

T-Zonen-Lymphom — Klinisches Bild, Therapie und Prognose*

Dagmar Helbron, G. Brittinger und K. Lennert

Aus dem Lymphknotenregister bei der Deutschen Gesellschaft für Pathologie am Institut für Pathologie der Universität Kiel, Hospitalstraße 42, D-2300 Kiel, Bundesrepublik Deutschland, Hämatologische Abteilung der Medizinischen Universitäts-Klinik Essen, D-4300 Essen, Bundesrepublik Deutschland

T-Zone Lymphoma — Clinical Symptoms, Therapy, and Prognosis

Summary. The clinical symptoms, response to therapy, and prognosis of T-zone lymphoma were analyzed in 32 cases. This recently defined lymphoma entity developed relatively quickly with generalized lymphadenopathy and general malaise. Hepatomegaly and/or splenomegaly and skin efflorescence were frequent presenting symptoms. A few patients showed hyperimmune reactions and occasionally severe autoimmune hemolytic anemia. The erythrocyte sedimentation rate was usually markedly elevated. There was sometimes a polyclonal increase in serum immunoglobulin, sometimes a reduction. Blood and bone marrow smears from a few patients showed occasional atypical lymphocytes. A remarkable finding was the frequent involvement of lung or pleura (40.5% of the patients). The prognosis is unfavorable. Most of the patients were in stages III or IV at the time of diagnosis. Massive infiltration of organs, resistance to routine therapy, and decreasing resistance to infection resulted in death soon after diagnosis. The probability of survival was 0.48 in the first year after diagnosis. The prognosis for patients in stages I and II was clearly better than that for patients in stages III and IV.

Key words: Non-Hodgkin lymphoma – T-zone lymphoma – T-cellimmunoblastic sarcoma – Peripheral T-cell lymphoma

Zusammenfassung. Anhand von 32 Patienten mit T-Zonen-Lymphom wurden klinisches Bild, Ansprechen auf die Therapie und die Prognose dieser neuen Lymphom-Entität analysiert. Das Krankheitsbild entwickelt sich relativ rasch mit generalisierten Lymphknotenschwellungen und Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Häufig sind Hepato- und/oder Splenomegalie und Haut-

* Mit Unterstützung der Kind-Philipp-Stiftung

Sonderdruckanfragen an: Prof. Dr. K. Lennert, Abt. Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, Institut für Pathologie der Universität, Hospitalstraße 42, D-2300 Kiel, Bundesrepublik Deutschland

effloreszenzen vorhanden. Einige Patienten zeigen hyperimmunsatorische Reaktionen, selten auch schwere autoimmunhämolytische Anämien. Die Blutkörperchengeschwindigkeit ist meistens stark beschleunigt; die Immunglobuline sind zum Teil polyklonal vermehrt, zum Teil auch vermindert. In einigen Fällen finden sich ganz vereinzelt atypische Lymphozyten in Blut- und Sternalmarkausstrichen. Auffallend ist die häufige Absiedlung in Lunge oder Pleura (bei 40,5% der Patienten). Die Prognose ist ungünstig. Die Mehrzahl der Erkrankten befindet sich bei Diagnosestellung bereits in den Stadien III und IV. Organinfiltration und -verdrängung bei weitgehender Resistenz gegenüber den üblichen therapeutischen Maßnahmen und zunehmender Abwehrschwäche führen rasch ad exitum. Die Überlebenschance beträgt 0,48 für das 1. Jahr nach Diagnosestellung. Die Prognose der Patienten in den Stadien I und II ist deutlich besser als die der Patienten in den Stadien III und IV.

Schlüsselwörter: Non-Hodgkin-Lymphom – T-Zonen-Lymphom – T-immunoblastisches Sarkom – peripheres T-Zellen-Lymphom

Im Januar 1974 ging im Lymphknotenregister ein zervikaler maligner Lymphknotentumor ein, der morphologisch keiner Entität der Hodgkin- oder Non-Hodgkin-Lymphome zuzuordnen war. Es bestand eine Neoplasie von T-Lymphozyten zusammen mit interdigitierenden Retikulumzellen und Venolen in den T-Regionen, während die B-Areale (Lymphfollikel) gut erhalten waren. Der Tumor enthielt also alle Elemente der T-Regionen und wurde daher als T-Zonen-Lymphom bezeichnet [4]. Seit der ersten Beobachtung des Jahres 1974 haben wir 31 weitere Fälle diagnostiziert. Das histologische Substrat ist im Detail in der jüngst erschienenen Lymphom-Monographie beschrieben [5]. Die Abbildungen 1 und 2 zeigen das typische mikroskopische Bild des T-Zonen-Lymphoms.

Die Gruppe von Collins stellte im letzten Jahr ebenfalls ein Lymphom T-lymphozytischen Ursprungs vor, das sie histologisch und immunologisch von den bisher bekannten Non-Hodgkin-Lymphomen der T-Zellreihe abgrenzte [9]. Sie beschreibt anhand von 6 Patienten charakteristische histologische, immunologische und klinische Merkmale dieses „neuen“ Lymphoms. Wahrscheinlich ist dieser Tumor verwandt wenn nicht identisch mit dem T-Zonen-Lymphom; denn ihre Befunde stimmen weitgehend mit den unsrigen überein.

Das T-Zonen-Lymphom dürfte – wenigstens zum Teil – identisch sein mit dem T-immunoblastischen Sarkom, wie es von Lukes et al. [6] neuerdings definiert wird: Der Tumor könne zu Beginn als fokale oder multifokale Proliferation in den „T-Zonen“ (!) des Lymphknotens beginnen. Prolifert seien Zellen, die anscheinend verschiedene Stadien der Transformation aus einem kleinen, deformierten, abnormalen Lymphozyten bis hin zum großen transformierten Lymphozyten oder Immunoblasten mit intermediären Formen darstellten. Die Zahl der Immunoblasten variiere von Fall zu Fall. Die intermediären und großen, transformierten Lymphozyten (Immunoblasten) hätten ein breites, blasses, fast wasserhelles Zytoplasma (im HE-Präparat) mit „verzahnten“, breiten Zellgrenzen, die oxyphil im HE-Präparat und positiv in PAS-gefärbten Schnitten seien. Häufig finde

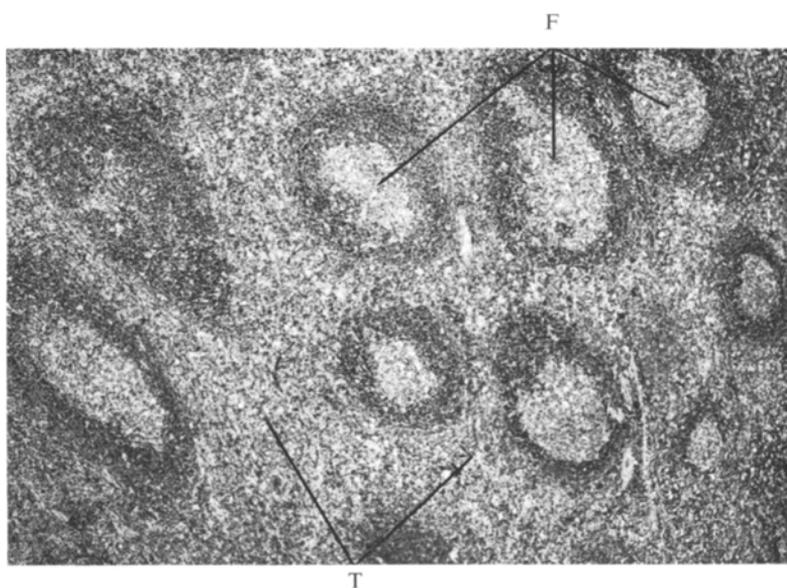


Abb. 1. T-Zonen-Lymphom bei schwacher Vergrößerung. Zwischen den neoplastischen T-Zonen (T) sind zahlreiche nichtneoplastische Follikel mit Keimzentren nachweisbar (F). H.E. Vergrößerung: etwa 50×

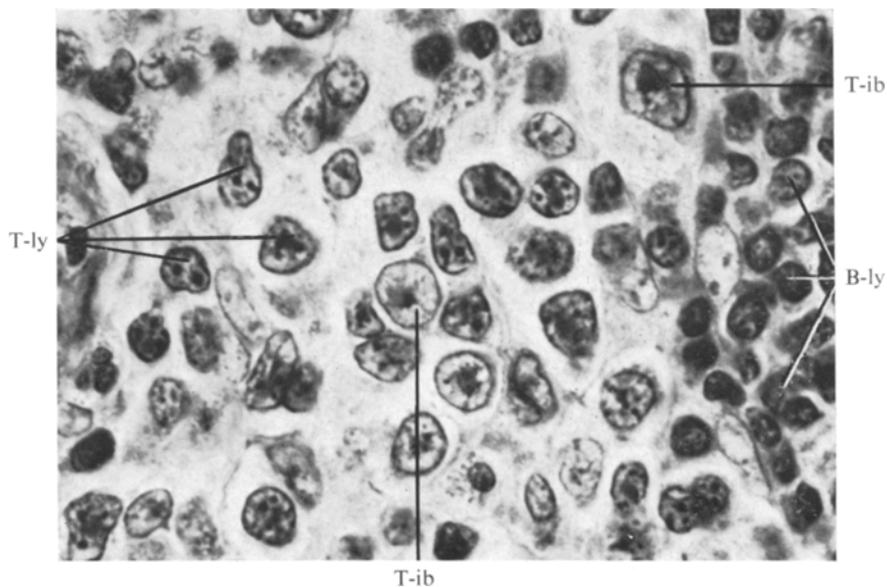


Abb. 2. T-Zonen-Lymphom bei starker Vergrößerung. Polymorphe T-Lymphozyten (T-ly), zwei T-Immunoblasten (T-ib). Rechts nichtneoplastische B-Lymphozyten eines Follikels (B-ly). Giemsa. Vergrößerung: 1550×

man eine prominente, vaskuläre Komponente, bestehend aus „langen, geraden Gefäßen“ (u. E. epitheloide Venolen!), deren Wände aufgrund einer Infiltration mit abnormalen, kleinen Lymphozyten verdickt seien. Der Tumor sei klinisch weit weniger aggressiv als das B-immunoblastische Sarkom und spreche weit besser auf Therapie an. Immunologisch fanden Lukes et al. 30–90% Tumorzellen mit E-Rosetten und 5–31% polyklonale B-Lymphozyten. Nach dieser Definition entspricht der von Lukes beschriebene Tumortyp weitgehend unserem als T-Zonen-Lymphom bezeichneten Malignom, jedoch kaum dem T-immunoblastischen Lymphom [5] der Kieler Nomenklatur.

Das T-Zonen-Lymphom wurde aufgrund morphologischer Kriterien zunächst zur Gruppe der „low-grade malignant lymphomas“ der Kieler Klassifikation gezählt [4]. Dennoch bestand Unsicherheit in der Wahl des therapeutischen Vorgehens, weil Klinik, Therapie und Prognose noch unbekannt waren. Im folgenden sollen das klinische Bild, das Ansprechen auf die angewandte Therapie und die Prognose dieser neuen Lymphomentität anhand von 32 Fällen diskutiert werden.

Patienten

Die histologische Untersuchung von lymphatischem Gewebe der insgesamt 36 Patienten erfolgte vor Therapiebeginn. Im Verlauf der Erkrankung wurden bei 14 Patienten weitere Biopsien durchgeführt. Zusätzliches autoptisches Untersuchungsgut lag in 4 Fällen vor. Die Lymphknoten der ersten Biopsien stammten ausnahmslos aus der Peripherie: 19 × zervikal, 9 × axillär, 4 × supra-klavikulär, 7 × inguinal. Außerdem kamen 2 Probeexzisate von der Tonsille und eines vom Epipharynx zur Untersuchung. Leber und Milz konnten in je 5 Fällen und das Knochenmark in 26 Fällen histologisch bzw. zytologisch ausgewertet werden. Immunologische Untersuchungen des Tumorgewebes waren bei 3 Patienten möglich.

Die klinischen Daten wurden anhand von Fragebögen und teilweise durch Auswertung der Krankengeschichten, die uns freundlicherweise von zahlreichen Kliniken überlassen wurden, zusammengestellt. Folgende Parameter kamen besonders zur Beachtung: Allgemeinsymptome, Dauer und Lokalisation der Lymphknotenschwellung, Knochenmarksveränderungen, Beteiligung anderer Organe, Blutbild, Bluteiweißwerte, allergische Reaktionen und Überlebenszeit. Die Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde nach der Methode von Kaplan und Meier [3] berechnet. Mit Hilfe des Kolmogoroff-Smirnoff-Testes konnten 2 Überlebenskurven statistisch verglichen werden [10].

4 Patienten, von denen wir keine oder nur sehr spärliche klinische Daten erhielten, blieben in der Studie unberücksichtigt.

Ergebnisse

1. Häufigkeit und Differentialdiagnose

Vom 1. Januar 1974 bis 1. Februar 1977 beobachteten wir im Lymphknotenregister 32 Fälle von T-Zonen-Lymphomen, das sind 1,12% der 2869 Non-Hodgkin-Lymphome, die wir in diesem Zeitraum diagnostizierten. Außerdem fanden wir 4 Fälle unter 400 Non-Hodgkin-Lymphomen einer holländischen Serie, die uns Prof. Dr. J. van Unnik zur Diagnostik vorgelegt hatte.

2. Alter und Geschlecht

Unter den 32 Patienten waren 19 Männer und 13 Frauen (männlich : weiblich = 1,46 : 1). Der jüngste Patient war 18, die älteste Patientin 82 Jahre alt. Der

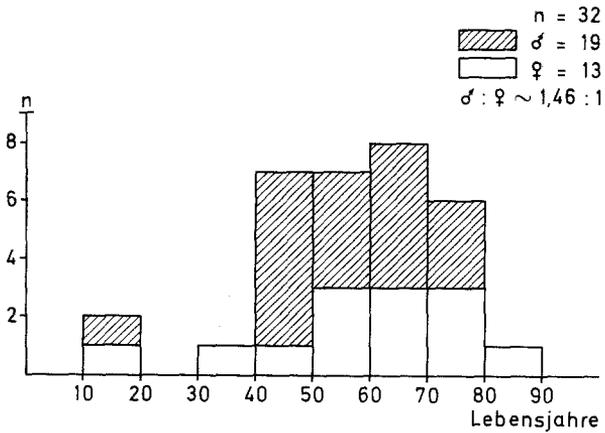


Abb. 3. Alters- und Geschlechtsverteilung des T-Zonen-Lymphoms

Tabelle 1. Geschwindigkeit des Lymphknotenwachstums (nach anamnestischen Angaben), Erstsymptome und ihre Häufigkeit

Lymphknotenwachstum	rasch (0,5–3 Mo)	15/31
	mittel (> 3–6 Mo)	14/31
	langsam (> 6–12 Mo)	2/31
B-Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß)		12/31
Lymphknotenschmerzen		5/31
	alkoholabhängig	1/31
Pruritus mit und ohne Effloreszenzen		9/31
Exanthem bei Penicillinallergie		6/31
Rheumatische Beschwerden		7/31

Häufigkeitsgipfel (Medianwert) lag für beide Geschlechter bei 60,7 Jahren, für Männer bei 57,5 Jahren und für Frauen bei 61,1 Jahren (Abb. 3).

3. Klinik

a) Symptome

Die Lymphknotenschwellungen waren bei 15 Patienten sehr rasch, d. h. innerhalb von Tagen oder wenigen Wochen aufgetreten, bei 14 Patienten innerhalb von 3–6 Monaten und nur bei 2 Patienten über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr (Tab. 1). Das rasche Aufschießen der Lymphknotengeschwülste führte bei 6 Patienten zum Lymphstau: 4× bestanden bei Diagnosestellung massive Lymphödeme eines oder beider Beine, 2× eine erhebliche obere Einflußstauung mit Ausbildung eines Stokes'schen Kragens.

Zwei Drittel der Patienten gaben uncharakteristische Beschwerden an in Form von Schwächegefühl, Appetitlosigkeit oder Tumorschmerzen, die nur in einem Fall alkoholabhängig waren. Das zeitliche Auftreten dieser Symptome entsprach dem Beginn des anamnestisch angegebenen Tumorwachstums. Fieber, zum Teil mit septischem Charakter, Gewichtsabnahme und Nachtschweiß im Sinne der B-Symptomatik der Ann-Arbor-Klassifikation [2] bestanden jedoch nur bei 12 von 31 Patienten, die sich mit einer Ausnahme im Stadium III bzw. IV befanden.

Über Juckreiz mit und ohne Hauteffloreszenzen klagten 9 Patienten, Exantheme bei Penicillin-Allergie zeigten 6 der Erkrankten. Rheumatische Beschwerden gaben 7 Patienten an, wovon einer seit 10 Jahren an einer rheumatoiden Arthritis litt (Tab. 1). Seit derselben Zeit war ein weiterer Patient an Colitis ulcerosa erkrankt.

Mit zunehmender Krankheitsdauer traten bei 15 Patienten rezidivierende Infekte auf. Bei einer Patientin war der „Epstein-Barr-Virus-Titer“ dauernd auf 1 : 640 erhöht und stieg in einer Phase mit fieberhafter, zerebraler Symptomatik noch auf das Doppelte an. 4 Patienten erkrankten an Herpes zoster, 7 an Pneumonie, 3 an Harnwegsinfekten, ein Patient litt an einem Erysipel.

b) Lokalisation und Ausbreitung (Tab. 2)

Bei der Erstuntersuchung zeigten nur 7 von 32 Patienten einen noch lokalisierten Lymphknotenbefall (5× zervical, 2× inguinal). 3× wurde bei diesen 7 Patienten aufgrund des Ergebnisses der Lymphographie retroperitonealer Befall vermutet, 1× gesichert. Auch die anfangs lymphographisch auf retroperitonealen Befall verdächtigen Patienten mit zervical lokalisiertem Primärtumor haben wir dem Stadium III zugeordnet, weil sich relativ schnell – allerdings nach begonnener Therapie – bei erneuter Lymphographie der retroperitoneale Befall sichern ließ. Insgesamt wurde bei 20 Patienten die bipedale Lymphographie durchgeführt. Sie fiel 12× pathologisch und je 4× verdächtig krankhaft oder unauffällig aus. Bei 10 Patienten wurden röntgenologisch Mediastinallymphome festgestellt, 2× bestand Verdacht auf mediastinalen Befall. Bei Diagnosestellung fanden sich ferner 2× Tumorf infiltrate in der Parotis, 7× in den Tonsillen und 2× in der Haut. Bei 2 Patienten begann die Erkrankung gleichzeitig mit ausgedehntem extranodalen Befall: ein Mal im Epipharynx, das andere Mal mit disseminierten Infiltrationen in der Lunge und rezidivierenden Pleuraergüssen. In diesem Zusammenhang muß als Besonderheit des T-Zonen-Lymphoms festgestellt werden, daß auffallend häufig bei Diagnosestellung oder im späteren Verlauf der Erkrankung Lungeninfiltrationen und/oder Pleuraexsudate auftraten. Bereits zu Beginn waren bei 3 Patienten röntgenologisch nachgewiesene Verschattungen der Lungen verdächtig auf Tumorf infiltration. 2 dieser Patienten sowie 3 weitere litten – zum Teil schon seit mehreren Monaten – an ungeklärten rezidivierenden Pleuraergüssen. In 2 von 3

Tabelle 2. Häufigkeit der Hepato- und/oder Splenomegalie (vorwiegend Tastbefunde), des Knochenmark-, Mediastinal- und Organbefalls zum Zeitpunkt der Diagnose

Hepatosplenomegalie	7/32
Hepatomegalie	5/32
Splenomegalie	4/32
Knochenmarksinfiltration	6/26
Mediastinum	10/32
	(2 fraglich)
Tonsille	7/32
Parotis	2/32
Epipharynx	1/32
Haut	2/32
Lunge und/oder Pleura	6/32

Tabelle 3. Häufigkeit von Lungeninfiltrationen (röntgenologisch) und/oder Pleuraergüssen

	Bei Diagnose- stellung	Im Verlauf der Erkrankung bzw. bei der Obduktion	Insgesamt
Lungeninfiltration	1/32	3/32	4/32
Rezidivierende Pleuraergüsse	3/32	1/32	4/32
Lungeninfiltration und Pleuraerguß	2/32	3/32	5/32
Hist. Nachweis von Tumorzellen im Pleuraexsudat	2/3		
Hist. Nachweis von Lungen- metastasen bei der Obduktion		3/4	
Insgesamt	6/32	7/32	13/32 (40,5%)

Tabelle 4. Stadieneinteilung zum Zeitpunkt der Diagnose (Einzelheiten s. Text!)

Stadium	Anzahl
I	3/32 (9,5%)
II ₁	1/32
II ₂	2/32
	(9,5%)
III	16/32 (50%)
IV	10/32 (31%)

untersuchten Pleuraexsudaten (spezifisches Gewicht > 1018) gelang histologisch der Nachweis von Tumorzellen.

Zusätzlich wurde im Verlauf der Erkrankung bei 7 weiteren Patienten röntgenologisch der Verdacht auf pulmonale bzw. pleurale Metastasen geäußert, der sich bisher bei 3 dieser Fälle durch die Obduktion bestätigen ließ. Dabei fanden sich neben subpleural gelegenen Infiltraten in einem Fall auch interstitiell, vorwiegend paravasal, gelegene Metastasenherde. Damit konnte bei insgesamt 13 von 32 Patienten (40,5%) ein Befall der Atmungsorgane bewiesen oder als wahrscheinlich angesehen werden (Tab. 3).

Bei 16 Patienten wurde palpatorisch bei Diagnosestellung eine Hepato- und/oder Splenomegalie festgestellt. An 5 vorliegenden Leberpunktionen konnte jedoch kein pathologischer Befund erhoben werden. Die bei Diagnosestellung durchgeführte Staging-Laparotomie erbrachte in 2 von 5 Fällen histologisch den Nachweis von Tumorinfiltration in der Milz. In einem von diesen beiden Fällen bestand eine Splenomegalie. Im Knochenmark wurden in 6 von 26 Ausstrichen atypische, zum Teil gelapptkernige Lymphozyten oder Metastasen des T-Zonen-Lymphoms gefunden (Tab. 2).

Somit befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 3 Patienten im Stadium I, 3 im Stadium II (davon 1 × II_{1B} und 2 × II₂ nach Musshoff [6]), 16 im Stadium III und 10 im Stadium IV (Tab. 4). Es handelte sich dabei allerdings nur in 7 Fällen um ein pathologisch-anatomisch gesichertes Stadium im Sinne der Ann Arbor-Klassifikation [2]. Bei den beiden Patienten im Stadium II₂ trat innerhalb

Tabelle 5. Veränderungen des Blutbildes und des Sternalmarks und ihre Häufigkeit

Hämoglobinkonzentration	< 10 g/dl	2/28
	10–13 g/dl	8/28
	> 13 g/dl	18/28
Thrombozytenzahl	< 100 000/ μ l	1/25
	> 100 000/ μ l	24/25
Leukozytenzahl	> 9 000/ μ l	8/28
	< 4 000/ μ l	1/28
Lymphozytenzahl	> 3 600/ μ l	3/28
	< 1 000/ μ l	10/28
Atypische Lymphozyten im Blutausschrieb	< 100/ μ l	9/28
Eosinophilie	> 4%	4/28
	> 8%	6/28
Knochenmark:	Eosinophilie	8/26
	atypische Lymphozyten	6/26
	Plasmazellen vermehrt	3/26
	Retikulumzellen vermehrt	1/26
	Normales Mark	11/26

von 2–3 Monaten Generalisation auf, die in einem Fall nach 9 Monaten zum Tode führte. Dagegen breitete sich der Tumor bei der Patientin im primären Stadium II₁ erst nach einer Latenzzeit von 10 Monaten aus.

Mit Fortschreiten der Erkrankung nahmen die Organgrößen von Leber und Milz sowie histologisch nachgewiesene Knochenmarkinfiltrationen zu. Bei der Obduktion (4 Fälle) war ein Tumorbefall von Leber, Milz und Knochenmark immer vorhanden. In der Leber, den Wirbelkörpern und im Femurmark bestanden noduläre, 1–2 cm im Durchmesser große Metastasenherde. Außerdem wurden histologisch in Leber und Milz diffuse Tumorzellinfiltrationen der Periportalfelder bzw. der weißen Pulpa gefunden. Außerdem kam es bei 4 Patienten zu exulzerierten Metastasen des Magens bzw. Duodenums, die in 2 Fällen durch Verblutung zum Tode führten. Ferner litten 5 Patienten präfinal an einem hochgradigen Obstruktionsikterus. Autoptisch fanden sich außerdem Metastasen im Gehirn (1 \times), in den Nieren (4 \times) und in den Nebennieren (2 \times).

c) Laborwerte

Bei Diagnosestellung wurde in 2 von 28 Fällen eine mittelschwere und 8 \times eine leichte Anämie festgestellt (Tab. 5). Bei 3 Patienten entwickelte sich im Verlauf der Erkrankung eine schwere Coombs-positive autoimmunhämolytische Anämie (z. B.: Erythrozyten 1,35 Mill./ μ l bei 3,9 g/dl Hämoglobin), die in 1 Fall nur mit zytostatischer Therapie beherrscht werden konnte. In diesem Fall erbrachte die histologische Untersuchung der Milz nach Splenektomie eine Lymphominfiltration der T-Region neben erhaltenen Restfollikeln sowie eine hochgradige Erythropoese und massive Eosinophilie der roten Pulpa. Auch nach der Splenektomie blieb bei diesem Patienten eine mäßige Anämie bestehen (3,0 Mill./ μ l Erythrozyten bei 10,0 g/dl Hämoglobin).

Die Anzahl der Leukozyten wich teilweise nur gering vom Normbereich ab (3000–23 800/ μ l). Bei 10 von 28 Patienten bestand im Blutbild eine Lymphozyto-

Tabelle 6. Veränderungen der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, des Gesamteiweißwertes und der Elektrophorese und ihre Häufigkeit

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (mm nach Westergren)		
	bis 6/16	6/28
	bis 27/50	13/28
	bis 142/157	9/28
Gesamteiweiß		
	< 6,2 g/dl	6/25
	> 8,5 g/dl	0/25
Albumin		
	< 3,75 g/dl	12/25
	> 5,00 g/dl	0/25
α_1 -Globuline		
	< 0,2 g/dl	2/25
	> 0,48 g/dl	3/25
α_2 -Globuline		
	< 0,36 g/dl	0/25
	> 0,76 g/dl	12/25
β -Globuline		
	< 0,6 g/dl	3/25
	> 1,0 g/dl	3/25
γ -Globuline		
	< 0,84 g/dl	4/25
	> 1,36 g/dl	11/25

penie, in 3 Fällen wurden mehr als 3600 Lymphozyten/ μ l gezählt. In den von uns untersuchten Blutaussstrichen fanden wir bei 4 Patienten ganz vereinzelt atypische, mittelgroße, lymphoide Zellen, die möglicherweise ausgeschwemmte Tumorzellen darstellten. Insgesamt wurden im Blutbild von 9 Patienten atypische Lymphozyten und lymphoide, z. T. als gelappt- oder doppelkernig beschriebene Zellen gefunden, jedoch niemals mehr als 100 Zellen/ μ l.

Bei 2 Patienten wurde durch den Rosettentest eine deutliche relative Verminderung der T-Lymphozyten bei normalem bis erhöhtem Anteil der B-Zellen im peripheren Blut festgestellt. Bei beiden Patienten war außerdem das Ansprechen der Lymphozyten auf Mitogen-Stimulation mit Phytohämagglutinin reduziert¹.

In 10 Fällen bestand im peripheren Blut eine Eosinophilie, die 2 \times bei gleichzeitiger Exazerbation der Erkrankung erhebliche Ausmaße annahm (56% bei 8800/ μ l Leukozyten bzw. 74% bei 9400/ μ l Leukozyten).

Im Knochenmark fand sich ebenfalls 8 \times korrespondierend mit dem Blutbefund eine ausgeprägte Eosinophilie. Die Plasmazellen des Knochenmarks waren in 3 Fällen, die Retikulumzellen einmal vermehrt. Atypische Lymphozyten im Sinne einer Tumordinfiltration fanden sich in 6 von 26 Fällen.

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (Tab. 6) war bei Diagnosestellung in 22 Fällen erhöht (bis 142/157 mm nach Westergren). Die Serumeiweißwerte fielen unterschiedlich aus. Gesamteiweiß- und Albuminwerte waren in 6 bzw. 12 von 25 Fällen vermindert, jedoch niemals erhöht. Dagegen fand sich in der Hälfte der Fälle eine Erhöhung der Alpha₂-Globuline. Die Gamma-Globulinwerte schwankten sehr; sie waren insgesamt jedoch eher erhöht als erniedrigt.

¹ Wir danken Herrn Prof. Dr. O. Haferkamp, Pathologisches Institut der Universität Ulm, für die uns freundlicherweise überlassenen Untersuchungsergebnisse.

Tabelle 7. Serumimmunglobulinkonzentrationen zum Zeitpunkt der Diagnose

Serumimmunglobuline vermindert	IgG	1/19
	IgM + IgG	2/19
	IgA + IgM + IgG	1/19
Serumimmunglobuline vermehrt	IgA	1/19
	IgM	3/19
	IgG	3/19
	IgA + IgG	1/19
Normale Serumimmunglobulinwerte		7/19

Bei der quantitativen Bestimmung der Immunglobuline (Tab. 7) hatten 12 von 19 Patienten folgende Veränderungen: 8 zeigten eine polyklonale Vermehrung von einem (IgA, IgM, IgG) oder von zwei (IgA und IgG) Immunglobulinen, 4 eine Verminderung von einem (IgG), von 2 (IgM und IgG) oder von allen drei Immunglobulinen. Begleitinfektionen zum Zeitpunkt der Untersuchung konnten allerdings nicht immer ausgeschlossen werden.

Im Verlauf der Erkrankung zeigte das Bluteiweißbild nur geringe Schwankungen. In den meisten Fällen stiegen präfinal die Alpha₂-Globulinwerte noch stark und die Gamma-Globulinwerte leicht an. 2 Patienten entwickelten ein Antikörpermangelsyndrom mit Gamma-Globulinwerten um 7% (0,43 g/dl).

4. Angewandte Therapie und Behandlungsergebnisse (Tab. 8)

Bei den ausgewerteten Patienten der verschiedenen Stadien wurden keine einheitlichen Therapieschemata angewandt. Das Spektrum reichte von einer lokalen Radiotherapie über eine ausgedehnte Radiotherapie, eine medikamentöse Monotherapie, eine zytostatische Polychemotherapie bis zur Kombination einer lokalen oder ausgedehnten Radiotherapie mit einer zytostatischen Polychemotherapie.

Mit allen Maßnahmen konnten anscheinend ein passagerer Rückgang von Lymphknotenschwellungen und eine Besserung des Allgemeinbefindens erzielt werden. In den meisten Fällen trat jedoch nach wenigen Wochen (bis 12 Wochen im Mittel) eine erneute Exazerbation der Erkrankung, teilweise mit deutlicher Generalisierungstendenz und Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf. Ein dauerhafter Erfolg konnte mit keiner der angewandten therapeutischen Maßnahmen erreicht werden. Eine überlegene Wirkung ist keinem der erwähnten Therapiekonzepte zuzuschreiben. Eine Ausnahme könnte lediglich die Radiotherapie im Stadium I machen.

Es bleibt dahingestellt, ob die therapeutischen Maßnahmen überhaupt eine Verlängerung der Lebenszeit bewirkten. Unabhängig davon zwingt die klinische Situation in den meisten Fällen zum therapeutischen Eingreifen.

5. Prognose (Abb. 4)

Die Prognose des T-Zonen-Lymphoms ist ungünstig. Von 32 Patienten, die hinsichtlich ihrer Überlebenszeit ausgewertet wurden, starben im Verlauf der Beobachtung von 3½ Jahren 22 Patienten innerhalb von 1–28 Monaten nach Diagnose-

Tabelle 8. Angewandte Therapie und Überlebenszeiten der Patienten

Stadium	Monoth. ^a	Polychemoth. ^b	Lokale Radioth.	Ausged. Radioth.	Kombination v. Radioth. m. Zytostat.	Überlebenszeit
I (n = 3)		2 ^c			1	(1) 18 Monate → (2) 26 Monate → (3) 6 Monate → (Therapie unbekannt)
II (n = 3)				1, 2, 3		(1) 10 Monate → (Stad. II ₂) (2) 22 Monate † (Stad. II ₁) (3) 9 Monate † (Stad. II ₂)
III (n = 16)	3	4, 6, 10, 11, 15	5	1, 2, 9, 14	3, 7, 8, 12, 13	(1) 5 Monate †; (9) 38 Monate → (2) 8 Monate †; (10) 12 Monate † (3) 20 Monate →; (11) 8 Monate † (4) 2,5 Monate †; (12) 12 Monate † (5) 18 Monate →; (13) 10 Monate † (6) 20 Monate →; (14) 3 Monate † (7) 5 Monate †; (15) 26 Monate → (8) 28 Monate †; (16) 1 Monat † (keine Therapie)
IV (n = 10)	5	1, 2, 4, 6, 8, 9			3, 7	(1) 14 Monate †; (6) 5 Monate † (2) 18 Monate →; (7) 3 Monate † (3) 4 Monate †; (8) 12 Monate † (4) 18 Monate †; (9) 5 Monate † (5) 8 Monate †; (10) 4 Monate † (Therapie unbekannt)

^a Monotherapie = Prednison +/- oder Cyclophosphamid

^b Polychemotherapie = MOPP-Schema nach De Vita (Mechlorethamin, Oncovin® = Vincristin, Prednison, Procarbazin)

COP-Schema (Cyclophosphamid, Oncovin® = Vincristin, Prednison)

Adriamycin, Bleomycin, Actinomycin D, Amethopterin, Dacarbazin in unterschiedlicher Kombination.

^c Jede Ziffer bedeutet einen Patienten; die Patienten pro Stadium sind fortlaufend nummeriert

→ Patient lebt;

† Patient verstorben.

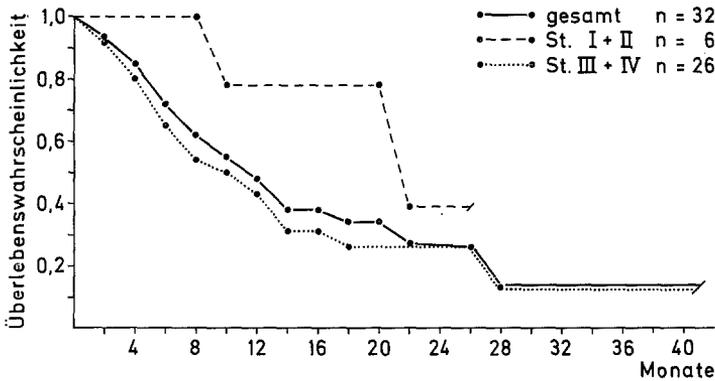


Abb. 4. Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit T-Zonen-Lymphom

stellung. Länger als 28 Monate überlebte bisher nur eine einzige Patientin im Stadium III. 15 der Erkrankten starben innerhalb des ersten Jahres; die Wahrscheinlichkeit, 12 Monate zu überleben, beträgt 0,48. Bedingt durch die rasche Progredienz enthält die Studie nur je 3 Patienten der Stadien I und II. Die Erkrankten im Stadium I lebten bisher 6, 18 und 26 Monate, wovon die beiden ersteren rezidivfrei blieben. Im Stadium II ist die Prognose bereits schlechter als im Stadium I. Die längste Überlebensdauer beträgt hier 22 Monate. Obwohl nur 3 Patienten dem Stadium II zugehörten, kann festgestellt werden, daß im Stadium II₂ mit nicht-kontinuierlichem Metastasierungsweg eher Generalisierung auftrat als im Stadium II₁ [7].

Die Prognose der Patienten im Stadium I und II ist erwartungsgemäß deutlich besser als die der Patienten mit initial bereits fortgeschrittener Erkrankung. Die Überlebenswahrscheinlichkeit von 0,5 liegt bei 21,4 Monaten und ist damit mehr als doppelt so groß wie diejenige der Patienten in den Stadien III und IV. Jedoch ist wegen der geringen Fallzahl die Kurve noch nicht aussagekräftig.

81,2% der Patienten befanden sich bei Diagnosestellung bereits im Stadium III bzw. IV. Deshalb verläuft die Überlebenskurve dieser Stadien nur geringgradig steiler als die des Gesamtkollektivs. Beide Kurven sind demgemäß nicht signifikant different [10]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit von 0,5 der Stadien III und IV beträgt 10 Monate; im Stadium IV allein nur noch 8 Monate.

Besprechung

Die vorliegenden Ergebnisse beschreiben das klinische Krankheitsbild des T-Zonen-Lymphoms. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 54. und dem 66. Lebensjahr. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Die Erkrankung beginnt mit raschem Wachstum oberflächlicher Lymphknotentumoren bei gleichzeitiger mäßiger Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens mit Fieber, Schwächegefühl und Gewichtsverlust. Neben häufig generalisierten Lymphknotenschwellungen findet man eine Hepato- und/oder Splenomegalie und zum Teil juckende Hauteffloreszenzen. Die in einigen Fällen nachgewiesene Anämie und Lympho-

zytopenie bei Eosinophilie des Blutes und des Knochenmarkes sowie die erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und Dysproteinämie sind ebenso uncharakteristische Befunde wie die von Fall zu Fall unterschiedlichen Veränderungen der Immunglobulinwerte.

Hyperimmunes Reaktionen in Form von allergischem Exanthem, autoimmunhämolytischen Anämien und Autoaggressionskrankheiten kommen häufig vor.

Auffallend und womöglich charakteristisch für das T-Zonen-Lymphom ist der besondere Ausbreitungsweg. Obwohl primär immer Lymphknotenregionen mitbefallen waren, hatten 6 unserer Patienten bereits bei Diagnosestellung Infiltrationen in der Lunge und/oder der Pleura, wobei der Nachweis von Tumorzellen aus dem Pleuraexsudat in 2 von 3 Fällen gelang. Auch im Verlauf der Erkrankung siedelten sich Metastasen bevorzugt im Lungenparenchym ab, wie 3 obduzierte Fälle mit besonders subpleural gelegenen Infiltrationen bewiesen. Dieser Pleura- bzw. Lungenbefall bei insgesamt 40,5% unserer Patienten ist ungewöhnlich hoch. Weick et al. [11] fanden in einem großen Kollektiv von 4500 Patienten mit Lymphomen nur bei 6,7% der Erkrankten Pleuraergüsse. Dagegen traten bei 9 unserer Patienten mit T-Zonen-Lymphom Ergüsse auf (35,6%). Interessanterweise ist jedoch bei der disseminierten Form der Mycosis fungoides, einer anderen T-lymphozytischen Neubildung, der Befall der Atmungsorgane ebenfalls deutlich häufiger als der von Milz, Leber oder Knochenmark [8].

Auch Waldron et al. [9] fanden bei 4 ihrer 6 Patienten mit „malignem Lymphom peripheren T-lymphozytischen Ursprungs“ bereits bei Diagnosestellung Lungen- bzw. Pleura-Befall. Dieses Ergebnis läßt vermuten, daß eine Verwandtschaft zwischen dem T-Zonen-Lymphom und dem von diesen Autoren beschriebenen Lymphom besteht.

Auch die Tonsillen sind nicht ganz selten vom T-Zonen-Lymphom befallen. 7 der 32 Patienten – davon 2 mit Erstmanifestation – hatten Infiltrationen.

Trotz massiver therapeutischer Maßnahmen konnte die Ausbreitung der Erkrankung nur kurz oder gar nicht aufgehalten werden; eine Ausnahme macht möglicherweise das Stadium I. Im Stadium der Generalisation ist bisher noch keine komplette Remission erzielt worden. Entsprechend der raschen Progredienz der Erkrankung ist die Überlebenswahrscheinlichkeit nur gering. 15 der 32 Patienten starben innerhalb des 1. Jahres nach Krankheitsbeginn; die Wahrscheinlichkeit, 12 Monate zu überleben, beträgt nur 0,48. Obwohl durch eine sehr geringe Anzahl der Patienten im Stadium I und II die Aussagekraft eingeschränkt wird, fällt auf, daß diese Überlebenskurve deutlich flacher verläuft als die der Patienten in den Stadien III und IV.

Der Verlauf der Überlebenskurve des Gesamtkollektivs ist dem Kurvenverlauf der Patienten mit hochgradig malignen Lymphomen ähnlich [1], obwohl das T-Zonen-Lymphom histopathologisch zu den Lymphomen von niedrigem Malignitätsgrad der Kieler Klassifikation [4] gehört.

Die Anzahl unserer Patienten ist jedoch noch zu klein und die Beobachtungszeit zu kurz, um definitive Aussagen zu treffen.

Für die bereitwillige und uneigennützig Überlassung der klinischen Daten danken wir:

Dr. M. Ahlmen, Med. Klinik, Sahlgrenska Sjukhuset, Göteborg/Schweden – Dr. H. Bartels, 1. Med. Klinik, Med. Akademie Lübeck – Prof. Dr. H. Begemann, 1. Med. Abt., Städt. Krankenhaus München-Schwabing – Drs. R. Behme, Praktische Ärzte, Braunschweig – Prof. Dr. A. Bernsmeier, 1. Med. Klinik der Universität Kiel – Prof. Dr. H. Brücher, Hämatolog. Abt., Klinikum Steglitz d. Freien Univ. Berlin – Dr. H.K. Fischer, Innere Abt., Städt. Krankenhaus Passau – Prof. Dr. J. Fischer, Hämatolog. Abt., 1. Med. Univ.-Klinik Mainz – Prof. Dr. B. Frosch, 3. Med. Klinik, Krankenhauszweckverband Augsburg – Prof. Dr. Glogner, Innere Abt., Städt. Krankenhaus Salzgitter – Prof. Dr. H. Gremmel, Radiologische Univ.-Klinik Kiel – Prof. Dr. K. Hausmann, Hämatolog. Abt., Allg. Krankenhaus St. Georg, Hamburg – Dr. H.G. Henftling, Abt. Strahlentherapie, Krankenhaus München-Schwabing – Prof. Dr. Høst, Det Norske Radiumhospital, Oslo, Norwegen – Prof. Dr. Kessler, Med. Klinik, Diakonissenanstalten Bremen – Dr. H. Kiefhaber, 3. Med. Abt., Städt. Krankenhaus München-Harlaching – Prof. Dr. H.A. Kühn, Med. Univ.-Klinik Würzburg – Prof. Dr. G.W. Löhr, Med. Univ.-Klinik Freiburg – Prof. Dr. H. Martin, Abt. Hämatologie, Zentrum d. Inneren Medizin, Univ. Frankfurt/M. – Prof. Dr. D. Michel, Stiftsklinik Augustinum, München – Dr. Th. Möllers, Innere Abt., Marienhospital, Bonn-Venusberg – Dr. W. Müller, Innere Abt., Krankenhaus Salem, Heidelberg – Prof. Dr. Nöcker, Innere Abt., Städt. Krankenanstalten Leverkusen – Prof. Dr. W. Pribilla, 2. Innere Abt., Krankenhaus Moabit, Berlin – Prof. Dr. J. Rastetter, Hämatolog. Abt., 1. Med. Klinik, Techn. Univ. München – Prof. Dr. Schröder, 2. Med. Klinik, Bürgerhospital Stuttgart – Prof. Dr. H. J. Schwarzkopf, Med. Abt. Krankenhaus Itzehoe – Dr. K. Semsch, Innere Abt., Krankenanstalten Ludwigsburg – Dr. S. Thomle, County Hospital, Drammen, Norwegen – Dr. Tille, Innere Abt., Krankenhaus Hameln-Pyrmont – Dr. T. Tomakidi, Facharzt f. Chirurgie, Leverkusen – Dr. A. Vorwerk, Facharzt f. Innere Krankheiten, Braunschweig – Dr. K. Wachendorf, Innere Abt., Kreiskrankenhaus Bad Homburg – Prof. Dr. H.D. Waller, Med. Univ.-Klinik Tübingen – Prof. Dr. K. zum Winkel, Radiologische Univ.-Klinik Heidelberg – Prof. Dr. S. Wysocki, Chirurg. Abt., Krankenhaus Salem, Heidelberg – Prof. Dr. J. Zach, Med. Poliklinik, Universität Köln

Literatur

1. Brittinger, G., Bartels, H., Bremer, K., Dühmke, E., Gunzer, U., König, E., Stein, H. (Kieler Lymphomgruppe): Klinik der malignen Non-Hodgkin-Lymphome entsprechend der Kiel-Klassifikation: Centrocytisches Lymphom, centroblastisch-centrocytisches Lymphom, lymphoblastisches Lymphom, immunoblastisches Lymphom. In: Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien, Hämatologie und Bluttransfusion, Bd. 18. Löffler, H. (Hrsg.), S. 211–223. München: J. F. Lehmanns Verlag 1976
2. Carbone, P. P., Kaplan, H. S., Musshoff, K., Smithers, D.W., Tubiana, M.: Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* **31**, 1860–1861 (1971)
3. Kaplan, E.L., Meier, P.: Non-parametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Statist. Ass.* **453**, 457–480 (1958)
4. Lennert, K.: Klassifikation und Morphologie der Non-Hodgkin-Lymphome. In: Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien. Hämatologie und Bluttransfusion, Bd. 18. Löffler, H. (Hrsg.), S. 145–166. München: J. F. Lehmanns Verlag 1976
5. Lennert, K., in collaboration with N. Mohri, H. Stein, E. Kaiserling, H.K. Müller-Hermelink: Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 1/3B. Uehlinger, E. (Hrsg.). Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1978
6. Lukes, R. J., Parker, J.W., Taylor, C.R., Tindle, B.U., Cramer, A.D., Lincoln, T.L.: Immunologic approach to non-Hodgkin lymphomas and related leukemias. Analysis of the results of multiparameter studies of 425 cases. *Semin. Hematol.* **15**, 322–351 (1978)
7. Musshoff, K., Schmidt-Vollmer, H.: Prognosis of non-Hodgkin's lymphomas with special emphasis on the staging classification. *Z. Krebsforsch.* **83**, 323–341 (1975)
8. Rappaport, H., Thomas, L.B.: Mycosis fungoides: The pathology of extracutaneous involvement. *Cancer* **34**, 1198–1229 (1974)

9. Waldron, J. A., Leech, J. H., Glick, A. D., Flexner, J. M., Collins, R. D.: Malignant lymphoma of peripheral T-lymphocyte origin: Immunologic, pathologic and clinical features in six patients. *Cancer* **40**, 1604–1617 (1977)
10. Walter, E.: *Biometrie für Mediziner*. Stuttgart: B. G. Teubner 1975
11. Weick, J. K., Keily, J. M., Harrison, E. G., Carr, D. T., Scanlon, P. W.: Pleural effusion in lymphoma. *Cancer* **31**, 848–853 (1973)

Eingegangen am 5. Dezember 1978 / Angenommen am 10. Mai 1979