



Aktuelle Entwicklungen bei Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom

Univ. Doz. Dr. Regina Fink-Puches, Graz; Dr. med. Gabor Dobos, Berlin

Zusammenfassung

Die Mycosis fungoides und das Sézary-Syndrom sind die häufigsten Formen kutaner T-Zell-Lymphome, die zu den Non-Hodgkin-Lymphomen gehören. Die Diagnose kann besonders in den Frühstadien eine Herausforderung darstellen. Die Prognose der Mycosis fungoides hängt vom Stadium ab und ist in den frühen Stadien günstig, aber es fehlen zuverlässige prognostische Parameter. Das Sézary-Syndrom ist durch Erythrodermie und leukämische Zellen im Blut gekennzeichnet und weist eine hohe Sterblichkeitsrate auf.

Die zugrunde liegende zellbiologische Pathogenese und Immunologie sind vielfältig und deuten auf spezifische veränderte Signalwege hin, die potenzielle Ansatzpunkte für zukünftige Therapien bieten könnten. Derzeitige Therapieansätze sind hauptsächlich palliativ und umfassen topische und systemische Optionen, entweder einzeln oder in Kombination. Bei ausgewählten Patienten kann eine allogene Stammzelltransplantation eine dauerhafte Remission erzielen. In der Entwicklung neuer Therapien für kutane T-Zell-Lymphome findet ein Übergang von einer ungezielten Empirie hin zu gezielter Pharmakotherapie auf Basis experimenteller Erkenntnisse statt, ähnlich wie in anderen Bereichen der Onkologie.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die wesentlichen klinischen und labordiagnostischen Merkmale der Mycosis fungoides und des Sézary-Syndroms,
- ✓ die Herausforderungen bei der Diagnosestellung dieser Erkrankungen und die Bedeutung der klinisch pathologischen Korrelation sowie der Durchflusszytometrie,
- ✓ die therapeutischen Optionen für die Mycosis fungoides und das Sézary-Syndrom entsprechend den verschiedenen Krankheitsstadien,
- ✓ die Grundlagen zur Pathogenese kutaner T-Zell-Lymphome und potenzielle Zielmoleküle für zukünftige Behandlungsansätze.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

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

Fortbildungspartner

KYOWA KIRIN GmbH



EINLEITUNG

Primär kutane Lymphome sind eine vielfältige Gruppe von Non-Hodgkin-Lymphomen, die sich zu Beginn ausschließlich in der Haut zeigen und keine extrakutane Beteiligung bei Diagnosestellung aufweisen [1]. Die Mycosis fungoides und das Sézary-Syndrom sind die häufigsten Vertreter der kutanen T-Zell-Lymphome [2]. Die Diagnose von kutanen Lymphomen erfolgt immer mittels klinisch pathologischer Korrelation. Die Abgrenzung zwischen den verschiedenen Lymphomen ist nicht immer eindeutig, daher ist eine ganzheitliche Betrachtung der klinischen und pathologischen Befunde von entscheidender Bedeutung für eine präzise Diagnosestellung [3].

Die Epidemiologie der kutanen Lymphome zeigt, dass sich die Häufigkeiten der verschiedenen Entitäten in den letzten fünf Jahren leicht verändert haben. Während die Diagnose Mycosis fungoides insgesamt etwas seltener gestellt wird, werden ihre Untervarianten, wie z.B. die Mycosis fungoides mit großzelliger Transformation oder die folliculotrope Mycosis fungoides, häufiger differenziert [2] (● **Tab. 1**). Insgesamt lässt sich feststellen, dass in den letzten 15 Jahren Fortschritte im Hinblick auf die Differenzialdiagnostik der kutanen Lymphome erzielt worden sind. Ihre Gesamtprävalenz hat sich jedoch nicht wesentlich verändert [2].

Tabelle 1

Klassifikation der kutanen T-Zell-Lymphome adaptiert nach WHO-EORTC-Klassifikation der kutanen T-Zell-Lymphome; adaptiert nach [4]

Abkürzungen

EBV = Epstein-Barr-Virus

NDA = keine Daten verfügbar

NK = natürliche Killerzellen

NOS = nicht anderweitig spezifiziert

	Häufigkeit (%)	Krankheitsspezifisches 5-Jahres-Überleben (%)
Mycosis fungoides (MF)	39	88
Mycosis fungoides-Varianten		
■ folliculotrope MF	5	75
■ pagetoide Retikulose	<1	100
■ granulomatöse schlaffe Haut (<i>slack skin</i>)	<1	100
Sézary-Syndrom	2	36
Adulte T-Tell-Leukämie/Lymphom	<1	NDA
Primär kutane CD30-positive lymphoproliferative Erkrankungen		95
■ primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom	8	95
■ lymphomatoide Papulose	12	99
Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom	1	87
Extranodales NK-/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ	<1	16
Chronisch aktive EBV-Infektion	<1	NDA
Primär kutane periphere T-Zell-Lymphome, seltene Subtypen		
■ primär kutanes γ/δ -T-Zell-Lymphom	<1	11
■ primär kutanes CD8-positives epidermotropes aggressives T-Zell-Lymphom (vorläufig)	<1	31
■ primär kutanes CD4-positives klein- bis mittelzellgroße Lymphomproliferation (vorläufig)	6	100
■ primär kutanes akrales CD8-positives T-Zell-Lymphom (vorläufig)	<1	100
Primär kutane periphere T-Zell-Lymphome, NOS	2	15

MYCOSIS FUNGOIDES

Die Mycosis fungoides ist ein niedrig malignes Lymphom, das durch einen langsam fortschreitenden Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist. Die Erkrankung präsentiert sich initial zumeist mit Flecken (engl. „patches“) und Plaques [4] (● **Abb. 1**). Sie zeichnet sich in der Regel durch indolentes klinisches Verhalten mit langsamer oder fehlender Progression aus. Nur in manchen Fällen kommt es zu einer extrakutanen Beteiligung. Es stehen derzeit keine kurativen Behandlungsoptionen zur Verfügung [3]. Die Mycosis fungoides betrifft typischerweise Menschen im Alter zwischen 55 und 60 Jahren, wobei Männer etwa 1,6-mal häufiger betroffen sind als Frauen. Kinder und Jugendliche sind äußerst selten betroffen. Die klinische Abgrenzung der Mycosis fungoides von entzündlichen Hauterkrankungen wie Ekzem und Psoriasis kann besonders in den frühen Stadien herausfordernd sein. Aufgrund der geringen Anzahl von neoplastischen T-Lymphozyten in entzündlichen Gewebeproben kann auch die histologische Untersuchung in diesen Stadien oft keine sichere Diagnose liefern [4]. Daher ist die Zusammenschau von klinischen und histopathologischen Befunden für die Diagnosestellung von entscheidender Bedeutung [4]. Das Fortschreiten der Mycosis fungoides zum Tumorstadium T3 hat einen signifikanten Einfluss auf die Prognose. In solchen Fällen reduziert sich die 5-Jahres-Überlebensrate von über 80 % auf etwa 40 % [5]. Eine frühzeitige Erkennung und Behandlungseinleitung sind daher entscheidend, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und somit die Prognose zu verbessern. Die Ätiologie der Mycosis fungoides ist größtenteils unbekannt, wahrscheinlich beruht sie auf komplexen multifaktoriellen Zusammenhängen. Es gibt keine klare genetische Prädisposition, aber spezifische Genmutationen wurden in der Genomlandschaft des kutanen T-Zell-Lymphoms wiederholt gefunden. Umwelteinflüsse, geografische Faktoren, chemische Noxen und möglicherweise auch bestimmte Infektionserreger könnten ebenfalls eine Rolle spielen [6, 7]. In zwei aktuellen Studien wurden übereinstimmend Signaturen gefunden, die auf Einflüsse von Alterung und ultravioletter (UV-)Strahlung hindeuten [8, 9].



Abbildung 1
Mycosis fungoides mit Flecken („patches“) und Plaques
Mit freundlicher Genehmigung
der Univ. Klinik für Dermatologie,
Med Universität Graz

SÉZARY-SYNDROM

Beim Sézary-Syndrom zeigen Patienten klassische Symptome wie Erythrodermie (erythematöser Befall der gesamten Körperoberfläche) (● **Abb. 2**), begleitet von Schuppung, palmoplantaren Hyperkeratosen und schmerzhaften Rhagaden [4]. Diese Symptome können die Patienten im Alltag stark beeinträchtigen. Das Sézary-Syndrom ist eine aggressive Variante des kutanen T-Zell-Lymphoms; die Prognose ist im Vergleich zur Prognose der Mycosis fungoides deutlich ungünstiger [4]. Die Diagnose des Sézary-Syndroms wird anhand folgender Kriterien gestellt:

- Vorliegen von mindestens 1000 Sézary-Zellen/ μl im Blut, bei 250 bis 1000 Sézary-Zellen/ μl wird die Diagnose Mycosis fungoides gestellt.
- CD4/CD8-Verhältnis >10 , was auf eine erhöhte Anzahl von CD4-positiven T-Zellen im Verhältnis zu CD8-positiven T-Zellen hindeutet.
- Nachweis einer T-Zell-Klonalität im Blut, was auf eine genetische Veränderung in der T-Zell-Population hinweist.
- Nachweis identischer T-Zell-Klone im Blut und in der Haut, was eine konsistente Klonalität in beiden Geweben anzeigt [3].

Die Blutbeteiligung wird bevorzugt mittels Durchflusszytometrie erfasst.



Abbildung 2

Erythrodermie bei Sézary-Syndrom

Mit freundlicher Genehmigung
von Dr. Gabor Dobos

PATHOGENESE

Die Pathogenese der kutanen T-Zell-Lymphome bleibt nach wie vor rätselhaft. In den letzten Jahren wurden umfangreiche translationale Forschungsanstrengungen unternommen, um tiefer gehende klinische und molekulare Erkenntnisse zu gewinnen [10].

Es mehren sich Hinweise darauf, dass das unterschiedliche klinische Erscheinungsbild der kutanen T-Zell-Lymphome auf ihre Entstehung aus verschiedenen hautständigen Subpopulationen von T-Zellen zurückzuführen ist. Maligne T-Zellen bei der Mycosis fungoides zeigen den Oberflächenphänotyp von nicht rezirkulierenden „resident memory“-T-Zellen (TRM), während beim klassischen erythrodermischen Sézary-Syndrom die bösartigen T-Zellen den Oberflächenphänotyp von „central memory“-T-Zellen (TCM) aufweisen. Dies entspricht ihrer Tendenz, stabile entzündliche Hautläsionen zu bilden [11, 12, 13].

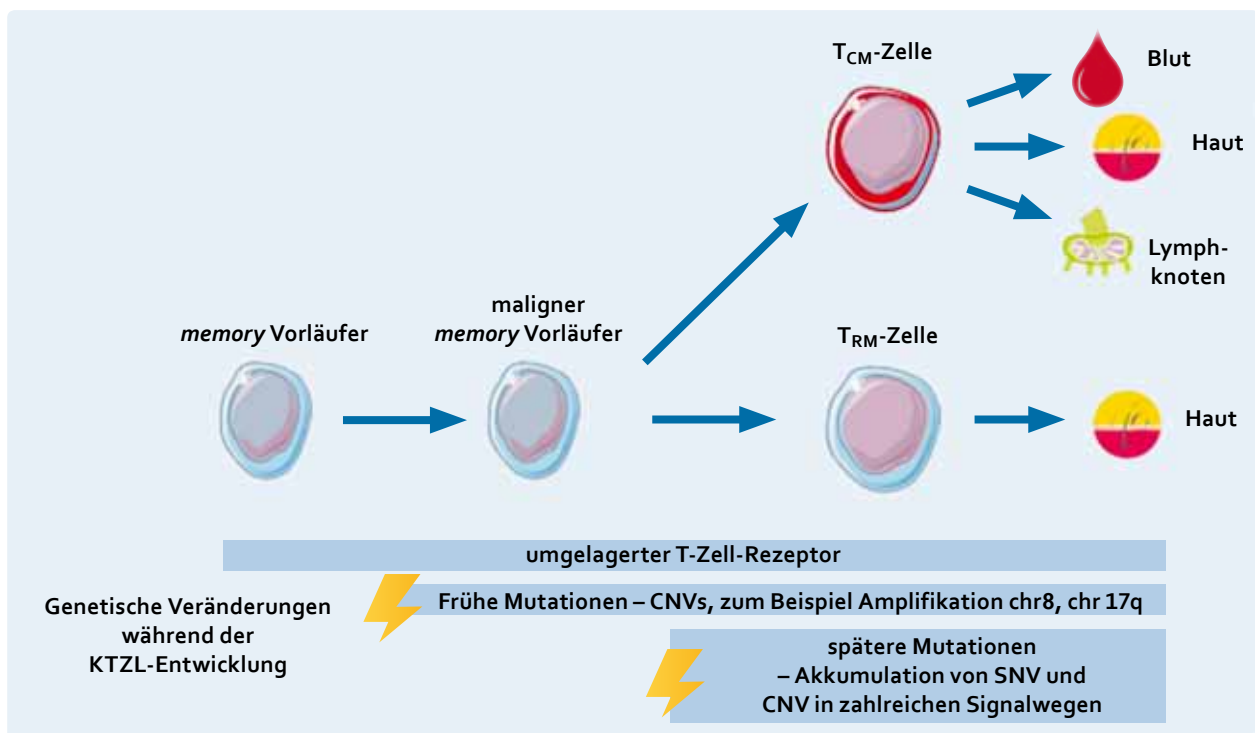
Auf genetischer Ebene weisen Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom eine starke Ähnlichkeit auf, mit einem gemeinsamen Expressionsmuster von Th2-assoziierten Genen (z. B. GATA-3) und der Produktion von Th2-assoziierten Zytokinen (IL-4, IL-5, IL-13) [14, 15, 16]. In der genetischen Analyse von kutanen T-Zell-Lymphomen wurden zahlreiche wiederkehrende Mutationen in zellulären Signalwegen gefunden. Dazu gehören die Januskinase-(JAK-)STAT („signal transducers and activators of transcription“)-, NF- κ B- („nuclear factor kappa B“-), T-Zell-Rezeptor- und MAP- („mitogen-activated protein“-)Kinase-Signalwege sowie die Zellzykluskontrolle und die Epigenetik [10].

Die Untersuchungen von De Masson et al. zeigen, dass die gemessene Tumorklonhäufigkeit in der läsionalen Haut der wichtigste, unabhängige prognostische Faktor bei Mycosis fungoides ist. Dieser Biomarker sagt eine mögliche Krankheitsprogression besser voraus als Faktoren wie Patch/Plaque, Laktatdehydrogenase (LDH), großzellige Transformation oder Alter. Die Tumorklonhäufigkeit dient somit als Signal für das Fortschreiten der Krankheit und ermöglicht eine bessere Vorhersage des Krankheitsverlaufes [17].

Das Konzept des „systemischen Divergenzmodells“ basiert auf der Annahme, dass die Gedächtnisvorläuferzellen dazu neigen, sich entweder in „tissue-resident memory“ (TRM) oder in zirkulierende T-Gedächtniszellen in den lymphatischen Geweben oder im Blut zu differenzieren. In diesem Modell wird das Schicksal der TRM-Vorläuferzellen bereits während der Differenzierung in Gedächtnisvorläuferzellen festgelegt, die möglicherweise ähnliche Genexpressionsprofile wie TRM aufweisen, aber ihre Differenzierung verzögern, bis eine lokale Entzündung oder Antigenexposition auftritt. Der Krankheitsverlauf von kutanen T-Zell-Lymphomen, einschließlich der Ausbreitung der Läsionen in Größe und Anzahl mit veränderter Klinik (Patch, Plaque, Tumor) bei identischen Subklonen desselben evolutionären Stammbaumes, kann möglicherweise durch das Konzept des „systemischen Divergenzmodells“ erklärt werden [16] (● **Abb. 3**).

Abbildung 3

Das putative Modell der Entstehung des kutanen T-Zell-Lymphoms (KTZL) auf zellulärer und genetischer Ebene besagt, dass Vorläuferzellen sich in TCM-Zellen („central memory“-T-Zellen) oder TRM-Zellen („resident memory“-T-Zellen) differenzieren und dadurch das klinische Erscheinungsbild des KTZL beeinflussen. Auf genetischer Ebene weisen diese Zellen einen klonalen Zustand auf, der durch eine umgelagerte Form des T-Zell-Rezeptors gekennzeichnet ist. Frühe Mutationen führen bereits vor der vollständigen Differenzierung in TCM oder TRM zur Malignität der Zelle. Im weiteren Entwicklungsverlauf akkumuliert die maligne Zelle weitere diverse Mutationen, einschließlich „copy number variation“ (CNV) und „single nucleotide variation“ (SNV); adaptiert nach [10]

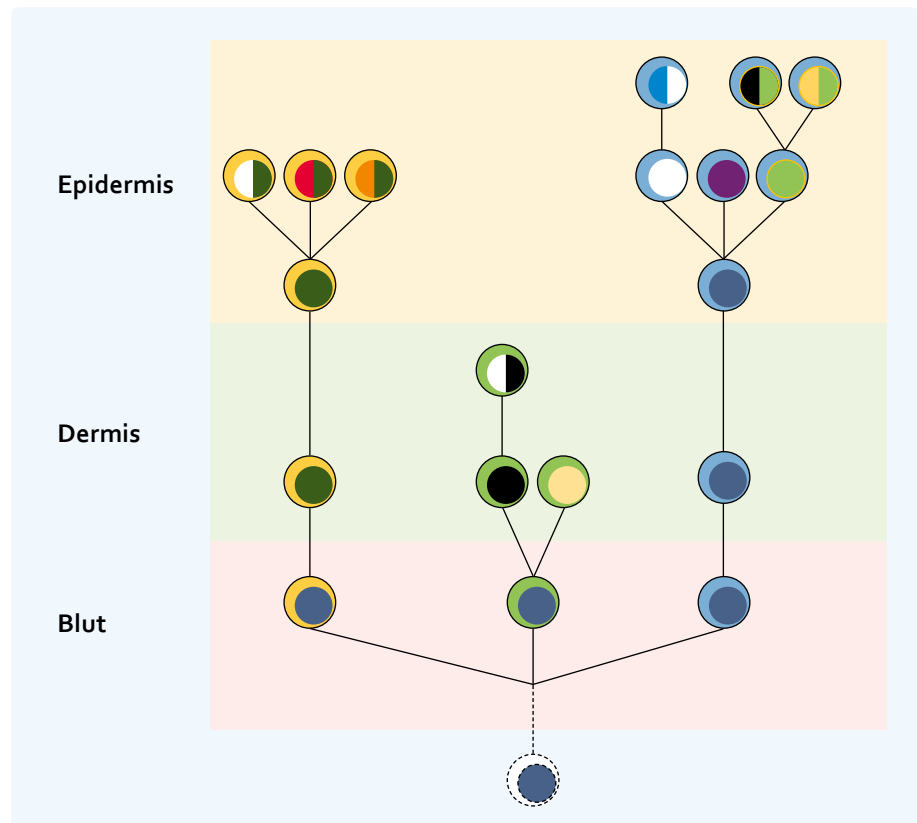


Basierend auf einer klonotypischen Heterogenität von Mycosis fungoides wurde die Hypothese aufgestellt, dass diese Lymphome nicht wie bisher angenommen linear fortschreiten, sondern heterogene Mutationsklone umfassen [18]. In 49 untersuchten Fällen wurde eine große intratumorale Heterogenität festgestellt,

mit im Median sechs Subklonen, die ein verzweigtes phylogenetisches Beziehungsmuster zeigten. Das Muster der klonalen Treibermutationen war sehr variabel und wies keine einheitlichen Mutationen auf. Die Anzahl von „single nucleotide variations“ (SNV) und „copy number variations“ (CNV) korrelierte mit dem klinischen Stadium. Die erhobenen Befunde deuten darauf hin, dass die Mycosis fungoides nicht durch einen einzelnen aggressiven Klon ausgelöst wird. Dies unterstützt auch das Modell der „systemischen Divergenz“. Die bösartigen T-Zellen expandieren und verzweigen sich in Subklonen, die in der Hautnische leben, ohne Anzeichen einer klonalen Eliminierung [19] (● Abb. 4).

Abbildung 4

Entstehung ökologischer Heterogenität bei Mycosis fungoides. Hautläsionen bei der Mycosis fungoides werden durch zirkulierende, klonotypisch heterogene bösartige T-Zell-Klone initiiert (verschiedene Klone sind durch unterschiedliche Farben des „Zytoplasmas“ hervorgehoben). Beim Eindringen in die Haut verbleiben einige Klone in der Dermis, wo sie sich vermehren, während andere direkt in die Epidermis gelangen. Ausbreitende Klone akkumulieren Mutationen, was zur Entstehung genetisch verschiedener bösartiger Subklone führt (verschiedene Farben des „Zellkerns“). Die durchgehenden Linien symbolisieren die phylogenetische Beziehung zwischen den Generationen bösartiger Zellen und zeigen die divergente, neutrale Evolution der Subklone; adaptiert nach [19]



Das Tumor Microenvironment spielt eine entscheidende Rolle in der Progression der Erkrankung. Es kommt zu einem Shift von einem T-Helferzellen-(TH-)1- zu einem TH2-Zytokinprofil, was das Tumorstadium begünstigt und den antitumorösen Immunantwort unterdrückt. Verschiedene Zelltypen wie tumorassoziierte Fibroblasten, Makrophagen, Keratinozyten, dendritische Zellen und T-Zellen sind daran beteiligt [20].

EMPFOHLENE UNTERSUCHUNGEN

Die Diagnose von kutanen T-Zell-Lymphomen erfordert eine Kombination aus klinischer Beurteilung und histologischen Befunden von Haut- und gegebenenfalls Lymphknoten- und Organbiopsien. Bei Frühformen der Mycosis fungoides sind oft mehrere Biopsien (aus verschiedenen Regionen und zu verschiedenen Zeitpunkten) erforderlich, um eine präzise Diagnose zu stellen. Die histologische Beurteilung sollte von einem erfahrenen Dermatopathologen durchgeführt werden und beinhaltet immunhistologische Untersuchungen (T-Zell-Markerprofil). Bei Bedarf kann eine ergänzende molekularbiologische Untersuchung der T-Zell-Klonalität im Gewebe mittels PCR des T-Zell-Rezeptor- γ -Gens durchgeführt werden. Es ist jedoch zu beachten, dass der Nachweis von Klonalität im Gewebe auch bei entzündlichen Hauterkrankungen und bei Mycosis fungoides sowie bei dem Sézary-

Syndrom eine eingeschränkte Sensitivität aufweisen kann, die vom Krankheitsstadium abhängig ist [3, 4].

Eine Computertomografie-(CT-)Untersuchung wird nur bei Patienten mit Sézary-Syndrom empfohlen. Bei Patienten mit Mycosis fungoides ist eine CT-Untersuchung nicht notwendig [3]. Dies liegt daran, dass das Sézary-Syndrom die aggressivere Variante darstellt, die Erkrankung kann sich im Blut und in den inneren Organen ausbreiten, während die Mycosis fungoides in der Regel auf die Haut beschränkt bleibt [3]. Die CT-Untersuchung kann dazu beitragen, das Ausmaß der Erkrankung und das Vorhandensein von Organbeteiligungen bei Patienten mit Sézary-Syndrom zu ermitteln und somit bei der Diagnose und Behandlungsplanung unterstützen.

STADIENEINTEILUNG

Für Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom wird eine gemeinsame „tumor node metastasis blood“- (TNMB-)Stadieneinteilung verwendet, die eine zuverlässige Einschätzung der Prognose ermöglicht (● **Tab. 2**). Die Stadieneinteilung erfolgt gemäß den Kriterien der International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL), der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und dem United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) [3]. Das Einteilungssystem berücksichtigt dabei verschiedene klinische und pathologische Merkmale und soll eine gezielte Therapieplanung ermöglichen [3].

In den Frühstadien (IA bis IIA) kutaner T-Zell-Lymphome beträgt das Gesamtüberleben nach fünf Jahren etwa 90 bis 100 %, während es in fortgeschrittenen Stadien auf unter 50 % sinken kann [21] (● **Tab. 3**). Da derzeit keine Möglichkeit besteht, das Progressionsrisiko bei Patienten in den Frühstadien der Erkrankung vorherzusagen, ist die Entwicklung und Definition eines prognostischen Index basierend auf weiteren klinischen Parametern ein vorrangiges Ziel der PROCLIP-Studie [22].

Bei der Erstdiagnose kutaner T-Zell-Lymphome werden folgende Untersuchungen für das Staging empfohlen [3]:

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf den Lymphknotenstatus
- Fotodokumentation von Hautläsionen
- CT-Staging/Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomografie (PET-CT)/„computed tomography arterial portography“ (CTAP) zur Beurteilung des Ausmaßes der Erkrankung und möglicher Organbeteiligung
- Lymphknotenultraschall
- Blutuntersuchungen: vollständiges Blutbild, Laktatdehydrogenase (LDH), C-reaktives Protein (CRP), Leberfunktionstests, Nierenfunktionstests, Elektrolyte, Schilddrüsenfunktionstests (TSH, fT3, fT4), Triglyceride und Hepatitis-B- und C-Screening
- Durchflusszytometrie zur Untersuchung der T-Zell-Populationen (CD4⁺CD26⁻ oder CD4⁺/CD7⁻-Zellen) im Blut
- Klonalitätsanalyse
- Lymphknotenbiopsie, wenn der Lymphknotendurchmesser >2 cm beträgt

Es ist wichtig zu beachten, dass bei Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom in der Regel keine Knochenmarkbiopsie empfohlen wird [3].

TNMB-Stadium	Beschreibung
Haut (T)	
T1	Maculae, Papeln und/oder Plaques (≤ 10 % der Hautoberfläche)
T1a	Nur Maculae
T1b	Plaques \pm Maculae
T2	Maculae, Papeln oder Plaques (≥ 10 % der Hautoberfläche)
T2a	Nur Maculae
T2b	Plaques \pm Maculae
T3	≥ 1 Tumor (≥ 1 cm Durchmesser)
T4	Generalisierte Erythrodermie ≥ 80 % der Körperoberfläche)
Lymphknoten (N)	
N0	Keine palpablen peripheren Lymphknoten
N1	Palpable Lymphknoten; histologisch kein Anhalt für CTCL (NCILN ₀₋₂)
N1a	Klon negativ
N1b	Klon positiv
N2	Palpable Lymphknoten; histologisch geringe Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCILN ₃)
N2a	Klon negativ
N2b	Klon positiv
N3	Palpable Lymphknoten; histologisch ausgedehnte Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCILN ₄), Klon positiv oder negativ
Viszerale/Metastasen	
M0	Keine Beteiligung viszeraler Organe
M1	Viszerale Beteiligung (histologisch gesichert mit Organspezifizierung)
Peripheres Blut (B)	
B0	Keine signifikante Blutbeteiligung (< 5 % atypischer Lymphozyten/Sézary-Zellen) oder $\leq 250/\mu\text{l}$ CD4 ⁺ /CD26 ⁻ oder CD4 ⁺ /CD7 ⁻ -Zellen
B0a	Klon negativ
B0b	Klon positiv
B1	Atypische Lymphozyten im peripheren Blut (≤ 5 %) oder ≥ 250 und $\leq 1000/\mu\text{l}$ CD4 ⁺ /CD26 ⁻ oder CD4 ⁺ /CD7 ⁻ -Zellen
B1a	Klon negativ
B1b	Klon positiv
B2	Sézary-Zellzahl von $> 1000/\mu\text{l}$ oder eine erhöhte CD4 ⁺ -T-Zellpopulation, CD4 ⁺ /CD8 ⁺ -Verhältnis ≥ 10 , CD4 ⁺ /CD7 ⁻ -Zellen ≥ 40 % oder CD4 ⁺ /CD26 ⁻ -Zellen ≥ 30 % oder $\geq 1000/\mu\text{l}$ CD4 ⁺ /CD26 ⁻ oder CD4 ⁺ /CD7 ⁻ -Zellen oder andere abnorme Populationen von Lymphozyten, die durch die Durchflusszytometrie identifiziert wurden.

Tabelle 2
 TNMB-Klassifikation von Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom gemäß Revision der ISCL/EORTC; adaptiert nach [4]

Stadium	T	N	M	B	Prognose: 5-Jahres-Überlebensrate (%)
IA	1	0	0	0 oder 1	98
IB	2	0	0	0 oder 1	89
IIA	1 oder 2	1 oder 2	0	0 oder 1	89
IIB	3	0–2	0	0 oder 1	56
IIIA	4	0–2	0	0	54
IIIB	4	0–2	0	1	48
IVA1	1–4	0–2	0	2	41
IVA2	1–4	3	0	0 oder 2	23
IVB	1–4	0–3	1	0 oder 2	18

Tabelle 3

Stadieneinteilung der Mycosis fungoides und des Sézary-Syndroms und die jeweils damit verbundene Prognose in Form der krankheits-spezifischen 5-Jahres-Überlebensrate; adaptiert nach [21]

SÉZARY-ZELLEN

Das Blut wird auf Vorhandensein von Sézary-Zellen untersucht [3]. Es handelt sich um große Lymphozyten mit einem cerebriformen („gehirnförmigen“) Zellkern (● Abb. 5).

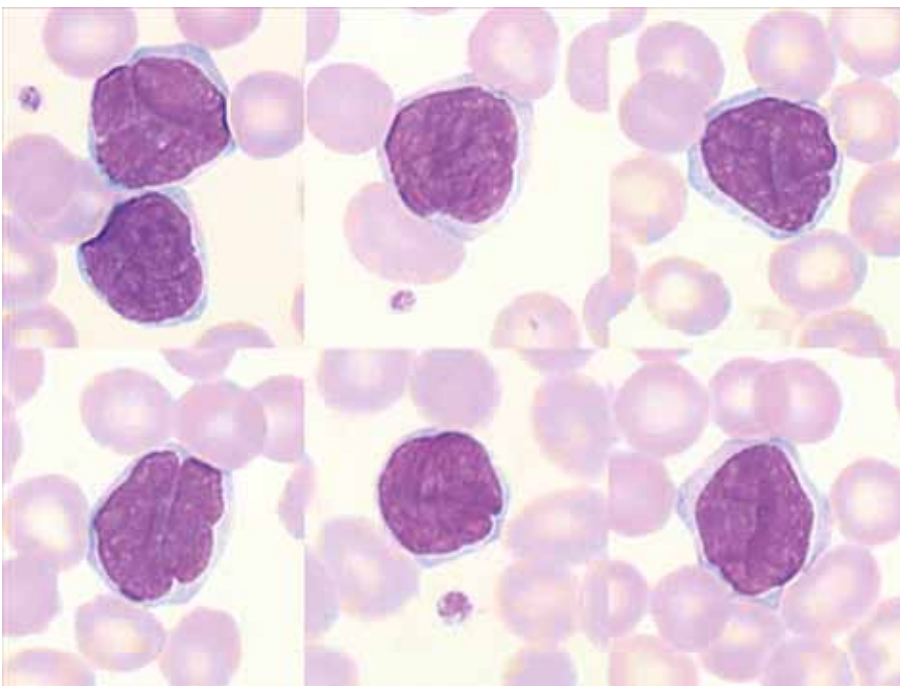


Abbildung 5

Sézary-Zellen mit typischen cerebriformen Zellkernen

Mit freundlicher Genehmigung der SYSMEX Deutschland GmbH [23]

Die Abgrenzung dieser Zellen von Granulozyten oder anderen großen Zellen im Blutausschlag, das heißt rein morphologisch, kann sehr schwierig sein. Die Diagnosestellung hat sich daher von der ursprünglich rein morphologischen Beschreibung der Zellen entfernt und sich zu einer verstärkten Nutzung standardisierter immunologischer Marker hin entwickelt. Um standardisierbare und reproduzierbare Messungen durchzuführen, ist die Durchflusszytometrie von großer Bedeutung. Dadurch können präzise Untersuchungen ermöglicht werden, um das Vorliegen von Sézary-Zellen zuverlässig festzustellen [4]. Die Zellen werden durch ihre Expression CD4 bei gleichzeitigem Verlust von CD7- oder CD26-Expression charakterisiert (● Abb. 6). Auch die Positivität für KIR3DL2 (Killer Cell Immunoglobulin Like Receptor, Three Ig Domains And Long Cytoplasmic Tail 2; CD158k) weist eine hohe Spezifität auf [24]. Im Jahr 2018 hat die EORTC festgelegt, dass die Diagnose des

Sézary-Syndroms gestellt werden kann, wenn ≥ 1000 Tumorzellen/ μl im peripheren Blut nachgewiesen werden [3].

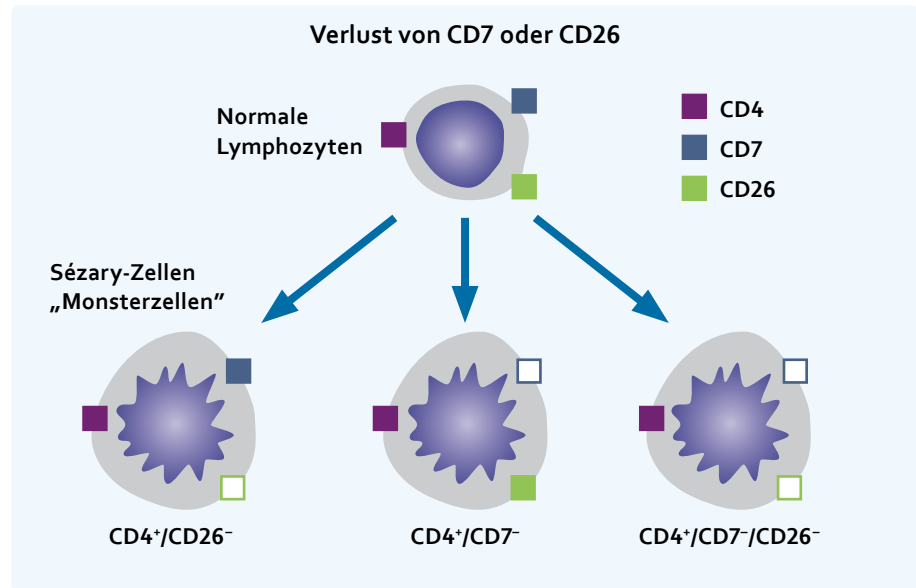


Abbildung 6
Immunologische Marker für Sézary-Zellen

DAS PRINZIP DER DURCHFLUSSZYTOMETRIE

Die Durchflusszytometrie, auch als „fluorescence-activated cell sorting“ (FACS) bezeichnet, ist eine Methode, um Zellen anhand ihrer Oberflächenmarker zu charakterisieren (Phänotypisierung). Dabei werden die Zellen zur Färbung mit spezifischen Antikörpern inkubiert. Die Zellen werden anschließend einzeln durch einen Laserstrahl geschickt und anhand des Antikörpersignals quantifiziert. Dadurch können die verschiedenen Zelltypen voneinander unterschieden und analysiert werden [25] (● Abb. 7).

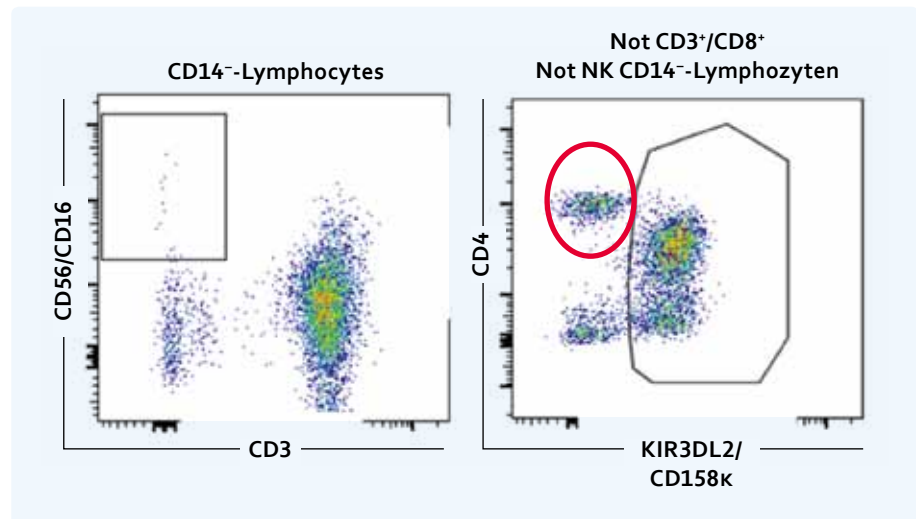


Abbildung 8
Durchflusszytometrischer Nachweis von Sézary-Zellen
Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Gabor Dobos

Die Durchflusszytometrie hat in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung gewonnen und ist bei der Diagnose von kutanen T-Zell-Lymphomen inzwischen unverzichtbar [3]. Die Untersuchung ist technisch anspruchsvoll. Es wird empfohlen, ein erfahrenes Labor zu konsultieren und bei der Interpretation der Ergebnisse Rücksprache mit den Kollegen aus dem Labor zu halten.

THERAPIESTRATEGIEN

Die Behandlung von Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom wird grundsätzlich als palliativ betrachtet, da bislang keine kurative Therapie außer der nur in seltenen Fällen indizierten allogenen Stammzelltransplantation und der Radiotherapie für monolokalisierte Formen von Mycosis fungoides zur Verfügung steht [3]. Das Hauptziel der Behandlung besteht darin, die Symptome zu lindern, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und die Lebensqualität des Patienten zu verbessern [4]. Die Therapieauswahl richtet sich nach dem Stadium und den Symptomen der Erkrankung. Bei Mycosis fungoides kann die Therapie entweder lokal („skin directed“) oder systemisch erfolgen, während beim Sézary-Syndrom immer eine systemische Behandlung erforderlich ist, da hier immer eine Beteiligung des gesamten Organismus vorliegt. Die Therapieauswahl basiert auf Empfehlungen und Richtlinien von verschiedenen nationalen und internationalen medizinischen Fachgesellschaften. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der begrenzten Datenlage beruhen diese Empfehlungen größtenteils auf niedrigem Evidenzniveau und niedrigem Expertenkonsens, außer bei einigen neueren, gezielt entwickelten Medikamenten, für die eine bessere Evidenz vorliegt [3].

Zu den bedeutendsten lokal anwendbaren Behandlungsmöglichkeiten gehören Glukokortikoide, Chlormethin, Phototherapie (PUVA [Psoralen mit UV-A (langwellige Ultraviolettstrahlung, 380 – 315 nm)], Schmalband-UV-B [Mittelwellige Ultraviolettstrahlung, 315 – 280 nm]), lokalisierte Radiotherapie und Ganzhautbestrahlung („total skin electron beam“, TSEB). Diese Optionen zeigen in frühen Stadien der Erkrankung gute bis sehr gute Ansprechraten, zudem besteht bei der Radiotherapie die begrenzte Möglichkeit einer erneuten Behandlung bei einem Rückfall. Für Fälle, in denen die Erkrankung resistent gegenüber den oben genannten Therapien oder bereits fortgeschritten ist, kommen verschiedene systemische Behandlungsansätze infrage. Dazu gehören Retinoide, Interferon alpha (in pegylierter Form erhältlich), niedrig dosiertes Methotrexat, zytotoxische Substanzen, Photopherese, Alemtuzumab, Brentuximab Vedotin und Mogamulizumab. Diese können entweder allein oder in verschiedenen Kombinationen (zusammen mit topischen oder anderen systemischen Therapien) eingesetzt werden. Die genaue Therapieauswahl sollte individuell auf den Patienten abgestimmt werden und hängt von verschiedenen Faktoren wie dem Krankheitsstadium, dem Ausmaß der Symptome und der Reaktion auf vorherige Behandlungen ab. Fachliche Empfehlungen und die genannten Behandlungsmöglichkeiten sind in der entsprechenden medizinischen Literatur detaillierter beschrieben [3].

Eine Therapieoption mit höhergradiger Evidenz ist die topische Chemotherapie mit Chlormethin-Gel. Obwohl diese Behandlungsmethode seit Jahrzehnten vor allem in den USA als individuell hergestellte Rezeptur angewendet wurde, ist sie in Deutschland erst seit wenigen Jahren als Fertigarzneimittel verfügbar [26]. Vor Kurzem wurden Empfehlungen zur korrekten Anwendung dieser Therapie veröffentlicht, um eine effektive und sichere Anwendung zu gewährleisten [27].

Brentuximab Vedotin ist ein Konjugat, das aus einem Anti-CD30-Antikörper und dem Zytostatikum Monomethylauristatin E besteht. In der Zulassungsstudie hat es seine Überlegenheit gegenüber der aktiven Kontrolle bei der Behandlung von CD30-positivem kutanen T-Zell-Lymphom gezeigt. Es gibt jedoch noch einige offene Fragen im Zusammenhang mit der Therapiedauer, insbesondere hinsichtlich der hauptsächlichen Langzeittoxizität und der peripheren Neuropathie. Zudem ist unklar, ob ein immunhistologischer Nachweis der CD30-Expression erforderlich ist, um die Indikation für den Wirkstoff zu stellen [28].

Eine bedeutende pharmakologische Innovation in der Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome ist Mogamulizumab, ein defukosylierter Anti-CCR4-Antikörper. Die Zulassungsstudie MAVORIC zeigte eine bemerkenswert hohe Wirksamkeit von Mogamulizumab bei der Bekämpfung maligner Zellpopulationen im Blut. Aus diesem Grund wurden bei Patienten mit Sézary-Syndrom in dieser Studie die

höchsten Ansprechraten beobachtet [29]. Mogamulizumab greift nicht nur die neoplastischen Zellen direkt an, sondern modifiziert auch das immunsuppressive Mikromilieu der Haut. Allerdings bestehen noch einige offene Fragen. Dazu gehören die optimale Therapiedauer, der mögliche Einsatz bei frühen Erkrankungsstadien und die möglichen Kombinationen mit anderen Therapien [29].

AUSBLICK

Aktuell befindet sich eine Vielzahl von Produkten in der Entwicklung zur Behandlung von kutanen T-Zell-Lymphomen. Ein Beispiel dafür ist der Anti-KIR3DL2-Antikörper IPH4102, der speziell zur Behandlung des Sézary-Syndroms entwickelt wird. Des Weiteren werden Immuncheckpoint-Inhibitoren erforscht, die das Immunsystem aktivieren sollen, um Tumorzellen zu bekämpfen. Ein weiterer vielversprechender Ansatz ist die Verwendung von miRNA (microRNA, nichtcodierende Ribonukleinsäuren)-Inhibitoren wie Cobomarsen, um miR-155 zu blockieren und dadurch das Tumorwachstum zu hemmen. Diese innovativen Therapieansätze zeigen positive Ergebnisse und könnten in Zukunft zu neuen Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen führen [30, 31]. Es wird vermutet, dass bestimmte externe Faktoren, wie das Mikrobiom der Haut, eine Rolle bei der Entstehung und Entwicklung von Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom spielen könnten. Eine zukünftige Therapieoption könnte darin bestehen, chronische Entzündungen durch antimikrobielle Wirkstoffe zu reduzieren, um mögliche Auswirkungen auf die maligne Transformation zu minimieren [32].

FAZIT

- Die Diagnose von kutanen Lymphomen erfordert eine klinisch pathologische Korrelation.
- Die Mycosis fungoides ist ein niedrig malignes Lymphom mit langsamem Verlauf und präsentiert sich oft als Flecken und Plaques.
- Das Sézary-Syndrom zeigt sich durch Erythrodermie und hat eine ungünstigere Prognose im Vergleich zur Mycosis fungoides.
- Eine Diagnose des Sézary-Syndroms erfordert das Vorliegen von mindestens 1000 CD4⁺/CD26⁻ oder CD4⁺/CD7⁻-Zellen/μl im Blut.
- Die Durchflusszytometrie ist entscheidend für die Abklärung einer Blutbeteiligung.
- Der Therapieansatz muss die Krankheitsentität und das Erkrankungsstadium berücksichtigen.
- Antikörperbasierte Therapien wie Mogamulizumab oder Brentuximab Vedotin können bei therapierefraktären Verläufen ein anhaltendes Therapieansprechen und eine Verbesserung der Lebensqualität erreichen.

LITERATUR

1. Willemze R et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019;133:1703–1714
2. Dobos G et al. Epidemiological changes in cutaneous lymphomas: an analysis of 8593 patients from the French Cutaneous Lymphoma Registry*. *Br J Dermatol* 2021;184:1059–1067
3. S2k-Leitlinie Kutane Lymphome; Version: 8.1; Stand: 01.09.2021
4. Latzka J, Trautinger F. Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom – Überblick und Ausblick. *JDDG* 2023;21:386–392
5. Stürmer S, Schlaak M. Primär kutane Lymphome. *hautnah dermatologie* 2021;37:51–63
6. Litvinov IV et al. Identification of geographic clustering and regions spared by cutaneous T-cell lymphoma in Texas using 2 distinct cancer registries. *Cancer* 2015;121:1993–2003
7. Clough L et al. Clustering of cutaneous T-cell lymphoma is associated with increased levels of the environmental toxins benzene and trichloroethylene in the state of Georgia. *Cancer* 2020;126:1700–1707
8. Park J et al. Integrated genomic analyses of cutaneous T-cell lymphomas reveal the molecular bases for disease heterogeneity. *Blood* 2021;138:1225–1236
9. Jones CL et al. Spectrum of mutational signatures in T-cell lymphoma reveals a key role for UV radiation in cutaneous T-cell lymphoma. *Sci Rep* 2021;11:3962
10. Stadler R, Hain C. Neues zu Pathogenese und molekularem Verständnis bei kutanen T-Zell-Lymphomen. *Dermatologie* 2022;73:765–771
11. Campbell JJ et al. Sézary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood* 2010;116:767–771
12. Clark RA et al. High-scatter T cells: a reliable biomarker for malignant T cells in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2011;117:1966–1976
13. Clark RA. Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med* 2015;7:269rv1
14. Geskin LJ et al. Interleukin-13 is overexpressed in cutaneous T-cell lymphoma cells and regulates their proliferation. *Blood* 2015;125:2798–2805
15. Bobrowicz M et al. Pathogenesis and Therapy of Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181:733–745
16. Nakai S et al. Malignant and Benign T Cells Constituting Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Int J Mol Sci* 2021;22:12933
17. de Masson A et al. High-throughput sequencing of the T cell receptor β gene identifies aggressive early-stage mycosis fungoides. *Sci Transl Med* 2018;10:eaar5894
18. Iyer A et al. Clonotypic heterogeneity in cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides) revealed by comprehensive whole-exome sequencing. *Blood Adv* 2019;3:1175–1184
19. Iyer A et al. Independent evolution of cutaneous lymphoma subclones in different micro-environments of the skin. *Sci Rep* 2020;10:15483
20. Stolarencu V et al. Cellular Interactions and Inflammation in the Pathogenesis of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:851
21. Jonak C et al. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *JDDG* 2021;19:1307–34
22. Scarisbrick JJ et al. The PROCLIP international registry of early-stage mycosis fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients. *British Journal of Dermatology* 2019;181:350–357
23. Tessier-Marteau A et al. Peripheral blood Sézary cells and the diagnosis of Sézary syndrome. *Ann Biol Clin (Paris)* 2008;66:447–453
24. Poszepczynska-Guigné E 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
25. Renz H, Gierten B. Durchflusszytometrie. 2019:735–735
26. Lessin SR et al. Topical Chemotherapy in Cutaneous T-cell Lymphoma. *JAMA Dermatol* 2013;149:25
27. Assaf C et al. The optimal use of chlormethine gel for mycosis fungoides: An expert consensus from Germany, Austria and Switzerland (DACH region). *JDDG* 2022;20:579–586

28. Prince HM et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* 2017;390:555–566
29. Kim YH et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1192–1204
30. Dummer R et al. Cutaneous T cell lymphoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:61
31. Bagot M et al. IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: an international, first-in-human, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1160–1170
32. Jost M, Wehkamp U. The Skin Microbiome and Influencing Elements in Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancers (Basel)* 2022;14:1324

Referenten

Dr. med. Gabor Dobos
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Luisenstr. 2
10117 Berlin

Univ. Doz. Dr. Regina Fink-Puches
Universitätsklinik für Dermatologie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 8
A-8036 Graz

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

KYOWA KIRIN GmbH

Transparenzinformation

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

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: diy13 – stock.adobe.com

CME-Test

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



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

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

? Welche der folgenden Aussagen zur Mycosis fungoides ist korrekt?

- Die Mycosis fungoides ist ein hochmalignes Lymphom mit schnellem Krankheitsverlauf.
- Die Erkrankung präsentiert sich zumeist mit knotigen Hautläsionen und zeigt einen aggressiven Verlauf.
- Die Mycosis fungoides tritt hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen auf.
- Die histologische Untersuchung ist immer ausreichend, um die Diagnose in den frühen Stadien sicher zu stellen.
- Die Zusammenschau von klinischen und histopathologischen Befunden ist entscheidend für die Diagnosestellung.

? Welche der folgenden Aussagen zur Mycosis fungoides und ihrer Prognose ist korrekt?

- Das Tumorstadium T3 hat keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate der Mycosis fungoides.
- Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Mycosis fungoides im Tumorstadium T3 beträgt über 80 %.
- Alterung und ultraviolette Strahlung könnten einen Einfluss auf die Entstehung der Mycosis fungoides haben.
- Eine frühzeitige Erkennung und Behandlung haben keinen Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung und die Prognose.
- Die Ätiologie der Mycosis fungoides ist ausschließlich genetisch bedingt.

? Welche der folgenden Aussagen trifft nicht zu?

- Beim Sézary-Syndrom zeigen die Patienten klassische Symptome wie Erythrodermie und schmerzhafte Rhagaden.
- Das Sézary-Syndrom ist eine aggressivere Variante des kutanen T-Zell-Lymphoms im Vergleich zur Mycosis fungoides.

- Die Diagnose des Sézary-Syndroms wird anhand der Anzahl von Sézary-Zellen im Blut gestellt.
- Ein CD4/CD8-Verhältnis von >10 deutet auf eine erhöhte Anzahl von CD4-positiven T-Zellen im Verhältnis zu CD8-positiven T-Zellen hin.
- Die Diagnose des Sézary-Syndroms wird gestellt, wenn 250 bis 1000 Sézary-Zellen/ μl im Blut nachgewiesen werden.

? Welche Aussage zur Pathogenese kutaner T-Zell-Lymphome trifft nicht zu?

- Im „systemischen Divergenzmodell“ differenzieren sich Gedächtnisvorläuferzellen entweder in TRM oder zirkulierende T-Gedächtniszellen.
- Das Schicksal der TRM-Vorläuferzellen wird erst während der Differenzierung in Gedächtnisvorläuferzellen festgelegt.
- Die Mycosis fungoides wird durch einen einzelnen aggressiven Klon ausgelöst.
- Die Anzahl von SNV und CNV korreliert mit dem klinischen Stadium der Erkrankung.
- Die bösartigen T-Zellen expandieren und verzweigen sich in Subklonen, die in der Hautnische leben, ohne Anzeichen einer klonalen Eliminierung.

? Welche Aussage bezüglich der Diagnostik von kutanen Lymphomen trifft zu?

- Die Diagnose von kutanen T-Zell-Lymphomen erfordert eine Kombination aus klinischer Beurteilung und histologischen Befunden von Haut- und gegebenenfalls Lymphknoten- und Organbiopsien.
- Bei Frühformen der Mycosis fungoides sind oft keine Biopsien erforderlich, da die Diagnose rein klinisch gestellt werden kann.
- Eine Computertomografie-(CT-)Untersuchung wird bei allen Patienten mit Mycosis fungoides empfohlen.
- Die histologische Beurteilung von Hautbiopsien ist inzwischen obsolet.
- Eine molekularbiologische Untersuchung der T-Zell-Klonalität ist bei der Diagnose von kutanen T-Zell-Lymphomen nicht relevant.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage bezüglich des Therapieansatzes bei kutanen Lymphomen trifft *nicht* zu?

- Die Behandlung von Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom wird grundsätzlich als palliativ betrachtet.
- Das Hauptziel der Behandlung ist es, die Symptome zu lindern und das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen.
- Die Therapieauswahl richtet sich nach dem Stadium und den Symptomen der Erkrankung.
- Lokale Therapie (skin-directed) ist für das Sézary-Syndrom eine Option.
- Die Therapieempfehlungen basieren ausschließlich auf randomisierten kontrollierten Studien mit hohem Evidenzniveau.

? Welche der folgenden Untersuchungen gehört *nicht* zum Standard für das Staging bei Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom?

- Fotodokumentation von Hautläsionen
- Lymphknotenultraschall
- Vollständiges Blutbild, Laktatdehydrogenase (LDH), C-reaktives Protein (CRP)
- Knochenmarkbiopsie
- Klonalitätsanalyse

? Welche Aussage zu Sézary-Zellen trifft zu?

- Sézary-Zellen sind typischerweise negativ für KIR3DL2 (CD158k).
- Die Diagnosestellung von Sézary-Zellen beruht ausschließlich auf morphologischen Merkmalen der Zellen im Blutaussstrich.
- Durchflusszytometrie spielt eine geringe Rolle bei der Erkennung von Sézary-Zellen und wird selten verwendet.
- Sézary-Zellen sind durch die Expression von CD4 gekennzeichnet, während die Expression von CD7 und CD26 verloren geht.
- Die Diagnose des Sézary-Syndroms kann gestellt werden, wenn ≤ 1000 Sézary-Zellen/ μl im peripheren Blut nachgewiesen werden.

? Welche Aussage zur Therapie primär kutaner Lymphome trifft zu?

- Die Therapie primär kutaner Lymphome beschränkt sich ausschließlich auf topische Behandlungsmethoden wie Glukokortikoide und Chlor-methin.
- Die Radiotherapie ist die einzige Option, die gute Ansprechraten in frühen Stadien der Erkrankung zeigt; aber eine erneute Behandlung bei einem Rückfall ist nicht möglich.
- Systemische Behandlungsansätze wie Retinoide, Interferon alpha und Chemotherapie kommen nur bei lokal fortgeschrittenen Fällen der Erkrankung infrage.
- Die Therapie primär kutaner Lymphome kann individuell auf den Patienten abgestimmt werden und umfasst verschiedene Optionen wie Retinoide, Interferon alpha, Photopherese und zytotoxische Chemotherapie.
- Die genaue Therapieauswahl hängt ausschließlich vom Krankheitsstadium ab und berücksichtigt keine anderen Faktoren wie die Symptombelastung oder das Ansprechen auf vorherige Behandlungen.

? Welche Aussage zur Therapie primär kutaner Lymphome trifft *nicht* zu?

- Die topische Chemotherapie mit Chlormethin-Gel hat sich als wirksame und sichere Behandlungsoption für primär kutane Lymphome erwiesen.
- Für Brentuximab Vedotin wurde in der Zulassungsstudie eine Wirksamkeit bei CD30-positiven kutanen T-Zell-Lymphomen gezeigt.
- Mogamulizumab, ein defukosylierter Anti-CCR4-Antikörper, hat in der Zulassungsstudie eine Wirksamkeit bei der Bekämpfung maligner Zellpopulationen im Blut gezeigt.
- Für die Therapie mit miRNA-Inhibitoren wie Cobomarsen besteht gegenwärtig eine Zulassung.
- Mogamulizumab modifiziert das immunsuppressive Mikromilieu der Haut.