremitäten (bei ca. 10%), wobei letztere vor allem im Rahmen einer (seltenen) generalisierten Hautmanifestation mitbeteiligt waren.

Auch bezüglich der Morphologie und Verteilung der Läsionen sind unsere Daten weitgehend analog.

Auffallend in unserer Datenreihe war die unterschiedliche Verteilung der einzelnen Morphologien in Abhängigkeit von der Lokalisation. So waren 70 % der im Kopf-/Halsbereich lokalisierten Läsionen Tumoren, während am Stamm nur 48% der Läsionen als Tumoren beschrieben wurden. Für die CD4+ SMTCL ungewöhnliche Erscheinungsformen wie Plaques oder Patches manifestierten sich am Stamm wesentlich häufiger als im Kopf-/Halsbereich. In allen Fällen, in denen ausschließlich die Extremitäten befallen waren, präsentierte sich die CD4+ SMTCL mit Papeln.

5.1.1.3 Follow-Up und Prognose

Der in der WHO-/EORTC-Klassifikation beschriebene gutartige Verlauf mit einer hohen 5-Jahre-Überlebensrate wurde durch die bisher publizierten Fälle bestätigt:

Eine systemische Beteiligung zeigten nur acht von 386 untersuchten Patienten (2%). Klinisch manifestierten sich fünf der von den Autoren als CD4+ SMTCL eingeordneten Lymphome als solitäre Tumoren mit einem Durchmesser größer als 5 cm und die anderen drei mit multiplen Läsionen. Fünf dieser acht Fälle stammen aus einer Studie mit 24 untersuchten Patienten, von denen zwei einen Lymphknotenbefall und drei eine Beteiligung des zentralen Nervensystems zeigten.⁴⁷ In einer anderen Arbeit wurde bei

einem Patienten ohne weitere Erläuterung das Stadium 4A nach Bunn und Lamberg diagnostiziert, was per definitionem einen histologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall voraussetzt.⁵¹ In einer neueren Studie wiesen von 23 Patienten zwei einen systemischen Befall auf, wobei nicht näher spezifiziert wurde, auf welche Weise der Nachweis erfolgte.⁴² Zusammenfassend sind somit die bisher publizierten Fälle im Hinblick auf eine mögliche systemische Manifestation der CD4+ SMTCL unzureichend dokumentiert bzw. legen nahe, dass es sich hierbei möglicherweise nicht um diese Tumorentität handelt, sondern dass jeweils Fälle von „peripheren T-Zell-Lymphomen, [nicht anders spezifiziert]“, vorliegen, von welchen ein variabler klinischer Verlauf mit häufiger Therapierefraktärität und Disseminierung bekannt ist.

In der aktuellen Datenerhebung ergaben sich bei keinem der Patienten im Verlauf Hinweise auf eine systemische Manifestation.

Follow-Up-Daten waren für 295 der 409 publizierten Fälle (ca. 72%) vorhanden und zeigten einen überwiegend indolenten klinischen Verlauf. Die mediane Follow-Up-Zeit lag zwischen 5 und 180 Monaten und bei der jeweils letzten Kontrolle waren 209 von 295 Patienten tumorfrei (ca. 71%). Ein oder mehrere Rezidive traten bei 35 Patienten (ca. 12%) auf und eine spontane Remission wurde in elf Fällen beschrieben (ca. 4%).

In der aktuellen Studie waren nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 28 Monaten 93% der Patienten tumorfrei, nur fünf Patienten wiesen weiterhin bestehende Hautläsionen auf. Vier dieser fünf Patienten zeigten initial multiple Hautmanifestationen (siehe Kapitel 4.1.3). Der fünfte Patient wies eine solitäre Hautmanifestation auf und wurde mit topischen Glukokortikoiden therapiert. Dass bei diesem Patienten keine Tumorfreiheit erreicht werden konnte, kann vermutlich auf den kurzen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten zurückgeführt werden. Die Therapie mit topischen Glukokortikoiden wurde fortgesetzt.

Insgesamt konnte somit in der Gruppe, die zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung weiterhin Hautmanifestationen aufwies, ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit initial generalisiertem Hautbefall festgestellt werden als in der Gruppe, die zum

Zeitpunkt der letzten Beobachtung tumorfrei war ($p=0,004$). Des Weiteren zeigten sich in dieser Patientengruppe signifikant häufiger Plaques und Papeln, wohingegen Patches oder Tumoren seltener beobachtet wurden ($p=0,033$). Die Hautläsionen waren signifikant häufiger an den Extremitäten lokalisiert ($p=0,005$). Weiterhin zeigten die Präparate der Patienten, bei denen keine Tumorfreiheit erreicht werden konnte, tendenziell häufiger einen fokalen Epidermotropismus ($p=0,061$) und eine oberflächlichere Infiltrattiefe ($p=0,052$).

Klinische Indikatoren für einen weniger indolenten Krankheitsverlauf scheinen somit ein initial bestehender generalisierter Hautbefall, ein Befall der Extremitäten sowie eine klinische Manifestation mit Plaques und Papeln zu sein. Histopathologisch scheinen ein oberflächlicher gelegenes Infiltrat und ein fokaler Epidermotropismus Hinweise auf einen komplizierteren Verlauf zu geben.

Letztendlich verstarben gemäß der publizierten Fälle neun von 295 Patienten (ca. 3 %), wobei bei sieben der Patienten ein Lymphom als Todesursache angegeben war. Wie vorangegangen erläutert, kann jedoch angenommen werden, dass diese Fälle initial eher der Gruppe der „peripheren T-Zell-Lymphome, [nicht anders spezifiziert]“ zuzuordnen waren. In der aktuellen Fallserie waren drei Patienten (3%) zu Ende des Beobachtungszeitraumes verstorben, allerdings war bei keinem der Patienten ein Lymphom ursächlich für den Tod.

Dies weist trotz eingeschränkter Follow-Up-Zeit darauf hin, dass die 5-Jahres-Überlebensrate weitaus höher liegt, als die in der provisorischen WHO-/EORTC-Klassifikation von 2005 angegebene 5-Jahres-Überlebensrate von 60–80%.

5.1.1.4 Klinische Besonderheiten

5.1.1.4.1 Die CD4+ SMTCL bei Kindern

Bisher wurden in der Literatur mindestens 14 Fälle einer CD4+ SMTCL bei Kindern publiziert, was ca. 3% aller untersuchten Fälle entspricht (siehe Tabelle 5).^{37–46} In

unserer Fallserie waren vier Kinder unter den Betroffenen. Ein multipler Hautbefall im Kindesalter wurde bisher erst in einem Fall beschrieben,³⁹ alle anderen bei Kindern beschriebenen Fälle manifestierten sich mit einer für die CD4+ SMTCL typischen solitären Läsion. Morphologisch zeigten sich die Läsionen in 58% der Fälle als Tumoren und in jeweils 17% als Papeln oder Plaques. In einem Fall wurde die Hautläsion vom klinischen Aspekt als „Zyste“ beschrieben. Alle Kinder sprachen auf ihre jeweilige Therapie (Exzision, Radiatio, topische Steroide und systemische Steroide oder Antibiotika, siehe Tabelle 5), sehr gut an. Zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung befanden sich alle bisher beschriebenen Kinder in kompletter Remission. Auch das Kind mit multiplem Hautbefall konnte durch eine Exzision aller Hautläsionen kurativ therapiert werden und war nach einem Beobachtungszeitraum von 129 Monaten tumorfrei.³⁹

Insgesamt können somit keine Unterschiede in der klinischen Präsentation einer CD4+ SMTCL zwischen Kindern und Erwachsenen festgestellt werden. Beruhigend für betroffene Kinder und deren Eltern ist die Tatsache, dass bisher alle beschriebenen Kinder, die an einer CD4+ SMTCL erkrankt waren, exzellent auf ihre jeweilige Therapie ansprachen und zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung tumorfrei waren. Zwei der Kinder konnten durch eine alleinige Therapie mit topischen Steroiden kurativ behandelt werden. Mit dem Wissen um den indolenten Verlauf einer CD4+ SMTCL bei Kindern kann dies künftig aufgrund seiner geringen Invasivität als Therapie der ersten Wahl empfohlen werden. Bei Therapieversagen kann diese Therapie gegebenenfalls durch eine Exzision ergänzt werden. Weitere Therapieeskalationen mit einer Radiatio oder einer systemischen Steroid-Therapie sollten allerdings vor allem im Kindesalter überdacht und gegen den indolenten Verlauf einer CD4+ SMTCL mit den in einigen Fällen beschriebenen spontanen Remissionen abgewogen werden.

Tabelle 5: CD4+ SMTCL-Fälle bei Kindern

Autor	Alter	Verteilung	Morphe	Lokalisation	Therapie	Follow-Up
Grogg (2008)	14	solitär	Zyste	Extremitäten	Radiatio	Remission (10 Monate)
Beltraminelli (2009)	3-90 (kA)	kA	kA	kA	kA	kA
Leinweber (2009)	6	solitär	Tumor	Kopf/Hals	Exzision	Remission (90 Monate)
Baum (2010)	16	multipel	Papeln + Tumoren	Kopf/Hals + Stamm	Exzision	Remission (129 Monate)
	13	solitär	Papel	Kopf/Hals	Exzision	Remission (27 Monate)
	6	solitär	Plaque	Kopf/Hals	Steroide topisch, Exzision	Remission (29 Monate)
	9	solitär	Plaque	Kopf/Hals	Steroide topisch, Steroide+Antibiotikum systemisch	Remission (5 Monate)
Cetinözman (2012)	5-88 (kA)	kA	kA	kA	kA	kA
Volks (2013)	12	solitär	Tumor	Kopf/Hals	Steroide topisch	Remission (9 Monate)
Li (2015)	6 Monate	solitär	Tumor	Kopf/Hals	Exzision	Remission (12 Monate)
James (2015)	12	solitär	kA	Stamm	kA	kA
	15	solitär	kA	Kopf/Hals	Exzision	Remission (26 Monate)
Celebi (2016)	5	solitär	Tumor	Stamm	Antibiotikum systemisch	Remission (7 Monate)
Alberti-Violetti (2016)	15-84 (kA)	kA	kA	kA	kA	kA
aktuelle Fallserie	14	solitär	Tumor	Stamm	keine	Remission (32 Monate)
	14	solitär	Tumor	Kopf/Hals	Exzision+Radiatio	Remission (27 Monate)
	13	solitär	Papel	Kopf/Hals	Exzision	Remission (4 Monate)
	12	solitär	Tumor	Kopf/Hals	Steroide topisch	Remission (2 Monate)

Tabelle 5: CD4+ SMTCL-Fälle bei Kindern

5.1.1.4.2 Patienten mit ungewöhnlich lokalisierter Hautmanifestation an Stamm oder Extremitäten

Beim Vergleich der Gruppe der Patienten mit typisch lokalisierter Hautläsion an Kopf oder Hals mit der Patientengruppe mit untypisch lokalisierter Hautläsion konnten einige signifikante Unterschiede festgestellt werden. Der Anteil der Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung keine vollständige Remission erreicht werden konnte, lag in der Gruppe der Patienten mit untypisch lokalisierten Läsionen tendenziell höher ($p=0,175$). Insgesamt scheint somit der Verlauf der Patienten mit Läsionen an Stamm oder Extremitäten komplizierter zu sein. Die Tatsache, dass hier kein Signifikanzniveau von $< 0,05$ erreicht werden konnte, kann möglicherweise auf die kleine Fallzahl in der Gruppe der Patienten, bei der keine vollständige Remission erzielt werden konnte, zurückgeführt werden.

Histologisch waren die Infiltrate der Gruppe mit untypisch lokalisierten Läsionen oberflächlicher in der Haut gelegen ($p=0,025$), zeigten häufiger einen fokalen Epidermotropismus ($p=0,04$) und seltener einen Adnexotropismus ($p=0,004$). Eine Klonalität der T-Zellen konnte seltener festgestellt werden. Auch beim Vergleich dieser beiden Gruppen miteinander scheinen sich somit eine oberflächlichere Infiltrattiefe und ein fokaler Epidermotropismus als negative prognostische Faktoren heraus zu kristallisieren, wohingegen das Vorhandensein eines Adnexotropismus eher positiven prognostischen Wert zu besitzen scheint.

5.1.1.4.3 Patienten mit generalisiertem Hautbefall

Auffallend bei den publizierten Fällen war der klinisch schlechtere Verlauf bei Patienten mit generalisiertem Hautbefall. Der genaue klinische Verlauf einzelner Patienten ließ sich in den veröffentlichten Arbeiten häufig nicht genau nachvollziehen, allerdings zeichnete sich in mehreren Arbeiten deutlich ab, dass Patienten mit multiplen Läsionen häufiger Rezidive erlitten und einen langwierigeren Krankheitsverlauf als Patienten mit solitären Läsionen hatten.^{33,37,42,45,52} Als ein möglicher Grund für diesen schlechteren

Verlauf wurde angeführt, dass Patienten mit multiplen Läsionen häufig nicht wie Patienten mit solitären Läsionen mittels Exzision oder Radiatio mit der Primärintention einer kompletten Remission behandelt werden konnten.⁴⁵

Auch in der aktuellen Fallserie konnte in der Gruppe der Patienten mit generalisiertem Hautbefall zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung signifikant seltener eine komplette Remission erzielt werden ($p=0,004$). Morphologisch zeigten sich tendenziell häufiger Plaques und Papeln, wohingegen Tumoren seltener gesehen werden konnten ($p=0,064$). Die Infiltrate waren eher oberflächlicher in der Haut lokalisiert ($p=0,147$) und ein Adnexotropismus konnte seltener gesehen werden ($p=0,104$). Ein CD5-Verlust wurde tendenziell häufiger beobachtet ($p=0,123$). Möglicherweise können in nachfolgenden Studien mit einer größeren Anzahl an Patienten mit generalisiertem Hautbefall signifikante Unterschiede festgestellt werden.

Insgesamt ergaben sich somit auch gemäß unserer Daten Hinweise auf einen weniger indolenten Verlauf bei Patienten mit generalisiertem Hautbefall. Diese Ergebnisse geben Anlass zu der Überlegung, ob die Diagnose der CD4+ SMTCL nicht eventuell auf solitäre Läsionen beschränkt werden sollte und bei Vorliegen disseminierten Hautbefalls die Einordnung in die bis dato noch provisorische Entität der peripheren T-Zell-Lymphome, [nicht anders spezifiziert], vorzunehmen ist.

Im Vergleich zu vielen anderen primär kutanen Lymphomen ist der klinische Verlauf der CD4+ SMTCL-Patienten mit multiplem Hautbefall jedoch immer noch als indolent einzustufen. Trotz der häufigeren Rezidive und des langwierigeren Krankheitsverlaufes gibt es keine gesicherten Hinweise, dass Patienten mit multiplem Hautbefall eine schlechtere Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens haben, als Patienten mit solitärem Befallsmuster.

5.1.1.4.4 Weitere klinische Besonderheiten

Als weitere klinische Besonderheiten wurden in der Literatur Assoziationen der CD4+ SMTCL mit anderen dermatologischen oder hämatologischen Erkrankungen

beschrieben. Gemäß der publizierten Literatur trat in einem Fall die CD4+ SMTCL zusammen mit einem elastolytischen Riesenzell-Granulom auf,⁵³ in einem weiteren mit einer Infektionskrankheit der Haut (Zygomycosis durch *Absidia corymbiforma*)⁵⁴ und in einem dritten mit einem myelodysplastischem Syndrom.⁵⁵ Letzteres konnte erfolgreich durch Cyclophosphamid therapiert werden. Auch eine Assoziation mit einem Erythema chronicum migrans wurde beschrieben.⁴⁴ In einem weiteren Fall wurde auch von einer zeitweisen Remission der CD4+ SMTCL durch eine orale Therapie mit Doxyzyklin berichtet.⁵⁶

Da es sich bei all diesen Fällen um Einzelfallbeschreibungen handelt, ist zunächst eher von einer Koinzidenz dieser Krankheiten als von einem kausalen Zusammenhang auszugehen. Im Falle der Assoziation der CD4+ SMTCL mit dem Erythema chronicum migrans ist zu überlegen, ob in diesem Fall gemäß der aktuellen Studienlage bei großer klinischer und histologischer Ähnlichkeit nicht eher die Diagnose eines Pseudolymphoms zu favorisieren wäre, da in diesem Fall ein Zeckenstich als spezifischer Auslöser der Hautläsionen identifiziert werden konnte (siehe Kapitel 5.2.1).

In der aktuellen Fallserie bestand in einem Fall eine Komorbidität mit einer Trisomie 21 (Fall 80) und in einem Fall war eine Patientin zusätzlich an einer primären Myelofibrose erkrankt (Fall 92). Des Weiteren wurde in einem Fall ein kausaler Zusammenhang zwischen Entstehen der Läsion und einer 6 Monate zuvor begonnenen Psychopharmaka-Therapie vermutet (Fall 78). Auch in diesen Fällen ist aufgrund der Tatsache, dass es sich hierbei um Einzelfälle handelt, zunächst von einem zufälligen zeitgleichen Auftreten der verschiedenen Krankheitsentitäten auszugehen.

Tabelle 6: Zusammenfassung der klinischen Daten bisher publizierter SMTCL-Fälle

Autor	Klinische Stammdaten	Bestehensdauer Läsion (Monate)	Morphe	Lokalisation	Verteilung	Systemisch	Therapie	Mittleres Follow-Up (Monate)	Outcome	Kommentar
Garcia-Herrera (2008)	N = 24 M:F=11:13 mA 55 (28-85)	4 (1-18)	Bei 5 Pat. große Tumoren (größer 5 cm)	K/H 5 St 5 Extr 11	s 17 l 3 m 4	5/24	E 8 R 6 St 2 Ch 5 If 1	24 (1-168) (100%)	Tf 12/18 Rez 6/18 Tod 5/18	5 Patienten an Lymphom verstorben
Grogg (2008)	N=15 M:F=7:8 mA 57 (14-74)	1,5 (0,5-12)	Papeln, Zysten	K/H 9 St 1 Extr 4	s 14 m 1	0/15	E 5 R 3 k 1 E+R 1 Ch+Stz-Tx 1	9 (1-26) (60%)	Tf 10/11 Rez 1/11 SR 1/11 Tod 0/11	
Khamaysi (2008)	N=3 M:F=1:2 mA 58 (55-62)	kA	Plaques und Papeln	K/H 2 St 1	kA	0/3	E 3	kA	kA	
Beltraminelli (2009)	N=136 M:F=70:66 mA 53 (3-90)	kA	Plaques und Tumoren	K/H 100 St 22 Extr 11	s 133 m 3	0/136	kA	64 (1-375) (33%)	Tf 41/45 Rez 1/45 Tod 0/45	
Boussault (2009)	N=1 M 62	6	Plaque	St	s	0/1	E+Ret	6	Tf 1/1 Rez 0/1 Tod 0/1	Komorbidität mit elastischem Riesenzellgranulom
Pinilla (2009)	N=16 M:F=7:9 mA 52 (23-67)	kA	Papeln, Plaque, chr. Ulzeration	K/H 8 St 5 Extr 2	s 14 m 2	0/16	E 14 E+R 1 E+R+St 1	10 (2-24) (100%)	Tf 16/16 Rez 1/16 Tod 0/16	
Gallardo (2009)	N=1 F A 60	kA	Papeln	K/H+St+Extr	m	0/1	Ch	36	Tf 1/1 Rez 0/1 Tod 0/1	
Leinweber (2009)	N=26 M:F=13:13 mA 49 (6-80)	kA	Tumor 21 Plaque 5	K/H 16 St 8 Extr 2	s 26	0/26	E 20 R 2 k 2 Ek 2	80 (24-215) (100%)	Tf 26/26 Rez 1/26 SR 2/26 Tod 1/26	Tod nicht an Lymphom

Autor	Klinische Stammdaten	Bestehensdauer Läsion (Monate)	Morphe	Lokalisation	Verteilung	Systemisch	Therapie	Mittleres Follow-Up (Monate)	Outcome	Kommentar
Wawrzycki (2010)	N=1 F A 74	2	Papeln	K/H+St+ Extr	m	0/1	Ch+St+ PUVA	6	Tf 0/1 Rez 0/1 Tod 0/1	Komorbidität mit myelodysplastischem Syndrom
Baum (2010)	N=10 M:F=6:4 mA 38 (6-85)	kA	Papeln, Plaques, Tumoren	K/H 3 St 4	s 7 m 3	0/2 kA 8/10	E 4 R 2 E+R 1 E+St 1 Dx+St 1	24 (5-332)	Tf 8/10 Rez 1/10 Tod 0/10	
Choi (2011)	N=1 F A 63	5	Plaques und Papeln	K/H+St+Extr	m	0/1	R, Ch bei Rezidiv	5	Tf 1/1 Rez 1/1 Tod 0/1	
Messeguer (2011)	N=1 M A 35	1	Tumor	K/H	s	0/1	R (nach spont. Rückbildung)	7	Tf 1/1 Rez 0/1 SR1/1 Tod 0/1	Spontane Rückbildung
Der-Petrossian (2011)	N=3 M:F=3:0 mA 68 (41-86)	kA	kA	kA	kA	1/3	kA	kA	Tod 2/3	2 Patienten an Lymphom verstorben; Stadien nach Bunn-Lambert 1a, 2b und 4a
Cetinözman (2012)	N=26 M:F=18:8 mA 55 (5-88)	kA	Plaques und Tumoren	K/H 7 St 14	s 23 m 3	0/26	E 11 R 1 St 10 k 4	10 (2-108)	Tf 23/26 Rez 4/26 SR 4/26 Tod 0/26	keine Unterscheidung zwischen SMPT CL und Pseudolymphom
Volks (2013)	N=1 F A 12	24	Tumor	K/H	s	0/1	St	9	Tf 0/1 Rez 0/1 Tod 0/1	
Zhang (2013)	N=1 F A 44	1	Papel	K/H	s	0/1	R	18	Tf 1/1 Rez 0/1 Tod 0/1	Ki-67 hoch und CD30+Zellen, aber indolenter Verlauf
Toberer (2013)	N=1 F 21	60	Tumor	K/H	s	0/1	Dx, St bei Rezidiv	19	Tf 1/1 Rez 1/1 Tod 0/1	

Autor	Klinische Stammdaten	Bestehensdauer Läsion (Monate)	Morphe	Lokalisation	Verteilung	Systemisch	Therapie	Mittleres Follow-Up (Monate)	Outcome	Kommentar
Ally (2013)	N=16 M:F=11:5 mA 55 (25-82)	11 (1,5-42)	Papeln und Plaques	K/H 10 St 5 Extr 1	s 15	0/1	E 6 R 3 E+R 5 St 1	8 (5-36)	Tf 9/9 Rez 1/9 Tod 0/9	
Han (2014)	N=1 M A 62	8	Plaques und Papeln	K/H+ St+ Extr	m	0/1	St	kA	Tf 0/1 Rez 0/1 SR 1/1 Tod 0/1	Läsionen entstanden unter Etanercept-Therapie bei RA; Pat. hatte bilaterale zervikale Lymphknotenschwellungen
Wang (2014)	N=1 M A 45	60	Papeln	K/H	1	0/1	k	6	Tf 0/1 Rez 0/1 Tod 0/1	Acneiforme Manifestation des SMPTCL
Li (2015)	N=1 M A 6 Monate	2	Tumor	K/H	s	0/1	E	12	Tf 1/1 Rez 0/1 Tod 0/1	
James (2015)	N=23 M:F=17:6 mA 56 (12-85)	kA	Plaques und Papeln	K/H 13 St 6 Extr 1	s 20 m 3	2/23	E 11 R 6 E+R 2 Ch+Rad 1 St 1	33 (6-67)	Tf 22/23 Rez 1/23 Tod 0/23	
Ayala (2016)	N=1 M A 62	1	Tumor	K/H	s	0/1	k	12	Tf 1/1 Rez 0/1 SR 1/1 Tod 0/1	Spontane Remission
Krenacs (2016)	N=13 M:F=9:4 mA 49 (21-80)	kA	Makula 1 Plaque 1 Papeln 10 Tumor 1	K/H 4 St 8 St+Extr 1	s 10 m 3	0/13	E 10 Kryochirurgie 2 k 1	7,5 (1-36)	Tf 11/13 Rez 0/13 SR 1/13 Tod 0/13	
Celebi (2016)	N=1 M A 5	3	Plaque oder Papeln 60, Tumor 2	St	s	0/1	Amoxicillin	7	Tf 1/1 Rez 0/1 Tod 0/1	Koinzidenz mit Erythema chr. migrans

Autor	Klinische Stammdaten	Bestehensdauer Läsion (Monate)	Morphe	Lokalisation	Verteilung	Systemisch	Therapie	Mittleres Follow-Up (Monate)	Outcome	Kommentar
Virmani (2016)	N=22 M:F=8:14 mA 60,5 (16-91)	kA	kA	K/H 8 St 9 Extr 5	s 22	0/22	E 12 R 5 St 5	33,5 (0-123)	Tf 22/22 Rez 4/22 Tod 0/22	
Alberti-Violetti (2016)	N=62, M:F=23:39 mA 50 (15-84)	kA	Plaque oder Papel 60, Tumor 2	K/H 29 St oder Extr 20	s 49 m 11	0/62	E 23 R 21 St 10 Ch3 PUVA 3*	35 (1-191)	Tf 55/62 Rez 11/62 Tod 1/62	Tod nicht an Lymphom
Hou (2016)	N=1 M A 31	48	Plaque, diffuse Schwellung	K/H	s	0/1	St+andere	5	Tf 0/1 Rez 1/1 Tod 0/1	Lokalisation am Lid; Therapie mit MTX und IFN-alpha
Gesamt	N=409 M:F=212:197			K/H 222 St 90 Extr 37	s 358 14 m 37	8/386			Tf 209/295 Rez 35/295 SR 11 Tod 9/298	7 Patienten an Lymphom verstorben

Tabelle 6: Zusammenfassung der klinischen Daten bisher publizierter SMTCL-Fälle

K/H: Kopf/Hals, St: Stamm, Extr: Extremitäten, s: solitär, l: lokalisiert, m: multipel, chr: chronisch, E: Exzision, R: Radiatio, St: topische Steroide, Ch: systemische Chemotherapie, If: Interferon, k: keine Therapie, Stz-Tx: Stammzell-Transplantation, Ret: Retinoid, Ek: Elektrokoagulation, Amph: Amphotericin B, Dx: orales Doxyzyklin; Tf: tumorfrei, Rez: Rezidiv, SR: Spontane Remission, kA: keine Angabe

** Patienten haben häufig mehrere Therapieformen kombiniert erhalten*

5.1.2 Histopathologische Daten

Die eingangs zitierte Definition zu den histologischen Merkmalen der CD4+ SMTCL aus der WHO-/EORTC-Klassifikation wurde auch durch die seitdem publizierten Fälle bestätigt (siehe Anhang). Zusätzlich wurden häufig Zelltypen mit irregulären Kernkonfigurationen und hyperchromatischen Zellkernen beschrieben. Adnexotropismus war in vielen Fällen vorhanden. Außerdem wurde in zwei Studien eine größere Anzahl an Langerhans-Zellen innerhalb des Infiltrats beobachtet.^{47,51}

5.1.3 Immunhistochemische Daten

Uneinigkeit besteht derzeit über die Einschränkung des Phänotyps auf CD4+/CD8-Tumorzellen, da einige Fälle mit CD4+/CD8+Phänotyp mit großen klinischen und histologischen Ähnlichkeiten zur CD4+ SMTCL beschrieben wurden und daher einige Autoren vorschlagen, diesen Phänotyp mit in die Definition der CD4+ SMTCL zu integrieren (siehe Kapitel 5.2.5). In der bisher größten Fallserie von CD4+ SMTCLs von Beltraminelli et al.³⁸ sowie einer weiteren größeren Fallserie von Leinweber et al.⁴¹ wurden Fälle mit einem CD4+/CD8+Phänotyp nicht ausgeschlossen.

Die Proliferationsrate der CD4+ SMTCL (gemessen anhand der Expression von ki-67) ist in den publizierten Fällen mit meist weniger als 30% niedrig. In der aktuellen Fallserie variierte der Proliferationsindex zwischen 5% und 40% bei einem mittleren Wert von 17%, sodass insgesamt eine vergleichsweise niedrige Proliferationsrate vorlag.

Garcia-Herrera et al. konnten in ihrer Studie eine höhere Proliferationsrate als negativen prognostischen Faktor identifizieren.⁴⁷ Dennoch wurden seit dieser Studie mehrere Fälle mit hoher Proliferationsrate und benignem Verlauf beschrieben.^{38,50}

Als weitere negative prognostische Faktoren für einen klinisch aggressiven Verlauf identifizierten Garcia-Herrera et al. schnell wachsende, große Tumoren, eine variable Expression von CD4 sowie eine kleine Anzahl assoziierter reaktiver CD8+ Zellen.⁴⁷

5.1.3.1 Verlust von Pan-T-Zell-Markern bei der CD4+ SMTCL

Ein partieller Verlust von Pan-T-Zell-Markern, wie er in der WHO-/EORTC-Klassifikation beschrieben wurde, konnte auch in den seither veröffentlichten Fallserien in einigen Fällen beobachtet werden.

Als Pan-T-Zell-Marker werden Oberflächenproteine bezeichnet, die auf allen reifen T-Zellen exprimiert werden. Zu diesen gehören CD2, CD3, CD5 und CD7. Ein partieller oder vollständiger Verlust eines oder mehrerer dieser Moleküle auf einer reifen T-Zelle spricht tendenziell für einen aberranten Phänotyp im Zuge einer Aktivierung oder einer malignen Transformation.⁵⁷

Seit Veröffentlichung der WHO-/EORTC-Klassifikation wurde in bisher drei Fällen der Verlust von CD2^{37,48} und in einem weiteren der Verlust von CD3 beobachtet.⁴⁸ Ein Verlust von CD5 oder CD7 wurde wesentlich häufiger beschrieben.

In einer Studie zeigte sich der Krankheitsverlauf bei Patienten mit Verlust von Pan-T-Zell-Markern aggressiver als bei dem Rest der Patienten.³⁷ Ein Patient mit komplettem Verlust von CD2 hatte multiple kutane Läsionen, die trotz Chemotherapie progredient waren. Ein weiterer Patient mit partiellem Verlust von CD2 erlitt ein Rezidiv. Schlussfolgerung dieser Arbeit war, solche Fälle aufgrund ihres malignen Potentials künftig aus der Gruppe der CD4+ SMTCL auszuschließen. In einer weiteren Arbeit konnte der schlechtere Verlauf bei Verlust von Pan-T-Zell-Markern jedoch nicht bestätigt werden.⁴⁸ Ein Patient mit einem kompletten Verlust von CD2 war nach einem Follow-Up von 36 Monaten tumorfrei und ein weiterer mit komplettem Verlust von CD3 nach 8 Monaten ebenso. Allerdings erlitt ein Patient mit komplettem Verlust von CD5 in dieser Studie zwei Rezidive.

In der aktuellen Fallserie zeigte sich in einem Fall ein partieller Verlust von CD4 und in zwei Fällen ein Verlust von CD5. Ein partieller Verlust von CD7 fand sich in 64% der Fälle und ein kompletter Verlust in 19%. Einer der Patienten, bei dem sich ein Verlust von CD5 zeigte, präsentierte sich klinisch mit multiplen Plaques unterschiedlicher Morphe, die über den ganzen Körper verteilt waren. Therapieversuche mit Methotrexat und Radiatio erzielten lediglich eine Befundbesserung, eine komplette Remission konnte in

einem Beobachtungszeitraum von 64 Monaten nicht erreicht werden (Fall 11). Der andere Patient mit einem CD5-Verlust zeigte eine klinische Manifestation mit lokalisierten subkutanen lividen Knötchen. Bei ursprünglichem Verdacht auf ein Pseudolymphom wurde eine Therapie mit Doxzyklin eingeleitet, woraufhin sich keine Befundbesserung zeigte. Mit einer anschließenden Bestrahlung konnte jedoch eine Remission erzielt werden. Der Patient verstarb nach einem Follow-Up von 49 Monaten an einem Herzinfarkt (Fall 2).

Insgesamt scheinen die Patienten mit einem Verlust von CD2, CD3 oder CD5 somit einen für das CD4+ SMTCL häufig ungewöhnlichen und meist komplizierteren oder aggressiveren klinischen Verlauf aufzuweisen, was die Überlegung rechtfertigt, Fälle mit Verlust von CD2, CD3 oder CD5 aus der Gruppe der CD4+ SMTCL auszuschließen. Zumindest sollten in diesen Fällen erneut weitere mögliche Differentialdiagnosen (wie das Vorliegen einer Mycosis fungoides oder eines peripheren T-Zell-Lymphoms, [nicht anders spezifiziert], bei Fall 11, siehe auch Kapitel 5.2.2 und 5.2.4) überdacht und in Betracht gezogen werden.

5.1.3.2 Follikuläre T-Helferzellen bei der CD4+ SMTCL

In das aktuellste Update der WHO-Klassifikation von 2016 wurde die neue Erkenntnis mit aufgenommen, dass die Tumorzellen der CD4+ SMTCL von follikulären T-Helferzellen (T_{FH}-Zellen) abstammen.

Follikuläre T-Helferzellen wurden erstmals im Jahr 2000 beschrieben.⁵⁸ Sie sind normalerweise in Keimzentren lokalisiert und fördern dort das Überleben und die Differenzierung von B-Zellen sowie den Klassenwechsel von Immunglobulinen und die somatische Hypermutation. Ihre Anwesenheit führt zu einer hohen Antikörperproduktion.⁵⁹ Der Immunphänotyp der T_{FH}-Zellen ist definitionsgemäß CD3+ CD4+ PD-1+ CXCL-13+ ICOS+ Bcl-6+ CD10+.⁷ Da keiner dieser Marker spezifisch für T_{FH}-Zellen ist, wurde gefordert, dass zumindest drei der Marker PD-1, CXCL-13, ICOS, Bcl-6 und CD10 positiv sein müssen, um eine Zelle der T_{FH}-Reihe zuordnen zu können.⁸

Eine für das klinische Verhalten der CD4+ SMTCL pathogenetisch entscheidende Funktion wird dem PD-1-Rezeptor der folliculären T-Helferzellen zugesprochen. Dieser bewirkt über verschiedene Signalwege eine Inhibition Antigen-spezifischer T-Zellen und fördert gleichzeitig die Teilung regulatorischer T-Zellen.⁶⁰

Die folliculären T-Helferzellen sind nicht nur Ursprungszellen der CD4+ SMTCL, sondern auch die weiterer Neoplasien. Unter anderem konnten die Tumorzellen des angioimmunoblastischen Lymphoms (AITL)⁶¹, die Zellen des folliculären T-Helfer-Lymphoms⁶², sowie in einigen Fällen die Tumorzellen des peripheren T-Zell-Lymphoms, [nicht anders spezifiziert] (pTCL-NOS)⁶³, die des Sezary-Syndroms⁶⁴ und möglicherweise auch die Tumorzellen der Mycosis fungoides⁶⁵ der folliculären T-Helfer-Zell-Reihe zugeordnet werden.

Erstmals wurden folliculäre T_{FH}-Zellmarker bei der CD4+ SMTCL 2009 von Pinilla et al. beschrieben.³³ In dieser Studie wurden 16 SMTCL-Fälle untersucht und alle zeigten sich positiv für PD-1, CXCL-13 und Bcl-6. Zudem waren die PD-1+Zellen in den Präparaten zu Clustern zusammengelagert oder formten „Pseudorosetten“ um große blastär imponierende B-Zellen.

Diese Beobachtung wurde als mögliche Erklärung für die hohe Prävalenz von B-Zell-Hyperplasien in CD4+ SMTCL-Präparaten gesehen, wonach die B-Zellen von den folliculären T-Helferzellen stimuliert werden.³³

Seitdem wurden die folliculären T-Helfer-Zellmarker PD-1, CXCL-13 und Bcl-6 in weiteren CD4+ SMTCL-Fällen nachgewiesen.^{43,48,52} CD10 jedoch zeigte sich deutlich häufiger als beim angioimmunoblastischen T-Zell-Lymphom negativ.^{33,43}

Auch in der aktuellen Arbeit war PD-1 in allen Präparaten nachweisbar. Die Anzahl der positiv markierten Zellen am Gesamtinfiltrat variierte dabei von 5% bis 80% bei einem Mittelwert von 19%.

Des Weiteren wurde der mögliche Nutzen von folliculären T_{FH}-Markern zur Abgrenzung von anderen Differentialdiagnosen untersucht. Eine Studie von Cetinözman et al.

befand PD-1 als geeigneten Marker, um CD4+ SMTCL und Pseudolymphome von anderen kutanen T-Zell-Lymphomen abzugrenzen, da PD-1 generell von CD4+ SMTCL und Pseudolymphomen exprimiert wird und nur selten von anderen T-Zell-Lymphom-Formen.⁴³ Zwischen CD4+ SMTCL und Pseudolymphomen wurde in dieser Arbeit nicht unterschieden, da es sich dabei nach Meinung der Autoren um verschiedene Bezeichnungen für dieselbe Entität handelt.

Eine Studie von Ally et al. untersuchte Unterschiede in der Expression von folliculären T-Helfer-Zellmarkern von 16 CD4+ SMTCL-Fällen im Vergleich zu 40 verschiedenen „Dermatitis“-Fällen⁴⁸ (unter der Diagnose „Dermatitis“ wurde in dieser Studie eine Vielzahl verschiedener gutartiger entzündlicher Dermatosen zusammengefasst, u.a. „Ekzem“, „Arzneimittelreaktion“, „Lupus erythematodes“, „Psoriasis“, „Lichen aureus“). In dieser Studie konnten deutliche Unterschiede in Bezug auf Prävalenz und Verteilungsmuster der T_{FH}-Zell-Marker gezeigt werden. CD4+ SMTCL zeigten eine deutlich ausgeprägtere Expression von T_{FH}-Markern und die PD1+Zellen lagerten sich wie von Pinilla et al. beschrieben zu Clustern oder Pseudorosetten zusammen. Diese Rosettenbildung war in keinem der „Dermatitis“-Fälle zu sehen. Somit folgerten die Autoren, dass Expression und Anordnung folliculärer T_{FH}-Zell-Marker ein geeignetes Kriterium zur Unterscheidung zwischen CD4+ SMTCL- und „Dermatitis“-Fällen darstellen können. In der vorliegenden Fallserie konnte diese Rosettenbildung ebenfalls in 61% der Fälle beobachtet werden.

Eine 2016 erschienene Arbeit von Krenacs et al. stellt die Hypothese, dass die neoplastischen Zellen der CD4+ SMTCL von T_{FH}-Zellen abstammen, in Frage. Die Autoren konnten nachweisen, dass die neoplastischen Zellen zwar die T_{FH}-Marker PD-1, BCL-6, ICOS und CXCL-13 exprimieren, nicht aber CXCR5. Ihrer Meinung nach handelt es sich bei letzterem Marker um ein wichtiges Kriterium zur Zuordnung einer Zelle zur T_{FH}-Zell-Reihe, welches die neoplastischen Zellen der CD4+ SMTCL nicht erfüllen. Sie gehen davon aus, dass die entarteten Zellen der CD4+ SMTCL eine eigene, bisher nicht beschriebene T-Zell-Population darstellen.⁵²

5.1.4 Molekularbiologische Daten

Die eingangs zitierte Definition der molekularbiologischen Charakteristika des CD4+ SMPTCL aus der WHO-/EORTC-Klassifikation wurde durch die seitdem erschienenen Studien bestätigt. In fast allen in der Literatur beschriebenen Fällen sowie in der aktuellen Fallserie konnten klonal rearrangierte T-Zell-Rezeptoren nachgewiesen werden (siehe Tabelle 4 und Anhang).

Eine 2016 publizierte Studie von Alberti-Violetti et al. untersuchte Präparate von 11 CD4+ SMTCL-Fällen erstmals mittels aCGH-Analyse (*array Comparative Genomic Hybridization*) auf genomische Alterationen. Hierbei konnten keine rekurrierenden genetischen Veränderungen gezeigt werden.⁴⁵ Die Autoren dieser Studie werten dieses Ergebnis als Bestätigung für die postulierte indolente Natur der CD4+ SMTCL, da in anderen Arbeiten gezeigt werden konnte, dass eine hohe Anzahl an genomischen Alterationen bei kutanen T-Zell-Lymphomen mit einem aggressiven klinischen Verlauf und eine niedrige Anzahl genomischer Alterationen mit einem gutartigen klinischen Verlauf korreliert.⁶⁶

Weiterhin wurden in der Fallserie von Alberti-Violetti et al. auch die B-Zellen einiger Präparate auf Klonalität untersucht, wobei eine Klonalität in zwei Fällen festgestellt werden konnte. Alle zuvor in der Literatur beschriebenen Klonalitätsuntersuchungen der B-Zellen hatten polyklonale Ergebnisse gezeigt.^{33,54}

Auch in der aktuellen Fallserie konnte in zwei Fällen eine Klonalität der B-Zellen festgestellt werden. Einer der beiden Patienten präsentierte sich klinisch mit einem solitären Tumor am Stamm. Der Anteil der CD20+ Zellen am Gesamtilfiltrat lag bei 40%. Die T-Zellen in diesem Präparat waren ebenfalls klonal und es konnten sowohl Keimzentren als auch Pseudorosetten beobachtet werden (Fall 26). Insgesamt wies dieser Fall somit überlappend typische Eigenschaften sowohl einer SMTCL als auch Charakteristika eines Marginalzonen-Lymphoms auf. Der zweite Patient, bei dem klonale B-Zellen im Präparat auffielen, präsentierte sich klinisch mit einem solitären Tumor im Kopf-/Halsbereich. Als klinische Besonderheit wurde in diesem Fall eine

spontane Remission beschrieben. Der Anteil der CD20+ Zellen betrug 50%. Die T-Zellen waren ebenfalls klonal und es konnten weder Rosetten noch Keimzentren beobachtet werden (Fall 87).

5.2 Abgrenzung der CD4+ SMTCL zu wichtigen Differentialdiagnosen

Die Abgrenzung der CD4+ SMTCL gegenüber verschiedenen Differentialdiagnosen ist aufgrund teilweise überlappender Eigenschaften mit anderen Entitäten häufig schwierig zu treffen. Auf die wichtigsten Differentialdiagnosen der CD4+ SMTCL und die Möglichkeiten der jeweiligen Abgrenzung soll im Folgenden kurz eingegangen werden.

5.2.1 Die CD4+ SMTCL und das Pseudolymphom

Eine wichtige Differentialdiagnose der CD4+ SMTCL ist das Pseudolymphom. Der Begriff „Pseudolymphom“ umfasst eine Gruppe heterogener reaktiv-entzündlicher B- oder T-Zell-Proliferationen mit entsprechend gutartigem Verlauf.⁶⁷ Für einige Fälle von T-Zell-Pseudolymphomen konnten Auslöser wie Medikamente⁶⁸, UV-Strahlung⁶⁹ oder Insektenstiche⁷⁰ identifiziert werden. Der Großteil ist jedoch idiopathisch, d.h. eine kausale Ursache ist nicht zu eruieren. In einigen Fällen wurde eine spontane Rückbildung der Läsion beschrieben.^{57,71}

Klinisch und histologisch kann sich das Pseudolymphom sehr ähnlich wie kutane Lymphome und hier insbesondere wie die CD4+ SMTCL präsentieren. Eine exakte diagnostische Differenzierung stellt somit eine Herausforderung dar, die in einigen Fällen nicht bzw. erst im weiteren klinischen Verlauf zu treffen ist.

Kriterien zur Diagnose einer CD4+ SMTCL sind phänotypische und molekulare Aberrationen, d.h. ein partieller Expressionsverlust für T-Zell-Antigene (wie CD5 oder CD7) oder der Nachweis eines T-Zell-Klons. Die genannten Kriterien sind allerdings nicht zuverlässig, da auch beim Pseudolymphom in seltenen Fällen der Verlust von T-Zell-Markern wie CD7 oder ein dominanter T-Zell-Klon beobachtet werden kann⁵⁷ und vice versa sich CD4+ SMTCL-Fälle ohne aberranten T-Zell-Phänotyp oder klonale T-Zell-Population präsentieren können. Sofern ein Auslöser wie ein Insektenstich oder die

zeitlich assoziierte Einnahme neu angesetzter Medikamente zu eruieren ist, ist die Diagnose eines Pseudolymphoms zu favorisieren.

Aufgrund dieser fehlenden klaren Abgrenzung zwischen den Bezeichnungen „Pseudolymphom“ und „CD4+ SMTCL“ postulieren einige Autoren,^{41,43} dass diese einem Spektrum der „kutanen Proliferation pleomorpher T-Zellen von unbestimmter Signifikanz“ zuzuordnen sind.⁴¹ Die neue Bezeichnung der CD4+ SMTCL im Update der WHO-Klassifikation von 2016 spiegelt diese Problematik wider. Die CD4+ SMTCL wird seitdem unter dem Namen „primär kutane CD4+ klein-/mittelgroßzellige T-Zell-Lymphoproliferation“ geführt. Statt von einem „Lymphom“ wird hier von einem „lymphoproliferativen Prozess“ gesprochen, was diese Grauzone zwischen einem reaktiven Geschehen wie beim Pseudolymphom auf der einen Seite und einem malignen Lymphom auf der anderen Seite andeutet.

Andere Autoren ordnen die CD4+ SMTCL jedoch einer genuinen, eigenständigen neoplastischen Entität zu, wobei postulierte Differenzierungsmarker einerseits die Ausbildung sogenannter „Rosetten“-Formationen bei der CD4+ SMTCL⁴⁸ und andererseits die Präsenz von reaktiven Sekundärfollikeln beim Pseudolymphom umfassen.⁷²

5.2.2 Die CD4+ SMTCL und die Mycosis fungoides

Die Mycosis fungoides (MF) ist mit einem Anteil von fast 50% das häufigste primär kutane T-Zell-Lymphom und stellt eine wichtige Differentialdiagnose zur CD4+ SMTCL dar. Das klinische Bild ist stadienabhängig von Patches und Plaques geprägt; nach Jahren indolenten Verlaufs kann die MF in ein Tumorstadium übergehen. Histologisch finden sich epidermotrope lymphozytäre Infiltrate. Der Phänotyp der neoplastischen Zellen ist meist CD4+ CD8- und es wird häufig ein Verlust von T-Zell-Antigenen – meist von CD7 – beobachtet. Meist findet sich auch ein klonales T-Zell-Rezeptor-Arrangement.⁴

In frühen Stadien kann die CD4+ SMTCL histologisch vor allem durch den fehlenden Epidermotropismus von der MF abgegrenzt werden. Schwierigkeiten bei der

Differentialdiagnose ergeben sich hauptsächlich bei der Unterscheidung der CD4+ SMTCL von seltenen Fällen einer MF, bei welchen der Epidermotropismus, ggf. auch auf dem Boden einer Vortherapie (z.B. mit topischen Steroiden), fehlt.⁴ Hilfreich ist in diesen Fällen vor allem die Anamnese des Patienten. Bei CD4+ SMTCL-Patienten entwickeln sich die Papeln/Tumoren de novo, wohingegen die MF-Patienten meist durch eine langjährige Krankengeschichte mit Plaques und Patches ausgezeichnet sind.^{4,72}

Uneinigkeit besteht derzeit noch über die Rolle der T_{FH}-Marker und insbesondere von PD-1 bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung der MF von der CD4+ SMTCL. Die meisten bisher veröffentlichten Arbeiten zeigten, dass Zellen vom T_{FH}-Phänotyp häufig in MF-Präparaten nachweisbar sind und die Expression von PD-1 somit kein geeignetes Kriterium zur Abgrenzung von MF und CD4+ SMTCL darstellt.^{65,73,74}

Eine weitere Studie von Cetinözman et al. untersuchte die Expression von PD-1 speziell in Präparaten von MF im Tumorstadium im Vergleich zu CD4+ SMTCL-Fällen, da diese Präparate differentialdiagnostisch die größte Herausforderung darstellen. Hier zeigte sich eine PD-1-Expression nur in knapp 10% der MF-Fälle im Tumorstadium, sodass die Autoren PD-1 für ein geeignetes Kriterium zur differentialdiagnostischen Abgrenzung dieser beiden Entitäten voneinander befanden.⁴³

In anderen Arbeiten zeigten jedoch auch im Tumorstadium der MF bis zu 60% der untersuchten Präparate eine Expression von PD-1,^{65,74} sodass sich hier widersprüchliche Ergebnisse gegenüberstehen.

5.2.3 Die CD4+ SMTCL und das primär kutane Marginalzonen-Lymphom

Die neoplastischen Zellen des primär kutanen Marginalzonen-Lymphoms (PCMZL) entstammen anders als die der CD4+ SMTCL nicht der T-Zellreihe, sondern der B-Zellreihe. Dennoch stellt es eine wichtige Differentialdiagnose zur CD4+ SMTCL dar, da sich die beiden Neoplasien sowohl klinisch als auch histologisch mitunter ähnlich präsentieren.

Klinisch manifestiert sich das PCMZL meist mit rötlich lividen Plaques, Papeln oder Tumoren, wobei die Läsionen anders als bei der CD4+ SMTCL häufiger multipel als solitär auftreten. Die 5-Jahre-Überlebensrate ist ähnlich exzellent wie bei der CD4+ SMTCL und wird mit nahezu 100% angegeben.⁴

Histologisch zeigt sich beim PCMZL ein noduläres oder diffuses lymphoides Infiltrat in der Dermis oder Subcutis ohne Beteiligung der Epidermis. Das Infiltrat setzt sich im Wesentlichen aus den namensgebenden Marginalzonen-B-Zellen, kleinen Lymphozyten, Plasmazellen sowie zahlreichen reaktiven T-Zellen zusammen.⁴ Somit ähnelt die Zusammensetzung der Zellen des PCMZL-Infiltrats stark derjenigen der CD4+ SMTCL, wobei die neoplastischen Zellen im ersten Fall die B-Zellen und im zweiten die T-Zellen sind.

Daraus ergibt sich eine erste Möglichkeit der Abgrenzung der beiden Differentialdiagnosen voneinander. Bei den neoplastischen B-Zellen des PCMZL sind die Immunglobulinketten des B-Zell-Rezeptors meist klonal rearrangiert und es liegt eine Leichtkettenrestriktion für kappa oder lambda vor,^{4,75} während eine B-Zell-Klonalität und/oder Leichtkettenrestriktion bei den reaktiven B-Zellen in einem CD4+ SMTCL-Präparat nicht nachgewiesen werden können. Im Gegensatz dazu lässt sich bei den CD4+ T-Zellen eines CD4+ SMTCL häufig eine T-Zell-Klonalität finden, welche in den reaktiven T-Zellen des PCMZLs nur selten nachgewiesen werden kann.^{4,76}

Als weitere Kriterien, die eher für die Diagnose eines PCMZL sprechen, werden zum einen die Anwesenheit von reaktiven Lymphfollikeln und zum anderen der Nachweis cluster-förmig angeordneter Plasmazellen („sheets of plasma cells“), die sich häufig in der Peripherie des Infiltrats befinden, genannt.⁷²

Des Weiteren kann die Häufigkeit und Verteilung von folliculären T-Helfer-Zellen bei der Differentialdiagnostik hilfreich sein; in PCMZL-Präparaten gibt es weniger folliculäre T-Helfer-Zellen und diese sind größtenteils in den reaktiven Follikeln lokalisiert, während die folliculären T-Helfer-Zellen in CD4+ SMTCL-Fällen über das gesamte Präparat verteilt sein können und sich häufig zu Clustern oder Rosetten zusammenlagern.^{33,72,77}

In dieser Arbeit wiesen zwei Fälle überlappende Eigenschaften einer SMTCL und einer PCMZL auf. In beiden Präparaten konnten sowohl klonale B-Zellen als auch klonale T-Zellen festgestellt werden (siehe Kap. 5.1.4).

Auch wenn die Abgrenzung der beiden Differentialdiagnosen PCMZL versus CD4+ SMTCL Probleme bereiten kann, spielt sie vom klinischen Standpunkt her für den betroffenen Patienten nur eine nachgeordnete Rolle, da die Prognose beider Entitäten sehr gut ist und auch die Therapieempfehlungen insbesondere bei solitären Läsionen vergleichbar sind.^{4,78}

5.2.4 Die CD4+ SMTCL und das periphere T-Zell-Lymphom, [nicht anders spezifiziert]

Das periphere T-Zell-Lymphom, [nicht anders spezifiziert] (pTCL-NOS) ist eine weitere Differentialdiagnose zur CD4+ SMTCL. Das pTCL-NOS bezeichnet in der WHO-Klassifikation von 2008 eine sehr heterogene Gruppe kutaner Lymphome, die bisher keiner anderen spezifischen Lymphom-Entität zugeordnet werden können.³⁰ In der WHO-/EORTC-Klassifikation von 2005 wurde diese Gruppe unter der Bezeichnung „peripheres T-Zell-Lymphom, [unspezifiziert]“ genannt. Die CD4+ SMTCL stellte in dieser Klassifikation als provisorische Entität noch eine Untergruppe des pTCL [unspezifiziert] dar.⁴

Die Gruppe der pTCL-NOS macht weniger als 10% aller kutanen T-Zell-Lymphome aus. Klinisch kann sich das pTCL-NOS sehr unterschiedlich mit Plaques, Papeln oder Tumoren präsentieren, wobei meist multiple Manifestationen vorliegen.⁷⁹ Der Verlauf ist meist aggressiv mit einer geschätzten 5-Jahre-Überlebensrate von 20%.^{4,80} Das pTCL-NOS ist wie die CD4+ SMTCL meist CD30 negativ.⁴ Der Proliferationsindex, gemessen anhand der Expression von ki-67, ist deutlich höher als bei der CD4+ SMTCL, was dem aggressiveren klinischen Verlauf entspricht.^{81,82} Ebenso wird häufiger eine Expression von zytotoxischen Proteinen wie TIA-1 oder Granzym-B beobachtet.^{79,80} Eine weitere Möglichkeit zur Unterscheidung der beiden Entitäten ist die Expression von PD-1. PD-1 wird von der CD4+ SMTCL wesentlich häufiger exprimiert als vom pTCL-NOS.⁴³

Bis heute liegen keine geeigneten Biomarker vor, um eine exaktere Subtyp-Klassifikation oder eine bessere prognostische Einordnung vorzunehmen.⁵

5.2.5 Die CD4+ SMTCL und das kutane akrale CD8+ indolente Lymphom

Ein weiteres, bis dato als provisorische Entität in der WHO-/EORTC-Klassifikation aufgeführtes kutanes Lymphom, stellt das kutane akrale CD8+ indolente Lymphom (akrales CD8+ CTL) dar. Es manifestiert sich meist als solitäre Läsion und zeichnet sich durch einen gutartigen Verlauf aus.

Seit der Erstbeschreibung im Jahre 2007⁸³ wurden inzwischen mehr als 40 dieser akralen CD8+ CTLs beschrieben. Die relativ homogen wirkende Gruppe zeichnet sich ebenso wie die CD4+ SMTCL durch einen indolenten Verlauf aus und manifestiert sich vorwiegend akral (an Ohr, Nase oder distalen Extremitäten).

Einige Autoren fordern aufgrund klinischer und histologischer Ähnlichkeiten des akralen CD8+ CTLs und der CD4+ SMTCL, die CD8+ CTL-Fälle als CD8+ Variante der SMTCL zu betrachten, wie es ursprünglich auch in der EORTC-Klassifikation von 1997 vorgesehen war.⁸⁴⁻⁸⁸

Andere Autoren favorisieren eine separate Entität, da sich ihrer Ansicht nach doch deutliche Unterschiede zur CD4+ SMTCL zeigen.^{84,89-91} Argumente hierfür sind die ungewöhnliche akrale Lokalisation und die histologisch fehlende inflammatorische Komponente bei insgesamt monomorphem Infiltratmuster. Außerdem wurde gezeigt, dass die CD8+ Fälle keine T_{FH}-Marker exprimieren, was einen anderen zellulären Ursprung als bei der CD4+ SMTCL vermuten lässt.^{91,92} Als alternative Bezeichnungen wurden „primary cutaneous indolent CD8+ lymphoid proliferation“⁸⁴ und „indolent CD8+ lymphoid proliferation of acral sites“⁹⁰ vorgeschlagen.

6. Zusammenfassung

Innerhalb der Gruppe der kutanen T-Zell-Lymphome ist die CD4+ klein-/mittelgroßzellige T-Zell-Lymphoproliferation (SMTCL) eine seltene und bisher als provisorisch erfasste Entität.

Um genauere Kenntnisse zu Klinik und Verlauf, Histologie und Immunphänotyp zu gewinnen, untersuchten wir in dieser Fallserie an 95 Fällen entsprechende Charakteristika. Dabei konnten alle der bisher provisorisch definierten Eigenschaften der SMTCL bestätigt werden. Lediglich die 5-Jahre-Überlebensrate zeigte sich mit 100% weitaus höher als die in der WHO-/EORTC-Klassifikation angegebenen 60–80%. Diese Bestätigung der provisorisch definierten Eigenschaften an einem größeren Kollektiv kann dazu beitragen, dass die SMTCL in die nächste Version der WHO-Klassifikation – durch ausreichende Daten gestützt – als definitive Entität aufgenommen werden kann.

Insgesamt konnten in dieser Studie einige Faktoren, die mit einem weniger indolenten Krankheitsverlauf assoziiert sind, identifiziert werden. So zeigten klinisch ein initial bestehender generalisierter Hautbefall sowie eine extrafaziale Lokalisation der Läsion einen weniger indolenten Verlauf an. Auch Patienten, bei denen ein Verlust von CD2, CD3 oder CD5 bei den Tumorzellen festgestellt wurde, wiesen einen für die CD4+ SMTCL ungewöhnlichen und weniger indolenten Krankheitsverlauf mit häufigeren Rezidiven und seltenerem Erreichen einer kompletten Remission auf. Histopathologisch schien eine oberflächlichere Infiltrattiefe des Präparates sowie das Vorhandensein eines fokalen Epidermotropismus einen negativen prognostischen Wert zu besitzen.

Bezüglich des Gesamtüberlebens hatten allerdings auch Patienten mit einem der identifizierten negativen prognostischen Faktoren eine exzellente Prognose. Bei Vorliegen eines dieser negativen Faktoren sollte jedoch eine engmaschigere klinische Überwachung erfolgen.

7. Verzeichnis der Abkürzungen

AITL: Angioimmunoblastisches Lymphom

akrales CD8+ CTL: kutanes akrales CD8+ indolentes Lymphom

CD4+ SMTCL: CD4+ klein-/mittelgroßzellige T-Zell-Lymphoproliferation

DAB: 3,3'-Diaminobenzidin

EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

MF: Mycosis fungoides

MTX: Methotrexat

NHL: Non-Hodgkin Lymphom

PBS: phosphate buffered saline

PCMZL: Marginalzonenlymphom

pTCL-NOS: peripheres T-Zell-Lymphom, [nicht anders spezifiziert]

PUVA: Psoralen plus UV-A

TCR: T-Zell-Rezeptor

T_{FH}-Zellen: folliculäre T-Helferzellen

WHO: *World Health Organization*

8. Literaturverzeichnis

- 1 Classen M, Diehl V, Kochsiek K: Innere Medizin. München u.a.: Elsevier, S. 524-528 (2009⁶)
- 2 Stadler R, et.al.: Sk2-Kurzleitlinie-Kutane Lymphome. *Journal of the German Society of Dermatology*, Bd. 11 Suppl. 3 (2013)
- 3 Plewig G, Braun-Falco O, Landthaler M et al.: Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Berlin u.a.: Springer, S. 109 (2011⁶)
- 4 Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al.: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, vol. 105 (10), pp. 3768-3785 (May 15 2005)
- 5 Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al.: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, vol. 127 (20), pp. 2375-2390 (May 19 2016)
- 6 Beljaards RC, Meijer CJ, Van der Putte SC, et al.: Primary cutaneous T-cell lymphoma: clinicopathological features and prognostic parameters of 35 cases other than mycosis fungoides and CD30-positive large cell lymphoma. *The Journal of pathology*, vol. 172 (1), pp. 53-60 (Jan 1994)
- 7 Laurent C, Fazilleau N, Brousset P: A novel subset of T-helper cells: follicular T-helper cells and their markers. *Haematologica*, vol. 95 (3), pp. 356-358 (Mar 2010)
- 8 Gaulard P, de Leval L.: Follicular helper T cells: implications in neoplastic hematopathology. *Seminars in diagnostic pathology*, vol. 28 (3), pp. 202-213 (Aug 2011)
- 9 Assaf C: Diagnostischer Stellenwert und klinische Bedeutung der Analyse von T-Zellrezeptor Genumlagerungen bei kutanen T-Zell-Lymphomen. [Berlin, Univ.-Medizin, Habil.-Schr.] (2008)
- 10 Lüllmann-Rauch R, Asan E: Taschenlehrbuch Histologie, Stuttgart u.a.: Thieme, S. 293 (2009³)
- 11 Jaffe ES, Nicolae A, Pittaluga S: Peripheral T-cell and NK-cell lymphomas in the WHO classification: pearls and pitfalls. *Modern pathology: an official journal of the US and Canadian Academy of Pathology*, vol. 26 suppl. 1, pp. 71-87 (Jan 2013)
- 12 Edelson RL: Cutaneous T cell lymphoma: mycosis fungoides, Sezary syndrome, and other variants. *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 2 (2), pp. 89-106 (Feb 1980)
- 13 Rappaport H: New concepts in the classification of malignant hemopathies. *Bulletin du cancer*, vol. 61 (1), pp. 11-22 (Jan-Mar 1974)
- 14 Dorfman RF: Classifications of the malignant lymphomas. *The American journal of surgical pathology*, vol. 1 (2), pp. 167-170 (Jun 1977)
- 15 Lukes RJ, Collins RD: Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer*, vol. 34 (4 suppl.), pp. 1488-1503 (Oct 1974)
- 16 Lennert K: Morphology and classification of malignant lymphomas and so-called reticuloses. *Acta neuropathologica*, suppl. 6, pp. 1-16 (1975)
- 17 Jones SE, Fuks Z, Bull M, et al.: Non-Hodgkin's lymphomas. IV. Clinicopathologic correlation in 405 cases. *Cancer*, vol. 31 (4), pp. 806-823 (Apr 1973)
- 18 Mathe G, Dantchev D: Non-Hodgkin's hematoma ("lymphomas"): classification of the W. H. O. reference center for neoplastic disease of hemopoietic and lymphoid tissues. *Recent results in cancer research*, issue 56, pp. 144-160 (1976)

- 19 National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer*, vol. 49 (10), pp. 2112-2135 (May 15 1982)
- 20 Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, et al.: Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet*, vol. 1 (8580), pp. 292-293 (Feb 6 1988)
- 21 Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al.: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, vol. 84 (5), pp. 1361-1392 (Sep 1 1994)
- 22 Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al.: EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood*, vol. 90 (1), pp. 354-371 (Jul 1 1997)
- 23 Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW: World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press (2001)
- 24 Kaudewitz P, Stein H, Dallenbach F, et al.: Primary and secondary cutaneous Ki-1+ (CD30+) anaplastic large cell lymphomas. Morphologic, immunohistologic, and clinical-characteristics. *The American journal of pathology*, vol. 135 (2), pp. 359-367 (Aug 1989)
- 25 Beljaards RC, Kaudewitz P, Berti E, et al.: Primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma: definition of a new type of cutaneous lymphoma with a favorable prognosis. A European Multicenter Study of 47 patients. *Cancer*, vol. 71 (6), pp. 2097-2104 (Mar 15 1993)
- 26 Willemze R, Meijer CJ, Scheffer E, et al.: Diffuse large cell lymphomas of follicular center cell origin presenting in the skin. A clinicopathologic and immunologic study of 16 patients. *The American journal of pathology*, vol. 126 (2), pp. 325-333 (Feb 1987)
- 27 Giannotti B, Santucci M: Skin-associated lymphoid tissue (SALT)-related B-cell lymphoma (primary cutaneous B-cell lymphoma). A concept and a clinicopathologic entity. *Archives of dermatology*, vol. 129 (3), pp. 353-355 (Mar 1993)
- 28 Rijlaarsdam JU, van der Putte SC, Berti E, et al.: Cutaneous immunocytomas: a clinicopathologic study of 26 cases. *Histopathology*, vol. 23 (2), pp. 117-125 (Aug 1993)
- 29 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press (2008)
- 30 Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES: The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*, vol. 117 (19), pp. 5019-5032 (May 12 2011)
- 31 Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al.: TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, vol. 110 (2), pp. 479-484 (Jul 15 2007)
- 32 Plewig G, Braun-Falco O, Landthaler M et al.: Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Berlin u.a.: Springer, S. 7-10 (2011⁶)
- 33 Rodriguez Pinilla SM, Roncador G, Rodriguez-Peralto JL, et al.: Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma expresses follicular T-cell markers. *The American journal of surgical pathology*, vol. 33 (1), pp. 81-90 (Jan 2009)
- 34 van Dongen JJ, Langerak AW, Bruggemann M, et al.: 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*, vol. 17 (12), pp. 2257-2317 (Dec 2003)

- 35 Langerak AW, Groenen PJ, Bruggemann M, et al.: EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations. *Leukemia*, vol. 26 (10), pp. 2159-2171 (Oct 2012)
- 36 Kim YC, Vandersteen DP: Primary cutaneous pleomorphic small/medium-sized T-cell lymphoma in a young man. *The British journal of dermatology*, vol. 144 (4), pp. 903-905 (Apr 2001)
- 37 Grogg KL, Jung S, Erickson LA, McClure RF, Dogan A: Primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a clonal T-cell lymphoproliferative disorder with indolent behavior. *Modern pathology: an official journal of the US and Canadian Academy of Pathology*, vol. 21 (6), pp. 708-715 (Jun 2008)
- 38 Beltraminelli H, Leinweber B, Kerl H, Cerroni L: Primary cutaneous CD4+ small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a cutaneous nodular proliferation of pleomorphic T lymphocytes of undetermined significance? A study of 136 cases. *The American Journal of dermatopathology*, vol. 31 (4), pp. 317-322 (Jun 2009)
- 39 Baum CL, Link BK, Neppalli VT, Swick BL, Liu V. Reappraisal of the provisional entity primary cutaneous CD4+ small/medium pleomorphic T-cell lymphoma: a series of 10 adult and pediatric patients and review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 65 (4), pp. 739-748 (Oct 2011)
- 40 Volks N, Oschlies I, Cario G, Weichenthal M, Folster-Holst R: Primary cutaneous CD4+ small to medium-size pleomorphic T-cell lymphoma in a 12-year-old girl. *Pediatric dermatology*, vol. 30 (5), pp. 595-599 (Sep-Oct 2013)
- 41 Leinweber B, Beltraminelli H, Kerl H, Cerroni L: Solitary small- to medium-sized pleomorphic T-cell nodules of undetermined significance: clinical, histopathological, immunohistochemical and molecular analysis of 26 cases. *Dermatology*, vol. 219 (1), pp. 42-47 (2009)
- 42 James E, Sokhn JG, Gibson JF, et al.: CD4 + primary cutaneous small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a retrospective case series and review of literature. *Leukemia & lymphoma*, vol. 56 (4), pp. 951-957 (Apr 2015)
- 43 Cetinozman F, Jansen PM, Willemze R: Expression of programmed death-1 in primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma, cutaneous pseudo-T-cell lymphoma, and other types of cutaneous T-cell lymphoma. *The American journal of surgical pathology*, vol. 36 (1), pp. 109-116 (Jan 2012)
- 44 Celebi Cherukuri N, Roth CG, Aggarwal N, Ho J, Gehris R, Akilov OE: Cutaneous Small/Medium CD4+ Pleomorphic T-Cell Lymphoma-Like Nodule in a Patient With Erythema Chronicum Migrans. *The American Journal of dermatopathology*, vol. 38 (6), pp. 448-452 (Jun 2016)
- 45 Alberti-Violetti S, Torres-Cabala CA, Talpur R, et al.: Clinicopathological and molecular study of primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma. *Journal of cutaneous pathology*, vol. 43 (12), pp. 1121-1130 (Dec 2016)
- 46 Li D, Guo B, Li D, Chang C, Lu Q: Primary cutaneous CD4+ small-to-medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a rare case report of infant. *Journal of Clinical Pathology*, vol. 68 (10), pp. 855-858 (Oct 2015)
- 47 Garcia-Herrera A, Colomo L, Camos M, et al.: Primary cutaneous small/medium CD4+ T-cell lymphomas: a heterogeneous group of tumors with different clinicopathologic features and outcome. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 26 (20), pp. 3364-3371 (Jul 10 2008)
- 48 Ally MS, Prasad Hunasehally RY, Rodriguez-Justo M, et al.: Evaluation of follicular T-helper cells in primary cutaneous CD4+ small/medium pleomorphic T-cell lymphoma and dermatitis. *Journal of cutaneous pathology*, vol. 40 (12), pp. 1006-1013 (Dec 2013)

- 49 Choi M, Park SY, Park HS, Byun HJ, Cho KH: A Case of Primary Cutaneous CD4 Positive Small/medium T Cell Lymphoma. *Annals of dermatology*, vol. 23 (1), pp. 76-80 (Feb 2011)
- 50 Zhang L, Shao H: Primary cutaneous CD4 positive small/medium T-cell lymphoma with high proliferation index and CD30-positive large lymphoid cells. *Journal of cutaneous pathology*, vol. 40 (8), pp. 720-724 (Aug 2013)
- 51 Der-Petrossian M, Valencak J, Jonak C, et al.: Dermal infiltrates of cutaneous T-cell lymphomas with epidermotropism but not other cutaneous lymphomas are abundant with langerin(+) dendritic cells. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 25 (8), pp. 922-927 (Aug 2011)
- 52 Krenacs D, Bakos A, Torok L, Kocsis L, Bagdi E, Krenacs L: Neoplastic Cells of Primary Cutaneous CD4+ Small/Medium-sized Pleomorphic T-cell Lymphoma Lack the Expression of Follicular T-helper Cell Defining Chemokine Receptor CXCR5. *Acta Derm Venereol*, vol. 96 (6), pp. 850-852 (Aug 23 2016)
- 53 Boussault P, Tucker ML, Weschler J, et al.: Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma associated with an annular elastolytic giant cell granuloma. *The British journal of dermatology*, vol. 160 (5), pp. 1126-1128 (May 2009)
- 54 Liu ZH, Lv GX, Chen J, et al.: Primary cutaneous zygomycosis due to *Absidia corymbifera* in a patient with cutaneous T cell lymphoma. *Medical mycology*, vol. 47 (6), pp. 663-668 (2009)
- 55 Wawrzycki B, Chodorowska G, Pietrzak A, et al.: Therapeutic hotline: Primary cutaneous CD4 + small/medium-sized pleomorphic T cell lymphoma coexisting with myelodysplastic syndrome transforming into chronic myelomonocytic leukemia successfully treated with cyclophosphamide. *Dermatologic Therapy*, vol. 23 (6), pp. 676-681 (2010)
- 56 Toberer F, Hartschuh W, Hadaschik E: Primary cutaneous CD4+ small- to medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: temporary remission by oral doxycycline. *JAMA dermatology*, vol. 149 (8), pp. 956-959 (Aug 2013)
- 57 Ploysangam T, Breneman DL, Mutasim DF: Cutaneous pseudolymphomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 38 (6), pp. 877-895 (Jun 1998)
- 58 Schaerli P, Willimann K, Lang AB, Lipp M, Loetscher P, Moser B: CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function. *Journal of Experimental Medicine*, vol. 192 (11), pp.1553-1562 (Dec 4 2000)
- 59 Vinuesa CG, Tangye SG, Moser B, Mackay CR: Follicular B helper T cells in antibody responses and autoimmunity. *Nature Reviews Immunology*, vol. 5 (11), pp. 853-865 (Nov 2005)
- 60 Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH: The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunological Reviews*, vol. 236, pp. 219-242 (Jul 2010)
- 61 Grogg KL, Attygalle AD, Macon WR, Remstein ED, Kurtin PJ, Dogan A: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a neoplasm of germinal-center T-helper cells? *Blood*, vol. 106 (4), pp. 1501-1502 (Aug 15 2005)
- 62 Battistella M, Beylot-Barry M, Bachelez H, Rivet J, Vergier B, Bagot M: Primary cutaneous follicular helper T-cell lymphoma: a new subtype of cutaneous T-cell lymphoma reported in a series of 5 cases. *Archives of dermatology*, vol. 148 (7), pp. 832-839 (Jul 2012)
- 63 Rodriguez-Pinilla SM, Atienza L, Murillo C, et al: Peripheral T-cell lymphoma with follicular T-cell markers. *The American journal of surgical pathology*, vol. 32 (12), pp. 1787-1799 (Dec 2008)
- 64 Cetinozman F, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R: Differential expression of programmed death-1 (PD-1) in Sezary syndrome and mycosis fungoides. *Archives of dermatology*, vol. 148 (12), pp. 1379-1385 (Dec 2012)

- 65 Bosisio FM, Cerroni L: Expression of T-follicular helper markers in sequential biopsies of progressive mycosis fungoides and other primary cutaneous T-cell lymphomas. *The American Journal of dermatopathology*, vol. 37 (2), pp. 115-121 (Feb 2015)
- 66 Fischer TC, Gellrich S, Muche JM, et al.: Genomic aberrations and survival in cutaneous T cell lymphomas. *The Journal of investigative dermatology*, vol. 122 (3), pp. 579-586 (Mar 2004)
- 67 Smolle J, Torne R, Soyer HP, Kerl H: Immunohistochemical classification of cutaneous pseudolymphomas: delineation of distinct patterns. *Journal of cutaneous pathology*, vol. 17 (3), pp. 149-159 (Jun 1990)
- 68 Albrecht J, Fine LA, Piette W: Drug-associated lymphoma and pseudolymphoma: recognition and management. *Dermatologic clinics*, vol. 25 (2), pp. 233-244 (Apr 2007)
- 69 Beach RA, Pratt MD : Chronic actinic dermatitis: clinical cases, diagnostic workup, and therapeutic management. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, vol.13 (3), pp. 121-128 (May-Jun 2009)
- 70 Bachelez H: The uncertain status of cutaneous pseudolymphoma. *Actas dermo-sifiliograficas*, vol. 100, suppl 1, pp. 33-37 (Nov 2009)
- 71 Rijlaarsdam JU, Scheffer E, Meijer CJ, Willemze R: Cutaneous pseudo-T-cell lymphomas. A clinicopathologic study of 20 patients. *Cancer*, vol. 69 (3), pp. 717-724 (Feb 1 1992)
- 72 Lan TT, Brown NA, Hristov AC: Controversies and considerations in the diagnosis of primary cutaneous CD4(+) small/medium T-cell lymphoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*, vol. 138 (10), pp. 1307-1318 (Oct 2014)
- 73 Park JH, Han JH, Kang HY, Lee ES, Kim YC: Expression of follicular helper T-cell markers in primary cutaneous T-cell lymphoma. *The American Journal of dermatopathology*, vol. 36 (6), pp. 465-470 (Jun 2014)
- 74 Wada DA, Wilcox RA, Harrington SM, Kwon ED, Ansell SM, Comfere NI. Programmed death 1 is expressed in cutaneous infiltrates of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *American Journal of Hematology*, vol. 86 (3), pp. 325-327 (Mar 2011)
- 75 Cerroni L, Signoretti S, Hofler G, et al.: Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a recently described entity of low-grade malignant cutaneous B-cell lymphoma. *The American journal of surgical pathology*, vol. 21 (11), pp. 1307-1315 (Nov 1997)
- 76 Geyer JT, Ferry JA, Longtine JA, Flotte TJ, Harris NL, Zukerberg LR: Characteristics of cutaneous marginal zone lymphomas with marked plasmacytic differentiation and a T cell-rich background. *American journal of clinical pathology*, vol. 133 (1), pp. 59-69 (Jan 2010)
- 77 Cetinozman F, Koens L, Jansen PM, Willemze R: Programmed death-1 expression in cutaneous B-cell lymphoma. *Journal of cutaneous pathology*, vol. 41 (1), pp. 14-21 (Jan 2014)
- 78 National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 1. 2016. At: <http://www.NCCN.org>
- 79 Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM, et al.: Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood*, vol. 102 (6), pp. 2213-2219 (Sep 15 2003)
- 80 Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, et al.: Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood*, vol. 117 (12), pp. 3402-3408 (Mar 24 2011)
- 81 Wallett A, Ibbetson JS, Kearney D, Newland K, Sidhu S: Cutaneous manifestations of peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a case series highlighting the diagnostic challenges for this heterogeneous group. *Australasian Journal of Dermatology*, vol. 56 (3), pp. 197-201 (Aug 2015)

- 82 Savage KJ, Ferreri AJ, Zinzani PL, Pileri SA: Peripheral T-cell lymphoma--not otherwise specified. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 79 (3), pp. 321-329 (Sep 2011)
- 83 Petrella T, Maubec E, Cornillet-Lefebvre P, et al.: Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of the ear: a distinct primary cutaneous T-cell lymphoma? *The American journal of surgical pathology*, vol. 31 (12), pp. 1887-1892 (Dec 2007)
- 84 Wobser M, Petrella T, Kneitz H, et al.: Extrafacial indolent CD8-positive cutaneous lymphoid proliferation with unusual symmetrical presentation involving both feet. *Journal of cutaneous pathology*, vol. 40 (11), pp. 955-961 (Nov 2013)
- 85 Khamaysi Z, Ben-Arieh Y, Epelbaum R, Bergman R: Pleomorphic CD8+ small/medium size cutaneous T-cell lymphoma. *The American Journal of dermatopathology*, vol. 28 (5), pp. 434-437 (Oct 2006)
- 86 Beltraminelli H, Mullegger R, Cerroni L: Indolent CD8+ lymphoid proliferation of the ear: a phenotypic variant of the small-medium pleomorphic cutaneous T-cell lymphoma? *Journal of cutaneous pathology*, vol. 37 (1), pp. 81-84 (Jan 2010)
- 87 Swick BL, Baum CL, Venkat AP, Liu V: Indolent CD8+ lymphoid proliferation of the ear: report of two cases and review of the literature. *Journal of cutaneous pathology*, vol. 38 (2), pp. 209-215 (Feb 2011)
- 88 Kempf W, Kazakov DV, Cozzio A, et al.: Primary cutaneous CD8(+) small- to medium-sized lymphoproliferative disorder in extrafacial sites: clinicopathologic features and concept on their classification. *The American Journal of dermatopathology*, vol. 35 (2), pp. 159-166 (Apr 2013)
- 89 Suchak R, O'Connor S, McNamara C, Robson A: 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? *Journal of cutaneous pathology*, vol. 37 (9), pp. 977-981 (Sep 2010)
- 90 Greenblatt D, Ally M, Child F, et al.: Indolent CD8(+) lymphoid proliferation of acral sites: a clinicopathologic study of six patients with some atypical features. *Journal of cutaneous pathology*, vol. 40 (2), pp. 248-258 (Feb 2013)
- 91 Li JY, Guitart J, Pulitzer MP, et al.: Multicenter case series of indolent small/medium-sized CD8+ lymphoid proliferations with predilection for the ear and face. *The American Journal of dermatopathology*, vol. 36 (5), pp. 402-408 (May 2014)
- 92 Virmani P, Jawed S, Myskowski PL, et al.: Long-term follow-up and management of small and medium-sized CD4+ T cell lymphoma and CD8+ lymphoid proliferations of acral sites: a multicenter experience. *International Journal of Dermatology*, vol. 55 (11), pp. 1248-1254 (Nov 2016)

9. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

- Abb. 1 (S. 16): Verteilungsmuster der Läsionen
- Abb. 2 (S. 16): Lokalisation der Läsionen
- Abb. 3 (S. 17): Typische klinische Manifestation einer CD4+ SMTCL aus dem eigenen Kollektiv
- Abb. 4 (S. 20): Klinische Morphologien in Abhängigkeit vom Tumorstatus zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung
- Abb. 5 (S. 24): Typisches histopathologisches Bild einer CD4+ SMTCL
- Abb. 6 (S. 25): Prozentuale Expression von CD3, CD8, CD20, PD1 und ki-67 bezogen auf das Gesamtinfiltrat
- Abb. 7 (S. 26): Typisches immunhistochemisches Bild einer CD4+ SMTCL
- Abb. 8 (S. 31): Klinische Morphologien bei typischem vs. untypischem Hautbefall
- Abb. 9 (S. 32): Infiltrattiefe bei typischer vs. untypischer Lokalisation der Läsionen
- Abb. 10 (S. 34): Klinische Morphologien bei lokalisiertem vs. generalisiertem Hautbefall
- Abb. 11 (S. 34): Manifestationsort bei lokalisiertem vs. generalisiertem Hautbefall
- Abb. 12 (S. 35): Infiltrattiefe bei lokalisiertem vs. generalisiertem Hautbefall
-
- Tab. 1 (S. 7): WHO-/EORTC-Klassifikation für kutane Lymphome mit primär kutaner Manifestation; aus: Willemze et al., WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas (2005)
- Tab. 2 (S. 13): Überblick über die zur immunhistochemischen Färbung verwendeten Antikörper
- Tab. 3 (S. 21,22): Klinische Angaben zu den untersuchten Patienten
- Tab. 4 (S. 28,29): Histologische, immunhistochemische und molekularbiologische Angaben zu den untersuchten Patienten
- Tab. 5 (S. 41): CD4+ SMTCL-Fälle bei Kindern
- Tab. 6 (S. 45-48): Zusammenfassung der klinischen Daten bisher publizierter SMTCL-Fälle
- Tab. 7 (S. 70): Zusammenfassung der histologischen und molekularbiologischen Daten bisher publizierter SMPTCL-Fälle

10. Anhang

Tabelle 7: Zusammenfassung der histologischen und molekularbiologischen Daten bisher publizierter SMTCL-Fälle

Autor	Anzahl der Patienten	Zelltyp	Infiltrattiefe	Epidermotropismus	Adnexotropismus	Plasmazellen Eosinophile, Histiozyten (P, E, H)	Klonalität T-Zellen	Klonalität B-Zellen	Besonderheiten
Garcia-Herrera (2008)	N=24	klein-/mittel-groß	unteres Korium 13 subkutanes Fett 11	fokal 8	2/24	P 4 E 6 H 5	15/17 (88%)	kA	Zelltypen, ein Granulom, viele Langerhanszellen
Grogg (2008)	N=15	klein-/mittel-groß	unteres Korium, häufig ins subkutane Fett	0/15	kA	P 15/15 E 1/15 H 15/15	15/15 (100%)	0/15 (0%)	Zelltypen
Khamaysi (2008)	N=3	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	
Beltraminelli (2009)	N=136	klein-/mittel-groß	unteres Korium; in 2/3 bis in subkutanes Fett	fokal 25/136	variabel	P 80% E 70%	75/125 (60%)	kA	Zelltypen Granulome 66/136 Ulzeration 9/136
Boussault (2009)	N=1	klein	subkutanes Fett	kA	kA	kA	1/1 (100%)	kA	
Pinilla (2009)	N=16	klein-/mittel-groß	unteres Korium, teils in subkutanes Fett	ja 1/16 fokal 2/16	8/16	P,E,H häufig	14/16 (88%)	0/16 (0%)	Granulom 1/16 Histiozytenaggregate 2/16
Gallardo (2009)	N=1	klein-/mittel-groß	unteres Korium	0/1	kA	kA	kA	kA	Nicht verkäsendes, granulomatöses Infiltrat
Leinweber (2009)	N=26	klein-/mittel-groß	unteres Korium, häufig in subkutanes Fett	fokal 2/26	26/26	P 26/26 E 26/26 H 9/26	13/24 (54%)	kA	Histiozyten mit Riesenzellen 9/26 Angiozentrität 6/26, keine Angiodestruktion, keine Nekrose
Liu (2009)	N=1	klein-/mittel-groß	unteres Korium	0/1	kA	kA	1/1 (100%)	0/1 (0%)	Nekrose, Hyphen von <i>A. corymbifera</i> in Dermis

Autor	Anzahl der Patienten	Zelltyp	Infiltrattiefe	Epidermotropismus	Adnexotropismus	Plasmazellen Eosinophile, Histiozyten (P, E, H)	Klonalität T-Zellen	Klonalität B-Zellen	Besonderheiten
Weaver (2010)	N=12	klein-/mittelgroß	unteres Korium, häufig in subkutanem Fett	selten fokal	kA	E 5/12 H 6/12	11/12 (92%)	kA	
Wawrzycki (2010)	N=1	klein-/mittelgroß	kA	0/1	kA	kA	kA	kA	
Baum (2010)	N=10	klein-/mittelgroß	unteres Korium	0/10	10/10	E 3/10 H 9/10	9/9 (100%)	kA	Granulome 3/10 einzelne Riesenzellen
Choi (2011)	N=1	klein-/mittelgroß	unteres Korium	kA	kA	H 1/1	1/1 (100%)	kA	Zelltypen
Jenni (2011)	N=7	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	
Messeguer (2011)	N=1	klein-/mittelgroß	subkutanem Fett	0/1	kA	H 1/1	1/1 (100%)	kA	Zelltypen
Der-Petrossian (2011)	N=3	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	Viele Langerhanszellen
Cetinözman (2012)	N=26	klein-/mittelgroß	oberes/mittleres Korium 11/26 unteres Korium/subkutanem Fett 15/26	manchmal fokal	manchmal	P 26/26 E selten H 26/26	16/22 (73%)	kA	Zelltypen, einzelne Blasten, Riesenzellen, Granulome
Volks (2013)	N=1	klein-/mittelgroß	oberes Korium	0/1	1/1	kA	1/1 (100%)	kA	Zelltypen
Zhang (2013)	N=1	klein-/mittelgroß	unteres Korium	fokal	kA	P 1/1 H 1/1	1/1 (100%)	1/1 (evtl falsch pos.)	Ulzeration, Zelltypen
Toberer (2013)	N=1	klein-/mittelgroß	unteres Korium	fokal	1/1	kA	0/1 (0%)	kA	Zelltypen

Autor	Anzahl der Patienten	Zelltyp	Infiltrattiefe	Epidermotropismus	Adnexotropismus	Plasmazellen Eosinophile, Histiozyten (P, E, H)	Klonalität T-Zellen	Klonalität B-Zellen	Besonderheiten
Ally (2013)	N=16	klein-/mittelgroß	kA	0/16	kA	kA	9/13 (69%)	0/7 (0%)	Viele Zelltypen in einem Fall mit 2 Rezidiven; anderer T-Zell-Klon bei Rezidiv
Han (2014)	N=1	klein-/mittelgroß	unteres Korium	0/1	1/1	kA	1/1 (100%)	kA	
Wang (2014)	N=1	klein-/mittelgroß	unteres Korium	0/1	1/1	kA	1/1 (100%)	kA	Fokale Nekrose, keine Mikroorganismen
Li (2015)	N=1	klein-/mittelgroß	subkutanes Fett	0/1	kA	kA	1/1 (100%)	kA	
James (2015)	N=23	klein-/mittelgroß	kA	gering 1/23 fokal 4/23	14/23	kA	21/21 (100%)	kA	
Ayala (2016)	N=1	klein-/mittelgroß	subkutanes Fett	0/1	kA	P, H	1/1 (100%)	kA	
Krenacs (2016)	N=13	klein-/mittelgroß	Korium 10 subkutanes Fett 3	0/13	kA	kA	10/13 (77%)	kA	
Cherukuri (2016)	N=1	klein-/mittelgroß	unteres Korium	kA	kA	kA	1/1 (100%)	0/1 (0%)	
Virmani (2016)	N=22	klein-/mittelgroß	kA	9/25	0/25	kA	21/24 (88%)	kA	Pautrier-ähnliche Mikroabszesse in einem Präparat; 3 CD8+ Fälle eingeschlossen
Alberti-Violetti (2016)	N=62	klein-/mittelgroß	oberes Korium 13 unteres Korium 42 subkutanes Fett 11	fokal 19/62	45/62	P 62/62 H 62/62 E 17/62	47/56 (84%)	0/25 (0%)	Vaskuläre Hyperplasie, atypische Zellen auch innerhalb der Blutgefäße; keine Granulome; isolierte Riesenzellen
Hou (2016)	N=1	klein-/mittelgroß	oberes Korium	0/1	1/1	kA	1/1 (100%)	kA	Milde Zelltypen

Tabelle 7: Zusammenfassung der histologischen und molekularbiologischen Daten bisher publizierter SMTCL-Fälle

Publikation

Die Ergebnisse dieser Dissertation wurden 2017 auf der Jahrestagung der EORTC Cutaneous lymphoma task force (CLTF) in London als Postervortrag präsentiert und mit dem Posterpreis ausgezeichnet.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Frau PD Dr. med. Marion Wobser für ihre hervorragende und äußerst zuverlässige Betreuung der gesamten Dissertation danken. Großer Dank geht auch an Herrn Prof. Dr. med. Matthias Goebeler für die Überlassung des Themas sowie für seine detaillierten Anmerkungen und Korrekturen zu dieser Arbeit.

Auch den Mitarbeitern des Instituts für Pathologie der Universitätsklinik Würzburg und insbesondere Frau Prof. Dr. med. Eva Geißinger und Frau Sabine Roth möchte ich für den großen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit danken.

Außerdem danke ich Georg Högl, der mich mit viel Geduld bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt hat, sowie meinen Eltern, die mir mit ihren Korrekturen und Anmerkungen geholfen haben.