Aggressive primär kutane B-Zell-Lymphome und neue EBV-positive Entitäten

Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, Bein-Typ

Einleitung

Das primär kutane diffus-großzellige B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ (PCBLT) stellt eine eigenständige Entität dar. Sie kennzeichnet sich durch eine spezielle Histologie, Immunhistologie sowie Klinik. Dabei werden nach der Revision der WHO-Klassifikation auch kutane Lymphome anderer Lokalisation mit gleichen histologischen Merkmalen dieser Entität zugeordnet [1]. Der aggressive Verlauf mit intermediärer Prognose ist ein Merkmal, durch das sich diese Entität von den bisher beschriebenen indolenten B-Zell-Lymphom-Varianten unterscheidet.

Pathogenese

Es findet sich häufig eine monoklonale B-Zell-Population. In Studien konnte gezeigt werden, dass betroffene Patienten ein aktiviertes B-Zell-Expressionsprofil aufweisen [2].

Eine Translokation t(14;18) ist in dieser Gruppe nicht zu finden, obwohl häufig eine starke *bcl-2*-Überexpression vorliegt [3, 4]. Chromosomale Aberrationen wurden in bis zu 85 % der PCBLT gefunden mit Insertion in 18q und 7p und Deletion in 6q als häufigste Varianten [5, 6]. Weiterhin wurden Translokationen im Bereich der *myc*, *bcl-6* und *IgH*-Gene beschrieben [7]. *CDKN2A* wurde in einer Studie in 5 von 23 Fällen ermittelt, *BLIMP1* und/oder 6q-Deletion in 10 von 20 Fällen [8].

Auf der mRNA-Expressionsebene ist das PCBLT unter anderem durch eine Expression von Targets des NF-κB-Signalweges wie IRF4 mit dem nodalen aktivierten diffus großzelligen B-Zell-Lymphom vergleichbar (DLBCL) [2, 9, 10]. In den nodalen DLBCL hat eine gesteigerte NF-κB-Aktivität durch transkriptionale Aktivierung von Genen, die in zellulären Überlebensmechanismen involviert sind, eine wichtige Rolle in deren Pathogenese. Es wurde gezeigt, dass die PCBLT analog zu den DLBCL gehäuft NF-κB-Signalweg-induzierende Mutationen in den Genen für CD79B (Komponente vom B-Zell-Rezeptor), MYD88 (Toll-like Rezeptor-assoziiertes Protein) [11, 12] und CARD11 (signalleitendes Gerüstprotein) aufweisen [9].

Im Gegensatz zu den meisten kutanen Lymphomen, die selten genetische Veränderungen äquivalent zu ihren nodalen Entitäten aufweisen, scheint das PCBLT wahrlich eine kutane Sonderform des DLBCL zu sein mit ähnlichem zytogenetischem Profil. Dies bedeutet auch eine ähnliche Pathogenese mit NF-κB-Aktivierung, starker *IRF4*-Expression und terminaler B-Zell-Differenzierungsblockade [8].

Stadieneinteilung

Die TNM-Klassifikation richtet sich nach den internationalen Empfehlungen der „International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (ISCL/EORTC) [13].

Klinik

Betroffen sind insbesondere Frauen (etwa 2-mal häufiger als Männer) [14] im höheren Lebensalter mit einem Gipfel im 7. Lebensjahrzehnt.

Klinisch stellen sich erythematös-livide oder erythematös-bräunliche Papeln, Plaques und Nodi dar mit schnellem Wachstum, die gelegentlich ulzerieren und bevorzugt an den Unterschenkeln auftreten. Unter Umständen imponiert diese Lymphomvariante klinisch als Ulkus und wird dann in ihrer Dignität leicht verkannt. Selten können Läsionen mit gleichen histologischen und morphologischen Merkmalen an anderen Lokalisationen zu finden sein (Abb. 1, 2, 3 und 4). In diesen Fällen werden die Läsionen dennoch als kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ nach der Revision der WHO-Klassifikation 2016 klassifiziert [1].

Histologie

Eine sichere Diagnose kann nur aus einer ausreichend großen repräsentativen Biopsie erfolgen, im idealen Fall einer Exzisionsbiopsie.

Wichtig ist die Abgrenzung zum kutanen follikulären B-Zell-Lymphom mit diffusem Wachstumsmuster (PCFCL). Histologisch zeigen sich in der Dermis und gelegentlich bis in die Subkutis reichend dichte, relativ monomorphe Infiltrate von Zentroblasten und Immunoblasten (Abb. 5). Des Weiteren sollten Biopsien von suspekt vergrößerten Lymphknoten erfolgen.

Abb. 1 ▲ Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, Bein-Typ. Scharf begrenzte erythematöse infiltrierte Plaque

Abb. 2 ▲ Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, Bein-Typ. Massive Ulzeration mit erhabenem Randwall, die Muskulatur infiltrierend und mit nekrotischen Anteilen

Abb. 3 ▲ Schmierig-fibrinös belegte Ulzeration mit erhabenem Randwall am rechten Fußrücken eines Patienten

Zusätzlich zu der klassischen Histologie sind immunhistologische Untersuchungen notwendig, um eine Diagnose stellen zu können. In der Regel sind CD19-, CD20-, CD79a-positive Zellen darstellbar (■ **Abb. 6**), ein partieller Verlust der Antigenexpression ist jedoch möglich. Bcl-2 und FOX-P1 sind im Unterschied zum kutanen follikulären B-Zell-Lymphom mit diffusem Wachstum stark positiv. Bcl-6 ist ebenfalls häufig positiv. CD10 ist immer negativ und MUM-1 (IRF4-Protein) positiv – im Gegensatz zum PCFCL.

Eine weitere Möglichkeit, PCFCL abzugrenzen, ist durch Nachweis einer monotypischen IgM-Schwerketten-Expression, die typisch für das PCBLT, nicht aber für das PCFCL ist [15].

Weiterführende Diagnostik

Die Diagnostik richtet sich nach den Empfehlungen der EORTC/ISCL [16] sowie nach nationalen Leitlinien.

Laborchemisch zu bestimmen sind CRP, Blut- und Differenzialblutbild, Leberenzyme, Nierenretentionsparameter, LDH und Elektrolyte. Des Weiteren sollten eine Borrelienserologie und eine Immunelektrophorese aus Serum und Urin erfolgen.

Zur Abgrenzung einer systemischen Erkrankung oder Zweitlymphomen sollte eine Bildgebung mittels Lymphknoten-sonographie, Ganzkörper-Computertomographie (CT) und bei Unklarheiten ggf. ein PET (Positronenemissionstomographie)-CT erfolgen.

Obligat ist eine Knochenmarkpunktion zum Ausschluss einer systemischen Manifestation. Des Weiteren sollen zusätzlich Biopsien von suspekt vergrößerten Lymphknoten oder bei Verdacht auf Organinfiltration erfolgen.

Der Nachweis eines klonalen *IgH*-Gen-Rearrangements mit dem Standard BIOMED-2-Protokoll kann für die Diagnosestellung hilfreich sein [17–20], Ergebnisse sollten in Anbetracht der Klinik, der Histologie und der Immunhistologie interpretiert werden [16].

Therapie

PCBLT zeichnen sich durch eine schlechtere Prognose aus im Vergleich zu den indolenten kutanen B-Zell Lymphomen. Die Therapie richtet sich nach den nationalen Leitlinien sowie nach den Empfehlungen der EORTC/ISCL [16].

Die Therapie unterscheidet sich je nach Befallsmuster: Bei isolierten oder gruppierten Herden kann als eine Therapie der ersten Wahl die Exzision erfolgen. Eine weitere Option ist die Radiotherapie.

Von 101 Fällen, die in der Literatur beschrieben wurden, erreichten unter Radiotherapie 88 % eine komplette Remission bei allerdings hoher Rezidivrate von 58 %. Zu einem Progress mit extrakutaner Manifestation kam es bei etwa 30 % der Patienten [16, 21–29].

Da PCBLT ähnliche morphologische, phänotypische und molekulargenetische Eigenschaften zu den systemischen diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen

(DLBCL) aufweisen, wurde empfohlen, diese analog zu therapieren [16].

Somit wird in der aktuellen nationalen Leitlinie eine Systemtherapie mit Rituximab in Kombination mit einer Polychemotherapie (R-CHOP [Cyclophosphamid, Adriamycin, Oncovin, Prednison]) als Therapie der ersten Wahl oder in Kombination mit Radiotherapie auch bei isolierten oder gruppierten Herden empfohlen. In der Literatur konnte ein Überlebensvorteil der mit R-CHOP behandelten Patienten im Vergleich zu den Patienten, die mit anderen Therapien behandelt wurden, nachgewiesen werden [30].

Bei multiplen Herden wird in der aktuellen Leitlinie R-CHOP als alleinige Erstlinientherapie empfohlen.

Letztendlich muss die Entscheidung für die Therapie patientenindividuell getroffen werden. In Fällen, in denen einem multimorbiden betagten Patienten keine aggressive Polychemotherapie zugemutet werden kann, können bei begrenztem Befall zunächst eine Exzision und Radiotherapie erfolgen. Bei multimorbiden Patienten mit disseminiertem Befall kann ggf. eine Single-agent-Therapie mit Rituximab erfolgen [16].

Zu den Zweitlinientherapien stehen zurzeit aufgrund der geringen Patien-

tenzahlen nur sehr limitierte Daten zur Verfügung.

Als Therapie der zweiten Wahl wird in der aktuellen nationalen Leitlinie Bendamustin empfohlen, ein Alkylanz mit einem vergleichsweise günstigen Nebenwirkungsprofil [31–33]. Es wurden initial gute Ergebnisse erzielt, allerdings kam es zu einer hohen Rate von Rezidiven [33, 34]. Weiterhin kommen als zweite Therapieoption Doxorubicin oder Gemcitabin, ggf. in Kombination mit Rituximab infrage [34, 35].

Neuere, noch nicht implementierte Therapiestrategien zielen auf die NF- κ B-Signalweg-aktivierenden Mutationen. So kann z. B. Sostaurin mit dem NF- κ B-Signalweg interferieren und selektiv toxisch für CD79-mutierte CARD11-Wild-Typ-DLBCL sein [36].

Weiterhin konnte in einer Phase-I-Studie der Bruton's-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTK) Ibrutinib ein klinisches partielles Ansprechen in 40 % aller refraktären DLBCL herbeiführen, sowohl bei Patienten mit CD79-Mutationen als auch bei Patienten mit einer Kombination aus CD79- und MYD88-Mutationen [37].

Prognose

Das diffus-großzellige B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ wird zu den aggressiven kutanen Lymphomen gezählt mit einer 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) von ca. 60–74 %. Die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie führen aber langsam zu einer Besserung des Überlebens [12, 30]. So zeigte eine Studie, dass Patienten, die eine R-CHOP-Therapie erhielten, eine spezifische 5-JÜR von 74 % hatten. Im Vergleich dazu wiesen Patienten, die ein weniger intensives Therapieregime erhielten, eine spezifische 5-JÜR von 38 % auf [30].

Prognostisch ungünstig sind das Auftreten multipler Läsionen und der Befall beider Beine sowie *c-MYC*-Translokationen und eine L265P-Mutation im *MYD88*-Gen [12, 38]. Patienten mit einer *MYD88*-Mutation hatten in einer Studie eine spezifische 3- bzw. 5-JÜR von 65,7 % und 60,2 % vs. 85,4 % und 71,7 % bei Patienten mit Wild-Typ-Allelen [12].

Hautarzt 2017 · 68:727–739 DOI 10.1007/s00105-017-4018-0

© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

C. Lamos · E. Dippel

Aggressive primär kutane B-Zell-Lymphome und neue EBV-positive Entitäten

Zusammenfassung

Zu den kutanen B-Zell-Lymphomen mit intermediärer/schlechter Prognose werden das primär kutane diffus-großzellige B-Zell-Lymphom (PCBLT), das Epstein-Barr-Virus (EBV)-positive diffus-großzellige B-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (EBV+ DLBCL, NOS) sowie das primär kutane intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphom (PCIVLBL) gezählt. Eine Abgrenzung zu indolenten kutanen B-Zell-Lymphomen ist sowohl klinisch als auch histologisch nicht immer einfach, aber vital für den Patienten. In den letzten Jahren wurden erhebliche Prognoseverbesserungen erzielt, insbesondere beim diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom durch den Einsatz von kombinierter Immuntherapie/Polychemotherapie wie R (Rituximab)-CHOP (Cyclophosphamid, Adriamycin, Oncovin, Prednison). Die Entscheidung für das therapeutische Vorgehen muss individuell getroffen werden, möglichst im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz. Immunseneszenz spielt bei

älteren Individuen mit EBV+ DLBCL, NOS eine Rolle in der Pathogenese. Die Prognose ist ungünstiger als die des EBV-negativen PCBLT, wobei dies insbesondere bei älteren Patienten zu beobachten ist. Bei einem Drittel der Patienten mit PCIVLBL kommt es im Verlauf zu einer systemischen Manifestation. Ein nodaler Befall ist eher selten. Die Symptome können je nach betroffenem Organsystem vielfältig sein. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung existieren keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen. Das EBV-positive mukokutane Ulkus ist eine neue provisorische Kategorie in der aktuellen WHO-Klassifikation für lymphatische Neoplasien. Es wurde vom EBV+ DLBCL, NOS abgegrenzt aufgrund seines selbstlimitierenden Verlaufs und guten Ansprechens auf konservative Maßnahmen.

Schlüsselwörter

Immuntherapie · Polychemotherapie · Prognose · Epstein-Barr-Virus · Immunseneszenz

Aggressive primary cutaneous B-cell lymphomas and novel EBV+ entities

Abstract

Primary cutaneous large B-cell lymphomas (PCBLT), EBV-positive large B-cell lymphomas, not otherwise specified (EBV+ DLBCL, NOS), and primary cutaneous intravascular large B-cell lymphomas (PCIVLBL) are recognized as cutaneous lymphomas with intermediate to poor prognosis. Differentiation from indolent B-cell lymphomas or other pathologies of the skin can be complex, both clinically and histologically, but vital for the outcome of the patient. The combination of immunotherapy and polychemotherapy regimens, such as R-CHOP, has led to significant improvements in prognosis, especially in diffuse large B-cell lymphomas. Therapeutic decisions need to be individually made for each patient, ideally within an interdisciplinary tumor conference. Immunosenescence may be an important factor in the pathogenesis of EBV+ DLBCL, NOS in elderly individuals. Their prognosis is less favorable than that of

patients with EBV-negative PCBLT, whereby this has been observed particularly in elderly patients. One third of patients with PCIVLBL progress to systemic disease. The occurrence of nodal manifestation is rarely observed. Symptoms may vary depending on the organ system involved. Currently there are no evidence-based therapy recommendations due to the rarity of the disease. EBV-positive mucocutaneous ulcer is a new provisional category in the current WHO classification for lymphoid neoplasms. It has been segregated from EBV+ DLBCL, NOS due to its self-limiting course and good response to conservative therapy.

Keywords

Immunotherapy · Polychemotherapy · Prognosis · Epstein-Barr virus · Immunosenescence

Abb. 4 ▲ Mehrere erythematös-livide Knoten rechts präpatellar

EBV-positives diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert

Einleitung

Initial als Epstein-Barr-Virus (EBV)-positives diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom der Älteren bezeichnet, wurde in der aktuellen WHO-Revision 2016 der lymphatischen Neoplasien [1] die Nomenklatur auf EBV-positives diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (EBV + DLBCL, NOS) geändert, da mittlerweile beobachtet wurde, dass auch jüngere Patienten betroffen sein können [39–41]. Der Zusatz „nicht weiter spezifiziert“ soll zudem hervorheben, dass es spezifischere Entitäten mit neoplastischen EBV+ großzelligen B-Zellen gibt, wie z. B. die lymphomatoide Granulomatose [1]. EBV+ DLBCL, NOS werden als aggressive EBV+ monoklonale B-Zell-Proliferation ohne spezifische Immundefizienz oder iatrogene Immunsuppression definiert [40]. Immunseneszenz scheint eine wichtige Rolle in der Pathogenese zu spielen. Bei jüngeren Individuen sind die Pathomechanismen noch nicht geklärt. Die Prognose dieser Entität ist ungünstig, wobei jüngere Patienten ein besseres Outcome haben [40, 42].

Pathogenese

Immunseneszenz, die zu einer gestörten Immunantwort auf EBV führt, scheint eine wichtige Rolle in der Pathogenese zu spielen [43–45]. Die meisten Fälle der EBV+ DLBCL der Älteren zeigen eine Aktivierung des NF- κ B-Signalweges [46, 47], die am ehesten durch *LMP1*-Genmutation verursacht wird. Studien, die rekombinante Formen von EBV benutzt haben, zeigten eine absolute Notwendigkeit der *LMP1*-Genmutation für eine maligne Transformation der B-Zellen [48, 49]. Meistens handelt es sich um ein EBV-Latenz Typ II, die sich durch Expression von LMP1 ohne Expression von EBNA2 charakterisiert [40].

» Immunseneszenz scheint eine wichtige Rolle in der Pathogenese zu spielen

Des Weiteren zeigten Genexpressionsprofile eine Überexpression von Genen, die mit Januskinase/Signal Transducers and Activators of Transcription (JAK/STAT) in Verbindung stehen, und von Genen, die eine Rolle in Immunprozessen und im Zellmetabolismus spielen [47].

In einer Studie, in der nur Patienten unter 45 Jahren mit EBV+ DLBCL eingeschlossen wurden, konnte gezeigt werden, dass eine Dysregulation des Immuncheckpoints IDO und der PD1/PD-L1-Achse mit Förderung eines inhibitorischen, tolerogenen Immunmilieus vorliegt. In fast allen Fällen waren die Tumorzellen PD-L1-positiv, und es konnte eine hohe Expression von PD-L1 und IDO im histiozytären/dendritischen Zellmikroenvironment festgestellt werden [40]. Der Mechanismus der PD-L1-Expression auf Tumorzellen kann sowohl durch EBV-Präsenz als auch durch ein spezifisches Zytokinmilieu (z. B. Interferon- γ , ein wichtiges antivirales und antitumorales Zytokin) zu erklären sein [50]. IDO ist ein wichtiger negativer Immunregulator, der durch proinflammatorische Signale (Interferon- γ , TNF- α , Interleukin-6) induziert wird und so klonale T-Zell-Expansion abschwächt, Anergie und Apoptose der Effektor-T-Zellen induziert und die Differenzie-

rung regulatorischer T-Zellen fördert [51]. Somit ist es wahrscheinlich, dass PD-L1 auf Tumorzellen mit einer hohen Expression von IDO und PD-L1 im Tumormikromilieu Immunescape-Mechanismen fördern [40].

Stadieneinteilung

Die TNM-Klassifikation richtet sich nach den internationalen Empfehlungen der ISCL/EORTC [13].

Klinik

In der aktuellen WHO-Revision der lymphatischen Neoplasien wurde bei den EBV+ DLBCL darauf verzichtet, die Erkrankung als Phänomen des ausschließlich älteren Patienten zu klassifizieren, da gezeigt werden konnte, dass auch jüngere Patienten unter 45 Jahren betroffen sein können und sogar pädiatrische Einzelfälle bekannt sind [39–41]. Nichtsdestotrotz tritt die Erkrankung vornehmlich im höheren Alter auf, wie Oyama et al. [52] mit einem Median von 71 Jahren ermitteln konnten. Des Weiteren wurde in der Studie beobachtet, dass die EBV+ DLBCL im Vergleich zu den EBV-DLBCL signifikant häufiger mit klinischen Charakteristika einhergehen, die für einen aggressiven Verlauf sprechen: So waren 79 Patienten (82 %) älter als 60 Jahre, 36 (44 %) hatten einen Performance-Status >1, 47 (58 %) hatten eine pathologische LDH, 48 (58 %) hatten eine Stadium-III/IV-Erkrankung bei der Erstdiagnose, und 38 (49 %) hatten B-Symptome.

» EBV+ DLBCL haben eine ausgeprägte Prädilektion für extranodale Manifestationen

Das männliche Geschlecht ist etwa 3-mal häufiger betroffen als das weibliche [40]. EBV+ DLBCL haben eine ausgeprägte Prädilektion (70 %) für extranodale Manifestationen, besonders betroffen sind Haut, Lunge, Tonsillen und Magen [53–56]. In einer Studie, in der nur Patienten unter 45 Jahren eingeschlossen wurden, hatten alle 46 Patienten einen nodalen Befall und nur 11 % eine extranodale Manifestation [40]. Daraus

Abb. 5 ▲ Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, Bein-Typ. Dicht gepacktes Infiltrat aus großen lymphoiden Zellen, bestehend aus Zentroblasten und Immunoblasten mit variablen prominenten Nukleoli

Abb. 6 ▲ Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, Bein-Typ. Subepidermales Infiltrat aus CD20-positiven Lymphozyten

könnte geschlossen werden, dass ältere Patienten ein erhöhtes Risiko für einen extranodalen Befall haben, dies muss allerdings durch weitere Studien bestätigt werden.

Die kutanen Läsionen stellen sich häufig als erythematöse, nicht ulzerierende Plaques, Nodi oder Tumore dar mit bevorzugtem Auftreten an den unteren Extremitäten [57]. Wie häufig es bei der primär kutanen Variante zu einem Progress mit extranodaler Manifestation kommt, ist unbekannt.

Histologie

Es wurden 2 histologische Varianten beobachtet – eine polymorphe und eine monomorphe Variante. In den meisten Fällen ist allerdings eine Kombination dieser 2 Muster zu finden. Polymorphe Läsionen zeichnen sich durch ein Infiltrat aus Immunoblasten, Plasmablasten, Zentroblasten und Hodgkin-like-Zellen aus mit vielen begleitenden inflammatorischen Zellen, darunter Histiozyten, Plasmazellen und Eosinophile (Abb. 7). Die monomorphe Variante zeigt Immunoblasten mit wenigen inflammatorischen Zellen [42]. In Lymphknoten sind gehäuft geografische Nekrosen zu beobachten, was in Läsionen der Haut seltener zu finden ist [53].

Immunhistologisch zeigen die neoplastischen Zellen eine Expression der pan-B-Zell-Marker CD20, CD19, CD79a,

PAX-5. Manche Fälle sind aber CD20-negativ. Das EBV+ DLBCL hat einen nichtkeimzentrumsartigen Phänotyp (CD10–, BCL-6 variabel, MUM+). Eine CD30-Expression ist vor allem in Fällen reich an Hodgkin-like-Zellen typisch. EBER(Epstein-Barr encoding region)-in-situ-Hybridisierung ist in allen Fällen positiv [42, 53].

Differenzialdiagnostisch ist an das diffus-großzellige B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ und andere systemische diffus-großzellige B-Zell-Lymphome mit häufiger kutaner Manifestation zu denken, insbesondere das plasmablastische Lymphom (PBL). Im Gegensatz zu anderen diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen ist EBER stets positiv. PBL kann eine diagnostische Herausforderung darstellen, da fast alle Fälle EBV-positiv sind. Allerdings ist diese Entität gehäuft bei HIV-positiven Patienten zu beobachten und ist häufig negativ für die B-Zell-Marker PAX-5, CD19 und CD20 [42].

Weiterführende Diagnostik

Detektion von EBV-kodierter RNA (EBER) ist Standard der Diagnostik. Allerdings wurde bisher noch kein klarer Cut-off für EBER-Positivität definiert. So schwankt die EBER-Detektionsrate in malignen Zellen je nach Studie zwischen 10 und 50 % [58]. EBV+ DLBCL ist wahrscheinlich unterdiagnostiziert, da bisher bei DLBCL keine EBV-Tes-

tung routinemäßig durchgeführt wurde und LMP1 eine niedrigere Sensitivität aufweist als EBER-Assays.

Die weitere Diagnostik ist analog zu den diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen durchzuführen [59] und richtet sich nach den Empfehlungen der EORTC/ISCL [16] sowie nach nationalen Leitlinien.

Der Nachweis eines klonalen Ig-Gen-Rearrangements mit dem Standard BIOMED-2-Protokoll kann für die Diagnosestellung hilfreich sein [17–20], klonales Rearrangement des Ig-Gens wird in ca. 60 % der Fälle beobachtet, und nur in Einzelfällen wurde ein Rearrangement des T-Zell-Rezeptors gesehen [46].

Therapie

Der CD20-Antikörper Rituximab als Addition zu der klassischen Anthracyclin-basierten Chemotherapie hat eindeutig zu einer Verbesserung der Überlebensrate von Patienten mit DLBCL geführt [30, 60]. Patienten mit EBV-negativem primär kutanem diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ, die eine R-CHOP-Therapie erhielten, wiesen eine spezifische 5-JÜR von 74 % auf [30].

Das Ansprechen auf R-CHOP erscheint bei Patienten mit EBV+ DLBCL niedriger auszufallen im Vergleich zur EBV-negativen Variante. Prospektive vergleichende Studien sind aber aktu-

ell noch nicht durchgeführt worden. Gesamtansprechraten (OR) auf CHOP variieren von 30–80 % und Komplettansprechraten (CR) von 30–50 %. Höhere Ansprechraten sind, wie zu erwarten, auf R-CHOP beobachtet worden mit OR-Raten zwischen 50 und 90 % und CR-Raten zwischen 30 und 70 % [52, 61–66].

Ein Standardverfahren für das EBV+ DLBCL ist nicht vorhanden, Therapiestrategien sollten sich nach aktuellem Kenntnisstand entsprechend dem EBV-negativen DLBCL richten. Aufgrund der Rarität dieser Entität sind Multizentrumstudien notwendig.

Zurzeit werden einige neuartige Therapieregimes erprobt: die Kombination aus antiviraler Therapie mit Induktoren von EBV in der lytischen Phase, wie z. B. Methylasetransferase-Inhibitoren, Histodeacetylase-Inhibitoren (HDACs) oder Proteasominhibitoren [58, 67]. Andere Zielstrukturen könnten die bekannten pathologisch aktivierten Signalwege darstellen [59].

Ein weiterer sinnvoller Therapieansatz ist die EBV-spezifische adoptive zelluläre Immuntherapie. Die adoptive T-Zell-Therapie mit spezifischen EBV-zytotoxischen T-Zellen (CTLs) hat sich bei EBV-assoziiierter lymphoproliferativer Erkrankung im Posttransplant-Setting bereits im Jahr 1994 als wirksam erwiesen [68]. Eine Studie zeigt Effektivität von chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR), die gegen LMP1 gerichtet sind und beim nasopharyngealen Karzinom angewendet wurden, einer malignen Erkrankung, die mit EBV-Infektion assoziiert ist [69]. Somit erscheint die Immuntherapie eine interessante Alternative für Patienten mit EBV-assoziierten Lymphomen zu sein.

Prognose

Es wurde mehrfach gezeigt, dass Patienten mit EBV-positivem DLBCL eine ungünstigere Prognose haben im Vergleich zu Patienten mit EBV-negativem DLBCL, was EBV per se zu einem negativen prognostischen Faktor macht. Patienten mit EBV+ DLBCL haben laut einer Studie eine 5-JÜR von 25 % vs. 65 % bei den Patienten mit EBV-negativer Vari-

ante [52]. Das mediane Gesamtüberleben in einer Studie, in der die wenigsten Patienten Rituximab erhalten haben, lag bei 7 Monaten [70].

» Epstein-Barr-Virus ist ein negativer prognostischer Faktor

Einige neuere Studien berichten über vergleichbar gute Gesamtüberlebensraten nach Chemoimmuntherapie mit R-CHOP bei Patienten mit EBV+-Variante im Vergleich zu EBV--Variante [63, 64].

Allerdings zeigte eine neuere japanische Studie ein medianes Gesamtüberleben von 9 Monaten bei 8 Patienten mit EBV+ DLBCL, die mit R-CHOP therapiert wurden. Das mediane Gesamtüberleben für die EBV-Patienten wurde nicht erreicht [65]. Eine spanische Studie mit 47 Patienten mit EBV+ DLBCL der Älteren, in der die meisten Patienten mit R-CHOP-like-Regime behandelt wurden, ermittelte eine 2-JÜR von 40 %, die deutlich niedriger erscheint als die, die von Patienten mit EBV-DLBCL nach R-CHOP bekannt ist [46]. Wichtig zu vermerken ist, dass keine der oben genannten Studien prospektiv war.

Interessanterweise scheint das Outcome von jungen Patienten mit EBV-positivem DLBCL vergleichbar mit dem Outcome von jungen Patienten mit der EBV-negativen Variante, während das Outcome von älteren Patienten schlechter zu sein scheint [59]. Dies ist konstant auch in Studien zu beobachten, in der Patienten mit R-CHOP therapiert wurden [40], somit kann ein hohes Alter als negativer prognostischer Faktor angesehen werden.

Weitere ungünstige Prognosemarker scheinen Lymphopenie, CD30-Expression [59] und B-Symptome [52] zu sein.

Primär kutanes intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom

Einleitung

Das primär kutane intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphom (PCIVLBL) wird als eigene, sehr seltene Entität mit ungünstiger Prognose in der ak-

tuellen WHO-EORTC-Klassifikation aufgeführt [71]. Es wird als eine Akkumulation von großen neoplastischen B-Zellen in den Lumina kleiner Gefäße in der Dermis und Subkutis definiert. In sehr seltenen Fällen kann bei einem intravaskulären Lymphom auch ein T-Zell- oder NK-Zell-Phänotyp vorliegen, diese gehen mit einer schlechteren Prognose und gelegentlich mit EBV einher [72, 73]. Ein Drittel der Fälle präsentieren zudem im Verlauf eine systemische Manifestation, zwei Drittel bleiben auf die Haut beschränkt [74]. Für alle Varianten des intravaskulären großzelligen B-Zell-Lymphoms wurde in den Jahren 2000 bis 2013 in den Vereinigten Staaten eine Inzidenzrate von 0,095 ermittelt (1 Fall:1.000.000) [75].

Pathogenese

Die Erkrankung geht mit einer Proliferation multizentrisch auftretender intravaskulärer Tumorzellinfiltrate einher, die zu einer Okklusion kleiner Gefäße führen. Defekte in der Expression der Homing-Rezeptoren CD29 und CD54 werden für das ausgeprägte intravaskuläre Tumorstadium verantwortlich gemacht [76, 77]. Homing-Rezeptoren sind Adhäsionsmoleküle, die eine wichtige Rolle bei der Lymphozytenmigration spielen.

Meistens ist ein monoklonales Rearrangement des *IgH*-Gens nachweisbar. Bei der T-Zell-Variante ist häufig ein monoklonales Rearrangement des T-Zell-Rezeptors zu finden.

Die meisten biologischen Aspekte sind noch weitgehend unbekannt.

Stadieneinteilung

Die TNM-Klassifikation richtet sich nach den internationalen Empfehlungen der ISCL/EORTC [13].

Klinik

Das PCIVLBL tritt meistens in der 7. Lebensdekade auf. Bei der systemischen Variante konnte keine Geschlechterpräferenz festgestellt werden, die kutane Variante zeigte in einer Studie eine deutliche Präferenz für das weibliche Geschlecht

[74]. Die kutane Variante ist seltener in Asien als in den westlichen Staaten [78]. In etwa einem Drittel der Fälle tritt zusätzlich eine systemische Manifestation auf. Die am häufigsten betroffenen Organe sind Gehirn, Leber und Milz, Lunge sowie Knochenmark. Eine nodale Beteiligung ist eher selten. Prinzipiell kann jedoch jedes Organsystem betroffen sein [71, 74].

Interessanterweise wurden auch Fälle beschrieben, in denen die einzige Manifestation der Erkrankung in Hämangiomen zu finden war [79, 80].

Die Patienten charakterisieren sich bei der systemischen Variante häufig durch einen schlechten Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status (ECOG-PS) >2, Zytopenien, davon meistens Anämien und erhöhte LDH- und CRP-Werte [81]. Das PCIVLBL, das strikt auf das Integument beschränkt ist, geht mit einem besseren Performance-Status einher. In einer Studie hatten die Patienten mit der kutanen Variante normale Leukozyten- und Thrombozytenparameter, waren vergleichsweise jünger und hatten seltener B-Symptome. Allerdings wurde beobachtet, dass auch diese Patienten erhöhte LDH- und BSG-Werte sowie Anämien aufwiesen [74].

Die klinische Darstellung ist unspezifisch: Es können Teleangiektasien, live-doartige retikuläre Erytheme, Plaques, Nodi und pannikulitisartige Hautveränderungen auftreten, bevorzugt am Stamm und den unteren Extremitäten. Je nach befallenen Organsystem kann eine Vielzahl von Symptomen auftreten. Die Heterogenität des klinischen Bildes und das Fehlen von klaren diagnostischen Algorithmen könnte erklären, weshalb etwa die Hälfte von allen intravaskulären Lymphomen post mortem nach Autopsien diagnostiziert wird [82].

Histologie

Es finden sich große neoplastische Zellen in Lumina kleiner Gefäße, insbesondere Kapillaren der Dermis und Subkutis. Perivaskuläre Tumorzellen und reaktive Infiltrate sind selten zu beobachten. Die atypischen Lymphozyten weisen große, helle, irreguläre Zellkerne mit prominenten Nukleoli auf.

Die Zellen exprimieren die B-Zell-Marker CD19, CD20, CD79a. Von den intravaskulären großzelligen NK/T-Zell-Lymphomen sind sie zu unterscheiden, da diese CD2, CD3 sowie partiell CD30 exprimieren. Des Weiteren sind sie häufig reaktiv auf BCL2 und MUM-1, was eine enge Beziehung zu diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen suggeriert [83].

Eine hohe mitotische Aktivität zeigt sich durch den häufig positiven MIB-1-Proliferationsmarker.

Um die intravaskuläre Lokalisation zu bestätigen, können die Endothelzellmarker CD31, CD34 oder Faktor VIII bestimmt werden. Die intralymphatische Variante kann immunhistologisch differenziert werden durch Bestimmung des intralymphatischen Markers Podoplanin. Gleichzeitig muss eine intravaskuläre Dissemination von Tumorzellen bei vorliegender lymphoproliferativer Erkrankung ausgeschlossen werden [78, 83].

Weiterführende Diagnostik

Die weiterführende Diagnostik leitet sich nach der nationalen Leitlinie analog zu dem primär kutanen diffus großzelligen B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ ab.

Laborchemisch zu bestimmen sind CRP, Blut- und Differenzialblutbild, Leberenzyme, Nierenretentionsparameter, LDH und Elektrolyte sowie weitere Parameter je nach Muster des Organbefalls. Des Weiteren sollten eine Borrelienserologie und eine Immunelektrophorese aus Serum und Urin erfolgen.

Zur Abgrenzung einer systemischen Erkrankung oder Zweitlymphomen sollte eine Bildgebung mittels Lymphknoten-sonographie, Ganzkörper-CT und bei Unklarheiten ggf. ein PET-CT erfolgen.

» Es sollte eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden

Eines der am häufigsten betroffenen Organe ist das Knochenmark, sodass eine Knochenmarkbiopsie durchgeführt werden sollte [74, 81]. Da jedoch prinzipiell jedes Organsystem betroffen sein kann,

müssen sich weitere Probebiopsien nach Manifestationsverdacht richten.

Der Nachweis eines klonalen *IgH*-Gen-Rearrangements mit dem Standard BIOMED-2-Protokoll kann für die Diagnosestellung hilfreich sein [17–20].

Therapie

Für die meisten seltenen kutanen Lymphome existieren keine größeren Studien und damit evidenzbasierte Therapieempfehlungen.

Daten einer Studie deuten darauf hin, dass jeder Patient mit der Diagnose intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom (IVLBL) als systemisch erkrankt einzustufen ist und dementsprechend mit einer intensiven, kombinierten Chemotherapie behandelt werden soll. Nur Patienten mit einer einzigen kleinen kutanen Läsion, für die aufgrund eines schlechten Performance Status (PS) eine Chemotherapie kontraindiziert wäre, sollten mit Radiotherapie als alleinige Therapie behandelt werden [74, 78]. Prognostisch gesehen, haben Patienten mit einem ausschließlich kutanen Befall eine signifikant bessere Prognose, allerdings ist das therapeutische Outcome unterschiedlich, je nachdem ob singuläre oder multiple Läsionen vorliegen. In einer Studie waren Patienten mit singulärem Herd Langzeitüberlebende, während Patienten mit multiplen Herden ein schlechtes Outcome hatten [74].

Anthracyclin-basierte Chemotherapieregimes wie CHOP oder ein CHOP-like-Regime scheinen die beste Wahl zu sein [74, 81, 84–86].

Intensivierte therapeutische Maßnahmen könnten das aktuelle Outcome verbessern [87–89]. Hochdosischchemotherapie gefolgt von allogener Knochenmarkstransplantation ist allerdings nur bei einem kleinen Teil der Patienten mit IVLBL zu vertreten aufgrund des hohen Alters sowie des schlechten PS.

In einer japanischen Studie konnte gezeigt werden, dass eine Kombination von Rituximab mit CHOP- oder CHOP-like-Regimes eine höhere komplette Remissionsrate, progressionsfreies Überleben sowie Gesamtüberlebensraten erzielen konnte im Vergleich zur alleinigen Polychemotherapie. Erfolg mit diesem

Abb. 7 ▲ Epstein-Barr-Virus-positives diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert. Knotige subepidermale dicht gepackte lymphozytäre Infiltrate mit ausgeprägten Nekrosezonen in der Dermis und der angrenzenden Subkutis

Abb. 8 ▲ Epstein-Barr-Virus-positives mukokutanenes Ulkus. Induzierte Ulzeration am Penischaft

Therapieregime konnten auch weitere Autoren erzielen [90–92].

Prognose

Insgesamt ist die Prognose als ungünstig einzustufen. Die primär kutane Variante des intravaskulär großzelligen B-Zell-Lymphoms hat allerdings die deutlich bessere Prognose im Gegensatz zur systemischen Variante. Allerdings variiert das therapeutische Outcome erheblich je nach Muster des kutanen Befalls – bei uniläsionalem Befall ist ein deutlich besseres Outcome zu verzeichnen als bei multiläsionalem Befall.

Dass die primär kutane Variante die bessere Prognose hat, ist zum einen durch den leichteren diagnostischen Zugang mit früherer Diagnose zu erklären, zum anderen könnten aber auch biologische Aspekte eine Rolle spielen. In einer Studie wurde die 3-JÜR für die primär kutane Variante bei 56 % im Vergleich zu 33 % bei der systemischen Variante ermittelt [74].

In der WHO-EORTC-Klassifikation wurde bei der primär kutanen Form eine 5-JÜR von 65 % beschrieben [71].

In einer kürzlich erschienenen nord-amerikanischen retrospektiven Studie ($n = 29$ mit Stadium-IV-Erkrankung) erhielten 62 % der Patienten eine Anthracyclin-basierte Chemotherapie, bei 53 % von diesen kam es zur kompletten Re-

mission. Nach einem medianen Follow-up von 328 Tagen wurde das 3-Jahres-Gesamtüberleben bei 42,7 % für die gesamte Kohorte und bei 47,4 % für die Fälle mit In-vivo-Diagnose ermittelt [81].

EBV-positives mukokutanenes Ulkus

Einleitung

Eine neue provisorische Kategorie in der aktuellen WHO-Klassifikation für lymphatische Neoplasien [1] stellt das EBV-positiv mukokutane Ulkus (EBVMCU) dar (■ **Abb. 8**). Es wurde vom EBV-positiven diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (EBV+ DLBCL) aufgrund seines selbstlimitierenden Verlaufs und guten Ansprechens auf konservative Maßnahmen abgegrenzt. Auslöser ist eine latente EBV-Infektion auf der Grundlage von Immunsuppression, in den meisten Fällen iatrogener Art oder/und aufgrund hohen Alters [93, 94].

Pathogenese

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) wird schon lange mit lymphoproliferativen Erkrankungen der B-Zelle insbesondere bei immunsupprimierten Patienten in Zusammenhang gebracht. Das Virus führt zu B-Zell-Transformation und

-Proliferation durch komplexe Mechanismen. Die Produkte der viralen Gene regulieren verschiedene zelluläre Antigene und die Expression einiger B-Zell-Gene hoch. Wichtige molekulare Signalwege, die den Zellzyklus kontrollieren, wie NF- κ B werden aktiviert, gleichzeitig führen virusinduzierte Zytokine ebenfalls zur Proliferation [48, 93, 95–97].

Durch Immunsuppression werden viele Abläufe der physiologischen Immunmechanismen gestört, die in einem gesunden Organismus für eine niedrige Zahl an EBV-infizierten B-Zellen sorgen [98].

Als immunsuppressive Ausgangslagen, die EBV-induzierte B-Zell-lymphoproliferative Erkrankungen ermöglichen, gelten primäre Immundefekte, HIV Infektion, Posttransplant-Setting und andere iatrogene Ursachen wie Methotrexat (MTX), TNF- α -Blocker, Ciclosporin [99–103] und nicht zuletzt Immunseneszenz [54, 104]. In älteren Individuen scheint die T-Zell-Antwort grundlegend gestört zu sein [105–107]. Klonale CD8-positive T-Zellen mit einem reifen Gedächtniszellphänotyp und reduzierter Funktionalität akkumulieren aufgrund einer altersassoziierten verringerten Kapazität, neue naive T-Zellen zu generieren [108, 109]. Folglich akkumulieren oligoklonale T-Zell-Populationen mit geringerer Epitopspezifität

Abb. 9 ▲ EBV-positives mukokutanes Ulkus. Polymorphes Infiltrat mit atypischen großen B-Zell-Blasten

Abb. 10 ▲ Epstein-Barr-Virus (EBV)-positives mukokutanes Ulkus. EBER-in-situ-Hybridisierung zur EBV-Detektion im lymphoiden Infiltrat

und verringern so die Effektivität des Immunsystems [110, 111].

Stadieneinteilung

Die TNM-Klassifikation erfolgt analog zu den internationalen Empfehlungen der ISCL/EORTC [13].

Klinik

Das EBVMCU ist klinisch durch induzierte Ulzerationen zu charakterisieren, die langsam größer werden und den oropharyngealen und gastrointestinalen Trakt und/oder das Integument befallen. Der Oropharynx ist mit 41 % laut eines Reviews mit 51 Patienten am häufigsten befallen [112], am ehesten weil diese Lokalisation die Eintrittspforte für EBV darstellt [113, 114]. In den meisten Fällen führen nichthämatologische Verdachtsdiagnosen zu einer Probebiopsie – an der Haut sowie oropharyngeal besteht meistens der Verdacht einer plattenepithelialen Neoplasie, im Gastrointestinaltrakt werden häufig Probebiopsien zum Ausschluss einer entzündlichen Darmerkrankung durchgeführt.

Die meisten Patienten hatten solitäre Läsionen, nur 16 % der Patienten zeigten einen multilokulären Befall. Nur 1 Patient von 51 hatte eine aktive EBV-Virämie, der Rest war immunsupprimiert: 56 % iatrogen durch MTX, Azathioprin, Ciclosporin, Mycophenolat oder Tacrolimus, 4 % aufgrund eines Immundefektsyndroms

und 40 % aufgrund einer vermuteten Immunseneszenz bei fortgeschrittenem Alter (medianes Alter 80 Jahre, „range“ 64 bis 101 Jahre) [112].

In einer Studie mit 26 Fällen EBVMCU stand in 20 Fällen Follow-up-Information zur Verfügung: Von 17 altersassoziierten Fällen hatten 3 multiple Episoden von oraler mukosaler Ulzeration mit spontaner Remission.

Die aktuellen Daten zeigen in den meisten Fällen einen indolenten, selbstlimitierenden Verlauf der Erkrankung [93, 94].

Histologie

Alle Läsionen zeigen konstante histologische Merkmale, unabhängig von der Art der Immunsuppression. Folgende werden als histologische Merkmale für das EBVMCU anerkannt: scharf abgrenzbare Ulzeration, polymorphes Infiltrat mit atypischen großen B-Zell-Blasten, oft mit Hodgkin-like- und Reed-Sternberg-Zell-(HRS) Morphologie, zahlreiche mittelgroße CD8-positive T-Zellen, plasmazytoide Apoptosekörper (Zellen mit variabler Größe mit basophilem Zytoplasma und apoptotischem Nukleus) (■ Abb. 9). Weiterhin sind diffus verteilt Histiozyten und Eosinophile zu beobachten. Große läsionale Zellen können zudem mittelgroße Arterien infiltrieren und so zur Thrombose führen. In diesen Fällen wurde eine umgebende Nekrose zusätzlich zur Ulzeration beobachtet. Die Basis der

Läsionen ist in den meisten Fällen durch eine schmale Schicht von kleinen Lymphozyten abgegrenzt. Im angrenzenden Plattenepithel zeigen sich reaktive nukleäre Atypien, oft mit pseudoepithelialer Hyperplasie [93].

Die pleomorphen HRS-Zellen sind vom B-Zell-Phänotyp. In der Studie von Dojcinov et al. [93], die erstmals die histologischen und immunhistologischen Merkmale des EBVMCU beschrieben, waren die läsionalen Blasten in 56 % der Fälle (5/9) CD45-positiv und in 11 % (1/9) -negativ, in 33 % der Fälle (3/9) konnte CD45 nicht beurteilt werden. In 31 % der Fälle (8/26) war die Expression von CD20 reduziert oder nicht vorhanden. Die pleomorphen läsionalen Blasten zeigten nur in wenigen Fällen eine Expression von PAX5 und Oct-2 mit variabler Expression von Bob 1. Diese Zellen waren allerdings stark positiv für CD30, und in 43 % der Fälle (10/23) exprimierten sie auch CD15. In allen getesteten Fällen (8/8) waren die läsionalen Blasten (mit einem Post-Keimzentrum-Phänotyp) positiv für MUM1 ohne Expression von CD10 und BCL6, wie dies häufig beim klassischen Hodgkin-Lymphom zu sehen ist – allerdings waren sie in fast allen getesteten Fällen (8/9) CD45-positiv.

Die Blasten zeigten in der In-situ-Hybridisierung in allen Fällen positive Ergebnisse für EBER (■ Abb. 10). Polymerasekettenreaktion (PCR)-Analysen zeigten in 39 % der Fälle (7/18) ein klonaler

les Immunglobulin-Gen-Rearrangement und in 38 % (6/16) und 31 % (5/16) klonale bzw. klonal restriktionierte T-Zell-Muster.

Das EBVMCU muss insbesondere von anderen EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen abgegrenzt werden. Klinische, histologische und immunhistologische Parameter sind hierfür zu beachten. Zudem bietet das klassische Hodgkin-Lymphom (cHL) ein ähnliches histologisches und immunhistologisches Muster. Insbesondere das Expressieren beider Entitäten von CD15 ist problematisch. Der Phänotyp variiert aber erheblich – das cHL befällt extrem selten extranodale Lokalisationen [53, 115]. Ein weiteres Abgrenzungsmerkmal zu cHL ist die große Variation in Zellgröße der EBV-positiven Zellen, die durch die Expression von CD20, CD30 und EBER akzentuiert wird. Das Zellinfiltrat, bestehend aus kleinen Lymphozyten, Immunoblasten und großen HRS-like-Zellen, ist meistens CD45 positiv im Gegensatz zum cHL. Auch sind die CD8-positiven T-Zellen und die plazmazytoiden apoptotischen Zellen nicht typisch für das cHL [93].

Weiterführende Diagnostik

Da das EBVMCU eine provisorische Entität der aktuellen WHO-Klassifikation für lymphatische Neoplasien darstellt, stehen noch keine klaren Empfehlungen für weiterführende Diagnostik zur Verfügung. In Anbetracht der möglichen Differenzialdiagnosen ist eine Bildgebung mittels Lymphknotenultraschographie und Ganzkörper-CT zu empfehlen.

Therapie

Auch zu der Therapie stehen keine eindeutigen Empfehlungen zur Verfügung. Die Entscheidung muss patientenindividuell erfolgen. Aktuell geht man aufgrund der Daten, die zur Verfügung stehen, von einem tendenziell indolenten Verlauf der Erkrankung aus, meistens selbstlimitierend oder remittierend nach Reduktion der zugrunde liegenden Immunsuppression [93, 94, 116]. Es wurden allerdings auch Fälle beschrieben, in de-

nen eine intensive Therapie notwendig war [112].

In der untersuchten Gruppe von Dojcinov et al. [93] (9 Patienten iatrogen immunsupprimiert und 17 mit Immunseneszenz) erhielten 25 % der Patienten (5/20) R-CHOP und/oder Radiotherapie, 45 % (9/20) erlebten eine spontane Remission ohne Therapie, und 15 % (3/20) zeigten einen rezidivierenden Verlauf. Alle Patienten mit iatrogenen Immunsuppression (6/6) mit vorhandenem Follow-up sprachen auf eine Reduktion der Dosis der immunsuppressiven Medikation an. Im Verlauf zeigten allerdings alle Patienten eine komplette Remission über ein medianes Follow-up von 22 Monaten.

Roberts et al. [112] betonen allerdings, dass es auch einzelne Fallberichte gibt, in denen eine aggressive Therapie aufgrund Persistenz und Ausbreitung der Läsionen notwendig war, zumal persistierende Ulzerationen im oropharyngealen und gastrointestinalen Trakt zu lebensgefährlichen Komplikationen wie u. a. Sepsis führen können. Im eigenen Fallbericht der Gruppe kam es nach einer Systemtherapie mit Rituximab (375 mg/m²) mit initial gutem Ansprechen nach kurzer Zeit zum Rezidiv. Angeschlossen wurde eine Radiotherapie, die zur kompletten klinischen Remission führte.

Zusammenfassend steht nach der aktuellen Datenlage die Dosisreduktion der iatrogenen Immunsuppression (falls vorhanden und therapeutisch möglich) an erster Stelle. Ansonsten sind zunächst lokal supportive Maßnahmen sowie ein abwartendes Verhalten zu bevorzugen. Bei ausgedehntem Befund, Persistenz oder multiplen Rezidiven kann eine Therapie mit R-CHOP und/oder Radiatio in Erwägung gezogen werden.

Prognose

Die Prognose ist sehr gut mit einer ermittelten 5-JÜR von 100 % [39].

Fazit für die Praxis

- Bei Diagnosestellung ist die Unterscheidung zwischen indolenten und aggressiven Formen prognostisch und therapeutisch wichtig. Dabei

ist bei kutanen B-Zell-Lymphomen immer eine systemische Beteiligung mittels Staginguntersuchungen zu überprüfen. Die endgültige Diagnosestellung erfolgt durch Einbeziehung von Klinik, Histologie/Immunhistologie und molekularbiologischen Untersuchungen.

- Gerade bei immunsupprimierten oder älteren Patienten sollte eine EBV-in-situ-Hybridisierung durchgeführt werden um die EBV+B-Zell-Lymphome zu identifizieren. EBV+DLBCL, NOS haben eine schlechtere Prognose als die EBV-negativen PCBLT, insbesondere bei älteren Patienten. Intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphome präsentieren bei Diagnose oft bereits eine systemische Beteiligung. EBV+mukokutane Ulzera hingegen kennzeichnen sich meist durch einen indolenten Verlauf.
- Durch die Einführung der Rituximab-kombinierten Polychemotherapie (R-CHOP) hat sich das mittlere Überleben der Patienten mit aggressiven kutanen B-Zell-Lymphomen verbessert.

Korrespondenzadresse

C. Lamos

Hautklinik Ludwigshafen,
Klinikum der Stadt
Ludwigshafen am Rhein
Bremserstr. 79, 67063 Ludwigshafen, Deutschland
lamosc@klliu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Lamos und E. Dippel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle

ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al (2016) The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127:2375. doi:10.1182/blood-2016-01-643569
2. Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K et al (2005) Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Blood* 105:3671–3678
3. Geelen FA, Vermeer MH, Meijer CJ et al (1998) bcl-2 protein expression in primary cutaneous large B-cell lymphoma is site-related. *J Clin Oncol* 16:2080–2085
4. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J et al (2001) Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol* 19:3602–3610
5. Hallermann C, Kaune KM, Siebert R et al (2004) Chromosomal aberration patterns differ in subtypes of primary cutaneous B cell lymphomas. *J Invest Dermatol* 122:1495–1502
6. Mao X, Lillington D, Child F et al (2002) Comparative genomic hybridization analysis of primary cutaneous B-cell lymphomas: identification of common genomic alterations in disease pathogenesis. *Genes Chromosomes Cancer* 35:144–155
7. Hallermann C, Kaune KM, Gesk S et al (2004) Molecular cytogenetic analysis of chromosomal breakpoints in the IGH, MYC, BCL6, and MALT1 gene loci in primary cutaneous B-cell lymphomas. *J Invest Dermatol* 123:213–219
8. Pham-Ledard A, Prochazkova-Carlotti M, Andrique L et al (2014) Multiple genetic alterations in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type support a common lymphomagenesis with activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol* 27:402–411
9. Koens L, Zoutman WH, Ngarmmlertsirichai P et al (2014) Nuclear factor-kappaB pathway-activating gene aberrancies in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type. *J Invest Dermatol* 134:290–292
10. Davis RE, Brown KD, Siebenlist U, Staudt LM (2001) Constitutive nuclear factor kappaB activity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells. *J Exp Med* 194:1861–1874
11. Pham-Ledard A, Cappellen D, Martinez F et al (2012) MYD88 somatic mutation is a genetic feature of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *J Invest Dermatol* 132:2118–2120
12. Pham-Ledard A, Beylot-Barry M, Barbe C et al (2014) High frequency and clinical prognostic value of MYD88 L265P mutation in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type. *JAMA Dermatol* 150:1173–1179
13. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N et al (2007) 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* 110:479–484
14. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM et al (2007) Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol* 25:1581–1587
15. Suarez AL, Pulitzer M, Horwitz S et al (2013) Primary cutaneous B-cell lymphomas: part I. Clinical features, diagnosis, and classification. *J Am Acad Dermatol* 69:329 e1–329 e13 (quiz 41–2)
16. Senff NJ, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L et al (2008) European Organization for Research and Treatment of Cancer; International Society for Cutaneous Lymphoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 112:1600–1609
17. Evans PA, Pott C, Groenen PJ et al (2007) Significantly improved PCR-based clonality testing in B-cell malignancies by use of multiple immunoglobulin gene targets. Report of the BIOMED-2 Concerted Action BHM4-CT98-3936. *Leukemia* 21:207–214
18. van Krieken JH, Langerak AW, Macintyre EA et al (2007) Improved reliability of lymphoma diagnostics via PCR-based clonality testing: report of the BIOMED-2 Concerted Action BHM4-CT98-3936. *Leukemia* 21:201–206
19. Lukowsky A, Marchwat M, Sterry W, Gellrich S (2006) Evaluation of B-cell clonality in archival skin biopsy samples of cutaneous B-cell lymphoma by immunoglobulin heavy chain gene polymerase chain reaction. *Leuk Lymphoma* 47:487–493
20. Sandberg Y, Heule F, Lam K et al (2003) Molecular immunoglobulin/T-cell receptor clonality analysis in cutaneous lymphoproliferations. Experience with the BIOMED-2 standardized polymerase chain reaction protocol. *Haematologica* 88:659–670
21. Eich HT, Eich D, Micke O et al (2003) Long-term efficacy, curative potential, and prognostic factors of radiotherapy in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:899–906
22. Gronbaek K, Moller PH, Nedergaard T et al (2000) Primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical, histological, phenotypic and genotypic study of 21 cases. *Br J Dermatol* 142:913–923
23. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ et al (2007) Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-Cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification. *Arch Dermatol* 143:1520–1526
24. Smith BD, Glusac EJ, McNiff JM et al (2004) Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the WHO classification systems. *J Clin Oncol* 22:634–639
25. Zenahlik P, Fink-Puches R, Kapp KS et al (2000) Therapy of primary cutaneous B-cell lymphomas. *Hautarzt* 51:19–24
26. Goodlad JR, Krajewski AS, Batstone PJ et al (2003) Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: prognostic significance of clinicopathological subtypes. *Am J Surg Pathol* 27:1538–1545
27. Piccinno R, Caccialanza M, Berti E (2003) Dermatologic radiotherapy of primary cutaneous follicle center cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 13:49–52
28. Zinzani PL, Quaglini P, Pimpinelli N et al (2006) Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J Clin Oncol* 24:1376–1382
29. Paulli M, Viglio A, Vivenza D et al (2002) Primary cutaneous large B-cell lymphoma of the leg: histogenetic analysis of a controversial clinicopathologic entity. *Hum Pathol* 33:937–943
30. Grange F, Joly P, Barbe C et al (2014) Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. *JAMA Dermatol* 150:535–541
31. Weidmann E, Neumann A, Fauth F et al (2011) Phase II study of bendamustine in combination with rituximab as first-line treatment in patients 80 years or older with aggressive B-cell lymphomas. *Ann Oncol* 22:1839–1844
32. Park SI, Grover NS, Olajide O et al (2016) A phase II trial of bendamustine in combination with rituximab in older patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 175:281–289
33. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T et al (2013) Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 31:2103–2109
34. Nicolay JP, Klemke CD (2014) Management of cutaneous lymphomas. *Hautarzt* 65:607–613
35. Fabbri A, Cencini E, Alterini R et al (2014) Rituximab plus liposomal pegylated doxorubicin in the treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas. *Eur J Haematol* 93:129–136
36. Naylor TL, Tang H, Ratsch BA et al (2011) Protein kinase C inhibitor sotrastaurin selectively inhibits the growth of CD79 mutant diffuse large B-cell lymphomas. *Cancer Res* 71:2643–2653
37. Wilson WHGJ, Goy A (2012) The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, ibrutinib (PCI-32765), has preferential activity in the ABC subtype of relapsed/refractory de novo diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): interim results of a multicenter, open-label, phase 2 study. *Blood* 120(21):686
38. Wilcox RA (2015) Cutaneous B-cell lymphomas: 2015 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 90:73–76
39. Dojcinov SD, Venkataraman G, Pittaluga S et al (2011) Age-related EBV-associated lymphoproliferative disorders in the Western population: a spectrum of reactive lymphoid hyperplasia and lymphoma. *Blood* 117:4726–4735
40. Nicolae A, Pittaluga S, Abdullah S et al (2015) EBV-positive large B-cell lymphomas in young patients: a nodal lymphoma with evidence for a tolerogenic immune environment. *Blood* 126:863–872
41. Said J (2015) The expanding spectrum of EBV+ lymphomas. *Blood* 126:827–828
42. Gru AA, Jaffe ES (2017) Cutaneous EBV-related lymphoproliferative disorders. *Semin Diagn Pathol* 34:60–75
43. Nikolich-Zugich J (2008) Ageing and life-long maintenance of T-cell subsets in the face of latent persistent infections. *Nat Rev Immunol* 8:512–522
44. Naylor K, Li G, Vallejo AN et al (2005) The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J Immunol* 174:7446–7452
45. Aw D, Silva AB, Palmer DB (2007) Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology* 120:435–446
46. Montes-Moreno S, Odqvist L, Diaz-Perez JA et al (2012) EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly is an aggressive post-germinal center B-cell neoplasm characterized by prominent nuclear factor-kB activation. *Mod Pathol* 25:968–982
47. Kato H, Karube K, Yamamoto K et al (2014) Gene expression profiling of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly reveals alterations of characteristic oncogenetic pathways. *Cancer Sci* 105:537–544
48. Young LS, Rickinson AB (2004) Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 4:757–768

49. Kuppers R (2003) B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus. *Nat Rev Immunol* 3:801–812
50. Pardoll DM (2012) The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 12:252–264
51. Godin-Ethier J, Hanafi LA, Piccirillo CA, Lapointe R (2011) Indoleamine 2,3-dioxygenase expression in human cancers: clinical and immunologic perspectives. *Clin Cancer Res* 17:6985–6991
52. Oyama T, Yamamoto K, Asano N et al (2007) Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin Cancer Res* 13:5124–5132
53. Asano N, Yamamoto K, Tamaru J et al (2009) Age-related Epstein-Barr virus (EBV)-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classic Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Blood* 113:2629–2636
54. Shimoyama Y, Yamamoto K, Asano N et al (2008) Age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders: special references to lymphomas surrounding this newly recognized clinicopathologic disease. *Cancer Sci* 99:1085–1091
55. Shimoyama Y, Asano N, Kojima M et al (2009) Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: diagnostic approach to a newly recognized clinicopathological entity. *Pathol Int* 59:835–843
56. Shimoyama Y, Oyama T, Asano N et al (2006) Senile Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders: a mini review. *J Clin Exp Hematol* 46:1–4
57. De Unamuno Bustos B, Zaragoza Ninet V, Ballester Sanchez R et al (2014) Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma in an elderly patient. *Clin Exp Dermatol* 39:484–487
58. Ok CY, Papathomas TG, Medeiros LJ, Young KH (2013) EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. *Blood* 122:328–340
59. Castillo JJ, Beltran BE, Miranda RN et al (2016) EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 91:529–537
60. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C et al (2005) Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 23:4117–4126
61. Park S, Lee J, Ko YH et al (2007) The impact of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 110:972–978
62. Beltran BE, Castillo JJ, Morales D et al (2011) EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: a case series from Peru. *Am J Hematol* 86:663–667
63. Ahn JS, Yang DH, Duk CY et al (2013) Clinical outcome of elderly patients with Epstein-Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma treated with a combination of rituximab and CHOP chemotherapy. *Am J Hematol* 88:774–779
64. Ok CY, Li L, Xu-Monette ZY et al (2014) Prevalence and clinical implications of Epstein-Barr virus infection in de novo diffuse large B-cell lymphoma in Western countries. *Clin Cancer Res* 20:2338–2349
65. Sato A, Nakamura N, Kojima M et al (2014) Clinical outcome of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly in the rituximab era. *Cancer Sci* 105:1170–1175
66. Lu TX, Liang JH, Miao Y et al (2015) Epstein-Barr virus positive diffuse large B-cell lymphoma predict poor outcome, regardless of the age. *Sci Rep* 5:12168
67. Ghosh SK, Perrine SP, Faller DV (2012) Advances in virus-directed therapeutics against Epstein-Barr virus-associated malignancies. *Adv Virol* 2012:509296
68. Papadopoulos EB, Ladanyi M, Emanuel D et al (1994) Infusions of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 330:1185–1191
69. Tang X, Zhou Y, Li W et al (2014) T cells expressing a LMP1-specific chimeric antigen receptor mediate antitumor effects against LMP1-positive nasopharyngeal carcinoma cells in vitro and in vivo. *J Biomed Res* 28:468–475
70. Morales D, Beltran B, De Mendoza FH et al (2010) Epstein-Barr virus as a prognostic factor in de novo nodal diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 51:66–72
71. Willemze RJE, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH et al (2005) WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 105:3768–3785
72. Chen M, Qiu B, Kong J, Chen J (1998) Angiotropic T cell lymphoma. *Chin Med J (Engl)* 111:762–764
73. Nakamichi N, Fukuhara S, Aozasa K, Morii E (2008) NK-cell intravascular lymphomatosis – a mini-review. *Eur J Haematol* 81:1–7
74. Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF et al (2004) Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the „cutaneous variant“. *Br J Haematol* 127:173–183
75. Rajyaguru DJ, Bhaskar C, Borgert AJ et al (2017) Intravascular large B-cell lymphoma in the United States (US): a population-based study using Surveillance, Epidemiology, and End Results program and National Cancer Database. *Leuk Lymphoma* 58:1–9. doi:10.1080/10428194.2017.1287363
76. Kempf W, Denisjuk N, Kerl K et al (2012) Primary cutaneous B-cell lymphomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 10:12–22 (quiz 23)
77. Kempf W, Kazakov DV, Mitteldorf C (2014) Cutaneous lymphomas: an update. Part 2: B-cell lymphomas and related conditions. *Am J Dermatopathol* 36:197–208 (quiz 09–10)
78. Ponzoni M, Ferreri AJ, Campo E et al (2007) Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 25:3168–3173
79. Rubin MA, Cossman J, Freter CE, Azumi N (1997) Intravascular large cell lymphoma coexisting within hemangiomas of the skin. *Am J Surg Pathol* 21:860–864
80. Kobayashi T, Munakata S, Sugiura H et al (2000) Angiotropic lymphoma: proliferation of B cells in the capillaries of cutaneous angiomas. *Br J Dermatol* 143:162–164
81. Brunet V, Marouan S, Routy JP et al (2017) Retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma cases diagnosed in Quebec: a retrospective study of 29 case reports. *Medicine (Baltimore)* 96:e5985
82. Domizio P, Hall PA, Cotter F et al (1989) Angiotropic large cell lymphoma (ALCL): morphological, immunohistochemical and genotypic studies with analysis of previous reports. *Hematol Oncol* 7:195–206
83. Hurlbeck S, Weidenthaler-Barth B, Butsch F (2016) Early diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 14:1146–1148
84. DiGiuseppe JA, Nelson WG, Seifter EJ et al (1994) Intravascular lymphomatosis: a clinicopathologic study of 10 cases and assessment of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 12:2573–2579
85. Baumann TP, Hurwitz N, Karamitopolou-Diamantis E et al (2000) Diagnosis and treatment of intravascular lymphomatosis. *Arch Neurol* 57:374–377
86. Savarese DM, Zavarin M, Smyczynski MS et al (2000) Superior vena cava syndrome secondary to an angiotropic large cell lymphoma. *Cancer* 89:2515–2520
87. Koizumi M, Nishimura M, Yokota A et al (2001) Successful treatment of intravascular malignant lymphomatosis with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 27:1101–1103
88. Yamaguchi M, Kimura M, Watanabe Y et al (2001) Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed intravascular lymphomatosis. *Bone Marrow Transplant* 27:89–91
89. Rose C, Staumont D, Jouet JP (1999) Successful autologous bone marrow transplantation in intravascular lymphomatosis. *Br J Haematol* 105:313–314
90. Ferreri AJ, Dognini GP, Bairey O et al (2008) The addition of rituximab to anthracycline-based chemotherapy significantly improves outcome in „Western“ patients with intravascular large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 143:253–257
91. Horvath B, Demeter J, Eros N et al (2009) Intravascular large B-cell lymphoma: remission after rituximab-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 61:885–888
92. Feldmann R, Schierl M, Sittenthaler M et al (2009) Intravascular large B-cell lymphoma of the skin: typical clinical manifestations and a favourable response to rituximab-containing therapy. *Dermatology* 219:344–346
93. Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M et al (2010) EBV positive mucocutaneous ulcer – a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol* 34:405–417
94. Hart M, Thakral B, Yohe S et al (2014) EBV-positive mucocutaneous ulcer in organ transplant recipients: a localized indolent posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Surg Pathol* 38:1522–1529
95. Kanegane H, Wakiguchi H, Kanegane C et al (1997) Viral interleukin-10 in chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 176:254–257
96. Kojima M, Kashimura M, Itoh H et al (2007) Epstein-Barr virus-related reactive lymphoproliferative disorders in middle-aged or elderly patients presenting with atypical features. A clinicopathological study of six cases. *Pathol Res Pract* 203:587–591
97. Kutok JL, Wang F (2006) Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol* 1:375–404
98. Rezk SA, Weiss LM (2007) Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol* 38:1293–1304
99. Chen C, Johnston TD, Jeon H et al (2009) Cyclosporine promotes Epstein-Barr virus-infected human B-cell transformation assayed by three correlated assay methods. *Transplant Proc* 41:366–370
100. Ho S, Clipstone N, Timmermann L et al (1996) The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Clin Immunol Immunopathol* 80:S40–S45

101. Knowles DM (1999) Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. *Mod Pathol* 12:200–217
102. Pereira GM, Miller JF, Shevach EM (1990) Mechanism of action of cyclosporine A in vivo. II. T cell priming in vivo to alloantigen can be mediated by an IL-2-independent cyclosporine A-resistant pathway. *J Immunol* 144:2109–2116
103. Tanner JE, Alfieri C (2001) The Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disease: interplay of immunosuppression, EBV, and the immune system in disease pathogenesis. *Transpl Infect Dis* 3:60–69
104. Oyama T, Ichimura K, Suzuki R et al (2003) Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol* 27:16–26
105. Hakim FT, Gress RE (2007) Immunosenescence: deficits in adaptive immunity in the elderly. *Tissue Antigens* 70:179–189
106. Messaoudi I, Warner J, Nikolich-Zugich D et al (2006) Molecular, cellular, and antigen requirements for development of age-associated T cell clonal expansions in vivo. *J Immunol* 176:301–308
107. Pawelec G, Larbi A (2008) Immunity and ageing in man: Annual Review 2006/2007. *Exp Gerontol* 43:34–38
108. Ouyang Q, Wagner WM, Walter S et al (2003) An age-related increase in the number of CD8+ T cells carrying receptors for an immunodominant Epstein-Barr virus (EBV) epitope is counteracted by a decreased frequency of their antigen-specific responsiveness. *Mech Ageing Dev* 124:477–485
109. Ghia P, Prato G, Stella S et al (2007) Age-dependent accumulation of monoclonal CD4+CD8+ double positive T lymphocytes in the peripheral blood of the elderly. *Br J Haematol* 139:780–790
110. Bharadwaj M, Burrows SR, Burrows JM et al (2001) Longitudinal dynamics of antigen-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes following primary Epstein-Barr virus infection. *Blood* 98:2588–2589
111. Laichalk LL, Hochberg D, Babcock GJ et al (2002) The dispersal of mucosal memory B cells: evidence from persistent EBV infection. *Immunity* 16:745–754
112. Roberts TK, Chen X, Liao JJ (2015) Diagnostic and therapeutic challenges of EBV-positive mucocutaneous ulcer: a case report and systematic review of the literature. *Exp Hematol Oncol* 5:13
113. Yao QY, Rickinson AB, Epstein MA (1985) A re-examination of the Epstein-Barr virus carrier state in healthy seropositive individuals. *Int J Cancer* 35:35–42
114. Moghaddam A, Rosenzweig M, Lee-Parritz D et al (1997) An animal model for acute and persistent Epstein-Barr virus infection. *Science* 276:2030–2033
115. Chetty R, Biddolph S, Gatter K (1997) An immunohistochemical analysis of Reed-Sternberg-like cells in posttransplantation lymphoproliferative disorders: the possible pathogenetic relationship to Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease and Reed-Sternberg-like cells in non-Hodgkin's lymphomas and reactive conditions. *Hum Pathol* 28:493–498
116. Nelson AA, Harrington AM, Kroft S et al (2016) Presentation and management of post-allogeneic transplantation EBV-positive mucocutaneous ulcer. *Bone Marrow Transplant* 51:300–302

Versorgungsatlas: In Deutschland wächst die Zahl der Patienten mit Diabetes mellitus

Eine neue Studie auf der Basis ambulanter Versorgungsdaten liefert aktuelle Daten zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes.

Weltweit steigt die Zahl der Patienten mit Diabetes mellitus. Bisherige Schätzungen in Deutschland gehen von 7 bis 9 Prozent aus. Nun haben Wissenschaftler vom Versorgungsatlas erstmals auf der Basis bundesweiter ärztlicher Abrechnungsdaten die Prävalenz von Diabetes mellitus für die Jahre 2009 bis 2015 sowie die Inzidenz für die Jahre 2012 bis 2014 erhoben.

Mittelwert der standardisierten Prävalenzen des Diabetes mellitus Typ 2 auf Kreisebene 2013–2015
(© Goffrier/www.versorgungsatlas.de)

Die Studie zeigt, dass jedes Jahr in Deutschland rund 500.000 Menschen zum ersten Mal die Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 erhalten. Entsprechend wächst auch die Häufigkeit: Die Prävalenz für Diabetes mellitus insgesamt ist von 8,9 in 2009 auf 9,8 Prozent in 2015 gestiegen. Männer sind in fast allen Altersgruppen stärker betroffen als Frauen, ebenso die Menschen im Osten der Republik: In den neuen Bundesländern leiden 11,8 Prozent der Bürger an Diabetes, während es in den alten Bundesländern 9,2 Prozent sind.

Noch ausgeprägter sind die Unterschiede auf der Ebene der Kreise. Im Kreis Starnberg ist die Häufigkeit von Typ-2-Diabetes mellitus mit 6,5 Prozent bundesweit zwischen 2013 und 2015 am niedrigsten.

Eine mehr als doppelt so hohe Prävalenz konnten die Forscher für den Kreis Prignitz mit 14,2 Prozent feststellen.

Literatur:

Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J (2017) Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/03. Berlin 2017. DOI: 10.20364/VA-17.03

Quelle: Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland (www.versorgungsatlas.de)