

Histologische und molekulare Diagnostik als Grundlage für typadaptierte Behandlung und Management kutaner Lymphome¹

Histological and Molecular Diagnostics as the Basis for Type-Adapted Treatment and Management of Cutaneous Lymphoma

Autor

C. Assaf

Institut

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, HELIOS Klinikum Krefeld

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0028-1119664
Akt Dermatol 2009; 35:
133–139 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. Chalid Assaf
Chefarzt der Klinik für
Dermatologie, Venerologie
und Allergologie
HELIOS Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40
47805 Krefeld
chalid.assaf@helios-kliniken.de

Zusammenfassung

▼
Kutane T-Zell-Lymphome stellen extranodale Non-Hodgkin-Lymphome reifer T-Lymphozyten dar, die die Haut als Zielorgan haben, dort zu Beginn verbleiben und proliferieren. Sie zeigen eine große Bandbreite klinischer und histologischer Erscheinungsformen und Merkmale. Im Gegensatz zu den nodalen Lymphomen sind ca. 80% der kutanen Lymphome T-Zell-Lymphome (CTCL, engl. cutaneous T cell lymphoma) und ca. 10–20% B-Zell-Lymphome (CBCL, engl. cutaneous B cell lymphoma). Der Rest entspricht selte-

nen Entitäten wie die CD4+/CD56+-hämatodermischen Lymphome, deren Ursprungszelle Typ 2 dendritischen Zellen entsprechen. Aufgrund der Heterogenität der kutanen Lymphome und ihrer unterschiedlichen biologischen Potenz, die von einem benigne-indolenten bis hin zu einem fatalen Verlauf reicht, ist eine genaue Typisierung des Tumors für das weitere Vorgehen unabdingbar. Insbesondere die Dermatohistologie, in Kombination mit der Immunhistologie und der Molekularbiologie, spielen eine entscheidende Rolle um die richtige Therapiewahl zu treffen.

Einleitung

▼
Kutane Lymphome repräsentieren eine heterogene Gruppe von lymphatischen Neoplasien, die überwiegend von T- und B-Lymphozyten abstammen. Sie manifestieren sich in der Haut und bilden nach den gastrointestinalen Lymphomen die zweithäufigste Gruppe extranodaler Lymphome. Sie repräsentieren eine heterogene Gruppe mit stark unterschiedlicher maligner Potenz ([30], ● **Tab. 1**). So umfassen sie einerseits kutane Lymphome mit einem relativ benignen, indolenten Verlauf wie zum Beispiel das frühe Stadium der Mycosis fungoides (Stadium IA), die mit einer nahezu uneingeschränkten Überlebensrate assoziiert ist, und auf der anderen Seite auch extrem aggressive Varianten wie z. B. hematodermische Neoplasien, wo die Patienten meistens innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung versterben [4,30]. Seltenheit und Heterogenität der kutanen Lymphome erschweren die Diagnosestellung im klinischen Alltag. Allerdings lassen

sich gerade bei den kutanen Lymphomen im Gegensatz zu den meisten anderen Entitäten der Dermatoonkologie (z. B. malignes Melanom oder Dermatofibrosarkom) aufgrund histologischer und immunhistologischer Charakteristika eine typspezifische Prognoseeinschätzung abgeben. Diese ist grundlegend für die Therapie und das gesamte Management von Patienten mit kutanen Lymphomen. Eine auf der Dermatohistologie und Molekularbiologie basierte exakte Diagnosestellung ermöglicht damit eine patientengerechte Therapie und ermöglicht die Vermeidung einer „Unter-“ bzw. „Überbehandlung“ [1,2,15,30,23]. Im Folgenden werden die histologischen und molekularbiologischen Charakteristika der häufigsten kutanen Lymphomvarianten im Hinblick auf ihre biologische Potenz und ihren klinischen Verlauf dargestellt. Die z. T. lebenswichtige Bedeutung einer präzisen Diagnosestellung kutaner Lymphome wird anschließend anhand zweier Fallbeispiele demonstriert.

¹ Diese Arbeit ist dem 10-jährigen Jubiläum der Berliner Stiftung für Dermatologie (BSD) und der bisher geleisteten Unterstützung an vielen jüngeren Kollegen in ihrer Weiterbildung und Forschung gewidmet.

Kutane T-Zell und NK-Zell Lymphome	Kutane B-Zell-Lymphome
Mycosis fungoides (MF)	Primär kutanes Marginalzonen-B-Zell-Lymphom
Mycosis fungoides Varianten und Subtypen Follikulotrope MF Pagetoide Retikulose Granulomatous slack skin	Primär kutanes Follikelzentrumlymphom
Sézary-Syndrom	Primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, leg type
Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom	Primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, andere
Primär kutane CD30-positive Lymphoproliferationen Primär kutanes anaplastisch großzelliges Lymphom Lymphomatoide Papulose	Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom
Subkutanes panniculitis-like T-Zell-Lymphom	Vorläufer hämatologische Neoplasie
Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasal type	CD4+/CD56+ -hematodermische Neoplasie* (früher: Blastisches NK-Zell-Lymphom)
Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, unspezifiziert Primär kutanes aggressives epidermotropes CD8-positives T-Zell Lymphom (provisorisch) Kutanes γ/δ -T-Zell-Lymphom (provisorisch)	
Primär kutanes CD4+-klein/mittelgroßzelliges pleomorphes T-Zell-Lymphom (provisorisch)	

* nach aktuellen Daten: Vorläufer plasmazytoid dendritisches Lymphom/Leukämie.

Tab. 1 WHO-EORTC-Klassifikation kutaner Lymphome.

Kutane T-Zell-Lymphome

Histologisch bilden die CTCL eine heterogene Gruppe von Malignomen mit unterschiedlicher Morphologie und z.T. unterschiedlichem Immunphänotyp. Die beiden häufigsten CTCL, Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom, sind histologisch gekennzeichnet durch ein epidermotropes Verhalten atypischer kleinzelliger Lymphozyten. Dagegen sind andere CTCL-Varianten, wie z.B. die lymphomatoide Papulose und das primär-kutane anaplastisch großzellige Lymphom durch überwiegend dermale Infiltrate von z.T. blastär anmutenden Zellen mit zusätzlicher Expression des CD30-Moleküls charakterisiert [30].

Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom

Histologisch ist eine klare Diagnose sowohl bei der Mycosis fungoides als auch beim Sézary-Syndrom insbesondere in den Frühstadien schwierig [5, 13]. In der HE-Färbung zeigt sich im frühen *Ekzemstadium* typischerweise eine Exozytose von Lymphozyten in die Epidermis. Des Weiteren findet sich im Bereich der dermoepidermalen Junctionszone häufig ein bandförmiges Entzündungsinfiltrat bestehend aus mononukleären Zellen, z.T. untermischt mit eosinophilen Granulozyten. In dieser Phase der Erkrankung, in der sich histologisch häufig nur unspezifische Veränderungen zeigen, sind Verlaufsbiopsien zur Diagnosesicherung unerlässlich [10, 17].

Bei Progression der Erkrankung in das *Plaquestadium* nimmt die Anzahl der epidermotropen T-Lymphozyten zu, und nestartige Ansammlungen einiger atypischer Lymphozyten innerhalb der Epidermis, sog. „Pautrier'sche Mikroabzesse“, werden vermehrt sichtbar.

Im *Tumorstadium* zeigt sich dann ein dichtes dermales Zellinfiltrat aus überwiegend pleomorphen Lymphozyten, das bis in das Fettgewebe reichen kann. Der Epidermotropismus ist in diesem Stadium häufig geringer ausgeprägt. Immunhistologisch handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um T-Lymphozyten mit einem CD3+, CD4+ und CD45RO+-Phänotyp. Eine immunhistologische Unterscheidung zwischen Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom ist bisher mit den verfügbaren Antikörpern nicht mög-

lich. CD158k, ein *immunglobulin-like killer inhibitory receptor*, wurde als ein neuer phänotypischer Marker auf zirkulierenden Tumorzellen von Sézary-Patienten identifiziert. Die routinemäßige Applikation eines Paraffin-gängigen Antikörpers gegen dieses Molekül wird zurzeit im Rahmen eines EORTC-Projektes evaluiert [22].

Biologische Potenz: Mit dem Übergang einer Mycosis fungoides von einem Ekzemstadium in ein Tumorstadium reduziert sich die 5-Jahres-Überlebensrate (JÜR) um über 50%. Das Sézary-Syndrom hat per se eine verringerte 5-JÜR von ca. 24%.

Varianten der Mycosis fungoides

Hier sind zahlreiche Varianten beschrieben worden, wie z.B. die follikulotrope MF, pagetoide Retikulose, granulomatöse MF, granulomatös slack skin MF und die hypopigmentierte MF (30). Da bei einem Teil der Varianten die typischen epidermalen Veränderungen der klassischen Mycosis fungoides fehlen, ist hier insbesondere auf die Adnexen (u. a. Haarfollikel, Ausführungsgänge der Schweißdrüsen) zu achten. Hier kommt dem Nachweis einer klonalen T-Zellpopulation ein bedeutender Stellenwert zu [2].

a. Follikulotrope Mycosis fungoides

Bei dieser häufigeren Variante der MF zeigt sich betont eine Infiltration des Haarfollikels durch atypische T-Lymphozyten sowie eine zystische Auftreibung des Haarfollikel-epithels, mit oder ohne Muzinablagerung. Im Gegensatz zur klassischen Mycosis fungoides ist hier die interfollikuläre Dermis in der Regel nicht betroffen.

Biologische Potenz: Die follikulotrope MF ist häufig schwieriger als die klassische MF zu behandeln und die Verläufe kürzer. Die 5-Jahres-Überlebensrate entspricht dem Tumorstadium einer Mycosis fungoides.

b. Granulomatöse Mycosis fungoides

Diese Form kann histologisch eine Sarkoidose imitieren [14].

Primär kutane CD30-positive Lymphome

Diese Gruppe umfasst ein Spektrum in der Regel indolenter Lymphome, bestehend aus der Lymphomatoiden Papulose sowie dem CD30-positiven anaplastisch großzelligen Lymphom (5-JÜR ca. 95%). Allerdings ist es entscheidend, durch spezielle immunhistologische Untersuchungen und Staging diese Varianten von einem sekundären Hautbefall eines primär nodalen (aus dem Lymphknoten stammenden), anaplastisch großzelligen Lymphoms mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 50% zu differenzieren [26,30].

a. Primär kutanes, großzelliges CD30-positives T-Zell-Lymphom

Diese Variante zeigt histologisch ein knotiges dermales Infiltrat, das bis in das Fettgewebe reichen kann. Ein Epidermotropismus ist meist nur gering ausgeprägt. Charakteristisch sind große blastäre Zellen mit unregelmäßig geformten Zellkernen und hellem, weitem Zytoplasma. Zum Teil haben die Tumorzellen mehrere Kerne. Die Tumorzellen wachsen in engem Kontakt zueinander im Verband. Immunhistologisch ist das großzellige CD30-positive T-Zell-Lymphom durch CD30+-neoplastische T-Lymphozyten charakterisiert, die über 75% des Zellinfiltrats ausmachen [12]. Im Gegensatz zu den primär nodalen anaplastisch grosszelligen Lymphomen zeigt sich hier in der Regel keine Translokation mit Expression des NPM/ALK-Gens (ALK1-negativ) [2,5].

b. Lymphomatoide Papulose (LyP)

In voll entwickelten Läsionen der lymphomatoiden Papulose zeigt sich histologisch ein dermales, knotiges, gemischtzelliges Infiltrat aus Lymphozyten, Eosinophilen und z.T. auch neutrophilen Granulozyten. Abhängig von der Größe und Anzahl der atypischen Lymphozyten lässt sich die LyP nach Willemze [23] in drei zytologisch unterschiedliche Formen unterteilen. Der Typ A besteht aus großen blastären CD30+-Lymphozyten (<50%) sowie einem variierenden Anteil neutrophiler und eosinophiler Granulozyten sowie Histiocyten. Beim Typ B finden sich überwiegend kleine Lymphozyten mit zerebriformen Zellkernen, ähnlich einer Mycosis fungoides; der Typ C schließlich ist aus >50% CD30+-Blasten ähnlich einem CD30+-großzelligen Lymphom gekennzeichnet.

Immunhistologisch entsprechen diese Lymphozyten aktivierten T-Helfer-Zellen mit folgendem Phänotyp: CD30+, CD3+, CD4+, CD5+, TRAF1+, CD8-, CD15- [3,29].

Biologische Potenz: Wie zuvor erwähnt, sind beide Entitäten mit einer guten Prognose assoziiert. Dem unkundigen Kliniker kann es aus der Unkenntnis der Besonderheit dieser Variante eines kutanen Lymphoms passieren, dass Patienten mit einem primär-kutanen CD30-positiven Lymphom mit einer aggressiven Kombinationschemotherapie (meist CHOP) behandelt werden, wie bei einem CD30-positiven nodalen Lymphom. Die darunter häufiger auftretenden Rezidive werden dann häufiger eskalierend sogar mit einer Hochdosis-Chemotherapie ggf. kombiniert mit einer Stammzelltransplantation behandelt. Die mit einer derartigen Behandlung häufig assoziierte Komplikation reduziert die Lebensqualität und Überlebensrate der Patienten unvergleichbar stärker als die Erkrankung der primär kutanen CD30-positiven Lymphome selbst. Daher sollte im histologischen Bericht unbedingt auf die Möglichkeit einer benigne verlaufenden primär-kutanen Variante hingewiesen werden.

Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom (subcutaneous panniculitis type T-cell lymphome, SPTCL)

Das pannikulitis-artige T-Zell-Lymphom wird in der WHO-EORTC-Klassifikation als eigene Entität definiert. Hier zeigt sich primär eine Tumordinfiltration der Subkutis durch lymphoide Zellen unterschiedlicher Größe. Typisch ist die ringförmige Anordnung („rimming“) proliferierender Tumorzellen um Adipozyten. Ebenso findet sich ein angiozentrisches Wachstum mit umgebenden Fettgewebsnekrosen. Eine Erythrophagozytose wird in ca. 30% der Fälle beobachtet.

Immunhistologisch exprimieren die atypischen T-Lymphozyten das CD8-Molekül sowie zytotoxische Marker wie TIA-1, Granzym B und Perforin.

In der Regel lässt sich eine klonale T-Zellrezeptor-Umlagerung nachweisen.

Biologische Potenz: Die aktuellen Daten der histologischen Arbeitsgruppe kutaner Lymphome der EORTC zeigt, dass hier auch mit einer milden Therapie (z.B. Prednisolon-Monotherapie) eine gute Prognose assoziiert ist (5-JÜR 91%) [18].

Extranodale NK/T-Zell-Lymphome

Das morphologische Bild dieses Lymphomtyps ist durch atypische Lymphozyten unterschiedlicher Größe in oft perivaskulärer Anordnung gekennzeichnet. Hier findet sich zusätzlich eine angioinvasive und z.T. angiodestruktive Infiltration atypischer Lymphozyten. Durch den Gefäßverschluss kommt es in der Regel zu Nekrosezonen als auch zu Ulzerationen. Die immunhistologischen Untersuchungen sind für diese Diagnose unerlässlich. Die neoplastischen Zellen sind positiv für das neurale Zelladhäsionsmolekül (N-CAM, CD56), die Epsilon-Kette des CD3 (zytoplasmatisches CD3ε) sowie zytotoxische Moleküle wie TIA-1 und Granzym B. Im seltenen Fall der T-Zell-Abstammung werden weitere T-Zellmarker exprimiert. Charakteristischerweise weisen die Tumorzellen das latente Membranprotein (LMP) als Zeichen einer Infektion durch das Epstein-Barr-Virus auf [4,6,8,20]. **Biologische Potenz:** Äußerst aggressiv (5-JÜR 0%). Da nahezu alle Fälle äußerst therapierefraktär sind und in der Regel der größte Teil der Patienten innerhalb eines Jahres verstirbt, ist eine frühzeitige allogene Knochenmarkstransplantation bei den Patienten zu erwägen.

Hematodermische Neoplasie (blastische NK-Zell-Lymphome)

Dieser extrem aggressiv verlaufende Lymphomtyp ist in der aktuellen WHO-EORTC-Klassifikation erstmals als eigenständige Gruppe neben den kutanen T- und B-Zell-Lymphomen aufgenommen worden. Histologisch zeigt sich unterhalb einer Grenzzone ein überwiegend knotiges Infiltrat bestehend aus mittelgroßen Zellen. Ein angioinvasives Wachstum fehlt in der Regel. Immunhistologisch sind die Tumorzellen CD3-, CD4+ und CD56+. Darüber hinaus exprimieren die Tumorzellen CD123 und BDCA2 (blood dendritic cell antigen) als Hinweis dafür, dass diese Zellen von sog. plasmazytoiden dendritischen Zellen abstammen [21].

Biologische Potenz: Äußerst aggressiv (5-JÜR 0%). Da nahezu alle Fälle therapierefraktär sind und in der Regel der größte Teil der Patienten innerhalb eines Jahres verstirbt, ist eine frühzeitige allogene Knochenmarkstransplantation zu erwägen [4,6].

Kutane B-Zell-Lymphome

Bei den kutanen B-Zell-Lymphomen lassen sich niedrig-maligne kutane B-Zell-Lymphome (primär kutanes Keimzentrumslymphom, primär kutanes Marginalzonenlymphom) vom aggressiven kutanen B-Zell-Lymphomen (großzelliges B-Zell-Lymphom des Unterschenkels) unterscheiden [30].

Primär kutanes Marginalzonenlymphom (MZL)

Histologisch zeigen sich unter einer regelhaften Epidermis fleckförmige bis knotige oder diffuse Infiltrate im Bereich der gesamten Dermis, die bis an die Subkutisgrenze heranreichen und den oberen Anteil des Pannikulus miteinbeziehen können. Die neoplastische Population setzt sich typischerweise zusammen aus klein- bis mittelgroßen Zellen mit irregulären zentrozytenähnlichen Kernen und mäßig weitem Zytoplasma (Marginalzonenzellen) sowie aus einigen lymphoplasmazytoiden Zellen und Plasmazellen. Der Anteil reaktiver Zellen am Infiltrat ist häufig hoch, wohingegen der Tumorzellanteil variabel und, die Diagnose erschwerend, sehr gering sein kann. Charakteristisch ist eine Expansion der Tumorzellen in der Umgebung reaktiver B-Follikel mit reaktiven Keimzentren (peri- oder interfollikuläres Wachstum). In fortgeschrittenen Stadien können die Follikelmäntel zunehmend von neoplastischen Zellen verdrängt, und die Keimzentren von Tumorzellen durchsetzt werden.

Immunhistologisch zeigen sich die Marginalzonenzellen positiv für CD20, CD79a und Bcl-2 sowie negativ für CD5, CD10 und Bcl-6. CD10- und Bcl-6-Negativität kann in manchen Fällen hilfreich für die Abgrenzung des MZL vom Keimzentrumslymphom sein. Insbesondere bei plasmazellulärer Differenzierung lässt sich häufig eine monotypische intrazytoplasmatische Expression der Immunglobulin-Leichtkette nachweisen (sog. Leichtkettenrestriktion). Fälle mit hoher Anzahl monotypischer Plasmazellen und lymphoplasmazytoiden Zellen mit intranukleären Einschlüssen (sog. Dutcher bodies), die früher als Immunozytom klassifiziert wurden, werden in der aktuellen WHO-EORTC-Klassifikation als MZL bezeichnet [30]. In fortgeschrittenen Stadien lassen sich die Reste der zerstörten Sekundärfollikel schließlich nur noch in Form aufgesplitteter Maschenwerke follikulärer dendritischer Zellen mittels Färbung für CD21 immunhistologisch identifizieren.

Eine klonale Umlagerung des Immunglobulin-Schwerketten Gens lässt sich mithilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) in mehr als 70% der Fälle nachweisen [23].

Biologische Potenz: Trotz der häufig auftretenden kutanen Rezidive haben die Patienten meist eine exzellente Prognose (5-JÜR 98%).

Primär kutanes Keimzentrumslymphom (KZL)

Unterhalb einer Grenzzone, d. h. von der unauffälligen Epidermis durch eine schmale Zone weitgehend regelhafter Dermis abgesetzt, finden sich knotige bis diffuse Infiltrate, die häufig bis in das subkutane Fettgewebe hineinreichen. Die Tumorzellen zeigen eine Differenzierung von Keimzentrumszellen im Sinne von Zentrozyten und Zentroblasten. Das Wachstumsmuster ist variabel und u. a. abhängig von der Tumorlokalisation und dem Alter der einzelnen Läsion. Im Kopfhautbereich sowie in frühen Läsionen findet sich häufig ein sog. follikuläres Wachstumsmuster mit Ausbildung von neoplastischen Follikeln. Weiter fortgeschrittene Läsionen weisen dagegen häufiger ein diffuses Wachstumsmuster auf. Insbesondere Fälle mit diffusem Muster und Prädominanz von großen Zentro-/Immuno blasten gilt es

differenzialdiagnostisch vom diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom „leg type“ abzugrenzen. Gelegentlich können aber auch beide Muster, also ein follikuläres und diffuses Wachstumsmuster, nebeneinander beobachtet werden. Initiale Läsionen können einen beträchtlichen Anteil reaktiver T-Zellen aufweisen, die im Zuge des Tumorwachstums mit zunehmender Anzahl und Größe neoplastischer B-Zellen, kontinuierlich an Zahl abnehmen. Eine prominente Mitreaktion des Stromas ist typisch. Charakteristisch für neoplastische Follikel sind eine reduzierte bis fehlende Mantelzone, ein monomorphes Zellbild mit Aufhebung von hellen und dunklen Zonen, reduzierte oder fehlende „tingible body“ Makrophagen, sowie eine im Vergleich zu reaktiven Follikeln deutlich reduzierte Mitoserate < 50%.

Immunhistologisch zeigen sich die neoplastischen Zellen positiv für CD20, CD79a, Bcl-6 sowie negativ für CD5, CD43, Mum-1 und in den meisten Fällen auch für Bcl-2. CD10 wird in der Regel nur in Fällen mit follikulärem Wachstumsmuster exprimiert, wohingegen Fälle mit diffusem Wachstumsmuster meist negativ sind. Bcl-2- und Mum-1-Negativität ist hilfreich für die Abgrenzung des diffusen KZL vom diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom „leg-type“, das eine deutlich schlechtere Prognose aufweist [30]. Auch eine Abgrenzung vom sekundär kutanen KZL ist möglich, da diese in der Regel positiv für Bcl-2 und CD10 sind [7,9,24,27]. Eine klonale Umlagerung des Immunglobulin-Schwerketten Gens lässt sich mithilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) in der Mehrzahl der Fälle nachweisen.

Biologische Potenz: Trotz der häufig auftretenden kutanen Rezidive haben die Patienten meist eine exzellente Prognose (5-JÜR 95%).

Primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom des Unterschenkels „leg type“ (DLBCL)

Unterhalb einer meist unauffälligen Epidermis findet sich ein dichtes diffuses monomorphes Infiltrat, das häufig die gesamte Dermis einnimmt, Adnexstrukturen zerstört und bis in das subkutane Fettgewebe hineinreicht. Das Infiltrat besteht überwiegend aus mittelgroßen bis großen Zentroblasten und Immuno blasten. Atypische Mitosefiguren sind häufig. Im Gegensatz zum kutanen KZR fehlen Zentrozyten. Eine Mitreaktion des Stromas sowie reaktive T-Zellen sind ebenfalls im Vergleich zum kutanen KZR deutlich weniger vorhanden.

Immunhistologisch zeigen sich die neoplastischen Zellen positiv für CD20, CD79a und Bcl-6 sowie negativ für CD5 und CD10. Bcl-2 und Mum-1 sind deutlich exprimiert, was das kutane DLBCL vom diffusen Typ des kutanen KZL unterscheidet [16,30]. Eine klonale Umlagerung des Immunglobulin-Schwerketten Gens lässt sich mithilfe der PCR in der Mehrzahl der Fälle nachweisen. Die bei den primär nodalen DLBCL beschriebene Translokation t[14,18] ist in primär kutanen DLBCL nicht vorhanden.

Biologische Potenz: Dieses häufig bei älteren Frauen (median 65 Jahre) auftretendes Lymphom ist mit einer deutlich reduzierten 5 JÜR assoziiert (50%).

Fallbeispiel 1

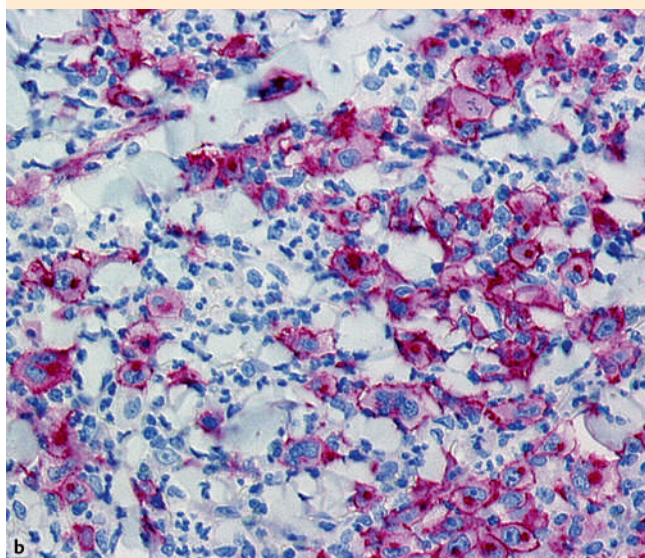


Anamnese und Hautbefund (● Abb. 1 a): Ein 35-jähriger Mann bemerkt seit 2 Monaten das rezidivierende Auftreten multipler Papeln an den Extremitäten. Einzelne Papeln zeigen eine zentrale Kruste und scheinen spontan abzuheilen.

Histologie: Es zeigt sich ein gemischt zelliges Infiltrat mit Lymphozyten sowie eosinophile und einzelne neutrophile Granulo-



Abb. 1 a Lymphomatoide Papulose: Multiple Papeln in unterschiedlichen Stadien. Zu Beginn der spontanen Abheilung zeigt sich typischerweise eine zentrale Nekrose.
b Lymphomatoide Papulose, Immunhistologie: CD30-Färbung (BerH2). Die größeren blastären Lymphozyten exprimieren typischerweise das CD30-Antigen.



zyten. Eingestreut immer wieder einzelne größere, blastär anmutende Lymphozyten.

Immunhistologie: Das Lymphozytäre Infiltrat besteht aus CD3+, CD4+-Lymphozyten. Die blastären Lymphozyten sind zusätzlich CD30+ (Abb. 1b) und TRAF1+. Das ALK1-Molekül wird nicht exprimiert.

Staging (Rö-Thorax; LK- und Abdomen-Sonografie): unauffällig
Diagnose: In Zusammenschau der Klinik und der Histologie handelt es sich hier um eine Lymphomatoide Papulose.

Biologische Potenz/Therapie: Die 5-JÜR ist mit 100% äußerst günstig. Nach den ADO-Leitlinien ist eine Therapie nicht notwendig (Beobachtung). Bei multiplen Läsionen bzw. großem Leidensdruck ist eine MTX-Therapie (15 mg/Woche) bzw. PUVA-Therapie möglich [25].

Fallbeispiel 2



Anamnese und Hautbefund: Eine 64-jährige Patientin bemerkt seit ca. 3 Monaten ein Wachstum von mehreren livid-erythematösen Knoten am Stamm, den größten am Rücken mit ca. 15 cm Durchmesser (Abb. 2a). Des Weiteren fallen bei der Anamnese ein stärkerer oraler Foetor auf sowie korrespondierend eine größere Nekrosezone im Bereich des oberen harten Gaumens (Abb. 2b).

Histologie: Es zeigt sich ein überwiegend dermales Infiltrat atypischer mittelgroßer Lymphozyten, die betont perivaskulär lokalisiert sind. Des Weiteren fällt eine deutliche Invasion sowie fokale Destruktion der Blutgefäße durch die atypischen Lymphozyten auf (Abb. 2c). Kein Hinweis für eine Vasculitis.

Immunhistologie: Die Tumorzellen exprimieren CD56, die Epsilon-Kette des CD3 (zytoplasmatisches CD3ε) sowie die zytotoxischen Moleküle TIA-1 und Granzym B. Des Weiteren zeigen die Tumorzellen eine EBV-Infektion (LMP+) (Abb. 2d).

Staging (Rö-Thorax; LK- und Abdomen-Sonografie, hier zusätzlich aufgrund der oralen Nekrose – CCT, KM-Punktion): Es zeigt sich eine Lymphknotenvergrößerung der hautnahen Lymphknoten sowie der V.a. eine diffuse Leberinfiltration. Das CCT zeigt eine ossäre Destruktion im Bereich des harten Gaumens mit Durchbruch zum Nasenraum. Keine Infiltration des Knochenmarks.

Diagnose: Extranodales NK/T-Zell-Lymphom.

Biologische Potenz/Therapie: Äußerst aggressiv (5-JÜR 0%). Aufgrund der schnellen Progredienz der Erkrankung ist nach den ADO-Leitlinien eine aggressive Polychemotherapie bzw. eine Knochenmarkstransplantation zu erwägen [25].



Abb. 2 a Extranodales NK/T-Zell-Lymphom: Multiple livid erythematöse scharf begrenzte Tumorknoten. **b Extranodales NK/T-Zell-Lymphom:** Ausgeprägte Nekrosezone im Bereich des harten oberen Gaumens (daher früher als Mittellinien-Granulom bezeichnet).

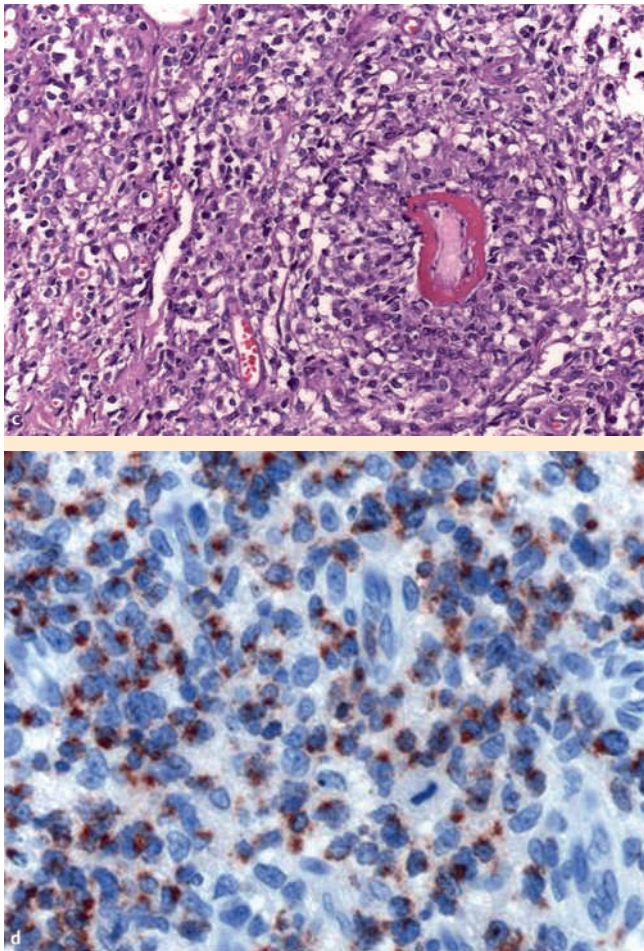


Abb. 2 **c** Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, HE-Histologie: Angiozentrisches lymphatisches Infiltrat mit deutlicher Gefäßinvasion. **d** Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, Immunhistologie: Darstellung der EBV-Infektion der Tumorzellen mittels Nachweis des LMP-Antigens (LMP: Latentes Membran Protein).

Schlussfolgerungen

Die Analyse von Biopsien kutaner Lymphome mittels diverser konventioneller histologischer, immunhistologischer und molekularbiologischer Techniken gestattet eine Klassifikation und genaue Typisierung der einzelnen Lymphome je nach ihrer biologischen Potenz und ihrem klinischen Verlauf. Offenbar verhalten sich diese Neoplasien unterschiedlich, entsprechend der Potenz der diversen lymphozytären Populationen woraus sie bestehen. Insbesondere bei den häufigen T-Zell-Lymphomen der Haut, die bereits in Frühstadien ihrer Ausbreitung diagnostizierbar sind, muss der Kliniker auf eine exakte Typisierung des jeweilig vorliegenden Lymphomtyps achten, um die Wahl des therapeutischen Schemas und das weitere Management des Patienten zu optimieren. Auch Verlaufsbiospien wären hier zu fordern, da das vorherrschende Zellmuster eines Hautlymphoms je nach Krankheitsdauer und der durchgeführten Behandlungsmaßnahmen Veränderungen unterliegen kann.

Eine typadaptierte Therapie und Kontrolle der kutanen Lymphome ist demnach zu fordern und gegenüber einer allgemeinen primär-aggressiven Therapie vorzuziehen, in Ergänzung zu den stadienadaptierten Überlegungen, die zurzeit als Grundlage unseres Handelns gelten. Die Kooperation des Kliniklers mit einer

entsprechend ausgerüsteten Funktionseinheit eines dermatohistologischen Labors ist im Interesse des Patienten unabdingbar.

Abstract

Historical and Molecular Diagnostics as the Basis for Type-Adapted Treatment and Management of Cutaneous Lymphoma

Cutaneous T-cell lymphomas represent extranodal non-Hodgkin lymphomas consisting of mature lymphocytic populations targeting the skin, persisting and proliferating initially in the skin environment. Cutaneous lymphomas reveal a broad variety of clinical manifestations and histological pictures. In contrast to lymphomas of nodal origin, 80% of all cutaneous lymphomas (CTCL) derive from T-cell populations, the other 10–20% being of B-cell origin (CBCL). The remaining number of lymphomas correspond to rare entities, such as CD4+/CD56+ hematodermic lymphomas, deriving from type-2 dendritic cells. Based on the heterogeneity of these tumours and their varying biological potency, showing long-term benign or fatal clinical courses, there is a strong need for clarifying the type of the tumour, including its cell of origin. Classical histological examination together with immunochemistry and molecular biological techniques are the most important factors for introducing proper treatment.

Literatur

- 1 Assaf C, Hummel M, Steinhoff M et al. TCR-beta and TCR-gamma PCR detection of T-cell clonality indicates minimal tumor disease in lymph nodes of cutaneous T-cell lymphoma: diagnostic and prognostic implications. *Blood* 2005; 105: 503–510
- 2 Assaf C. The clinical impact of T cell receptor rearrangement analysis in cutaneous T cell lymphoma. *Front Radiat Ther Oncol* 2006; 39: 16–24
- 3 Assaf C, Hirsch B, Wagner F et al. Differential expression of TRAF1 aids in the distinction of cutaneous CD30-positive lymphoproliferations. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1898–1904
- 4 Assaf C, Gellrich S, Whittaker S et al. CD56-positive haematological neoplasms of the skin: a multicentre study of the Cutaneous Lymphoma Project Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Pathol* 2007; 60: 981–989
- 5 Balfour EM, Glusac EJ, Heald P et al. Sezary syndrome: cutaneous immunoperoxidase double-labeling technique demonstrates CD4/CD8 ratio non-specificity. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 437–442
- 6 Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJ et al. CD56+ haematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol* 2004; 15: 1097–1108
- 7 Cerroni L, Volkenandt M, Rieger E et al. Bcl-2 protein expression and correlation with the interchromosomal 14;18 translocation in cutaneous lymphomas and pseudolymphomas. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 231–235
- 8 Chan JK, Sin VC, Wong KF et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997; 89: 4501–4513
- 9 Child FJ et al. Absence of the t(14;18) chromosomal translocation in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2001; 144: 735–744
- 10 Glusac EJ. Criterion by criterion, mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2003; 25: 264–269
- 11 Hoefnagel JJ et al. Bcl-2, Bcl-6 and CD10 expression in cutaneous B-cell lymphoma: further support for a follicle centre cell origin and differential diagnostic significance. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1183–1191
- 12 Kadin M et al. Lymphomatoid papulosis. A cutaneous proliferation of activated helper T cells expressing Hodgkin's disease-associated antigens. *Am J Pathol* 1985; 119: 315–325

- 13 *Kamarashev J et al.* Comparative analysis of histological and immunohistological features in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 407–412
- 14 *Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M et al.* Granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin: a multicenter study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization For Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Arch Dermatol* 2008; 144: 1609–1617
- 15 *Klemke CD, Dippel E, Dembinski A et al.* Clonal T cell receptor gamma-chain gene rearrangement by PCR-based GeneScan analysis in the skin and blood of patients with parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *J Pathol* 2002; 197: 348–354
- 16 *Kodama K, Massone C, Chott A et al.* Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood* 2005; 106: 2491–2497
- 17 *Massone C, Kodama K, Kerl H et al.* Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 550–560
- 18 *Willemze R, Janssen PM, Cerroni L et al.* Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* 2008; 111: 838–845
- 19 *Mirza I, Macpherson N, Paproski S et al.* Primary cutaneous follicular lymphoma: an assessment of clinical, histopathologic, immunophenotypic, and molecular features. *J Clin Oncol* 2002; 20: 647–655
- 20 *Nakamura S, Suchi T, Koshikawa T et al.* Clinicopathologic study of CD56 (NCAM)-positive angiocentric lymphoma occurring in sites other than the upper and lower respiratory tract. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 284–296
- 21 *Petrella T, Comeau MR, Maynadié M et al.* "Agranular CD4+ CD56+ hematodermic neoplasm" (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD56+ precursor cells related to plasmacytoid monocytes. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 852–862
- 22 *Poszepczynska-Guigne E, Schiavon V, D'Incan M et al.* CD158k/KIR3DL2 is a new phenotypic marker of Sezary cells: relevance for the diagnosis and follow-up of Sezary syndrome. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 820–823
- 23 *Sandberg Y, Heule F, Lam K et al.* Molecular immunoglobulin/T-cell receptor clonality analysis in cutaneous lymphoproliferations. Experience with the BIOMED-2 standardized polymerase chain reaction protocol. *Haematologica* 2003; 88: 659–670
- 24 *Schreuder MI et al.* FISH analysis of MALT lymphoma-specific translocations and aneuploidy in primary cutaneous marginal zone lymphoma. *J Pathol* 2005; 205: 302–310
- 25 *Stadler R, Assaf C, Klemke CD et al.* Short German guidelines: Cutaneous lymphomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6 Suppl 1: S25–S31
- 26 *Stein H, Mason DY, Gerdes J et al.* The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985; 66: 848–858
- 27 *Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J et al.* T(14;18)(q32;q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Blood* 2003; 101: 2335–2339
- 28 *Streubel B, Vinatzer U, Lamprecht A et al.* T(3;14)(p14.1;q32) involving IGH and FOXP1 is a novel recurrent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Leukemia* 2005; 19: 652–658
- 29 *Willemze R, Meyer CJ, Van Vloten WA et al.* The clinical and histological spectrum of lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol* 1982; 107: 131–144
- 30 *Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–3785