

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
(Prof. Dr. med. M.P. Schön)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**CD30 Expression bei Patienten mit einer
Mycosis fungoides unter
Berücksichtigung der inter- und
intraindividuellen Variabilität sowie
histologischen und klinischen
Parametern**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
für Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Franziska Maria Kampa

aus
Dülmen

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. med. C. Mitteldorf

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. P. Ströbel

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. C. Mitteldorf

Ko-Referent/in: PD Dr. med. F. Bräulke

Drittreferent/in: PD Dr. med. dent. S. Sennhenn-Kirchner

Datum der mündlichen Prüfung: 22.02.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "CD30 Expression bei Patienten mit einer Mycosis fungoides unter Berücksichtigung der inter- und intraindividuellen Variabilität sowie histologischen und klinischen Parametern" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Mitteldorf C, **Kampa F**, Ströbel P, Schön M, Kempf W (2021): High intraindividual variability of CD30 expression in mycosis fungoides: implications for diagnostic evaluation and therapy. Eur J Cancer 156, 26

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Mycosis fungoides	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Inzidenz.....	1
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese	1
1.1.4 Potenzielle Risikofaktoren	2
1.1.5 Klassifikation.....	3
1.1.6 Diagnostik.....	5
1.1.7 Klinik.....	5
1.1.8 Transformierte Mycosis fungoides	8
1.1.9 Prognose	9
1.1.10 Therapie	10
1.2 CD 30	12
1.2.1 Definition.....	12
1.2.2 CD30 Expression in der Mycosis fungoides.....	13
1.2.3 CD30 Expression im Zusammenhang mit eosinophilen Granulozyten	15
1.3 Zielsetzung	16
2 Material und Methoden	18
2.1 Studiendesign	18
2.2 Patienten	18
2.3 Histologie.....	18
2.3.1 Histomorphologische Kriterien	18
2.3.2 Auswertung der CD30 Expression.....	22
2.4 Statistische Analyse	22
3 Ergebnisse.....	24
3.1 Patienten und klinische Charakteristika	24
3.2 Histomorphologische Kriterien	24
3.3 Auswertung der CD30 Expression.....	25
3.3.1 Gesamt	25
3.3.2 Prävalenz der CD30 Expression in der Epidermis oder Dermis	26
3.3.3 CD30 Expression in den einzelnen Kompartimenten im Detail.....	26
3.3.4 CD30 Expression im Vergleich zur Edinger Studie	27
3.3.5 CD30 Expression innerhalb der sequenziellen Biopsien.....	28
3.3.6 CD30 Färbemuster.....	33
3.3.7 CD30 Expression bei folliculotroper Mycosis fungoides.....	33

3.4	Eosinophile Granulozyten in der Tumorumgebung	34
4	Diskussion	35
4.1	Vergleich der klinischen Daten mit der Literatur.....	35
4.2	CD30-Positivität im Gesamtkollektiv	37
4.3	CD30 Expression im epidermalen und dermalen Kompartiment sowie der Einfluss auf prognostische Parameter	39
4.4	CD30 Expression und therapeutisches Ansprechen	40
4.5	Intraindividuelle Variabilität und sequenzielle Biopsien	41
4.6	Das CD30 Färbemuster	43
4.7	Eosinophile Granulozyten in der Tumormikroumgebung.....	46
5	Zusammenfassung	50
6	Literaturverzeichnis	52

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 a, b, c Stadienverteilung.....	20
Abb. 2 Epidermotropismus der MF.....	21
Abb. 3 Eosinophile Granulozyten im TME	21
Abb. 4 Die Verteilung der CD30 Expression der Zellen im Gesamtinfiltrat bei sequenziellen Biopsien zum gleichen Probenentnahmezeitpunkt.....	31
Abb. 5 Die Verteilung der CD30 Expression der Zellen im Gesamtinfiltrat bei sequenziellen Biopsien zum gleichen Probenentnahmezeitpunkt.....	32
Abb. 6 Abweichungen der Prävalenz der CD30 Expression in Abhängigkeit vom Probenentnahmezeitpunkt	33

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 WHO-EORTC Klassifikation kutaner Lymphome von 2018.....	3
Tab. 2 ISCL/EORTC Revision der Klassifikation der MF und des SS	4
Tab. 3 ISCL/EORTC Stadieneinteilung der MF und des SS	5
Tab. 4 CD30 Expressionen in MF.....	13
Tab. 5 Patienten und klinische Charakteristika.....	24
Tab. 6 Klassische Histologie der Proben.....	25
Tab. 7 CD30 Expression in der gesamten Biopsie, gruppiert.....	25
Tab. 8 Verteilung der CD30-Positivität innerhalb der TNM-Stadien.....	25
Tab. 9 Zusammenhang zwischen histologischem Stadium und Prävalenz der CD30 Expression	26
Tab. 10 Vergleich der CD30 Expression der Zellen in Bezug auf die unterschiedlichen Stadien	27
Tab. 11 Gegenüberstellung der CD30 Expression bei MF mit und ohne LCT.....	27
Tab. 12 Verteilung der Stadien bei Verwendung eines dermalen (4,7%) und epidermalen (14%) <i>cut-offs</i>	28
Tab. 13 CD30 Expression bei Patienten mit sequenziellen Biopsien	29

Abkürzungsverzeichnis

ALCL	anaplastisch großzelliges Lymphom, <i>anaplastic large cell lymphoma</i>
BV	Brentuximab Vedotin
cAC10	CD30-Antikörper
CD30L	CD30-Ligand
CLA	kutanes Lymphozytenantigen, <i>cutaneous lymphocyte-associated antigen</i>
CT	Computertomographie
DLBCL	großzelliges B-Zell-Lymphom, <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>
DSS	krankheitsspezifische Überleben, <i>disease-specific survival</i>
EBV	Ebstein-Barr-Virus
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ER	Endoplasmatisches Retikulum
F-MF	follikulotrope Mycosis fungoides
H&E	Hämatoxylin und Eosin
HL	Hodgkin Lymphom
ICC	Intraklassen-Korrelation, <i>intraclass correlation coefficient</i>
IHC	Immunhistochemie
ISCL	International Society of Cutaneous Lymphoma
K-MF	klassische Mycosis fungoides
KTZL	kutanes T-Zell-Lymphom
LCT	großzellige Transformation, <i>large cell transformation</i>
LDH	Lactatdehydrogenase
LyP	lymphomatoide Papulose
MF	Mycosis fungoides
MMAE	Monomethylauristatin E
NF- κ B	Nukleärer Faktor κ B, <i>nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells</i>
PR	pagetoide Retikulose
SS	Sézary-Syndrom
STAT6	Signalwandler und Aktivator der Transkription 6, <i>signal transducer and activator of transcription 6</i>
TAMs	tumorassoziierten Makrophagen
T-FMF	transformierte follikulotrope Mycosis fungoides
TGN	trans-Golgi-Netzwerk
TH-Zellen	T-Helfer-Zellen
TME	Tumorumgebung, <i>tumormicroenvironment</i>
T-MF	transformierte Mycosis fungoides
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen-Klassifikation
TRAF	TNF-Rezeptor-assoziiierter-Faktor
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Mycosis fungoides

1.1.1 Definition

Die Mycosis fungoides (MF) ist das häufigste kutane T-Zell Lymphom (KTZL) und macht etwa 60% aller KTZL aus (Willemze et al. 2019). Charakteristisch ist die epidermotrope (die Epidermis betreffende) Proliferation von kleinen bis mittelgroßen meist CD4-positiven T-Zellen (Willemze et al. 2005). Es kommt zu einer Anhäufung von reifen T-Zellen in der Epidermis, was als *skin-homing* bezeichnet wird (Hodak und Amitay-Laish 2019). Die erste Beschreibung der MF erfolgte durch Jean-Louis Alibert und geht auf das Jahr 1806 (Winkler und Bunn 1983) zurück. Die Erkrankung betrifft vorwiegend Erwachsene zwischen 55 und 65 Jahren, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen, etwa im Verhältnis 2 zu 1 (Zinzani et al. 2008). Die Erkrankung kann sich in allen Altersstufen manifestieren und auch Kinder können betroffen sein (Kempf et al. 2015). Der Verlauf der MF ist zumeist nur langsam progredient, die krankheitsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 88% (Willemze et al. 2005).

1.1.2 Inzidenz

Das Auftreten kutaner Lymphome in Deutschland liegt bei 1/100.000 pro Jahr (Assaf et al. 2007). Die Inzidenz der MF beträgt dabei 0,5/100.000 Personen pro Jahr in der westlichen Welt (Weinstock und Horm 1988). Der Verlauf der Inzidenz von KTZL in den Vereinigten Staaten wurde über einen Zeitraum von 36 Jahren beobachtet: Nach einem anfänglich stetigen Anstieg der MF Fälle beträgt die Inzidenz seit 1995 zwischen 5,6 und 5,7 pro 1 Millionen Menschen (Korgavkar et al. 2013).

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache der Erkrankung ist bislang noch ungeklärt. Umwelteinflüsse, berufliche Expositionen, Infektionserreger und genetische Mutationen wurden als ursächliche Faktoren diskutiert, aber Beweise für eine Kausalität liegen nicht vor (Whittemore et al. 1989; Morales Suárez-Varela et al. 2000; Herne et al. 2003).

In der Literatur wurde der Frage nachgegangen, warum sich die MF als Lymphom auf der Haut manifestiert.

Es wurde belegt, dass die Hautbeteiligung auf spezifische Rezeptoren der malignen T-Zellen zurückzuführen ist, wie das *cutaneous lymphocyte-associated antigen* (CLA) (Kieffer et al. 2001; Beyer et al. 2011). Durch die Korrelation mit E-Selectin auf Endothelzellen wird die Migration der CLA-Zellen aus den Gefäßen in die Dermis ermöglicht.

Es wird davon ausgegangen, dass der Epidermotropismus durch Chemokine, welche von Keratinozyten und dendritischen Zellen stammen könnten, vermittelt wird (Kieffer et al. 2001). In den Läsionen von MF Patienten konnten verschiedene Chemokinrezeptoren (CCR4, CCR10 und CXCR3) und -liganden nachgewiesen werden (Lu et al. 2001; Kakinuma et al. 2003).

Einige Studien nehmen an, dass auch einige Zytokine der T-Helferzellen (TH-Zellen) eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese der MF spielen, darunter TH1-Zytokine (IL-2 und Interferon- γ) und TH2-Zytokine (IL-4, IL-5 und IL-10) (Saed et al. 1994; Vowels et al. 1994). Während TH1-Zytokine im frühen Stadium das entzündliche Infiltrat bewirken könnten (Trautmann et al. 2003), überwiegen im fortgeschrittenem Stadium TH2-Zytokinen, die mit der Tumorzellproliferation in Verbindung gebracht wurden (Beyer et al. 2011). Die Expression der TH2-Zytokine könnte die vorherrschende Eosinophilie erklären (Beyer et al. 2011). Jedoch ist zu erwähnen, dass weder die Marker noch die Zytokine spezifisch für die MF sind, weshalb unklar bleibt, welche zellulären Abläufe ursächlich für die Tumorzelltransformation sind (Beyer et al. 2011).

Auch Chromosomenaberrationen (Amplifikation des MYC-Lokus und Verlust von Tumorsuppressorgenen TP53 und CDKN2A) spielen eine Rolle bei der Krankheitsentwicklung der MF (Beyer et al. 2011). Es ist jedoch ungewiss, ob es sich dabei um eine genetische Begleiterscheinung handelt oder diese maßgeblich für die Pathogenese der MF verantwortlich ist (Beyer et al. 2011).

1.1.4 Potenzielle Risikofaktoren

Eine Studie mit 1263 MF und Sézary-Syndrom (SS) Patienten konnte ein fortgeschrittenes Alter, das Erreichen des Plaque-Stadiums, das Level der Lactatdehydrogenase (LDH) und den Tumorbereich (generalisiert oder regional) als Risikofaktoren identifizieren (Talpur et al. 2012).

In einer weiteren Studie waren ein fortgeschrittenes klinisches Stadium, erhöhtes Alter, männliches Geschlecht, erhöhtes LDH-Level und eine großzellige Transformation (LCT) mit einem reduzierten Überleben und einem höheren Risiko der Krankheitsprogression verbunden (Agar et al. 2010). Zudem gab es signifikante Unterschiede in Bezug auf das Gesamtüberleben im Vergleich von Patienten, die nur Patches aufwiesen (T1a/T2a) und Patienten mit simultanen Patches und Plaques (T1b/T2b) (Agar et al. 2010).

Ähnliche Ergebnisse zeigte die CLIPi-Studie in der das Vorkommen von Plaques im frühen Stadium der MF ein unabhängiger Faktor für ein vermindertes Überleben war (Benton et al. 2013). Ferner stellte die Studie fest, dass das männliche Geschlecht, ein Alter über 60 Jahre, Plaques, eine follikulotrope MF (F-MF) und das N1/NX Stadium im frühen Stadium negative prognostische Marker darstellten (Benton et al. 2013).

Eine Studie mit 1275 MF Patienten im fortgeschrittenen Stadium der MF identifizierte das Stadium IV, ein Alter über 60 Jahre, eine LCT und ein erhöhtes LDH-Level als unabhängige negative prognostische Faktoren (Scarisbrick et al. 2015).

Die PROCLIFI-Studie sammelte bereits MF Fälle im Frühstadium zur Entschlüsselung prognostischer Faktoren und Identifikation von Patienten mit einem hohen Risiko für eine Krankheitsprogression, wobei die Ergebnisse des *follow-ups* allerdings noch ausstehen (Scarlsbrick et al. 2019).

1.1.5 Klassifikation

Die MF und ihre anerkannten Subtypen wie die F-MF, pagetoide Retikulose (PR) und granulomatöse MF zählen zu den KTZL. Je nachdem, ob das Auftreten der Lymphome zum Zeitpunkt der Diagnose primär auf die Haut beschränkt ist (ohne extrakutane Beteiligung) oder die kutane Beteiligung erst sekundär von Lymphknoten oder Leukämien ausgeht, unterscheidet man primär und sekundär kutane Lymphome (Willemze et al. 2005).

Die Einteilung primär kutaner Lymphome erfolgte 2005 durch eine Zusammenführung der Klassifikation der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und der Klassifikation der World Health Organization (WHO). Daraufhin wurde die Klassifikation 2008, 2016 und 2018 revidiert. Die aktuelle Fassung von 2018 ist Tab. 1 zu entnehmen.

Tab. 1 WHO-EORTC Klassifikation kutaner Lymphome von 2018

Kutane T-Zell-Lymphome
Mycosis fungoides (MF)
MF Varianten: - Follikulotrope MF - Pagetoide Retikulose - „Granulomatous slack skin“
Sézary Syndrom
Adulte(s) T-Zell-Leukämie/Lymphom
Primär kutane CD30+ lymphoproliferative Erkrankungen: - Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom - Lymphomatoide Papulose (Typ A, B, C, D, E, 6p25 Rearrangement)
Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom
Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ
Chronisch aktive EBV Infektion
Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, seltene Subtypen - Primär kutanes gamma/delta T-Zell-Lymphom - Primär kutanes aggressives epidermotropes CD8+ zytotoxisches T-Zell-Lymphom (provisorisch) - Primär kutane CD4+-klein/mittel-großzellige T-Zell-lymphoproliferative Erkrankung (provisorisch) - Primär kutanes akrales CD8+ T-Zell-Lymphom (provisorisch)
Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert
Kutane B-Zell-Lymphome
Primär kutanes Marginalzonen-B-Zell-Lymphom
Primär kutanes Follikelzentrumslymphom
Primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Bein-Typ
EBV + mukokutanes Ulkus (provisorisch)
Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom

Tab. kutaner Lymphome nach WHO (Willemze et al. 2019)

Das Staging-System der MF beruhte ursprünglich auf der Tumor-Nodus-Metastasen-Klassifikation (TNM) aus dem Jahr 1979 (Bunn und Lamberg 1979), wurde aber durch eine 2007 veröffentlichte Modifikation korrigiert, indem die Kategorie Blut hinzugefügt wurde (Olsen et al. 2011).

Die nach der International Society of Cutaneous Lymphoma (ISCL)/EORTC optimierte und überarbeitete Klassifikation für die MF und die Stadieneinteilung sind in Tab. 2 und Tab. 3 dargestellt.

Tab. 2 ISCL/EORTC Revision der Klassifikation der MF und des SS

Stadium	Definition
<i>T: Haut</i>	
T1	Limitierte Patches, Papeln und/oder Plaques, < 10% der Hautoberfläche a: nur Patches b: Patches und Plaques
T2	Patches, Papeln und/oder Plaques, ≥ 10% der Hautoberfläche a: nur Patches b: Patches und Plaques
T3	Ein oder mehrere Tumore (≥ 1cm)
T4	Erythrodermie (≥ 80% der Körperoberfläche)
<i>N: Lymphknoten</i>	
N0	Keine Lymphknoten palpabel (klinisch)
N1	Palpable Lymphknoten; histologisch kein Anhalt für kutanes T-Zell-Lymphom (NCILN ₀₋₂) a: Klon negativ b: Klon positiv
N2	Abnormale Lymphknoten (klinisch); histologisch geringe Infiltrate eines kutanen T-Zell-Lymphoms (NCILN ₃) a: Klon negativ b: Klon positiv
N3	Palpable Lymphknoten; histologisch ausgeprägte Infiltrate eines kutanen T-Zell-Lymphoms (NCILN ₄), Klon negativ oder positiv
NX	Klinisch abnormale Lymphknoten, keine histologische Bestätigung
<i>M: Viszerale Organe</i>	
M0	Keine Organbeteiligung
M1	Histologisch bestätigte Organbeteiligung
<i>B: Peripheres Blut</i>	
B0	Keine atypischen Lymphozyten im peripheren Blut (≤ 5%) a: Klon negativ b: Klon positiv
B1	Atypische Lymphozyten im peripheren Blut (> 5%) a: Klon negativ b: Klon positiv
B2	Hohe Tumorlast (≥ 1000/μl Sézary-Zellen mit positivem Klon)

Tab. nach Dippel et al. (2017)

Tab. 3 ISCL/EORTC Stadieneinteilung der MF und des SS

Stadium	T	N	M	B
IA	1	0	0	0, 1
IB	2	0	0	0, 1
IIA	1-2	1, 2, X	0	0, 1
IIB	3	0-2, X	0	0, 1
IIIA	4	0-2, X	0	0
IIIB	4	0-2, X	0	1
IVA1	1-4	0-2, X	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3, X	1	0-2

Tab. nach Dippel et al. (2017)

1.1.6 Diagnostik

Die Diagnostik der MF umfasst die Anamnese (Dauer und Art der Hauteffloreszenzen) und die klinische Untersuchung (Hautbefund mit Fotodokumentation, Lymphknotenstatus, Palpation der Leber und Milz sowie B-Symptomatik) (Dippel et al. 2017). Des Weiteren sollten Biopsien von den Hautläsionen und auffälligen Lymphknoten histologisch, immunhistochemisch und molekularbiologisch (Polymerase-Kettenreaktion für die T-Zellrezeptor-Kette) ausgewertet werden (Dippel et al. 2017). Zu den durchzuführenden Laboruntersuchungen gehören: C-reaktives Protein, Differentialblutbild, Leberenzyme, LDH, Kreatinin und Elektrolyte (Dippel et al. 2017). Gegebenenfalls sollten eine Immunelektrophorese, Borrelienserologie und spezielle hämatologische Untersuchungen durchgeführt werden (Dippel et al. 2017). Im Rahmen der Staging-Untersuchungen der MF sollte ein Röntgen-Thorax angefertigt und eine Abdomen- und Lymphknoten-sonographie durchgeführt werden (Dippel et al. 2017). Ab dem Stadium IIB wird die Ganzkörper-Computertomographie (CT) (Kontrastmittel CT von Hals, Thorax, Abdomen und Becken), die Lymphknoten-sonographie und gegebenenfalls ein Positronen-Emissions-Tomographie-CT empfohlen (Dippel et al. 2017).

1.1.7 Klinik

1.1.7.1 Klassische Mycosis fungoides

Die klassische MF (K-MF) zeigt klinisch eine diverse Gestalt, bei der anfangs die Hauteffloreszenzen dominieren. Die Dauer bis zur Diagnosefeststellung beträgt bei Patienten mit Hautläsionen median 48 Monate (van Doorn et al. 2000). Bei den meisten Patienten stagniert die Erkrankung im Patch-Stadium oder bleibt über Jahre konstant, während nur weniger als 10% der Patienten in ein fortgeschrittenes Stadium kommen oder versterben (Kim et al. 1996). Die MF lässt sich klinisch in drei fortlaufende Stadien (Patch, Plaque, Tumor) einteilen, wobei auch ein simultanes Vorhandensein möglich ist:

Im Patch-Stadium finden sich scharf begrenzte, asymmetrisch geformte rot bis bräunliche Flecken (Makulae) (Altmeyer et al. 2016; Mitteldorf et al. 2017). Ein weiteres Merkmal der Läsionen sind Teleangiektasien (Erweiterungen oberflächlicher kleiner Blutgefäße) und Atrophie (Gewebeschwund) (Ahn et al. 2014). Die ekzemähnlichen Herde weisen häufig eine Schuppung

auf (ähnlich der Pityriasis oder Psoriasis) und können mit Pruritus (Juckreiz) einhergehen (Altmeyer et al. 2016; Mitteldorf et al. 2017). Die Hautläsionen beschränken sich vornehmlich auf vor ultravioletter Strahlung geschützte Areale (Willemze et al. 2005). Die Läsionen betreffen meist die Hautspannungslinien, das Gesäß, die Brüste und die Innenseiten der Extremitäten (Ahn et al. 2014). Die Oberfläche ist uneben und weist eine Fältelung auf (Ahn et al. 2014; Altmeyer et al. 2016; Mitteldorf et al. 2017).

Histologisch ist das Patch-Stadium gekennzeichnet durch fokale Parakeratose, Einsprenkelung von Lymphozyten in der basalen epidermalen Schicht und Fibrose der papillären Dermis (Ahn et al. 2014). Es können perivaskuläre, bandförmig subepidermale, lichenoidale oder periadnexale Infiltrate aus Lymphozyten und Histiozyten in der oberflächlichen Dermis vorhanden sein (Willemze et al. 2005; Ahn et al. 2014). Das Auftreten von eosinophilen Granulozyten und Plasmazellen ist möglich (Ahn et al. 2014). Zusätzlich erscheinen die kollagenen Fasern im Stratum papillare häufig kompakt (sog. *wired collagen*) (Massone et al. 2005).

Die neoplastischen T-Lymphozyten weisen einen kleinen bis mittelgroßen Zellkern auf, der die typische cerebriforme Form mit Einkerbungen aufweisen kann (Willemze et al. 2005). Gerade in frühen Hautläsionen können diese Atypien auch gänzlich fehlen (Massone et al. 2005). Typisch ist ein sogenannter Epidermotropismus der atypischen Lymphozyten, d. h. ein Einwandern der Lymphozyten in die Epidermis. Das bandartige Aufreihen dieser Lymphozyten in basalen Epidermisschichten wird als *lining-up* bezeichnet (Kempf et al. 2020). Kommt es zu einer Arrangierung als Cluster spricht man von Pautrier'schen Mikroabszessen (Massone et al. 2005). Die epidermalen Lymphozyten sind meist größer und pleomorpher als die Dermalen (Ahn et al. 2014). Intraepidermale Lymphozyten mit einem klaren zytoplasmatischen Hof werden aufgrund ihres Aussehens als *haloed cells* (engl. Heiligenschein) bezeichnet (Willemze et al. 2005; Ahn et al. 2014). *Halo*-Zellen sind hilfreich bei der MF Diagnose, aber nicht immer gegeben (Ahn et al. 2014).

Im Plaque-Stadium entwickeln sich infiltrative erythematöse bis bräunliche Plaques (Ahn et al. 2014; Mitteldorf et al. 2017). Es zeigt sich eine Konsistenzvermehrung dieser Plaques (Altmeyer et al. 2016), die auch eine Tendenz zur Konfluenz haben (Ahn et al. 2014). Die Plaques dehnen sich großflächig auf dem Körper aus und entstehen meist aus bereits bestehenden Patches (Ahn et al. 2014). Der Pruritus und die Schuppung nehmen im Plaque-Stadium zu (Mitteldorf et al. 2017).

Das Plaque-Stadium gleicht histologisch dem Patch-Stadium, jedoch zeigt sich ein dichtes bandartiges lichenoides Infiltrat in der oberen Dermis (Ahn et al. 2014). Das Infiltrat besteht aus Lymphozyten mit hyperchromatischen Nuklei und irregulär gefalteten Kernmembranen (Ahn et al. 2014). Auch eosinophile Granulozyten und Plasmazellen können zu finden sein (Ahn et al. 2014). Der Epidermotropismus ist im Plaque-Stadium am deutlichsten ausgeprägt (Willemze et al. 2005) und kann sich als singular verstreute atypische Lymphozyten, als Pautrier'sche Mikroabszesse oder als *lining-up* darstellen (Ahn et al. 2014). Eine Fibrose der papillären Dermis und eine Hyperplasie der Epidermis ist möglich (Ahn et al. 2014).

Das Tumor-Stadium ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Tumoren, meist sind auch simultan Patches und Plaques vorhanden (Ahn et al. 2014). Es entsteht eine Vielzahl von roten bis bräunlichen Noduli (Knötchen), eine Ulzeration (Geschwürbildung) ist möglich (Ahn et al. 2014; Altmeyer et al. 2016; Mitteldorf et al. 2017). Die Tumore können sowohl aus bereits zuvor betroffenen oder unbetroffenen Hautarealen entstehen (Ahn et al. 2014). Das Gesicht, der Hals und die Körperfalten (Axilla, Leiste, Ellenbeuge) sowie bei Frauen der submammäre Bereich sind Prädilektionsstellen der Tumore (Ahn et al. 2014). Im weiteren Verlauf kann jedoch auch ein Übergreifen auf Lymphknoten und viszerale Organe beobachtet werden (Willemze et al. 2005). Das Allgemeinbefinden der Patienten ist enorm vermindert und es gibt eine vermehrte Tendenz zu Infekten (Altmeyer et al. 2016).

Histologisch zeigt sich im Tumor-Stadium ein diffuses noduläres lymphozytäres Infiltrat mit wachsender Zellgröße und Zahl (Willemze et al. 2005; Ahn et al. 2014). Die Lymphozyten infiltrieren die gesamte Dermis und besitzen pleomorphe, hyperchromatische Kerne und prominente Nukleolen (Ahn et al. 2014). Es kommt zu einem fortschreitenden Vertikalwachstum der Tumore (Ahn et al. 2014). Atypische und typische Mitosefiguren sind erkennbar (Ahn et al. 2014). Der Epidermotropismus ist in der Regel nicht vorhanden (Willemze et al. 2005; Ahn et al. 2014).

Der Immunphenotyp der neoplastischen Zellen der MF ist meist ein CD3-positiver, CD4-positiver, CD45RO-positiver, CD8-negativer Gedächtnis-T-Zell-Phänotyp, wenn auch in seltenen Fällen CD4-Negativität und CD8-Positivität zu beobachten sind (Agnarsson et al. 1990; Berti et al. 1999; Willemze et al. 2005).

1.1.7.2 Follikulotrope Mycosis fungoides

Klinisch zeigt sich die F-MF in Form von erythematösen follikulären Papeln und Plaques mit akneiformen Veränderungen wie Komedonen (Mitteldorf et al. 2018). Die Alopezie (Haarlosigkeit) ist ein häufiges Kennzeichen der F-MF (Mitteldorf et al. 2018). Diagnostisch charakteristisch sind Plaques im Bereich der Augenbrauen (Mitteldorf et al. 2018). Als Prädilektionsstelle der F-MF gelten vor allem der Kopf-Hals-Bereich, aber auch Läsionen an Rumpf und an Extremitäten werden berichtet (Mitteldorf et al. 2018). Eine LCT oder eine Progression zum Tumor-Stadium sind selten (Mitteldorf et al. 2018). Der Pruritus bei der F-MF ist im Vergleich zur K-MF meist extremer, infolgedessen kommt es häufiger zu einer bakteriellen Infektion (Willemze et al. 2005).

Histologisch zeigen sich in F-MF Läsionen perifollikuläre und follikuläre Infiltrate (selten interfollikulär) (Willemze et al. 2005; Mitteldorf et al. 2018). Das Haarfollikelepithel wird durch unterschiedlich große hyperchromatische Zellen mit cerebriformen Kernen infiltriert (Willemze et al. 2005). Anstelle eines Epidermotropismus zeigt sich ein Follikulotropismus (Willemze et al. 2005). Auch Muzinablagerungen im Follikelepithel (follikuläre Muzinose) sind häufig ein cha-

rakteristisches Merkmal (Mitteldorf et al. 2018). Eine hohe Anzahl an eosinophilen Granulozyten wird oft beobachtet, gelegentlich auch Plasmazellen und CD30-positive Blasten (Willemze et al. 2005)

1.1.8 Transformierte Mycosis fungoides

Als Transformation der MF (T-MF) bezeichnet man den Nachweis von mindestens 25% großer Lymphozyten (viermal größer als die eigentliche Tumorzelle) im Infiltrat bzw. eine verbandartige Anordnung großer Lymphozyten (Salhany et al. 1988). Die Häufigkeit der LCT variiert je nach Studie zwischen 10% (Vergier et al. 2000) und 55,6% (Cerroni et al. 1992). Im Rahmen dieser Transformation kann man gehäuft eine Expression von CD30 beobachten.

Die T-MF tritt in 20 – 50% der fortgeschrittenen MF Fälle auf und weist im Vergleich zur nicht-transformierten MF eine ungünstigere Prognose auf (Pulitzer et al. 2014). Die mediane Zeit von der Diagnose bis zur Transformation beträgt je nach Studie zwischen zwölf Monaten (Diamandidou et al. 1998) und sechseinhalb Jahren (Vergier et al. 2000). Risikofaktoren für eine Transformation stellen eine Kombination von erhöhten b2-Mikroglobulinen und LDH dar (Diamandidou et al. 1998). Eine Transformation findet sich mit 31% häufiger im fortgeschrittenem Stadium (IIB – IV) als im frühen Stadium (IA – IIA) mit 14% (Diamandidou et al. 1998). Bei Patienten mit Tumoren (T3) kam es oft (46%) zu einer Transformation (Diamandidou et al. 1998). Das mediane Überleben ab der Erstdiagnose der MF beträgt für T-MF Patienten 37 Monate, während es bei der K-MF 163 Monate waren (Diamandidou et al. 1998). Die mediane Überlebenszeit nach der Transformation liegt zwischen 19,4 und 24 Monaten (Diamandidou et al. 1998; Vergier et al. 2000; Arulogun et al. 2008).

Je nach Studie werden unterschiedliche Merkmale identifiziert, die bei der T-MF mit einer schlechten Prognose verbunden waren. Die häufigsten Faktoren sind eine frühe Transformation (< 2 Jahre ab Diagnosestellung), ein fortgeschrittenes Stadium (IIB – IV), ein fortgeschrittenes Alter (> 60 Jahre), ein extrakutaner Befall, eine geringe CD30 Expression (< 10%) bzw. CD30-Negativität und ein hohes LDH-Level (Diamandidou et al. 1998; Vergier et al. 2000; Benner et al. 2012; Pulitzer et al. 2014; Talpur et al. 2016).

Im Weiteren soll genauer auf die prognostische Relevanz der CD30 Expression bei der T-MF eingegangen werden. Die Mehrzahl der Studien berichtete, dass eine hohe CD30 Expression einen günstigen Einfluss auf die Prognose hat.

In einer Studie von Talpur und Kollegen (2016) mit 187 Patienten stellte eine CD30 Expression von $\geq 10\%$ eine um 40% höhere Überlebenswahrscheinlichkeit dar, während Patienten mit einer CD30 Expression < 10% eine 1,5-mal höhere Sterbewahrscheinlichkeit hatten. Auch in einer weiteren Studie mit 100 Patienten, die den *Cut-off*-Wert der CD30 Expression bei 50% festlegte, war CD30-Negativität mit einem reduzierten Überleben verbunden (Benner et al. 2012). Eine starke CD30 Expression (> 75% der transformierten Zellen) war bei Barberio et al. (2007) mit einer besseren Prognose verbunden (17 Patienten). Auch bei Arulogun et al. (2008)

tendierten CD30-positive Fälle zu einem besseren Krankheitsausgang (22 Patienten). Pulitzer et al. (2014) berichteten davon, dass sich das Überwiegen der epidermalen CD30 Expression (im Vergleich zur dermalen CD30 Expression) negativ auf das Überleben auswirkte.

Nur zwei Studien konnten keinen prognostischen Zusammenhang zwischen der CD30 Expression und der Prognose der T-MF entdecken (Vergier et al. 2000; Fauconneau et al. 2015).

1.1.9 Prognose

Die Prognose wird durch viele Variablen beeinflusst: Neben dem Stadium ist auch entscheidend, ob es sich um eine K-MF, eine Variante der MF (F-MF) oder einen Subtypen (T-MF) handelt. Man unterscheidet zwischen einem lokalen ($< 10\%$ der Hautoberfläche sind betroffen) oder generalisierten Befall ($\geq 10\%$ der Hautoberfläche sind betroffen). Bei Patienten mit einem T1 Stadium (limitierte Patches und/oder Plaques, die weniger als 10% der Hautoberfläche ausmachen) ähnelte die Lebenserwartung der Kontrollgruppe (Zackheim et al. 1999; Kim et al. 2003; Willemze et al. 2005), während im T2 Stadium ein schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zur Kontrollgruppe zu beobachten war (Kim et al. 1999). Nach zehn Jahren lag das relative Überleben (berechnet durch die Division des beobachteten und erwarteten Überlebens) bei T2 Patienten bei 67,4%, T3 Patienten bei 39,2% und T4 Patienten bei 41% (Zackheim et al. 1999).

Das Risiko für die Entwicklung eines extrakutanen Befalls korrelierte mit der T-Klassifizierung (Kim et al. 2003). In einer Studie von Kim et al. (1999) kam es bei 24% der T2 Patienten zu einer Progression zu einem höheren Stadium, während es bei den T1 Patienten nur 9% waren. Die Sterblichkeitsrate durch MF lag bei T2 Patienten bei 20% (Kim et al. 1999). Im Vergleich dazu verstarben nur 2% der T1 Patienten an MF (Kim et al. 1999).

Eine Langzeitstudie von Talpur und Kollegen (2012) untersuchte über einen Zeitraum von 27 Jahren 1263 MF bzw. SS Patienten. Patienten, die jünger als 42 Jahre waren, zeigten eine deutlich höhere Lebenserwartung als Patienten über 66 Jahre (medianes Überleben von 35,8 Jahren vs. 7,6 Jahren) (Talpur et al. 2012). Das mediane Gesamtüberleben betrug 24,44 Jahre und das progressionsfreie Überleben 16 Jahre (Talpur et al. 2012). In 11,6% der Fälle kam es zu einer Krankheitsprogression (davon befanden sich 12% der Patienten in Stadium IA – IIA und 9,7% in Stadium IIB – IVB), welche mit einem Aufstieg in ein höheres Stadium verbunden war (Talpur et al. 2012). Todesfälle, die auf die Erkrankung zurückzuführen waren, machten 8,1% der Patienten aus (Talpur et al. 2012).

Kim et al. berichteten, dass sich das mediane Überleben von Patienten im Stadium IIA (10 Jahre) im Vergleich zum Stadium IB (12,8 Jahre) nur geringfügig unterschied (Kim et al. 1999).

In einer niederländischen, multizentrischen, retrospektiven Kohortenstudie wurden 309 MF Patienten über einen Zeitraum von 13 Jahren untersucht (van Doorn et al. 2000). Es zeigte sich, dass sich das Risiko der Krankheitsprogression in den Stadien IA und IB nach fünf und zehn Jahren ungefähr verdoppelt hatte (von 4% zu 10% im Stadium IA und von 21% zu 39% im

Stadium IB) (van Doorn et al. 2000). Im Stadium III hingegen blieb das Progressionsrisiko auf einem konstant hohen Niveau (70%) (van Doorn et al. 2000). Das Gesamtrisiko der Krankheitsprogression lag im kompletten Patientenkollektiv nach fünf Jahren bei 24% und nach zehn Jahren bei 38% (van Doorn et al. 2000). Nach fünf und zehn Jahren betrug das krankheitsspezifische Überleben aller MF Patienten 89% und 75% und das Gesamtüberleben 80% und 57% (van Doorn et al. 2000). Komplette – aber trotzdem meist kurzlebige – Remissionen, konnten in 31,7% der Fälle durch eine initiale Behandlung erreicht werden (van Doorn et al. 2000). Persistierende komplette Remissionen wurden nur in 10,7% der Fälle beobachtet und betrug eine krankheitsfreie Zeitspanne von median 68 Monaten (van Doorn et al. 2000). Neben der kompletten Remission kam es bei 64,4% der Patienten zur einer Stagnation der Erkrankung ohne Progression und bei 24,9% zur Progression der Erkrankung und zum Tod (van Doorn et al. 2000).

Die F-MF hat im Vergleich zur K-MF eine schlechtere Prognose und geht mit einem erhöhten Risiko der Krankheitsprogression (Agar et al. 2010) sowie 5-Jahres-Überlebensraten von 68% bzw. 26% nach zehn Jahren einher (van Doorn et al. 2002). Zudem kommt es seltener zu vollständigen Remissionen bei der initialen Therapie (van Doorn et al. 2002). Das Risiko der Progression betrug fünf Jahre nach der Diagnose 36% bei der F-MF und 12% bei der MF im Plaque-Stadium und 24% bei der MF im Tumor-Stadium (van Doorn et al. 2002). Sowohl das Gesamtüberleben, als auch das krankheitsspezifische Überleben, sind bei F-MF Patienten signifikant niedriger, als bei einer MF im Plaque-Stadium und ähnlich einer MF im Tumor-Stadium (van Doorn et al. 2002).

Auch die T-MF ist mit einer schlechten Prognose und einem aggressiven Verlauf verbunden (Willemze et al. 2005). Das mediane Überleben beträgt 24 Monate (Benner et al. 2012). Das Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische Überleben betragen nach zwei, fünf und zehn Jahren 57%, 33% und 24% sowie 62%, 38% und 36% (Benner et al. 2012). Eine CD30-positive T-MF mit einer erhöhten Expression ist mit einer besseren Prognose verbunden, als eine CD30-negative T-MF (Barberio et al. 2007; Arulogun et al. 2008; Benner et al. 2012; Lamarque et al. 2016; Talpur et al. 2016).

1.1.10 Therapie

1.1.10.1 Aktuelle Therapieempfehlung

Die Therapie der MF und ihrer Sonderformen richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung und möglichen Begleiterkrankungen, die das therapeutische Spektrum einschränken können. In frühen Erkrankungsstadien stehen lokaltherapeutische Maßnahmen im Vordergrund. Dazu zählen insbesondere topische Steroide und eine Photo(chemo)therapie (PUVA = Psoralen plus UV-A, UV-B) (Dippel et al. 2018). In fortgeschrittenen Stadien kommen Systemtherapien zum Einsatz, die unter anderem Bexaroten, Methotrexat, Interferon-alpha, Mogamuloizumab, Brentuximab Vedotin (BV), *low-dose* Gemcitabin und Doxorubicin umfassen (Dippel et al. 2018).

Einzelne Tumore können bestrahlt werden, oder bei einem ausgedehnten Hautbefall kann auch eine Ganzhautradiatio erfolgen (Dippel et al. 2018).

1.1.10.2 Brentuximab Vedotin

Kürzlich wurde das Medikament BV zur Behandlung von KTZL mit CD30 Expression bei Patienten, die über 18 Jahre alt sind und zumindest eine andere Systemtherapie erhalten hatten, zugelassen. BV ist ein Konjugat aus einem monoklonalen CD30-Antikörper (cAC10) und dem Zytostatikum Monomethylauristatin E (MMAE) (Kim et al. 2015), welches an CD30 bindet. CD30 kann bei der MF gehäuft exprimiert werden, wenngleich die MF nicht in die eigentliche Gruppe der CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen gehört.

Sobald der Antikörper des Medikaments an das Oberflächenantigen bindet, wird das Konjugat in die Zelle aufgenommen, dort das Zytostatikum MMAE freigesetzt und die Mikrotubuli zerstörende Wirkung in Gang gesetzt (Francisco et al. 2003). Mikrotubuli haben entscheidende Funktionen bei der Mitose, wodurch das Wachstum der Tumorzellen verhindert werden kann.

Zur Zulassung des Medikamentes führten die positiven Ergebnisse der ALCANZA-Studie aus dem Jahr 2017, die 97 CD30-positive MF Patienten und 31 Patienten mit einem primär kutanen anaplastisch großzelligen Lymphom (ALCL) (typischerweise CD30-positiv) inkludierte (Prince et al. 2017). Es wurde unter anderem das therapeutische Ansprechen von BV bei 48 MF Patienten im Vergleich zu Methotrexat oder Bexaroten bei 49 MF Patienten untersucht (Prince et al. 2017). Die mediane CD30 Expression beider Entitäten lag bei 31,3% (Separation der CD30 Expression der Entitäten nicht möglich), wobei der *Cut-off*-Wert für eine CD30-positive Definition $\geq 10\%$ betrug (Prince et al. 2017). Es konnte gezeigt werden, dass bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 22,9 Monaten 56,3% der mit BV behandelten Patienten ein messbares Ansprechen der Therapie erreichten, welches mindestens vier Monate andauerte, im Vergleich zu Methotrexat- oder Bexarotentherapie mit einem Ansprechen von nur 12,5% (Prince et al. 2017). Zudem kam es zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch BV (Prince et al. 2017).

Auch die Ergebnisse der Nachauswertung der ALCANZA-Studie weisen darauf hin, dass kein Schwellenwert für die CD30 Expression benötigt wird, um das Ansprechen der BV Therapie bei MF Patienten vorauszusagen (Kim et al. 2021). Das objektive Ansprechen von vier Monaten bei BV Therapie war der Methotrexat/Bexaroten Gruppe überlegen, sowohl bei einer CD30 Expression $< 10\%$ als auch bei $\geq 10\%$ (Kim et al. 2021). Auch die Dauer des progressionsfreien Überlebens war, unabhängig vom CD30 Expressionslevel, bei BV Patienten länger als bei Methotrexat/Bexaroten Patienten (Kim et al. 2021).

1.2 CD 30

1.2.1 Definition

Das Oberflächenprotein CD30 – auch TNF-8-Rezeptor oder Ki-1-Antigen genannt – ist ein transmembranes Glykoprotein aus der Familie der Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (TNF-Rezeptoren) (Dürkop et al. 1992) und wurde 1982 in Reed-Sternberg-Zellen von Hodgkin Lymphomen (HL) entdeckt (Schwab et al. 1982). Die CD30 Färbung wurde erstmals 1989 mit Hilfe des Ber-H2 Antikörpers durchgeführt (Schwartz et al. 1989).

Neben den typischen CD30-positiven proliferativen Erkrankungen wie dem ALCL und der lymphomatoiden Papulose (LyP) kann eine CD30 Expression zudem in anderen kutanen Lymphomen beobachtet werden. Hierzu gehören neben der MF auch primär kutane Follikelzentrumlymphome (Dilly et al. 2014; Kempf et al. 2014), Epstein-Barr-Virus(EBV)-assoziierte Lymphome, kutane Mastozytose (Kulberg und Mitteldorf 2018; Russano de Paiva Silva et al. 2018) und Angiosarkome (Weed und Folpe 2008; Aggerholm-Pedersen et al. 2011). Auch bei Virusinfektionen (Herpes, EBV-positiven Erkrankungen, Hepatitis C und dem Humanen Immundefizienz-Virus) konnte CD30 nachgewiesen werden (Biswas et al. 1995; Woitas et al. 1997; Resnik und DiLeonardo 2000; Dojcinov et al. 2010; Hu et al. 2013; Roberts et al. 2015; Castillo et al. 2018).

Die CD30 Expression erfolgt hauptsächlich durch CD4- und CD8-positive Zellen, die Zytokine vom TH2-Typ produzieren, während einige Studien auch eine CD30 Expression auf TH0- und TH1-spezifischen Zellen gezeigt haben (Manetti et al. 1994; Bengtsson et al. 1995; Del Prete et al. 1995; Romagnani et al. 1997).

CD30 spielt eine Rolle bei der Kommunikation von T- und B-Zellen und wirkt in verschiedenen Signalwegen mit (Chiarle et al. 1999; van der Weyden et al. 2017). Zudem interagiert CD30 mit seinem gleichnamigen Liganden (CD30L), einem membranassoziierten Glykoprotein, welches von Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten exprimiert wird (Smith et al. 1993).

TNF-Rezeptor-assoziierte-Faktor(TRAF)-Domänen in der intrazellulären Sequenz von CD30 ermöglichen eine Interaktion mit TRAF-Proteinen (Gedrich et al. 1996; Mizushima et al. 1998). Durch die Bindung des Rezeptors mit seinem Liganden kommt es zur Aktivierung des TRAF-2 und zur Induktion der NF- κ B (*nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells*) Kaskade (Lee et al. 1996; Duckett et al. 1997). Daraus resultieren entweder Proliferation und Zellüberleben oder antiproliferative Effekte und Apoptose der Lymphozyten abhängig von den TRAF-Bindungsstellen innerhalb der zytoplasmatischen CD30-Domäne (Segal et al. 1994; Duckett et al. 1997).

1.2.2 CD30 Expression in der Mycosis fungoides

Wenngleich die MF nicht zur Gruppe der CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen zählt, kann eine CD30 Expression bei der MF häufig beobachtet werden. Die Tab. 4 listet 36 Artikel auf, in denen von einer CD30 Expression im Zusammenhang mit 1499 MF und 120 SS Patienten berichtet wurde (Kampa und Mitteldorf 2020). Auch 1114 MF/SS wurden miteinbezogen, wobei eine Trennung der Entitäten nicht möglich war (Kampa und Mitteldorf 2020).

Tab. 4 CD30 Expressionen in MF

Autoren (nach Erscheinungsjahr)	Alle Patienten mit MF	CD30-positive MF	Autoren (nach Erscheinungsjahr)	Alle Patienten mit MF	CD30-positive MF
(Raghavan et al. 2019)	17 K-MF (nur T3/T4) 38 T-MF	15 K-MF 38 T-MF	(Jang et al. 2014)	1 SS (follikulotrop) mit LCT	1 SS
(Rahbar et al. 2018)	31 K-MF 5 SS 144 Biopsien (21% mit LCT)	k.A.	(Sabattini et al. 2013)	32 K-MF 9 T-MF	19 K-MF 9 T-MF
(Pham et al. 2018)	1 K-MF (palmoplantar)	1 K-MF	(Engberg et al. 2013)	1 SS mit LCT	1 SS
(Yao et al. 2018)	1 T-FMF	1 T-FMF	(Talpur et al. 2012)	1263 MF/SS (44 F-MF) CD30 wurde in 452 Fällen untersucht (T-MF Fälle enthalten, aber keine Details)	k.A.
(Prince et al. 2017)	97 K-MF mit zwei oder mehr Biopsien	97 K-MF	(Benner et al. 2012)	100 T-MF (davon 31 T-FMF)	47 T-MF
(Danish et al. 2016a)	68 KTZL	9 K-MF 4 andere KTZL	(Krathen et al. 2012)	1 K-MF 10 T-MF 5 F-MF 3 T-MF + F-MF	Mindestens 12 MF
(Danish et al. 2016b)	345 K-MF 17 F-MF 28 SS	76 MF/SS	(Ishibashi et al. 2010)	1 T-FMF	1 T-FMF
(Talpur et al. 2016)	187 T-MF	135 T-MF	(Ohtani et al. 2009)	1 T-MF	1 T-MF
(Lamarque et al. 2016)	7 T-MF 2 SS	4 T-MF 1 SS	(Edinger et al. 2009)	47 K-MF	47 K-MF
(Scarbrick et al. 2015)	1275 MF/SS Komplette Daten bei: 1062 MF (183 F-MF) 1098 MF (215 T-MF) CD30 bei 639 Patienten untersucht	149 MF/SS	(Arulogun et al. 2008)	22 T-MF	9 T-MF
(Kim et al. 2015)	32 MF/SS (16 T-MF 8 F-MF 5 T-FMF 3 K-MF/SS)	Mindestens 26 MF/SS	(Barberio et al. 2007)	17 T-MF	9 T-MF
(Fauconneau et al. 2015)	34 T-MF	34 T-MF	(Mitteldorf et al. 2007)	1 T-FMF	1 T-FMF
(Duvic et al. 2015)	28 MF/SS (20 K-MF/SS 5 T-MF 3 F-MF) 7 LyP + MF	28 MF/SS 7 LyP + MF	(Marti et al. 2003)	29 SS CD30 wurde bei 21 SS untersucht	8 SS
(Crisuolo et al. 2015)	1 K-MF	1 K-MF	(Wu et al. 2000)	202 K-MF	4 K-MF (Ia/Ib) mit > 50% CD30-positiven Zellen
(Bittencourt et al. 2015)	17 T-MF	4 T-MF	(Vergier et al. 2000)	45 T-MF	14 T-MF
(Klemke et al. 2015)	57 SS	28 SS	(Diamandidou et al. 1998)	115 MF/SS (26 T-MF) CD30 bei 15 T-MF untersucht	7 T-MF
(Mehra et al. 2015)	2 GSS 1 T-MF 1 SS	2 GSS 1 T-MF 1 SS	(Ralfkiaer et al. 1993)	12 K-MF 4 SS 8 andere KTZL	1 K-MF 4 andere KTZL
(Pulitzer et al. 2014)	51 T-MF CD30 wurde bei 47 Patienten untersucht T-FMF = 35/47	38 T-MF (k.A. von Details)	(Cerroni et al. 1992)	6 K-MF 17 T-MF	2 K-MF 4 T-MF

Literaturübersicht nach Kampa und Mitteldorf (2020); K-MF = Klassische MF, T-MF = Transformierte MF, F-MF = Folliculotrope MF, SS = Sézary Syndrom, LyP = Lymphomatoide Papulose, ALCL = Anaplastisches groß-zelliges T-Zell-Lymphom, KTZL = Kutanes T-Zell-Lymphom, LCT = Großzellige Transformation, GSS = Granulomatous slack skin, k. A. = Keine Angabe

Zusammengefasst wurde in 32,6% der Fälle aus CD30 exprimiert (Kampa und Mitteldorf 2020). Die CD30 Expression wurde in 32% der klassischen, nicht transformierten MF und 59,4% der T-MF detektiert (Kampa und Mitteldorf 2020). Es ist wichtig zu erwähnen, dass die durchschnittliche CD30 Expression durch Inklusion von Studien, die explizit nur CD30-positive Fälle untersuchten, beeinflusst wurde (Wu et al. 2000; Mitteldorf et al. 2007; Edinger et al. 2009; Ohtani et al. 2009; Ishibashi et al. 2010; Criscuolo et al. 2015; Fauconneau et al. 2015; Mehra et al. 2015; Prince et al. 2017; Pham et al. 2018; Yao et al. 2018).

Ein Vergleich der CD30 Expression in der MF ist durch die Verwendung von heterogenen *Cut-off*-Werten oder dem gänzlichen Fehlen eines *cut-offs* schwierig (Kampa und Mitteldorf 2020). Nur acht Studien definierten unterschiedliche *Cut-off*-Werte wie $\geq 1\%$, $\geq 5\%$, $> 10\%$, $\geq 10\%$ und $\geq 50\%$ (Wu et al. 2000; Barberio et al. 2007; Benner et al. 2012; Scarisbrick et al. 2015; Danish et al. 2016b; Lamarque et al. 2016; Prince et al. 2017; Raghavan et al. 2019), in den anderen 28 Studien fehlten diese. Während bei der MF die Schwelle der CD30 Expression meist bei $\geq 1\%$ war, so lag diese bei der T-MF mit $> 50\%$ höher (Kampa und Mitteldorf 2020).

Diese uneinheitliche Verwendung von *cut-offs* lässt sich unter anderem auf unterschiedliche Studienziele zurückführen (Kampa und Mitteldorf 2020). In klinischen Studien, in denen das Ansprechen von BV auf kutane oder systemische Lymphome untersucht wird, liegen die *Cut-off*-Werte bei $\geq 10\%$ (Younes et al. 2010; Katz et al. 2011; Gibb et al. 2013; Prince et al. 2017; Horwitz et al. 2019). Nichtsdestotrotz wurde auch bei einem *cut-off* $< 10\%$ oder keiner detektierten CD30 Expression von Behandlungserfolgen mit BV berichtet (Duvic et al. 2015; Kim et al. 2015).

Insgesamt liefert die Literatur kontroverse Ergebnisse über die Auswirkungen der CD30 Expression auf die Prognose der K-MF oder T-MF:

Bei der K-MF berichten drei Studien von einem negativen Einfluss der CD30 Expression auf die Prognose (Edinger et al. 2009; Scarisbrick et al. 2015; Danish et al. 2016b). In der Edinger Studie war eine erhöhte dermale CD30 Expression (größer als der median 4,7%) mit einem höheren Stadium zum Diagnosezeitpunkt, höheren Maximalstadium und einem verminderten Überleben verbunden (Edinger et al. 2009). Während eine vermehrte epidermale CD30 Expression (größer als der median von 14%) eine Tendenz zu einem längeren Überleben aufwies (Edinger et al. 2009). Ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben zeigten CD30-positive Fälle in einer anderen Studie (Danish et al. 2016b). CD30-positive Patienten wiesen zudem eine Tendenz zu einem schlechteren Gesamtüberleben innerhalb des Gesamtkollektivs sowie ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben für Patienten im Stadium T3 auf (Scarisbrick et al. 2015).

Im Gegensatz dazu gibt es auch drei Studien, die keinen Zusammenhang zwischen CD30 und der Prognose der MF feststellen konnten (Wu et al. 2000; Talpur et al. 2012; Bittencourt et al. 2015). Bei Talpur et al. (2012) konnte kein Einfluss der CD30 Expression auf das Überleben bei K-MF oder F-MF festgestellt werden. In der frühen MF zeigten CD30-positive Zellen in der Epidermis keine Korrelation mit der Krankheitsprogression (Wu et al. 2000). Aber auch im fortgeschrittenen Stadium der MF war kein Einfluss von CD30 nachweisbar (Bittencourt et al. 2015). Im Gegensatz zur K-MF ist eine hohe CD30 Expression bei der T-MF mit einer verbesserten Prognose verbunden (siehe 1.1.8).

1.2.3 CD30 Expression im Zusammenhang mit eosinophilen Granulozyten

Einige Studien über kutane Lymphome legen die Vermutung nahe, dass die CD30 Expression mit der Anzahl eosinophiler Granulozyten korrelieren kann. Die Studienlage zeigt vereinzelt Fälle, in denen von Eosinophilen bei Erkrankungen mit CD30-positiven Zellen berichtet wurde:

Darunter findet sich ein pädiatrischer Fall von einem CD30-positiven ALCL mit vorherrschender Eosinophilie (Kacarovska et al. 2014) sowie bei eosinophilreichen CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen der oralen Mukosa (Alobeid et al. 2004) und in vier von fünf Fällen von eosinophilreichen, nicht neoplastischen Hautinfiltraten (Cepeda et al. 2003) konnte eine atypische CD30 Expression nachgewiesen werden. Es ist auch ein Fall einer transformierten F-MF (T-FMF) mit persistierender Eosinophilie und einer Infiltration von CD30-positiven Zellen bekannt (Ishibashi et al. 2010). Die Vermutung liegt nahe, dass TH2-Tumorzellen Zytokine wie z. B. IL-5 produzieren können, die zur Rekrutierung von Eosinophilen und zur Aufrechterhaltung der Eosinophile führen (Ishibashi et al. 2010). Eine Studie, die typischerweise CD30-positiven ALCLs und T-MF Fälle mit einer hohen CD30 Expression (über $\geq 75\%$ der Zellen) inkludierte, zeigte sechs Fälle mit nachweisbaren Eosinophilen (Fauconneau et al. 2015). Auch ein Fall einer F-MF mit einer teilweisen CD30 Expression (Pham et al. 2018) und eine CD30-positive K-MF zeigten Eosinophile im Infiltrat (Song et al. 2013).

Eine Korrelation von CD30 und Eosinophilen konnte in einer Studie über HL, welche durch Eosinophilie gekennzeichnet sind, gezeigt werden (Pinto et al. 1996). Die durch Zytokine (IL-5, IL-3 und GM-CSF) aktivierten Eosinophilen (sowohl gewebständig als auch zirkulierend) besaßen eine erhöhte Oberflächendichte des CD30L (Pinto et al. 1996). Der CD30L wird häufig von Eosinophilen exprimiert (Duvic 2011). CD30L kann als aktive Oberflächenstruktur CD30 vermittelte Proliferationssignale an Zielzellen (Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen) weiterleiten (Pinto et al. 1996). Matsumoto et al. kamen zu dem Ergebnis, dass CD30 die Apoptose bei Eosinophilen induzieren kann. Zudem exprimieren gereinigte humane Eosinophile geringe, aber stetig nachweisbare Mengen von CD30 (Matsumoto et al. 2004).

1.3 Zielsetzung

Die CD30 Expression ist im Zusammenhang mit MF bereits in einigen Studien untersucht worden, jedoch limitiert das Fehlen oder die Heterogenität von verwendeten *Cut-off*-Werten der CD30 Expression die Vergleichbarkeit. Durch das Zusammenfassen verschiedener Entitäten von Lymphomen ist eine differenzierte Betrachtung der Ergebnisse der CD30 Expression nicht immer möglich. Biomarker wie CD30 können leicht fehlinterpretiert werden und die Beurteilung der Prognose sowie die Therapieentscheidung beeinflussen. Da in der Therapie der MF CD30 ein therapeutisches Ziel darstellt, ist die Häufigkeit und das Ausmaß der CD30 Expression relevant.

Um zu ermitteln, wo meist eine CD30 Expression erwartet werden kann und in welchem Ausmaß sich die CD30 Expression zeigt, werden die aufeinanderfolgenden Tumorstadien (Patch, Plaque und Tumor) verglichen. Ferner werden Unterschiede in der CD30 Expression und CD30-Positivität im Vergleich K-MF und T-MF erforscht, wobei die meisten Studien von erhöhten CD30-Leveln bei der T-MF berichten.

Nur die Edinger Studie befasste sich bisher mit den unterschiedlichen Lokalisationen der CD30 exprimierenden Zellen (epidermales oder dermales Kompartiment) und der damit resultierenden Prognose. So stellte in der Studie eine erhöhte dermale CD30 Expression eine negative Prognose dar, während das Überwiegen der epidermalen CD30 Expression eine verbesserte Prognose aufwies. Daher soll die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse (47 Patienten) auf die hier verwendete Kohorte (95 Patienten) überprüft werden.

Ein besonderer Fokus bei der Interpretation von CD30 soll in dieser Arbeit auf der intraindividuellen Variabilität der CD30 Expression liegen. Dabei werden Patienten, denen mehrere Hautbiopsien im Verlauf ihrer Erkrankung entnommen wurden (sowohl zum selben als auch zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt) auf die Unterschiede der CD30 Expression untersucht. In der Literatur wurde bisher nur in zwei Studien auf die intraindividuelle Variabilität eingegangen. Doch Ergebnisse, die auf eine dynamisch variierende CD30 Expression in mehreren Biopsien eines Patienten hindeuten, beeinflussen die therapeutische Konsequenz maßgeblich.

Des Weiteren berichteten in der Vergangenheit vereinzelt Studien über eine mögliche Korrelation von CD30-positiven kutanen Lymphomen und eosinophilen Granulozyten. Wenige Studien erwähnten am Rande das Vorhandensein von Eosinophilen bei CD30-positiver MF (meist mit LCT), jedoch wurde ein möglicher Zusammenhang in einer größeren MF Kohorte noch nicht untersucht.

Insgesamt wurden 135 Biopsien von 95 Patienten mit einer gesicherter MF aus zwei Zentren retrospektiv auf folgende Fragestellungen untersucht:

Wie häufig wird CD30 in den Gewebeproben von Patienten mit einer MF exprimiert und wie hoch ist die durchschnittliche CD30 Expression der Zellen im Gesamtinfiltrat in Abhängigkeit von dem TNM Stadium, der Lokalisation der Expression (in epidermalen oder dermalen Lymphozyten), den Tumorstadien (Patch, Plaque, Tumor), einer LCT und der F-MF?

Wie häufig wird CD30 in sequenziellen Biopsien exprimiert und wie stark ist die intraindividuelle Variabilität der CD30 Expression im Hinblick auf einen gleichen und einen unterschiedlichen Zeitpunkt der Biopsie sowie die Prävalenz der Expression?

Wie setzt sich die Tumorumgebung (TME) zusammen? Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von eosinophilen Granulozyten und einer CD30 Expression?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine multizentrische, retrospektive Studie, in die Präparate aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsmedizin Göttingen und des Einsendelabors Kempf & Pfaltz Histologische Diagnostik in Zürich eingeschlossen wurden.

2.2 Patienten

Es wurden 95 Patienten mit einer klinisch gesicherten MF in einem Zeitraum von 2007 bis 2018 in die Studie eingeschlossen. Alle Diagnosen wurden durch eine klinische-pathologische Korrelation verifiziert. Ein positives Ethikvotum für die Fälle aus Göttingen (Antragsnummer 1/9/18) und die Fälle aus Zürich (KEK-ZH-Nr.2014-0493) liegt vor.

Es wurden folgende klinische Parameter anonymisiert erhoben: Alter, Geschlecht, Datum des histologischen Befundes der Gewebeprobe, Lokalisation der Gewebeprobe und sofern möglich das Tumorstadium (TNM-Klassifikation).

2.3 Histologie

Die Biopsien wurden in 10% gepuffertem Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxylin und Eosin (H&E) gefärbt. Die immunhistochemischen Färbungen wurden nach den Herstellerempfehlungen durchgeführt. Es wurden folgende Antikörper verwendet: CD3 (Dako, Dänemark, Poly Rb, RTU Verdünnung), CD4 (Dako, Dänemark, Klon 4B12, RTU Verdünnung), CD8 (Dako, Dänemark, Klon C8/144B, RTU Verdünnung) und CD30 (BerH2; Medac, Deutschland, Verdünnung 1:50). Alle Proben wurden mit Hilfe des 3DHISTECH *Slide Scanners* gescannt und digital mit dem 3DHISTECH *Slide Viewer* ausgewertet.

2.3.1 Histomorphologische Kriterien

Aufgrund der Infiltrationstiefe der neoplastischen Infiltrate wurden die Proben in die Stadien Patch, Plaque und Tumor unterschieden, welche in Abb. 1 beispielhaft dargestellt sind.

Der Epidermotropismus wurde im Patch-, Plaque- und Tumor-Stadium ausgewertet. Unter Epidermotropismus verstehen wir eine Infiltration von z. B. atypischen Lymphozyten in die Epidermis. Atypische Lymphozyten weisen z. B. einen eingekerbten, cerebriformen Zellkern mit Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten des Zellkerns auf und sind zum Teil größer als „normale“ Lymphozyten.

Das Ausmaß der Epidermotropie wurde wie folgt bewertet: Nicht vorhanden (keine atypischen Lymphozyten in der Epidermis), einzelne Lymphozyten (solitäre Lymphozyten, locker verstreut, keine Gruppenbildung), basale Lymphozyten (überwiegende Verteilung der atypischen Lymphozyten im Bereich der basalen Epidermis) und pagetoider Epidermotropismus (pfefferkornartig eingestreute Verteilung der atypischen Lymphozyten in allen Bereichen der Epidermis).

Zudem wurde bestimmt, ob ein *lining-up* (Aneinanderreihung von mindesten vier atypischen Lymphozyten entlang der dermoepithelialen Junktionszone) (Kempf et al. 2020) (Abb. 2, schwarzer Pfeil) oder Pautrier'sche Mikroabszesse (Cluster von mindestens drei atypischen Lymphozyten in der Epidermis) (Massone et al. 2005) vorhanden waren (Abb. 2). Bei der Bewertung des Epidermotropismus wurde bei der F-MF die Epidermis und das Follikelepithel bewertet.

Es erfolgte eine dichotome Bewertung des Vorhandenseins von eosinophilen Granulozyten in der Tumorumgebung (Abb. 3, z. B. roter Pfeil).

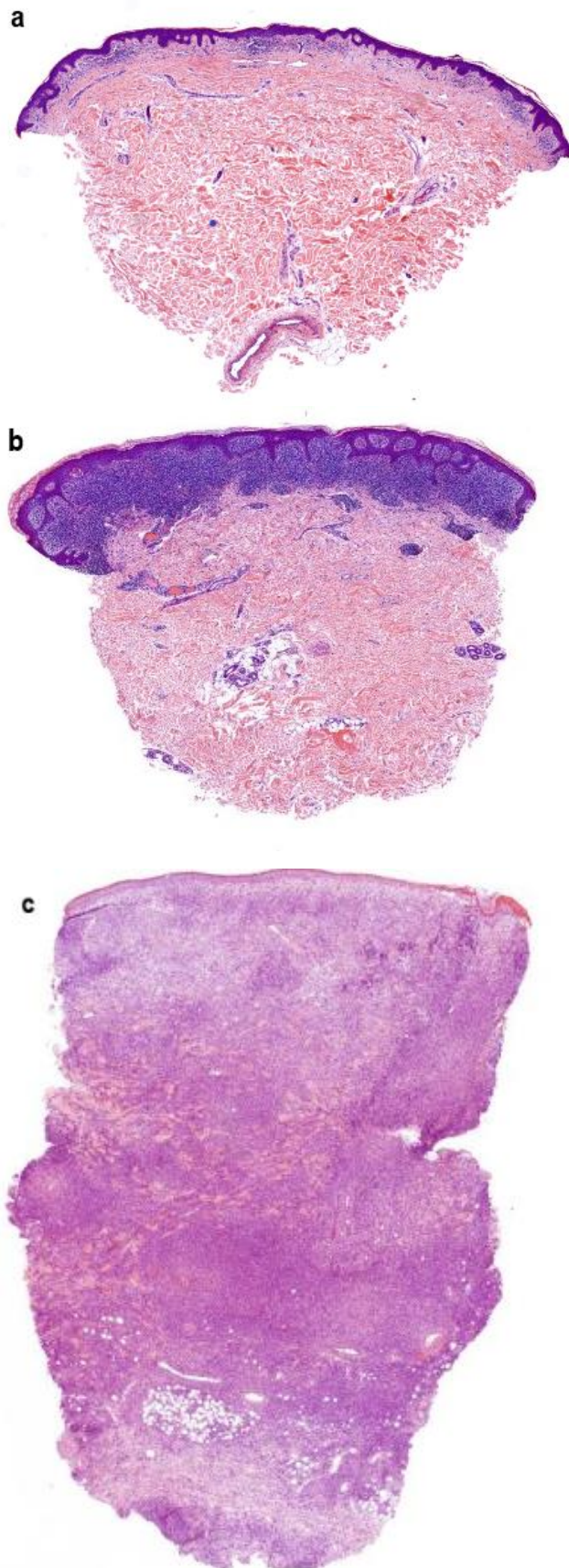


Abb. 1 a, b, c Stadienverteilung

Patch- (a), Plaque- (b) und Tumor- (c) Stadium (H&E, Vergrößerung 1x)

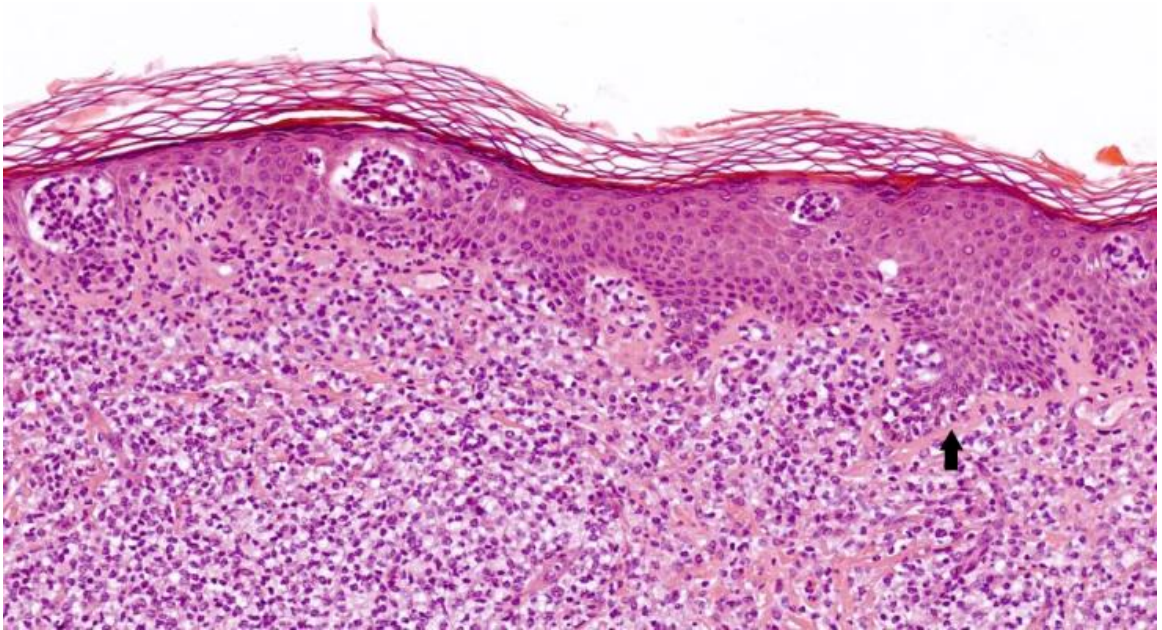


Abb. 2 Epidermotropismus der MF

Pautrier'sche Mikroabszesse und *lining-up* (schwarzer Pfeil) (H&E, Vergrößerung 10 x)

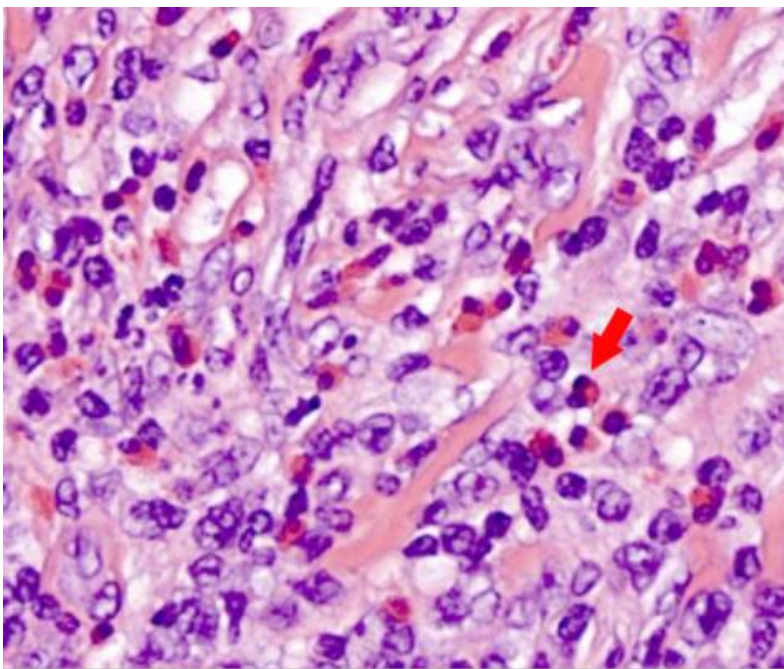


Abb. 3 Eosinophile Granulozyten im TME

Eosinophile Granulozyten (Pfeil) (H&E, Vergrößerung 40 x)

2.3.2 Auswertung der CD30 Expression

Für jede Biopsie wurde ermittelt in welchem Kompartiment die CD30 Expression dominierte (epidermal vs. dermal), die sogenannte Prävalenz. Zudem wurde die CD30 Expression in Bezug auf die CD3 Expression für die gesamte Probe sowie für die Einzelkompartimente ermittelt.

Epidermis: Es erfolgte eine Auszählung der CD3- und CD30-positiven Lymphozyten pro *fünf high power fields* (Hauptgesichtsfelder) in jeweils identischen Bereichen der Epidermis. Es wurde ein Quotient aus der CD30 Expression im Vergleich zur CD3 Expression gebildet, der die prozentuale CD30 Expression der T-Lymphozyten widerspiegelt.

Dermis: Die CD30 Expression in der Dermis wurde in Analogie zur Bewertung einer PD-L1 (*programmed cell death 1 ligand 1*) Expression evaluiert (siehe PD-L1 IHC 28-8 pharmDx Interpretation Manual). Hierzu wurde das Präparat in Quadranten aufgeteilt und der ermittelte Wert in Prozent angegeben.

Gesamt: Die gesamte CD30 Expression wurde aus den einzelnen Kompartimenten errechnet, wobei der verhältnismäßige Anteil von Epidermis und Dermis berücksichtigt wurde.

Die prozentuale CD30 Expression am Gesamtpräparat wurde zudem in drei Gruppen kategorisiert: Gruppe A (1 – 9%), Gruppe B (10 – 50%) und Gruppe C (> 50%).

Für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der Literatur wurden als *Cut-off*-Werte $\geq 1\%$ und $\geq 10\%$ für die gesamte Probe sowie epidermal 14% und dermal 4,7% verwendet (Edinger et al. 2009). Bei Patienten mit mehreren Biopsien wurden Unterschiede von Biopsien, die zum selben Zeitpunkt und zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt entnommen wurden, im Hinblick auf das Ausmaß und die Prävalenz der CD30 Expression verglichen. Es wurden die Färbemuster der Membran-, Zytoplasma- und Golgifärbung (Membranfärbung mit einer punktförmigen Färbung im Zytoplasma im Bereich der Golgi-Region) erfasst.

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 25 durchgeführt. Für die statistischen Auswertungen wurden ein Konfidenzintervall von 95% bzw. ein α -Niveau ($\alpha = 0,05$) festgelegt.

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde folgendes untersucht: Besteht ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der CD30-Negativität der Biopsien im Vergleich a) Patch- und Plaque-Stadium und b) Plaque- und Tumor-Stadium? Ist die CD30 Expression im Tumor-Stadium signifikant höher als im Patch- und Plaque-Stadium? Sind Biopsien mit einer LCT signifikant häufiger CD30-positiv als Biopsien ohne LCT? Gibt es einen Unterschied in der durchschnittlichen CD30 Expression von Patienten mit einer MF und einer LCT? Gibt es einen Unterschied im Vergleich der durchschnittlichen CD30 Expression von Patienten mit einer LCT und einer MF im Tumor-Stadium? Sind Patienten mit einer schlechten Prognose (bei *Cut-off*-Erfüllung der Edinger Studie) häufiger in einem höheren Stadium, als Patienten mit einer guten

Prognose? Gibt es eine mögliche Korrelation zwischen Eosinophilen und der Zytoplasmafärbung? Zudem wurde untersucht, ob die Eosinophilen häufiger im Tumor-Stadium zu finden waren als a) im Patch- und b) im Plaque-Stadium.

Die binär logistische Regression wurde verwendet, um die Variabilität der CD30 Prävalenz zwischen Biopsien, die zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt und die zu einem gleichen Zeitpunkt entnommen wurden, zu vergleichen.

Die Korrelation der CD30 Expressionswerte innerhalb a) der Gruppe der Patienten mit Biopsien zum gleichen und b) der Gruppe der Patienten mit Biopsien zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt wurde mittels Intraklassen-Korrelation (ICC) berechnet. ICC-Schätzungen und ihre 95%-Konfidenzintervalle wurden basierend auf Mittelwertbewertung ($k = 2$), absoluter Übereinstimmung und 2-Wege-Mischeffektmodellen durchgeführt.

Für die Auswertung der Signifikanz der Membranfärbung in der Dermis und Epidermis wurde der McNemar-Test für zwei abhängige Stichproben bei dichotomen Daten verwendet.

Der t-Test bei einer Stichprobe wurde benutzt, um die Häufigkeit der ausschließlichen und zusätzlichen Membranfärbung in der a) Epidermis und b) Dermis zu berechnen.

Die Fragestellung des Einflusses der eosinophilen Granulozyten auf die CD30 Expression wurde mit mixed ANOVA analysiert.

Mit dem Wilcoxon-Test wurde überprüft, ob in Biopsien mit eosinophilen Granulozyten die a) epidermale Membranfärbung und b) dermale Membranfärbung signifikant häufiger zu finden war als die epidermale Zytoplasmafärbung bzw. dermale Zytoplasmafärbung.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten und klinische Charakteristika

Im Zeitraum von 2007 bis 2018 wurden insgesamt 95 Patienten in die Auswertung miteinbezogen. 29 Patienten wurden mehrere Hautbiopsien entnommen, sodass insgesamt 135 Biopsien analysiert wurden. Die weiteren Charakteristika sind der Tab. 5 zu entnehmen.

Tab. 5 Patienten und klinische Charakteristika

Charakteristika	Alle Patienten n = 95, n (%)	Alle Biopsien n = 135, n (%)
Geschlecht		
Männlich	56 (59)	-
Weiblich	39 (41)	-
Alter in Jahren		
Durchschnitt (Spanne)	64 (28 – 92)	-
Entität*		
MF	82 (86)	115 (85)
F-MF	13 (14)	20 (15)
Lokalisation		
Untere Extremität		33 (24)
Obere Extremität		13 (10)
Kopf/Hals	-	13 (10)
Rumpf		67 (50)
Keine Angabe		9 (7)
TNM-Stadium		
Ia	30 (32)	
Ib	39 (41)	
IIa	0 (0)	
IIb	18 (19)	
III	2 (2)	
IV	0 (0)	
Keine Angabe	6 (6)	

*fünf Patienten mit insgesamt acht Biopsien hatten eine transformierte MF (T-MF), MF = Mycosis fungoides, F-MF = Follikulotrope MF

3.2 Histomorphologische Kriterien

In 56 von 133 Biopsien (42%) konnte der Epidermotropismus nachgewiesen werden. Tab. 6 zeigt die Auswertung der klassischen Histologie. Die Mehrzahl der Biopsien stammte aus einem Patch (59%) oder einer Plaque (32%). 9% der Biopsien waren aus einem Tumorknoten entnommen worden.

In 36% zeigte sich ein basaler Epidermotropismus und in 36% eine pagetoide Epitheldurchsetzung. 26% der Biopsien zeigten ein *lining-up* und in 5% ließen sich Pautrier'sche Mikroabszesse nachweisen.

Tab. 6 Klassische Histologie der Proben

Epidermotropismus*	Biopsien n = 133**, n = (%)		
	Patch n = 78 (59)	Plaque n = 43 (32)	Tumor n = 12 (9)
Basaler Epidermotropismus	31 (40)	17 (40)	0
<i>Lining-up</i>	22 (28)	13 (17)	0
Pagetoid	33 (42)	13 (30)	2 (17)
Pautrier'sche Mikroabszesse	3 (4)	3 (7)	0

* Mehrfachnennungen möglich; **zwei Biopsien im Patch-Stadium waren nicht auswertbar

3.3 Auswertung der CD30 Expression

3.3.1 Gesamt

Die CD30 Expression ($\geq 1\%$) in Bezug auf die gesamte Biopsie ist Tab. 7 und die Verteilung CD30-positiver Biopsien auf die TNM-Stadien Tab. 8 zu entnehmen.

Tab. 7 CD30 Expression in der gesamten Biopsie, gruppiert

	Gesamt-kohorte	CD30-positiv	CD30-negativ	Gruppe A (1 – 9%)	Gruppe B (10 – 50%)	Gruppe C (> 50%)
Anzahl (%)	135 (100)	122 (90)	13 (10)	41 (34)	68 (56)	13 (11)
Durchschnittliche CD30 Expression der Zellen (%) innerhalb der jeweiligen Gruppe	21	23	0	4	24	80

Tab. 8 Verteilung der CD30-Positivität innerhalb der TNM-Stadien

	Patienten im TNM Stadium					
	Ia (n = 30)	Ib (n = 39)	IIa (n = 0)	IIb (n = 18)	III (n = 2)	IV (n = 0)
CD30-positive Biopsien (%)	25 (83)	34 (87)	0 (0)	15 (83)	2 (100)	0 (0)
CD30-negative Biopsien (%)	5 (17)	5 (13)	0 (0)	3 (17)	0 (0)	0 (0)
	Biopsien im TNM-Stadium*					
	Ia (n = 42)	Ib (n = 47)	IIa (n = 0)	IIb (n = 33)	III (n = 5)	IV (n = 0)
CD30-positive Biopsien (%)	37 (88)	42 (89)	0	30 (91)	5 (100)	0
CD30-negative Biopsien (%)	5 (12)	5 (11)	0	3 (9)	0	0
Durchschnittliche CD30 Expression der Zellen (%) innerhalb der jeweiligen Gruppe	22 (1 – 89)	23 (1 – 80)	0	31 (1 – 99)	12 (10 – 20)	0

*bei acht Biopsien fehlten Information über das TNM-Stadium

3.3.2 Prävalenz der CD30 Expression in der Epidermis oder Dermis

Bei 62% der Proben war die CD30 Expression überwiegend in der Dermis lokalisiert (Tab. 9).

Tab. 9 Zusammenhang zwischen histologischem Stadium und Prävalenz der CD30 Expression

	Patch (n = 80)	Plaque (n = 43)	Tumor (n = 12)
CD30-positiv	70 (88)	42 (98)	10 (83)
- Epidermis	12 (15)	7 (16)	0
- Dermis	40 (50)	28 (65)	8 (67)
- Ausgeglichen	18 (23)	7 (16)	2 (17)
CD30-negativ	10 (13)	1 (2)	2 (17)

Im Plaque-Stadium war eine CD30-Negativität selten zu beobachten (2%) im Vergleich zum Patch- (13%) oder Tumor-Stadium (17%). Ein statistisch signifikanter Unterschied in der CD30-Negativität der Proben im Vergleich Patch und Plaque ($p = 0,95$; $U = 1545$; $Z = -1,878$) und Plaque und Tumor ($p = -131$; $U = 243$; $Z = -1,816$) konnte nicht nachgewiesen werden.

3.3.3 CD30 Expression in den einzelnen Kompartimenten im Detail

3.3.3.1 Epidermis

Eine CD30 Expression ($\geq 1\%$) in der Epidermis konnte in 112 von 135 Biopsien (84%) nachgewiesen werden. Die durchschnittliche CD30 Expression in der Epidermis betrug 28% (Spanne: 1 – 98%). In 23 Biopsien zeigte sich keine CD30 Expression in der Epidermis.

3.3.3.2 Dermis

Eine CD30 Expression ($\geq 1\%$) in der Dermis konnte in 118 von 135 Biopsien (87%) nachgewiesen werden. Die durchschnittliche CD30 Expression betrug 23% (Spanne: 1 – 99%). In 17 Präparaten konnte keine CD30 Expression in der Dermis nachgewiesen werden.

Tab. 10 zeigt die CD30 Expression in Bezug auf die unterschiedlichen Stadien und auf eine LCT.

Im Tumor-Stadium war die CD30 Expression signifikant höher als im Patch/Plaque-Stadium ($U = 381,5$; $Z = -2,759$; $p = 0,006$). Biopsien, die eine LCT zeigten, waren nicht signifikant häufiger CD30-positiv als Biopsien ohne LCT ($U = 425$; $Z = -1,514$; $p = 0,130$). Es konnte kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen CD30 Expression von Patienten mit einer MF und einer LCT festgestellt werden ($p = 0,627$; $U = 307$; $Z = -0,486$).

Auch im Vergleich der durchschnittlichen CD30 Expression von Patienten mit einer T-MF und Patienten mit einer MF im Tumor-Stadium zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,230$; $U = 18,5$; $Z = -1,248$).

Tab. 10 Vergleich der CD30 Expression der Zellen in Bezug auf die unterschiedlichen Stadien

	Patienten (MF und F-MF)							
	Patch / Plaque / Tumor		Patch / Plaque		Tumor		Mit einer Transformation (LCT)	
Anzahl gesamt (n = x)	135		123		12		8**	
CD30-negativ (E/D/I)	23 / 17 / 13		21 / 15 / 11		2		2	
<i>Cut-off</i>	≥ 1	≥ 10	≥ 1	≥ 10	≥ 1	≥ 10	≥ 1	≥ 10
Anzahl bei Verwendung des <i>cut-offs</i> (E/D/I)	112 / 118 / 122	82 / 78 / 81	102 / 108 / 112	77 / 69 / 72	10 (6***)	9 (5***)	6	3
Durchschnittliche CD30 Expression* der Zellen in der Epidermis (%)	28 (1 – 98)	36 (10 – 98)	28 (1 – 98)	36 (10 – 92)	33 (5 – 80)	39 (12 – 80)	9 (6 – 16)	15 (13 – 16)
Durchschnittliche CD30 Expression* der Zellen in der Dermis (%)	23 (1 – 99)	33 (10 – 99)	20 (1 – 99)	29 (10 – 99)	59 (1 – 99)	65 (10 – 99)	38 (50 – 90)	73 (50 – 90)
Durchschnittliche CD30 Expression* der Zellen insgesamt (%)	23 (1 – 99)	33 (10 – 99)	20 (1 – 94)	29 (10 – 94)	58 (1 – 99)	64 (10 – 99)	37 (2 – 89)	70 (47 – 89)

*CD30-negative Fälle ausgeschlossen; E = Epidermis, D = Dermis, I = Ingesamt; **zwei T-MF Fälle im Tumor-Stadium ***sechs bzw. fünf Fälle in der Epidermis

Die Tab. 11 zeigt eine Gegenüberstellung der Patienten mit einer T-MF und ohne eine Transformation.

Tab. 11 Gegenüberstellung der CD30 Expression bei MF mit und ohne LCT

	MF ohne LCT	MF mit LCT
Anzahl gesamt (n = x)	127	8
CD30-negativ (insgesamt)	11	2
CD30-positiv (<i>cut-off</i> ≥ 1%)	116	6
Durchschnittliche CD30 Expression der Zellen insgesamt	23 (1 – 99)	37 (2 – 89)

3.3.4 CD30 Expression im Vergleich zur Edinger Studie

Edinger et al. (2009) berichteten, dass eine erhöhte CD30 Expression in der Dermis (größer als der median 4,7%) mit einer schlechten Prognose verbunden war, während eine vermehrte CD30 Expression in der Epidermis (größer als der median 14%) eine bessere Prognose aufwies.

Die Stadienverteilung bei Verwendung von Patienten, die den *Cut-off*-Wert von 4,7% dermal über- oder unterschreiten und den epidermalen *Cut-off*-Wert von 14% über- oder unterschreiten sind Tab. 12 zu entnehmen.

Tab. 12 Verteilung der Stadien bei Verwendung eines dermalen (4,7%) und epidermalen (14%) *cut-offs*

	Biopsien, die den <i>cut-off</i> erfüllen*	Anzahl der Fälle im TNM-Stadium* (%)				
		Ia	Ib	IIb	III	Keine Angabe
Epidermis (<i>cut-off</i> ≤ 14%)	46	14 (30)	14 (30)	11 (24)	2 (4)	5 (11)
Dermis (<i>cut-off</i> > 4,7%)	92	25 (27)	38 (41)	21 (23)	5 (5)	3 (3)
Schlechte Prognose: ≤ 14% (Epidermis) und > 4,7% (Dermis)	29	6 (21)	12 (41)	8 (28)	2 (7)	1 (3)
Epidermis (<i>cut-off</i> > 14%)	66	20 (30)	24 (36)	16 (24)	3 (5)	3 (5)
Dermis (<i>cut-off</i> ≤ 4,7%)	26	10 (38)	4 (15)	7 (27)	0	5 (19)
Gute Prognose: > 14% (Epidermis) und ≤ 4,7% (Dermis)	6	3 (50)	0	2 (33)	0	1 (17)

*Stadium zum Diagnosezeitpunkt; Mehrfachnennungen von Patienten, die den dermalen und epidermalen *cut-off* erfüllen, möglich

Patienten mit einem höheren Stadium waren nicht signifikant häufiger in der Gruppe „schlechte Prognose“ als in der Gruppe „gute Prognose“ zu finden ($p = 0,903$).

3.3.5 CD30 Expression innerhalb der sequenziellen Biopsien

Die CD30 Expression bei Patienten mit sequenziellen Biopsien ist in Tab. 13 dargestellt. Insgesamt 29 Patienten wiesen mehr als eine Biopsie auf. Die Gesamtanzahl der Biopsien betrug 69. Die durchschnittliche Anzahl der Biopsien lag bei 2,4 (zwischen 2 – 5 Biopsien) pro Patienten. Während bei sieben Patienten die jeweiligen Biopsien alle zum gleichen Zeitpunkt entnommen wurden, so stammten bei 15 Patienten alle Proben von unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten. Die übrigen sechs Patienten erhielten sowohl Biopsien zu gleichen als auch zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Bei einem Patienten waren beide Proben CD30-negativ (Pat. 16). Bei Patient 22 und 25 war eine der beiden Proben CD30-negativ, während die andere CD30-positiv war (wenn auch nur mit einer CD30 Expression von 1% bei Pat. 22).

Tab. 13 CD30 Expression bei Patienten mit sequenziellen Biopsien

Pat.	Typ	Anzahl der Biopsien	Histologisches Stadium	Gleiche Probenentnahme Zeitpunkt	Prävalenz der CD30 Expression	CD30 Epidermis (%)	CD30 Dermis (%)	Durchschnittliche CD30 Expression (%)
1	MF	1	Plaque	Ja	D	2	35	32
		2	Plaque	Ja	D	4	15	13
		3	Plaque	Ja	D	9	40	38
2	T-MF	1	Plaque	Ja	D	6	80	75
		2	Plaque	Ja	D	16	50	47
3	MF	1	Patch	Ja	D	47	45	45
		2	Patch	Ja	D	75	40	44
4	MF	1	Patch	Nein	E	22	3	6
		2	Plaque	Nein	E	29	5	22
5	MF	1	Patch	Nein	D	n. a.	3	3
		2	Plaque	Ja	E	62	15	25
		3	Patch	Ja	A	10	3	5
		4	Patch	Nein	A	7	5	5
6	MF	1	Plaque	Nein	A	9	10	10
		2	Plaque	Nein	D	7	5	5
7	MF	1	Patch	Ja	D	88	99	94
		2	Tumor	Ja	D	80	95	90
		3	Tumor	Nein	A	5	1	1
8	MF	1	Plaque	Ja (1+2)	D	5	25	24
		2	Plaque	Ja (1+2)	D	6	25	24
		3	Patch	Ja (3+4)	D	12	10	10
		4	Patch	Ja (3+4)	D	51	10	20
		5	Patch	Nein	E	13	X	4
9	MF	1	Patch	Ja	D	21	15	16
		2	Patch	Ja	D	3	7	6
10	MF	1	Plaque	Ja	D	9	10	10
		2	Plaque	Ja	D	26	8	10
		3	Patch	Nein	D	38	10	12
11	MF	1	Plaque	Ja	D	30	15	18
		2	Plaque	Ja	D	35	12	13
12	MF	1	Patch	Nein	D	16	2	4
		2	Patch	Nein	A	7	3	4
13	MF	1	Plaque	Nein	D	26	15	16
		2	Plaque	Nein	D	9	20	19
14	MF	1	Plaque	Nein	D	1	1	1
		2	Plaque	Nein	A	14	3	5
15	MF	1	Patch	Nein	D	18	10	10
		2	Plaque	Nein	D	4	40	40
16	MF	1	Tumor	Nein	X	X	X	X
		2	Tumor	Nein	X	X	X	X
17	F-MF	1	Plaque	Nein	A	2	1	1
		2	Patch	Nein	D	11	10	10
18	F-MF	1	Plaque	Nein	A	17	5	7
		2	Patch	Nein	D	23	5	7
19	MF	1	Patch	Nein	D	44	70	68
		2	Patch	Nein	A	21	9	4
20	F-MF	1	Patch	Ja	E/F	88	X	6
		2	Patch	Ja	E/F	89	X	5
21	MF	1	Patch	Nein	D	22	1	3
		2	Plaque	Ja	D	92	10	15
		3	Plaque	Ja	D	86	20	24

Pat.	Typ	Anzahl der Biopsien	Histologisches Stadium	Gleiche Probenentnahme Zeitpunkt	Prävalenz der CD30 Expression	CD30 Epidermis (%)	CD30 Dermis (%)	Durchschnittliche CD30 Expression (%)
22	MF	1	Patch	Nein	E	4	X	1
		2	Patch	Nein	X	X	X	X
23	F-MF	1	Tumor	Nein	D	36	80	78
		2	Plaque	Nein	D	5	35	33
24	T-MF	1	Plaque	Ja	E	13	5	7
		2	Tumor	Ja	D	X	90	89
25	F-MF	1	Plaque	Nein	D	6	40	38
		2	Patch	Nein	X	X	X	X
26	F-MF	1	Plaque	Nein	D	30	70	69
		2	Patch	Nein	A	48	15	20
		3	Patch	Nein	E	70	10	18
27	MF	1	Plaque	Nein	A	80	40	45
		2	Tumor	Nein	D	37	30	30
28	MF	1	Tumor	Nein	A	12	10	10
	T-MF	2	Plaque	Ja	A	7	4	4
		3	Plaque	Ja	A	9	2	2
29	FMF	1	Patch	Nein	E	98	89	89
		2	Patch	Nein	E	96	45	45

E = Epidermis, D = Dermis, F = Follikel, A = Ausgeglichen, n. a. = Nicht auswertbar, X = CD30-negativ, T-MF = Transformierte MF, F-MF = Follikulotrope MF

Die Verteilungen der CD30 Expression bei sequenziellen Biopsien zum gleichen Probenentnahmezeitpunkt sowie zu einem unterschiedlichen Entnahmezeitpunkt sind den Abb. 4 und Abb. 5 zu entnehmen.

Es wurde die Variabilität der CD30 Expression bei Patienten mit mehreren Hautproben verglichen. Um die Übereinstimmung der CD30 Expressionswerte innerhalb der Gruppe von Patienten mit Biopsien zum gleichen Zeitpunkt und der Gruppe von Patienten mit Biopsien zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt festzustellen, wurde der ICC berechnet. Eine sehr gute Übereinstimmung liegt bei einem ICC von $> 0,7$; eine moderate Übereinstimmung bei einem Wert zwischen $0,4 - 0,7$ und eine schlechte Übereinstimmung bei einem ICC $< 0,4$ vor (Shrout und Fleiss 1979).

Bei Biopsien, die zum gleichen Zeitpunkt entnommen wurden, zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung der CD30 Expressionswerte (ICC = 0,755), während bei Biopsien zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt eine schlechte Übereinstimmung der CD30 Expressionswerte (ICC = 0,278) vorlag.

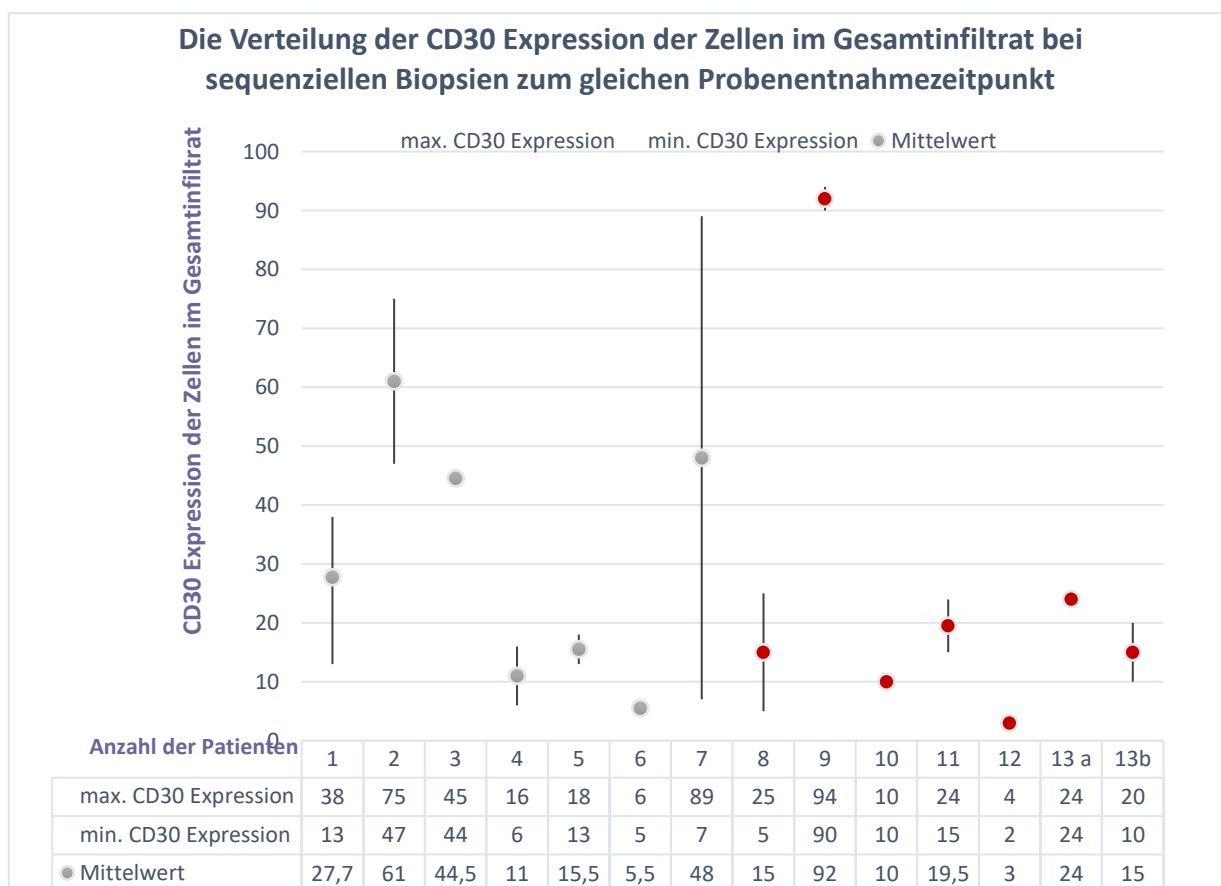


Abb. 4 Die Verteilung der CD30 Expression der Zellen im Gesamtinfiltrat bei sequenziellen Biopsien zum gleichen Probenentnahmezeitpunkt

Patient 1 – 7 mit Biopsien vom gleichen Entnahmezeitpunkt, Patient 8 – 13 mit Biopsien vom gleichen und unterschiedlichen Zeitpunkt; Patient 13 mit vier Biopsien, wovon je ein Paar zum gleichen Zeitpunkt entnommen wurde

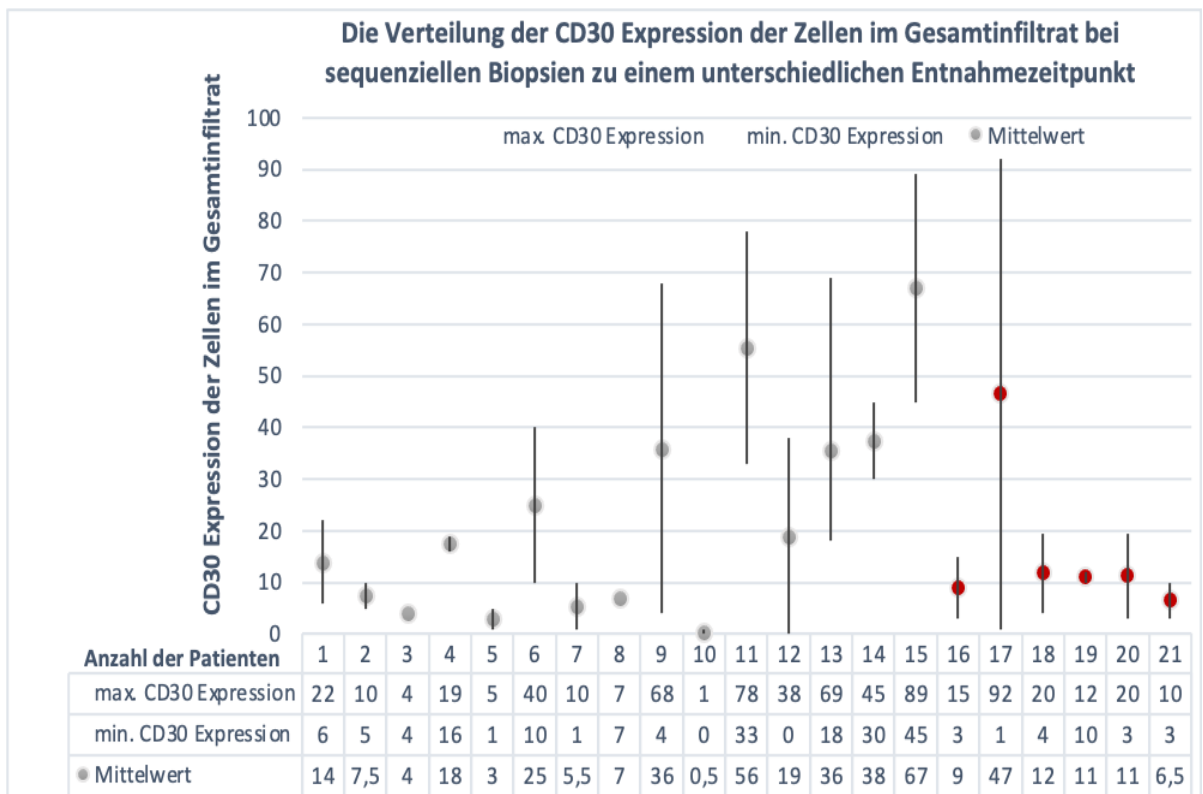


Abb. 5 Die Verteilung der CD30 Expression der Zellen im Gesamtinfiltrat bei sequenziellen Biopsien zum gleichen Probenentnahmezeitpunkt

Patient 1 – 15 mit Biopsien von einem unterschiedlichen Entnahmezeitpunkt, Patient 16 – 21 mit Biopsien vom gleichen und unterschiedlichen Zeitpunkt

In 35 Fällen wurden die Biopsien von Patienten im Hinblick auf die Abweichungen der Prävalenz der CD30 Expression in Abhängigkeit von dem Probeentnahmezeitpunkt verglichen (Abb. 6). Wurden die Biopsien zum gleichen Zeitpunkt entnommen, so stimmte die Prävalenz der CD30 Expression in Bezug auf eine prädominante epidermale vs. dermale CD30 Expression in 85% der Fälle überein. Im Gegensatz dazu stimmte die Prävalenz der CD30 Expression nur in 38% der Proben, die zu unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten entnommen wurden, überein. Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,01$; $OR = 9,75$).

Zusammenfassend variierte in Biopsien, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten entnommen wurden, die Prävalenz der CD30 Expression signifikant und es lag eine schlechte Übereinstimmung bzw. Korrelation der CD30 Expressionswerte ($ICC = 0,278$) vor.

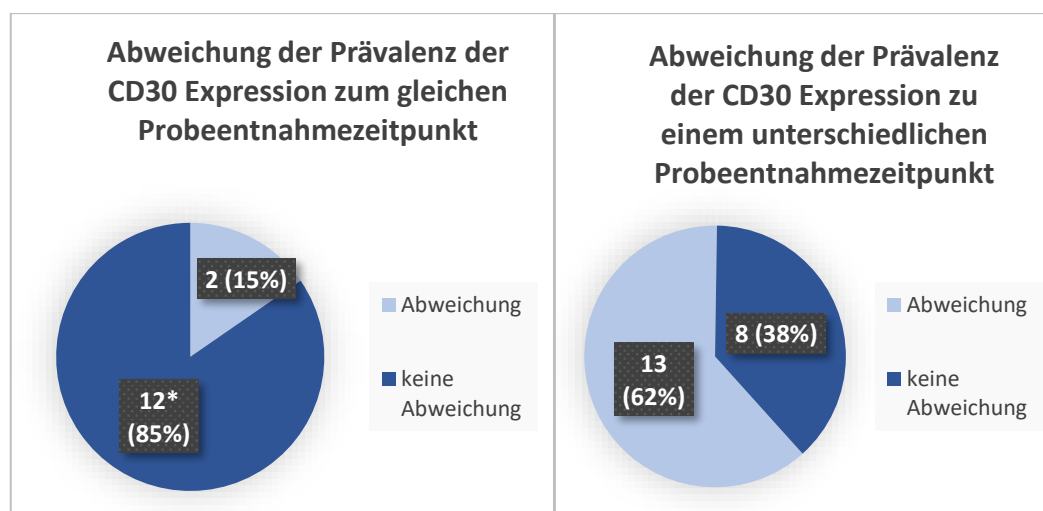


Abb. 6 Abweichungen der Prävalenz der CD30 Expression in Abhängigkeit vom Probenentnahmezeitpunkt

*ein Patient mit vier Biopsien, wovon je ein Paar zum gleichen Zeitpunkt entnommen wurde; Patient 16 mit nur CD30-negativen Biopsien wurde nicht miteinbezogen

3.3.6 CD30 Färbemuster

Die Zytoplasmafärbung dominierte sowohl in der Epidermis (96%) als auch in der Dermis (81%).

Im Gegensatz dazu zeigte sich eine Membranfärbung signifikant häufiger in der Dermis (75%) als in der Epidermis (41%) ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 36$). Mehrfachnennungen waren möglich. Eine zusätzliche Membranfärbung gab es in 76/118 (64%) in der Dermis und 41/113 (36%) in der Epidermis und eine ausschließliche Membranfärbung in 13/118 (11%) in der Dermis und 5/113 (4%) in der Epidermis. Sowohl in der Epidermis ($p < 0,001$; $T = 8,433$) als auch der Dermis ($p < 0,001$, $T = 9,401$) war eine zusätzliche Membranfärbung zur Zytoplasmafärbung signifikant häufiger als die ausschließliche Membranfärbung.

Eine Golgifärbung konnte nur in drei Fällen (2%) und ausschließlich in der Dermis nachgewiesen werden. Die Golgifärbung konnte nur in einzelnen Zellen gefunden werden ($< 1\%$).

3.3.7 CD30 Expression bei folliculotroper Mycosis fungoides

Es konnten 20 Biopsien untersucht werden. Die durchschnittliche CD30 Expression lag in der Epidermis/Follikelepithel bei 40%, zwei Biopsien waren negativ (10%).

3.4 Eosinophile Granulozyten in der Tumorumgebung

In 42 von 135 Biopsien (31%) konnten eosinophile Granulozyten im TME nachgewiesen werden. Dabei waren in 40 von 122 CD30-positiven Biopsien (33%) Eosinophile nachweisbar, die anderen zwei Biopsien mit Eosinophilen waren CD30-negativ.

Eosinophile waren signifikant häufiger im Tumor- (58%) als im Patch-Stadium (23%) zu finden ($p = 0,014$). Es zeigte sich jedoch kein genereller Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Eosinophilen und einer CD30 Expression.

Beim Vergleich von Biopsien, die Eosinophile enthielten, kam die epidermale Zytoplasmafärbung von CD30 signifikant häufiger vor als die CD30-positive Membranfärbung ($p < 0,001$; $Z = -5,09$). Dieser Unterschied war in der Dermis allerdings nicht signifikant ($p = 0,225$; $Z = -1,213$).

4 Diskussion

4.1 Vergleich der klinischen Daten mit der Literatur

Die Geschlechterverteilung der MF Patienten wird häufig mit einem Verhältnis Mann zu Frau von 2:1 angegeben (Willemze et al. 2005; Zinzani et al. 2008; Song et al. 2013). In dieser Studie lag das Verhältnis Mann zu Frau bei nur 1,4:1, wobei einige Studien von einer Spanne zwischen 1,1 – 1,7:1 berichteten (Diamandidou et al. 1999; Kim et al. 2003; Agar et al. 2010; Talpur et al. 2012). Auch das Durchschnittsalter der Patienten (64 Jahre) entsprach in etwa der Spanne der bisher veröffentlichten Studien zwischen 55 – 61 Jahren (van Doorn et al. 2000; Kim et al. 2003; Willemze et al. 2005; Zinzani et al. 2008).

Wir dokumentierten, dass 86% aller Patienten eine MF hatten und 14% die seltene Variante der F-MF, was mit einer Studie mit 14% F-MF Fällen übereinstimmt (Agar et al. 2010). Meist ist die Häufigkeit der F-MF in der Literatur jedoch geringer angegeben (3,6 – 4,3%) (Willemze et al. 2005; Talpur et al. 2012; Danish et al. 2016b).

Die T-MF Patienten (5 von 95) waren in dieser Studie mit 5% nur gering vertreten, wobei die T-MF in der Literatur vergleichsweise häufiger (zwischen 8,7 – 23%) vorhanden war (Diamandidou et al. 1998; Talpur et al. 2012; Rahbar et al. 2018). Nur eine Studie berichtete von einem ähnlich geringen Anteil (3%) von T-MF Patienten (Quaglino et al. 2012). Einige Studie haben sich nur auf Fälle der T-MF fokussiert (Barberio et al. 2007; Arulogun et al. 2008; Benner et al. 2012; Pulitzer et al. 2014; Bittencourt et al. 2015; Talpur et al. 2016).

Da die MF meist langsam über Jahre verläuft ist es nicht verwunderlich, dass 59% der untersuchten Biopsien aus dem initialen Patch-Stadium stammten und nur 9% aus dem Tumor-Stadium. Auch in der Literatur befanden sich die meisten Biopsien bzw. Patienten in einem Patch- oder Plaque-Stadium (van Doorn et al. 2000).

Ähnlich dem histologischen Stadium war auch das TNM-Stadium aufgrund des indolenten Verlaufs meist in einem frühen Stadium (Ia – IIa) vertreten und nur selten in späten Stadien (IIb – IVb). Die hier ermittelten Anteile der Patienten im frühen Stadium (78%) und im fortgeschrittenem Stadium (22%) entsprachen den Daten der Literatur, welche zwischen 71,5% – 87% (Quaglino et al. 2012; Talpur et al. 2012; Danish et al. 2016b) im frühen und 13% – 28,5% (Quaglino et al. 2012; Talpur et al. 2012) im späten Stadium lagen.

Die Lokalisation der Proben findet eher selten Beachtung in der Literatur. Die exakten Stellen der Probenentnahme wurden in vier Gruppen zusammengefasst. Sowohl in dieser Studie als auch in anderen Studien stellte der Rumpf die häufigste Entnahmestelle dar (36 – 50%), gefolgt von den unteren (23 – 29%) und oberen Extremitäten (9 – 27%) (Massone et al. 2005; Raghavan et al. 2019). Die Kopf- und Hals-Region war bei der K-MF weniger häufig betroffen, zudem schien das Biopsieren in dieser Region zurückhaltender zu erfolgen. In unserer Studie stammten

10% der Fälle, bei Rhaghavan et al. (2019) 18% und keine Biopsien bei Massone et al. (2005) aus dieser Region.

Der Epidermotropismus, der ein wichtiges histologisches Kennzeichen der MF darstellt und in 86 – 100% der Fälle nachweisbar ist (Nickoloff 1988; Shapiro und Pinto 1994; Santucci et al. 2000; Massone et al. 2005), konnte hier in 42% der untersuchten Biopsien nachgewiesen werden. Während in einigen Studien der Epidermotropismus einzelner Zellen mit einer Häufigkeit zwischen 22 – 58% bewertet wurde (Santucci et al. 2000; Massone et al. 2005), so wurde dies in anderen Studien und dieser Arbeit gar nicht durchgeführt (Nickoloff 1988; Shapiro und Pinto 1994; Naraghi et al. 2003). Dies stellt eine mögliche Erklärung für das seltenere Vorhandensein des Epidermotropismus (im Gegensatz zu anderen Studien) dar, jedoch auch die Tatsache, dass die Mehrzahl unserer Biopsien aus einem sehr frühen Stadium stammte.

In der Literatur waren zumeist Mehrfachnennung der Kriterien des Epidermotropismus in einer Biopsie möglich. Ein Vergleich der histopathologischen Kriterien des Epidermotropismus zwischen verschiedenen Studien ist durch mehrere Faktoren limitiert:

Je nach Studie wurden unterschiedlicher Definitionen der histopathologischen Kriterien verwendet. So wurden die Pautrier´schen Mikroabszesse entweder als drei oder vier atypische Lymphozyten in Clustern in der Epidermis angeordnet (Shapiro und Pinto 1994; Smoller et al. 1995; Naraghi et al. 2003; Massone et al. 2005) oder als eine scharf begrenzte Gruppe aus Lymphozyten mit einheitlichen histologischen Merkmalen definiert (Nickoloff 1988; Santucci et al. 2000). Bei Santucci et al. (2000) wurde zwischen den beiden genannten Definitionen differenziert: Die drei oder vier atypischen Lymphozyten (als kleine Ansammlungen bezeichnet) wurden in 42% der Fälle und Pautrier´sche Mikroabszesse in 5% der Fälle gesichtet (Santucci et al. 2000). Die Pautrier´schen Mikroabszesse gelten zwar als sehr spezifisch für die MF, werden aber nur in 4 – 44% der Fälle identifiziert, wobei hervorzuheben ist, dass in der Studie mit 44% von Naraghi et al. sowohl Patch-, Plaque- und Tumor-Stadien inkludiert wurden. In dieser Arbeit waren Pautrier´sche Mikroabszesse mit 5% eine eher seltene Beobachtung. Dies könnte damit zu erklären sein, dass viele frühe Proben miteingeschlossen wurden, welche im Zusammenhang mit anderen Biopsien desselben Patienten und der klinisch-pathologischen Korrelation diagnostiziert wurden. Oft werden mehrere Schnitte einer Biopsie benötigt, um die Pautrier´schen Mikroabszesse zu finden (Winkelman und Caro 1977).

Auch die Vergleichbarkeit des untersuchten basalen Epidermotropismus (36%) und des *lining-ups* (26%) ist eingeschränkt. Die bei Massone et al. beschriebenen mindestens vier (23%) und bei Shapiro et al. fünf Lymphozyten (49%) entlang der basalen Grenze entsprechen eher unserer Definition des *lining-ups* (Aneinanderreihung von mindestens vier atypischen Lymphozyten entlang der Junctionszone). In anderen Studien wird die lineare Aneinanderreihung von einzelnen Lymphozyten in der basalen Schicht bewertet (46 – 60%) (Santucci et al. 2000; Naraghi et al. 2003).

Der pagetoide Epidermotropismus lag in unserer Studie mit 36% im Vergleich zu anderen Studien (3 – 33%) im oberen Durchschnitt (Santucci et al. 2000; Naraghi et al. 2003; Massone et al.

2005), was möglicherweise mit der Einbeziehung des fokal pagetoiden Pattern zu erklären ist. Einige Studien bewerteten den pagetoiden Epidermotropismus nicht (Nickoloff 1988; Shapiro und Pinto 1994; Smoller et al. 1995).

Ferner ist zu beachten, dass je nach Studie der Epidermotropismus in verschiedenen histologischen Stadien bewertet wurde. Während einige Studien nur Patienten mit Patches und Plaques (Nickoloff 1988; Shapiro und Pinto 1994) untersuchten, bewertete eine Studie zusätzlich auch das Tumor-Stadium (Naraghi et al. 2003). Im Gegensatz dazu wurden bei zwei Studien nur Patienten im frühen Patch-Stadium inkludiert (Santucci et al. 2000; Massone et al. 2005).

Eine mögliche Verfälschung bei der Bewertung des Epidermotropismus ist durch Patienten, die eine topische Behandlung der MF erhalten haben, möglich.

Die größte Anzahl an Biopsien besaß die Studie von Massone et al. (2005) mit 745 Biopsien von 427 Patienten, sodass sich die Werte hier am ehesten der Normalverteilung annähern. Es wurde berichtet, dass es eine große Varianz innerhalb der Proben eines Patienten gab, auch wenn diese zum gleichen Zeitpunkt entnommen worden sind (Massone et al. 2005), was auch die unterschiedlichen Ergebnisse der oben genannten Studien bedingen kann.

Auch trotz genauer Definitionen der histopathologischen Kriterien ist eine rein objektive Bewertung nicht möglich, sondern eine gewisse Subjektivität ist immer vorhanden.

4.2 CD30-Positivität im Gesamtkollektiv

Die CD30 Expression in der Literatur ist gut untersucht, sowohl bei der klassischen nicht transformierten MF als auch bei der T-MF (Cerroni et al. 1992; Ralfkiaer et al. 1993; Diamandidou et al. 1998; Vergier et al. 2000; Wu et al. 2000; Barberio et al. 2007; Mitteldorf et al. 2007; Arulogun et al. 2008; Edinger et al. 2009; Ohtani et al. 2009; Ishibashi et al. 2010; Benner et al. 2012; Krathen et al. 2012; Talpur et al. 2012; Sabbatini et al. 2013; Pulitzer et al. 2014; Bittencourt et al. 2015; Criscuolo et al. 2015; Duvic et al. 2015; Fauconneau et al. 2015; Kim et al. 2015; Mehra et al. 2015; Scarisbrick et al. 2015; Danish et al. 2016b; Danish et al. 2016a; Lamarque et al. 2016; Talpur et al. 2016; Prince et al. 2017; Pham et al. 2018; Rahbar et al. 2018; Yao et al. 2018; Raghavan et al. 2019; Kim et al. 2021).

Generell ist der Vergleich mit der Literatur schwierig, denn häufig wurden die MF und das SS gemeinsam betrachtet (Diamandidou et al. 1998; Talpur et al. 2012; Duvic et al. 2015; Kim et al. 2015; Scarisbrick et al. 2015; Danish et al. 2016b; Rahbar et al. 2018) oder es wurden noch weitere Lymphome gleichzeitig evaluiert und eine klare Separation der Entitäten war häufig nicht möglich (Danish et al. 2016a; Prince et al. 2017).

Ein größeres Problem stellt jedoch die inhomogene Definition der CD30-Positivität in der Literatur dar. In vielen Studien wurden keine *Cut-off*-Werte für eine CD30-Positivität definiert (Cerroni et al. 1992; Ralfkiaer et al. 1993; Diamandidou et al. 1998; Vergier et al. 2000; Marti et al. 2003; Mitteldorf et al. 2007; Arulogun et al. 2008; Edinger et al. 2009; Ohtani et al. 2009;

Ishibashi et al. 2010; Krathen et al. 2012; Talpur et al. 2012; Engberg et al. 2013; Sabattini et al. 2013; Jang et al. 2014; Pulitzer et al. 2014; Bittencourt et al. 2015; Criscuolo et al. 2015; Duvic et al. 2015; Fauconneau et al. 2015; Kim et al. 2015; Klemke et al. 2015; Mehra et al. 2015; Danish et al. 2016b; Talpur et al. 2016; Pham et al. 2018; Rahbar et al. 2018; Yao et al. 2018). Lediglich acht Studien (in denen unter anderem die MF und das SS zusammen betrachtet wurden) verwendeten *Cut-off*-Werte, die jedoch stark variierten, wie $\geq 1\%$ (Raghavan et al. 2019), $> 1\%$ (Barberio et al. 2007; Danish et al. 2016a), $\geq 5\%$ (Lamarque et al. 2016), $> 10\%$ (Scarbrick et al. 2015), $\geq 10\%$ (Prince et al. 2017) und $> 50\%$ (Wu et al. 2000; Benner et al. 2012). Diese variablen Definitionen der *Cut-off*-Werte hängen mit unterschiedlichen Zielen der Studien zusammen, wobei in klinischen Studien häufig ein 10% *cut-off* verwendet wurde (Younes et al. 2010; Katz et al. 2011; Gibb et al. 2013; Prince et al. 2017; Horwitz et al. 2019).

In dieser Arbeit wurde ein *cut-off* von $\geq 1\%$ verwendet, um zu evaluieren, ob eine CD30 Expression überhaupt erwartet werden kann und somit zumindest die Zulassungsbedingungen für eine Anti-CD30-Antikörpertherapie erfüllt werden würden. Zudem wurde auch ein *cut-off* von $\geq 10\%$ genutzt, um eine bessere Vergleichbarkeit mit Therapiestudien zu ermöglichen.

Die Kenntnis einer zu erwartenden Positivitätsrate kann in Bezug auf die Prognose und Therapie wichtig sein. In dem Zusammenhang wurde bereits darauf hingewiesen, dass eine exakte prozentuale Angabe der CD30 Expression im histologischen Befundbericht im Rahmen der Routinebegutachtung wichtig ist (Gru et al. 2018). Ein zu hoch gewählter *Cut-off*-Wert könnte potenzielle Patienten von einer Therapie ausschließen. Während in dieser Arbeit ein *cut-off* von $\geq 1\%$ eine Anzahl von 122 (90%) CD30-positiven Biopsien inkludierte, waren es bei Verwendung von $\geq 10\%$ nur 81 (60%) Biopsien.

Bei Verwendung eines $\geq 1\%$ *cut-offs* betrug die durchschnittliche CD30 Expression hier 23% (135 Biopsien, davon acht mit LCT). Im Gegensatz dazu waren es bei Raghavan et al. (2019) nur 4% bei der K-MF (22 Biopsien). Auch im Vergleich der Biopsien mit einer LCT war die durchschnittliche CD30 Expression hier mit 37% höher, als in der Vergleichsstudie mit nur 22% (Raghavan et al. 2019).

Wurde ein *cut-off* von $> 10\%$ angewendet, so lag die durchschnittliche CD30 Expression bei 33%, was der durchschnittlichen CD30 Expression von 31,3% einer Studie von Prince et al. (2017) ähnelt, die den gleichen *cut-off* verwendet hatte. Allerdings ist zu erwähnen, dass dort nicht nur 97 MF Patienten inkludiert wurden, sondern auch Patienten mit primär kutanen AL-CLs, welches typischerweise CD30-positiv ist.

Ein Vergleich der Häufigkeit der CD30 Expression in den unterschiedlichen Studien ist aufgrund dieser Heterogenität schwierig. Es ist nicht verwunderlich, dass die CD30-Positivitätsrate bei niedrigen *Cut-off*-Werten höher lag. Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen der Literatur wider. Wohingegen wir bei einem *cut-off* von $\geq 1\%$ in 90% der Fälle eine CD30 Expression nachweisen konnten, sind die Ergebnisse in der Literatur variabel. Bei der K-MF waren je nach Studie zwischen 8 – 100% der Fälle (Cerroni et al. 1992; Ralfkiaer et al. 1993; Edinger et al. 2009; Sabattini et al. 2013; Raghavan et al. 2019) und bei der T-MF zwischen 31 – 100% der

Fälle CD30-positiv (Cerroni et al. 1992; Vergier et al. 2000; Barberio et al. 2007; Benner et al. 2012; Sabattini et al. 2013; Raghavan et al. 2019).

Nur 10% der Biopsien waren sowohl in der Epidermis als auch der Dermis CD30-negativ, während im Vergleich dazu bei einer Studie 17% der Patienten mindestens eine negative Biopsie aufwiesen (Rahbar et al. 2018).

Es ist zu erwähnen, dass in der Literatur nicht immer die Anzahl an CD30-positiven Fällen genannt wurde (Talpur et al. 2012; Rahbar et al. 2018) oder explizit CD30-positive Fälle (meist mit einem bestimmten *Cut-off*-Wert) ausgewählt wurden (Wu et al. 2000; Mitteldorf et al. 2007; Edinger et al. 2009; Ohtani et al. 2009; Ishibashi et al. 2010; Criscuolo et al. 2015; Fauconneau et al. 2015; Mehra et al. 2015; Prince et al. 2017; Pham et al. 2018; Yao et al. 2018).

4.3 CD30 Expression im epidermalen und dermalen Kompartiment sowie der Einfluss auf prognostische Parameter

Edinger et al. (2009) untersuchten die CD30 Expression an 47 MF Patienten und unterschieden die CD30 Expression im epidermalen und dermalen Kompartiment. Sie zeigten, dass eine dermalen CD30 Expression über 4,7% mit einem höheren Diagnosestadium, höheren Maximalstadium und einem verminderten Überleben assoziiert war (Edinger et al. 2009). Im Gegensatz dazu war eine epidermale CD30 Expression von über 14% mit einem verbesserten Überleben der Patienten verbunden (Edinger et al. 2009). Wenngleich wir in unserer Studie nur auf das TNM-Stadium fokussierten, fanden wir ein höheres Stadium (zum Diagnosezeitpunkt) nicht signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten mit einer epidermalen CD30 Expression $\leq 14\%$ und einer dermalen CD30-Expression $> 4,7\%$ ($p = 0,9039$).

Aus unserer Sicht sind die Beobachtungen von Edinger et al. (2009) vielmehr Ausdruck davon, dass eine stärkere Lokalisation von Tumorzellen im dermalen Kompartiment mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer CD30 Expression einhergeht, was zwangsweise ein höheres Tumorstadium bedingt. Auch Wu et al. (2000) berichteten, dass bei den von ihnen untersuchten vier Patienten mit einer CD30 Expression von über 50% in der Epidermis der klinische Verlauf nicht von Patienten ohne CD30 Expression abwich.

Im Gegensatz zur K-MF wurde die CD30 Expression in der T-MF häufiger beschrieben und eine hohe CD30 Expression erschien häufig mit einer vorteilhafteren Prognose verbunden zu sein (Kampa und Mitteldorf 2020). Auch wenn in dieser Arbeit nur acht Biopsien mit einer LCT untersucht wurden, so konnte kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen CD30 Expression von Patienten mit einer MF und einer LCT sowie in der Häufigkeit von CD30-positiven Biopsien festgestellt werden.

4.4 CD30 Expression und therapeutisches Ansprechen

Die CD30 Expression ist essenziell in therapeutischen Situationen, in denen eine Verwendung des Anti-CD30-Antikörpers BV möglich sein könnte. Für eine *in-lab*-Therapie mit BV ist ein Nachweis von CD30 notwendig ohne dass ein bestimmter CD30 Grenzwert überschritten werden muss. In vielen klinischen Studien, die BV in der Therapie von kutanen und systemischen Lymphomen eingesetzt haben, wurden *cut-offs* von $\geq 10\%$ verwendet (Younes et al. 2010; Katz et al. 2011; Gibb et al. 2013; Prince et al. 2017; Horwitz et al. 2019; Kim et al. 2021). Es stellt sich die Frage, ob das Wissen über das Ausmaß der CD30 Expression überhaupt ausschlaggebend für das Therapieansprechen ist.

Bei MF Patienten konnte in drei Studien gezeigt werden, dass das Ansprechen auf BV unabhängig vom CD30 Expressionslevel war (Duvic et al. 2015) und alle CD30 Expressionslevel ein Therapieansprechen zeigten (Krathen et al. 2012; Kim et al. 2021). Im Gegensatz dazu berichteten Kim et al. (2015) von einem signifikant geringeren Ansprechen auf BV bei sechs Patienten mit einer CD30 Expression von $< 5\%$. In anderen Entitäten gab es nicht immer eine Korrelation zwischen der CD30 Expression und dem Therapieansprechen. So zeigten sich in einer klinischen Studie mit 49 Patienten mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) keine Unterschiede hinsichtlich des Ausmaßes der CD30 Expression bei Patienten, die auf BV reagierten und die nicht auf diese Therapie ansprachen (Jacobsen et al. 2015). Ursächlich dafür könnte laut der Autoren eine heterogene CD30 Expression innerhalb des Tumors sein, welche durch die zufälligen Biopsien nicht richtig dargestellt werden könnte (Jacobsen et al. 2015). Dies wäre eine möglich Ursache für Patientenreaktionen beim Fehlen von CD30 Expression in der Immunhistochemie (IHC) (Jacobsen et al. 2015). Ferner wäre ein CD30 Schwellenwert notwendig (Jacobsen et al. 2015). Zudem könnte bei einem CD30-positiven entzündlichen Infiltrat der Bystander-Effekt bei Patienten mit geringen CD30 Nachweis auf den malignen Zellen eine Rolle spielen. Nach der Bindung des Anti-CD30-Antikörpers und Freisetzung von MMAE würden die benachbarten malignen Zellen in der Umgebung eliminiert werden (Blum 2015; Jacobsen et al. 2015). Ein Einfluss auf das Ansprechen der BV Therapie durch andere Faktoren (myc- oder bcl-2-Expression, Herkunftszelle) und den DLBCL Subtypen sind denkbar (Blum 2015). Auch bei einer weiteren Phase-2-Studie mit rezidivierenden primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphomen korrelierte das Therapieansprechen auf BV nicht mit der CD30 Expression (Zinzani et al. 2017). Trotz CD30 Expression kam es bei 12 von 15 Patienten zur Krankheitsprogression (Zinzani et al. 2017).

Die Aussage des Prozentsatzes der CD30 Expression und die Interpretation dieser für eine potenzielle Therapie scheinen wichtig zu sein, denn selbst bei geringen CD30 Expressionen zeigten MF-Patienten ein BV Therapieansprechen, welches meist nur die CD30-Positivität erforderte und keine festgelegten *Cut-off*-Werte. Patienten mit MF sollten aufgrund undefinierter Grenzwerte nicht von einer potenziell profitablen monoklonalen Antikörpertherapie ausgeschlossen werden.

4.5 Intraindividuelle Variabilität und sequenzielle Biopsien

Bei 29 Patienten wurde mehr als eine Biopsie untersucht mit einer Gesamtanzahl von 69 Biopsien. In der Literatur wurden in einigen Studien zwar mehrere Biopsien desselben Patienten inkludiert (Bittencourt et al. 2015; Kim et al. 2015; Prince et al. 2017; Raghavan et al. 2019), jedoch wurde die intraindividuelle Variabilität bisher nur in zwei Studien analysiert (Rahbar et al. 2018; Kim et al. 2021). In der Nachauswertung der ALCANZA-Studie wurde eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität der CD30 Expression mit einem Unterschied von $> 60\%$ (Bereich: 0 – 72%) nachgewiesen (Kim et al. 2021).

Es zeigte sich hier, dass die Variabilität der CD30 Prävalenz signifikant ($p = 0,01$) höher in Biopsien war, die zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt entnommen wurden, als in Biopsien zur gleichen Zeit.

Ferner wurde der ICC berechnet, um die Variabilität der CD30 Expression in Abhängigkeit vom Biopsiezeitpunkt zu untersuchen. Je geringer der ICC Wert ist, desto höher ist die Variabilität und je näher der ICC sich 1 annähert, desto stärker ist die Übereinstimmung bzw. Korrelation der Werte (Koo und Li 2016). Ein ICC von $> 0,7$ ist als sehr gute Übereinstimmung, ein Wert zwischen $0,4 - 0,7$ als moderate Übereinstimmung und ein ICC von $< 0,4$ als schlechte Übereinstimmung definiert (Shrout und Fleiss 1979).

Es stellte sich heraus, dass bei Biopsien zum gleichen Zeitpunkt eine sehr gute Übereinstimmung bzw. Korrelation der CD30 Expressionswerte (ICC = 0,755) zu finden war, während bei Biopsien zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt eine schlechte Übereinstimmung bzw. Korrelation der CD30 Expressionswerte (ICC = 0,278) vorlag.

Auch bei Rahbar et al. (Rahbar et al. 2018) wurde der ICC berechnet, um unter anderem die Variabilität der CD30 Expression innerhalb verschiedener Läsionen eines Patienten (inter-läsional) und innerhalb einer Läsion eines Patienten (intra-läsional) zu vergleichen. Es zeigte sich eine schlechte Korrelation der CD30 Expression innerhalb von Biopsien aus zwei verschiedenen Läsionen eines Patienten (ICC = 0,21) und eine noch akzeptable Korrelation der CD30 Expression bei zwei Biopsien aus einer Läsion (ICC = 0,49). Diese Ergebnisse lassen schlussfolgern, dass die CD30 Expression dynamisch ist, sie variiert innerhalb eines Patienten in verschiedenen Biopsien, weswegen man nicht von einer Biopsie auf die CD30 Expression schließen kann. Die CD30 Expression ist von der Lokalisation der Biopsie und von dem Zeitpunkt der Biopsie abhängig. Zum gleichen Zeitpunkt könnte ein ähnliches Zytokinmuster vorliegen, während sich der Zytokineinfluss zu einem anderen Zeitpunkt geändert haben könnte.

Auch in den unterschiedlichen histologischen Stadien und im gleichen histologischen Stadium schwankte die CD30 Expression. Es könnte angenommen werden, dass vor allem im Tumor-Stadium aufgrund der höheren Tumorzellichte in den Tumorknoten in der Dermis eine hohe CD30 Expression vorlag. Vergleiche hierzu sind aufgrund der geringen Fallzahl (sechs Patienten mit insgesamt acht Biopsien im Tumor-Stadium) limitiert, wobei einer dieser beiden Patienten

nur CD30-negative Biopsien aufwies. Interessant ist, dass bei dem anderen Patienten eine Biopsie im Tumorstadium eine hohe CD30 Expression zeigte (insgesamt 90%), zu einem späteren Zeitpunkt war die Biopsie nur noch schwach positiv (insgesamt 1%).

Bei der T-MF sind Vergleiche schwierig, da nur drei Patienten mit insgesamt sechs Biopsien untersucht werden konnten. Die durchschnittliche CD30 Expression der Patienten lag zwischen 2 – 89%. Bei der T-MF kann von einer erhöhten CD30 Expression ausgegangen werden. In der Literatur wurde bereits gut beschrieben, dass eine T-MF häufig und viel CD30 exprimiert (Vergier et al. 2000; Barberio et al. 2007; Arulogun et al. 2008; Benner et al. 2012; Sabbatini et al. 2013; Fauconneau et al. 2015; Lamarque et al. 2016; Talpur et al. 2016; Raghavan et al. 2019).

Des Weiteren ist ein Einfluss von patientenindividuellen Faktoren auf die CD30 Expression nicht auszuschließen. Es zeigte sich, dass von Patientenbiopsien im gleichen histologischen Stadium einige Patienten immer höhere CD30-Level zeigten (im Vergleich zu anderen Patientenbiopsien).

Zu beachten ist zudem, dass nach einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern eine initial hohe CD30 Expression in einer späteren Biopsie erniedrigt oder nicht vorhanden sein kann. Solche Fälle wurden in dieser Studie allerdings nicht miteinbezogen.

Somit haben der Entnahmezeitpunkt, eine unterschiedliche Lokalisation der Biopsie zum gleichen Zeitpunkt, das histologische Stadium, eine Transformation, patientenindividuelle Faktoren und eine CD30 gerichtete Therapie Einfluss auf die CD30 Expression in den Biopsien eines Patienten.

An dieser Stelle sei erwähnt, dass die Auswertung der CD30 Variabilität mittels IHC-Färbungen vorgenommen wurde. In der Literatur wurde berichtet, dass sensitivere CD30 Nachweismethoden (z. B. multispektrale Bildgebung) in 95% der IHC-negativen Proben CD30 nachweisen konnte (Kim et al. 2015; Rahbar et al. 2018). Somit könnte mit Hilfe genauerer Nachweismethoden ein differenzierteres Bild der Heterogenität der CD30 Expression ermittelt werden.

Klinisch stellt sich die Frage, ob es einen Nutzen bringt mehrere Proben eines Patienten zu untersuchen. Wie gezeigt werden konnte, gibt es eine große intraindividuelle Variabilität, weswegen eine Probe nicht aussagekräftig ist und eine verfälschte klinische Schlussfolgerung nach sich ziehen könnte. Es konnte gezeigt werden, dass einige wenige Patienten sowohl positive als auch negative Proben besaßen. Nur bei einem Patienten waren beide Biopsien CD30-negativ. Somit sollte CD30-Negativität kein Ausschlusskriterium für eine Therapie mit einem monoklonalen Antikörper wie BV darstellen. Studien zeigten ein Therapieansprechen mit BV unabhängig von dem Ausmaß der CD30 Expression (Krathen et al. 2012; Duvic et al. 2015; Kim et al. 2021).

4.6 Das CD30 Färbemuster

Für die CD30 Färbung wurde bereits beschrieben, dass monoklonale Antikörper wie BerH-2 hauptsächlich die Zellmembran und gelegentlich auch das Zytoplasma schwach anfärben (Horie und Watanabe 1998).

Das dominierende Färbemuster der CD30 Expression war in unserem Kollektiv die Zytoplasmafärbung, sowohl epidermal als auch dermal (89%). Horie et al. vermuteten, dass die Zytoplasmafärbung ein Vorläuferprotein darstellen könnte. In der Literatur wurde das CD30 Färbemuster bei MF Patienten nur selten erwähnt. Nur zwei Studien beschrieben das Vorhandensein der Zytoplasmafärbung bei CD30-positiven MF Patienten (Duvic et al. 2015; Kim et al. 2021).

Die Membranfärbung konnten wir signifikant häufiger in der Dermis als in der Epidermis ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 36$) nachweisen. Diese Beobachtung ist möglicherweise damit zu erklären, dass die Zellen in der Epidermis meist kleiner und schwächer angefärbt waren, was eine Identifizierung einer tatsächlichen Membranfärbung erschwert haben könnte. Sowohl in der Epidermis als auch der Dermis war eine zusätzliche Membranfärbung zur Zytoplasmafärbung signifikant häufiger zu finden ($p < 0,001$) als die ausschließliche Membranfärbung. Auch die Membranfärbung des CD30 Proteins bei MF Patienten wurde bereits in der Literatur beschrieben, auch wenn die Anzahl der Berichte gering ist (Duvic et al. 2015; Yao et al. 2018; Raghavan et al. 2019; Kim et al. 2021).

Eine Färbung in der Golgi-Region der Zellen konnte in nur drei Fällen (2%) und an einzelnen Zellen ($< 1\%$) nachgewiesen werden. Eine Golgifärbung wurde bisher nur in einer Studie (zusammen mit der Zytoplasma oder Membranfärbung) zur Definition der CD30 Färbung erwähnt, jedoch wurde nicht weiter auf die Häufigkeiten der Färbemuster eingegangen (Kim et al. 2021).

Der Golgi-Apparat gehört zum Endomembransystem, welches ein Netzwerk aus Organellen darstellt (McDermott und Mousley 2016). Posttranslational erhält der Golgi-Apparat synthetisierte Moleküle aus dem endoplasmatischen Retikulum (ER) und ist zuständig für den Transport, die Navigation und die Sortierung dieser Proteine und Lipide durch das Endomembransystem zu ihrem Zielort (Guo et al. 2014; McDermott und Mousley 2016; Boncompain und Weigel 2018; Ravichandran et al. 2020).

Der Golgi-Komplex besteht strukturell aus vier bis elf polarisierten, abgeflachten Membranzisternen (McDermott und Mousley 2016; Tie et al. 2017; Kulkarni-Gosavi et al. 2019), welche weiter in cis-, mediale und trans-Zisternen eingeteilt werden (Tie et al. 2017). Auf der trans-Seite befindet sich zudem das trans-Golgi-Netzwerk (TGN), indem sekretorische Vesikel produziert werden (Matteis und Luini 2008; McDermott und Mousley 2016).

Der Transport der Ladung des Golgi-Apparates in andere Kompartimente (Lysosomen, Plasmamembran, Endosomen) beinhaltet die anterograde und die retrograde Richtung (Farquhar

und Palade 1998). Neu synthetisierte Proteine aus dem ER werden in COPII-Vesikeln (*coat protein complex II*) transportiert und an der cis-Seite eingebracht (Saraste und Kuismanen 1984; Farquhar und Palade 1998; Hauri et al. 2000; Appenzeller-Herzog und Hauri 2006; Barlowe und Miller 2013). Beim Durchlauf durch den Golgi-Apparat in cis-trans Richtung wird die Ladung durch residente Enzyme modifiziert (z. B. Glykosylierung), verlässt an der trans-Seite die Organelle, wird am TGN in Vesikel verpackt und zum Zielort transportiert (Dunphy und Rothman 1985; Farquhar 1985; Griffiths und Simons 1986; Bard und Malhotra 2006; Matteis und Luini 2008; Glick und Nakano 2009; Guo et al. 2014).

Darüber hinaus wird dem Golgi-Apparat eine Rolle bei verschiedenen Funktionen höherer Ordnung zugesprochen, wie Zellpolarisation, Mitose, Autophagie, gerichtete Migration und Sekretion, Stoffwechsel und Entzündungen (Kupfer et al. 1983; Rabouille und Kondylis 2007; Millarte und Farhan 2012; Yamamoto et al. 2012; Lamb et al. 2013; Abdel Rahman et al. 2015; Bryant und Yap 2016; Chen und Chen 2018; Kulkarni-Gosavi et al. 2019; Ravichandran et al. 2020).

Es bleibt unklar, warum CD30 bei MF Patienten bisher überwiegend im Zytoplasma und an der Zellmembran detektiert werden konnte, jedoch kaum im Golgi-Apparat. Eine unterschiedliche Aktivierung des CD30 Proteins außerhalb des Golgi-Apparates durch einen unbekanntem Mechanismus wäre denkbar. Auch wenn die meisten Proteine den Golgi-Apparat durchlaufen, so wird z. B. das Galaktose-bindende Protein Galectin-3 unabhängig vom ER und dem Golgi-Apparat ausgelagert (Mehul und Hughes 1997).

Doch abseits der MF berichteten einige Studien über eine CD30 Golgifärbung (meist in Kombination mit einer Membranfärbung) z. B. bei dem ALCL, welches häufig CD30 exprimiert. Zwei Studien mit insgesamt 50 ALCL Fällen konnten in allen Fällen eine CD30 Färbung in der Membran und Golgi-Region nachweisen (Fan et al. 2003; Sevilla-Lizcano und Ortiz-Hidalgo 2019; Sevilla-Lizcano und Ortiz-Hidalgo 2019). Auch eine Studie mit 17 ALCL Patienten, bei denen die CD30 Färbung sich primär in der Golgi-Region darstellte und vereinzelt in der Membran, ist bekannt (Rivas et al. 1990). Es wurden einige Fallberichte veröffentlicht, in denen alle CD30-positiven Zellen eine Golgi- und Membranfärbung (Papadimitriou et al. 1996), eine starke Golgi- und Membranfärbung (Murphy et al. 2005; Ma et al. 2010; Lobo et al. 2017) oder überwiegende Golgifärbung (Kikukawa et al. 2003) aufwiesen.

Nicht auszuschließen ist, dass eine Golgifärbung bei CD30-positiven MF Fällen möglich ist, aber selten beobachtet werden kann. Im Gegensatz zur MF ist die Datenlage beim ALCL ausgeprägter, da eine CD30 Expression hier charakteristisch ist.

Auch bei der LyP berichtete eine Studie bei vier CD30-positiven Patienten über eine Membranfärbung zusammen mit einer Golgifärbung in allen Fällen (Magro et al. 2006).

Es wäre möglich, dass es zwei unterschiedliche Signalwege für die CD30 Expression gibt, darunter einen zielgerichteten Transport von CD30 über den Golgi-Apparat bis zur Membran und

einen nicht zielgerichteten und unspezifischen Transport, bei dem CD30 im Zytoplasma verbleibt.

Fernab typischer CD30-positiver Erkrankungen gab es einzelne Berichte über eine CD30 Membranfärbung zusammen mit einer Golgifärbung bei atypischen benignen lymphomatoiden Infiltraten (Werner et al. 2008), beim Keimzentrum-B-Zell-Lymphom (GCB) (Gandhi et al. 2013), beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) (Gandhi et al. 2013) und beim atypischen Fibroxanthom (Zheng et al. 2011). Auch bei der myeloischen Leukämie mit Hautmanifestation zeigten sich in einigen Fällen Zytoplasma- und punktförmige Golgifärbungen für CD30 (Ogunrinade et al. 2017).

Ungeklärt ist, ob die Golgifärbung zur Differenzierung der CD30-positiven MF mit anderen CD30-positiven kutanen Lymphomen genutzt werden könnte. Zumindest im Vergleich der MF mit dem ALCL konnte beobachtet werden, dass eine Golgifärbung häufig bei ALCL, nicht aber bei MF zu finden ist. Nichtsdestotrotz wäre für demonstrative Ergebnisse eine höhere Fallzahl notwendig. Nur wenige Studien erwähnten das CD30 Färbemuster beiläufig, meist wurde es jedoch gar nicht untersucht. Weitere Untersuchungen zu dieser Fragestellung könnten die Diagnose der oben genannten kutanen Lymphome ergänzen.

Für einen Vergleich der MF mit der LyP sind die Daten bei der LyP nicht sehr aussagekräftig, da nur eine Fallserie mit vier Patienten von einer CD30 Golgifärbung berichtete (Magro et al. 2006). Interessant ist jedoch, dass ein Insektenstich häufig einer LyP ähnelt und hierbei auch viel CD30 exprimiert wird (Cepeda et al. 2003; Werner et al. 2008; Yip et al. 2011). Es stellte sich die Frage, ob eine Abgrenzung der Tumorentität gegenüber reaktiven Prozessen anhand des CD30 Färbemusters möglich ist. Doch sowohl bei LyP als auch bei Insektenbissen konnten Golgi- und Membranfärbungen nachgewiesen werden (Cepeda et al. 2003; Werner et al. 2008), wodurch diese Annahme wieder verworfen wurde.

Bislang wurde nur in einer Studie die CD30 Expression im Zusammenhang mit der Lokalisation der CD30 Färbung innerhalb der Zellen bewertet. Dabei wurde bei 83 Patienten mit einem HL die Verteilung des CD30 Proteins auf der Zelloberfläche (entspricht der Membranfärbung) oder der Golgi-Region in Kombination mit dem Zytoplasma untersucht. Die Golgifärbung dominierte in 98% der Fälle, während nur in 27% der Fälle die Membranfärbung nachgewiesen wurde (Paszkievicz-Kozik et al. 2013). In einer weiteren Studie mit 34 HL Patienten zeigten alle Fälle eine Membran- und Golgifärbung (Fan et al. 2003).

Paszkievicz-Kozik et al. (2013) nahmen an, dass die CD30 Expression an der Zelloberfläche das Ansprechen auf die monoklonalen Anti-CD30-Antikörpertherapie prognostizieren könnte. BV bindet an der Zelloberfläche der Tumorzellen an das Oberflächenprotein CD30. In der Folge kommt es zur Aufnahme in die Zelle und dort zur Freisetzung des Zytostatikums und

damit zur Apoptose der Zelle. Vor diesem Hintergrund sollte das Ansprechen auf die BV Therapie vor allem bei einer Membranfärbung effizient sein.

Insgesamt scheint es, dass verschiedene Regulationsmechanismen und Funktionen von CD30 im Zusammenhang mit den drei unterschiedlichen CD30 Färbemustern stehen. Während die Golgifärbung bei ALCL und HL häufig berichtet wurde, so konnte sie in dieser Gesamtkohorte nur in drei Fällen und in weniger als 2% der Fälle beobachtet werden. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um zu ermitteln, inwiefern die CD30 Färbung des Golgi-Apparates für eine Differenzierung der MF von anderen CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen hilfreich ist.

4.7 Eosinophile Granulozyten in der Tumormikroumgebung

Eosinophile Granulozyten gehören zur Gruppe der Leukozyten (Kita 2011). Sie kommen in verschiedenen Organen vor (Knochenmark, Atemwegen, Magen-Darm-Trakt und Brustdrüsen) (Spencer et al. 2014).

Eosinophile sind als Effektorzellen bei parasitären Infektionen und allergischen Erkrankungen (z. B. Asthma) bekannt (Gleich et al. 1993; Wardlaw et al. 1995; Weller et al. 1996) und können durch Gewebe- und Zellschädigung zur Pathogenese allergischer Erkrankungen beitragen (Gleich et al. 1993).

Darüber hinaus spielen Eosinophile eine Rolle bei der Modulation adaptiver Immunantworten und der Gewebshomöostase (Kita 2011). Eine Rekrutierung der Eosinophilen aus dem Knochenmark und dem Blut in Entzündungsherde erfolgt bei der Immunantwort vom TH2-Typ (Kita 2011). Daraufhin können sie Zytokine und Chemokine produzieren (Kita 2011). Aber auch die Antigenpräsentation für Gedächtnis-T-Zellen und das Auslösen oder Verstärken von Antigen-spezifischen Immunantworten sowie die Freisetzung von toxischen Granula-Proteinen auf verschiedene Reize können durch Eosinophile erfolgen (Kita 2011).

Das Oberflächenprotein CD30 ist Teil der Tumorumgebung und wird von aktivierten T-Zellen in Lymphomen exprimiert. CD30 interagiert mit CD30L, welcher (neben aktivierten Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten und Neutrophilen) auch von Eosinophilen exprimiert wird (Duvic 2011).

Wie bereits erwähnt ist der Rekrutierungsprozess der Eosinophilen abhängig von TH2-Typ-Zytokinen (IL-4, IL-5, IL-10 und IL-13) (Kita 2011; Rubio Gonzalez et al. 2016). CD30 wird unter anderem von CD4-positiven T-Zellen exprimiert, die auch TH2-Zytokine exprimieren (Del Prete et al. 1995). In der frühen MF findet sich ein TH1-Zytokinprofil, wohingegen in der späten MF das TH2-Zytokinprofil dominiert (Rubio Gonzalez et al. 2016). Dies deckt sich mit der Feststellung, dass Eosinophile signifikant häufiger im späten Tumor-Stadium als im Patch-Stadium zu finden waren.

In dieser Studie waren in 42 von 135 Biopsien (31%) eosinophile Granulozyten im TME nachweisbar. Dabei waren in 40 von 122 CD30-positiven Biopsien Eosinophile nachweisbar (33%), die anderen zwei Biopsien mit Eosinophilen waren CD30-negativ.

Ein Blick in die Literatur zeigt, dass Eosinophile in Fällen von MF, T-MF und F-MF gelegentlich beschrieben wurden. Ein Fall einer T-FMF mit persistierender Eosinophilie und einer Infiltration von CD30-positiven Zellen ist bekannt, wobei auch diese Studie vermutete, dass die Tumorzellen TH2-Zytokine produzieren, die zur Rekrutierung von Eosinophilen führen (Ishibashi et al. 2010). Eine Studie mit CD30-positiven ALCL und T-MF Fällen berichtete über CD30 Expression von über $\geq 75\%$ der Zellen und von sechs Fällen mit nachweisbaren Eosinophilen (Fauconneau et al. 2015). Ein Patient mit einer F-MF mit teilweiser CD30 Expression (Pham et al. 2018), ein Fallbericht einer T-MF mit einzelnen Eosinophilen (Ohtani et al. 2009) und bisher nur ein CD30-positiver K-MF Patient mit Eosinophilen im Infiltrat (Song et al. 2013) wurden erwähnt.

Aber auch bei anderen CD30-positiven kutanen Lymphomen wurde das Vorhandensein von Eosinophilen beschrieben. Neben einzelnen Berichten vom ALCL (McCluggage et al. 1998; Kacerovska et al. 2014) ist auch das klassischerweise CD30-positive HL häufig mit Eosinophilie verbunden (Horn-Lohrens et al. 1995; Pinto et al. 1996; Pinto et al. 1997; Wasielewski et al. 2000).

Eine mögliche Ursache für die Eosinophilie in den beschriebenen Erkrankungen wird im Folgenden erörtert: Eosinophile können TH2-initiiierende Zytokine speichern (z. B. IL-4 und IL-13) und bei Stimulation freisetzen, was die TH2-Polarisation anregen (Spencer und Weller 2010) und die CD30 Expression auf T-Zellen auslösen kann. Über die Sekretion von Zytokinen und Chemokinen von TH2-Zellen kann die Differenzierung im Knochenmark und die Rekrutierung der Eosinophilen im Gewebe angeregt werden (Spencer und Weller 2010).

Der STAT6 (*signal transducer and activator of transcription 6*) spielt eine wichtige Rolle bei der Pathogenese und Krankheitsprogression der MF (Papadavid et al. 2003; Gaydosik et al. 2020). STAT6 beeinflusst Stoffwechselforgänge in der MF, welche mit der Produktion von TH2-Zytokinen (z. B. IL-4 und IL-13) verbunden sind und initiiert darüber hinaus im fortgeschrittenen Stadium die Genexpression von tumorassoziierten Makrophagen (TAMs), welche auch CD30 exprimieren (Gaydosik et al. 2020).

Es wurde nachgewiesen, dass bei allergischen Atemwegsentzündungen Eosinophilen über STAT6 auf TH2-Zytokine reagieren. Auch die Rekrutierung von T-Zellen in der Lunge und die Asthmaentwicklung wurden durch von Eosinophilen sezerniertes IL-13 beeinflusst (Stokes et al. 2015).

Im Frühstadium der MF überwiegt ein TH1-Zytokinprofil mit hoher Expression von IL-2, IL-12 und INF- γ (Rubio Gonzalez et al. 2016). Durch die INF- γ Freisetzung wird die TH2-Zellproliferation und die IL-4 Freisetzung gehemmt und damit auch die CD30 Expression reduziert

(Vowels et al. 1994; Rubio Gonzalez et al. 2016). Dies könnte für den indolenten Verlauf von Patch- und Plaque-Stadien ursächlich sein.

Im fortgeschrittenem MF Stadium findet ein Wechsel vom TH1- zum TH2-Zytokinprofil statt (Rubio Gonzalez et al. 2016). Es überwiegt ein Infiltrat aus malignen TH2-Zellen, wobei die Th2-Zytokine (IL-4, IL-5, IL-10 und IL-13) zu einer peripheren Eosinophilie, Immunsuppression und Infektanfälligkeit führen (Rubio Gonzalez et al. 2016).

Während in Hautläsionen des Tumorstadiums TH2-Zytokin-mRNA immer nachweisbar ist, so kann diese im Frühstadium der MF fehlen (Vowels et al. 1994). Es wurde berichtet, dass Kulturen normaler T-Zellen zusammen mit malignen T-Zellen die IFN- γ -Produktion vermindern und die TH1-Antwort unterdrücken können, indem die maligne Zellen IL-4 und IL-13 sezernieren (Guenova et al. 2013). Die Krankheitsprogression ist durch eine vermehrte Proliferation der Tumorzellen gekennzeichnet, welche über autokrine Stimulation der malignen Zellen durch eine vermehrte IL-4 Expression vermittelt wird (Vowels et al. 1994).

Der Anteil an eosinophilen Granulozyten ist vermutlich stadienabhängig. Eosinophile waren häufiger im Tumor- (58%) als im Patch- (23%) oder Plaque-Stadium (40%) zu finden, wobei dieser Unterschied im Vergleich von Patch- und Tumor-Stadium signifikant war ($p = 0,014$). Diese Ergebnisse zeigen, dass die CD30 Expression und Eosinophile im fortgeschrittenen Stadium häufiger auftreten als im frühen Stadium der MF. Es besteht die Annahme, dass dies in einem Zusammenhang mit der durch STAT6-induzierten Freisetzung von TH2-assoziierten Zytokinen steht. Allerdings konnte in dieser Arbeit entgegen der Erwartungen kein statistisch nachweisbarer Zusammenhang zwischen der CD30 Expression und dem Vorhandensein der Eosinophilen nachgewiesen werden. Jedoch war beim Vergleich von Biopsien, die Eosinophile enthielten, die epidermale Zytoplasmafärbung signifikant häufiger vorhanden als die Membranfärbung ($p < 0,001$). Dieser Unterschied war in der Dermis allerdings nicht signifikant ($p = 0,225$). Die Ursache dafür ist nicht bekannt.

Die Apoptose der Eosinophilen ist Gegenstand einiger Forschungen. Die Induktion der Apoptose kann einerseits durch das Fehlen von bestimmten Zytokinen (GM-CSF, IL-3 und IL-5), andererseits durch das Vorhandensein von anderen Zytokinen (IL-4, TGF- β , Fas und CD69) erfolgen (Stern et al. 1992; Alam et al. 1994; Matsumoto et al. 1995; Walsh et al. 1996; Wedi et al. 1998; Dewson et al. 1999).

Es wurden Studien durchgeführt, die die Induktion der Eosinophilen Apoptose untersuchten, mit dem Ziel der Reduzierung allergischer Entzündungen (z. B. Asthma) (Nutku et al. 2003; Berro et al. 2004; Matsumoto et al. 2004; Matsumoto et al. 2007; Matsumoto et al. 2010). Beim Asthma ist die Eosinophilie vor allem auf eine erhöhte Sekretion von IL-5 zurückzuführen (Cieslewicz et al. 1999), welches entscheidend für Proliferation, Aktivierung und Rekrutierung der Eosinophilen ist (Lopez et al. 1988).

Doch auch CD30 kann über einen intrazellulären Signalweg die Apoptose der Eosinophilen bei einer Interaktion mit dem CD30 Rezeptor, der auf der Oberfläche von Eosinophilen identifiziert werden konnte, initiieren (Berro et al. 2004; Matsumoto et al. 2004; Matsumoto et al. 2007; Matsumoto et al. 2010). Selbst IL-5 konnte die Eosinophilen nicht vor einer CD30-induzierten Apoptose schützen (Berro et al. 2004). Die Aktivierung des Oberflächenproteins CD30 durch Anti-CD30 monoklonale Antikörper ist gut untersucht (Matsumoto et al. 2004; Matsumoto et al. 2007; Matsumoto et al. 2010; Lee et al. 2017) und wird wahrscheinlich durch die Abnahme von Bcl-2 und Erhöhung von Caspase-9 und -3 vermittelt (Lee et al. 2017).

Die Vermutung liegt nahe, dass die CD30 Expression mit der Anzahl eosinophiler Granulozyten korreliert. Es wurde berichtet, dass Eosinophile stetig geringe Mengen CD30 exprimieren (Berro et al. 2004; Lee et al. 2017), wobei Berro et al. zu dem Entschluss kamen, dass die CD30 Expression bei apoptotischen Eosinophilen hochreguliert wird. Eine durch die Eosinophilen verursachte Hochregulation von CD30 ist denkbar, auch wenn in dieser Studie kein signifikanter Einfluss der Eosinophilen auf die CD30 Expression nachgewiesen werden konnte.

5 Zusammenfassung

Die CD30 Expression in der Mycosis fungoides, welche das häufigste kutane T-Zell-Lymphom darstellt, ist bereits in der Literatur beschrieben. Jedoch sind die Ergebnisse der Studien aufgrund unterschiedlicher Definitionen der CD30 Schwellenwerte, unterschiedlichen Patientenkohorten (nicht mögliche Separation verschiedener Entitäten kutaner Lymphome) und unterschiedlichen Studienzielen meist nicht miteinander vergleichbar. CD30 stellt ein therapeutisches Ziel dar, wobei eine Fehlinterpretation dieses Biomarkers die Therapieentscheidung negativ beeinflussen kann. Das Ziel dieser Arbeit war die Evaluation und Interpretation von CD30, insbesondere in Hinblick auf die Expressionslevel in multiplen Biopsien zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Dieses Wissen kann die Therapieentscheidung signifikant beeinflussen.

In dieser retrospektiven multizentrischen Studie wurden 135 Biopsien von 95 Mycosis fungoides Patienten auf die CD30 Expression, das CD30 Färbemuster, histomorphologische Aspekte und das Vorhandensein von Eosinophilen in Relation zum Tumor-Stadium untersucht. Alle in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Biopsien wurden mit Hilfe des 3DHISTECH *slide scanners* gescannt und dem 3DHISTECH *slide viewer* ausgewertet.

Beim Vergleich der hier ausgewerteten klinischen Daten stimmten die Geschlechtsverteilung, das Durchschnittsalter, der Anteil folliculotroper Mycosis fungoides Patienten, die histologische Stadienverteilung und die Lokalisation der Probenentnahmestellen mit der Literatur überein. Lediglich die Anzahl von Patienten mit einer transformierten MF war in dieser Studie geringer vertreten als in anderen Studien. Auch der Epidermotropismus wurde seltener beobachtet, was auf unterschiedliche Definitionen und einen hohen Anteil von frühen Mycosis fungoides Fällen zurückzuführen sein könnte.

Insgesamt konnte in 90% der Patienten des Gesamtkollektivs eine CD30 Expression nachgewiesen werden (*cut-off* von $\geq 1\%$). Innerhalb der CD30-positiven Gruppe exprimierten durchschnittlich 23% bzw. 33% der Lymphozyten CD30 (*cut-off* von $\geq 1\%$ bzw. $\geq 10\%$). Die CD30 Expression war im Tumor-Stadium signifikant höher als im Patch- oder Plaque-Stadium.

Bei 29 Patienten wurden multiple Biopsien untersucht (Gesamtanzahl von 69 Biopsien). Es zeigte sich eine Variabilität der CD30 Prävalenz und Expression vor allem in Biopsien, die zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt entnommen wurden. Diese Variabilität kann durch heterogene histologische und klinische Charakteristika, Unterschiede in der Tumorumgebung und ein verändertes Zytokinmuster zu erklären sein. Die CD30 Variabilität in Proben, die zum gleichen Zeitpunkt biopsiert wurden, war meist wenig ausgeprägt. Nur einzelne Biopsien differierten in ihrer CD30 Expression und Prävalenz. Dies könnte damit zu erklären sein, dass Patches, Plaques und Tumore auch simultan bei einem Patienten auftreten können. Biopsien aus verschiedenen Hautläsionen können unterschiedliche histologische Charakteristika aufweisen. Generell weist die MF ein klinisch vielschichtiges Bild auf.

Die hohe CD30 Variabilität bei Biopsien, die zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt erfolgt sind, lässt sich einerseits damit erklären, dass sich mit fortschreitender Erkrankung die Tumorumgebung und das Zytokinprofil der malignen Zellen ändert. Während in der frühen MF die TH1-Zellen überwiegen, die Zytokine wie IL-1, IL-12 und INF- γ exprimieren, so dominieren in einem späten Stadium die TH2-Zellen mit der Expression von IL-4 und IL-13. TH2-Zellen können in Gegenwart von IL-4 CD30 exprimieren, was sich mit der Beobachtung deckt, dass hier eine signifikant höhere CD30 Expression im Tumor-Stadium nachweisbar war als im frühen Patch-Stadium. Andererseits kann die hohe CD30 Variabilität auch auf eine im Verlauf entwickelte Transformation zurückzuführen sein. Die Transformation tritt gehäuft im fortgeschrittenen Stadium der Mycosis fungoides auf und exprimiert der Literatur nach häufiger und stärker CD30 (auch wenn wir keine erhöhte CD30-Positivität oder erhöhte durchschnittliche CD30 Expression bei einer Transformation im Vergleich zur klassischen Variante nachweisen konnten). Auch hier könnte vornehmlich ein TH2-Immunphänotyp dominieren.

Generell ist zu erwähnen, dass in dieser Arbeit zum Nachweis der CD30 Expression die Immunhistochemie verwendet wurde, jedoch auch sensitivere Methoden vorhanden sind.

Das CD30 Färbemuster stellte sich primär zytoplasmatisch dar (89%). Eine zusätzliche Membranfärbung gab es in 64% in der Dermis. Es ist bereits für CD30 beschrieben, dass üblich verwendete monoklonale Antikörper überwiegend die Zellmembran und das Zytoplasma schwach anfärben. Es wurde vermutet, dass die zytoplasmatische Färbung ein Vorläuferprotein widerspiegelt. Eine Golgifärbung war eine Rarität und wurde nur in wenigen Proben und in der Minderheit der CD30-positiven Zellen ($\leq 1\%$) nachgewiesen. Jedoch ist die Färbung des Golgi-Apparates bei anderen CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen häufiger zu finden. Die unterschiedlichen CD30 Färbemuster können das Ergebnis unterschiedlicher Regulationsmechanismen von CD30 darstellen. Es stellt sich die Frage, inwiefern die CD30-Golgifärbung ein nützlicher zusätzlicher Parameter zur Unterscheidung von MF und CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen ist.

Die CD30 Expression und die Eosinophilen wurden häufiger in fortgeschrittenen Stadien detektiert als in frühen Stadien. Dies könnte im Zusammenhang mit dem STAT6-Signalweg und der Freisetzung von TH2-Zytokinen stehen. Es konnte jedoch keine Korrelation der CD30 Expression und der Eosinophilen gefunden werden. Allerdings wurde eine zytoplasmatische CD30 Expression in epidermalen Lymphozyten in Biopsien mit Eosinophilen signifikant häufiger beobachtet.

Eine Untersuchung mehrerer Biopsien von Mycosis fungoides Patienten im Hinblick auf die CD30 Expression verbessert die Therapieentscheidung. Eine Analyse einer einzelnen Hautbiopsie kann zu einer unzureichenden Interpretation von CD30 führen und birgt die Gefahr, dass Patienten eine potenziell wirkungsvolle Therapie vorenthalten bleibt. Patienten sollten aufgrund einer fehlenden oder geringen CD30 Expression in nur einer einzigen Biopsie nicht von einer potenziell profitablen monoklonalen Antikörpertherapie ausgeschlossen werden.

6 Literaturverzeichnis

- Abdel Rahman AM, Ryczko M, Nakano M, Pawling J, Rodrigues T, Johswich A, Taniguchi N, Dennis JW (2015): Golgi N-glycan branching N-acetylglucosaminyltransferases I, V and VI promote nutrient uptake and metabolism. *Glycobiology* 25, 225–240
- Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, Robson A, Calonje E, Stefanato CM, Wain EM, et al. (2010): Survival Outcomes and Prognostic Factors in Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome: Validation of the Revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Staging Proposal. *J Clin Oncol* 28, 4730–4739
- Aggerholm-Pedersen N, Bærentzen S, Holmberg Jørgensen JP, Safwat A (2011): A rare case of CD30(+), radiation-induced cutaneous angiosarcoma misdiagnosed as T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 29, e362–e364
- Agnarsson BA, Vonderheid EC, Kadin ME (1990): Cutaneous T cell lymphoma with suppressor/cytotoxic (CD8) phenotype: identification of rapidly progressive and chronic subtypes. *J Am Acad Dermatol* 22, 569–577
- Ahn CS, ALSayyah A, Sangüeza OP (2014): Mycosis fungoides: an updated review of clinicopathologic variants. *Am J Dermatopathol* 36, 933–948
- Alam R, Forsythe P, Stafford S, Fukuda Y (1994): Transforming growth factor beta abrogates the effects of hematopoietins on eosinophils and induces their apoptosis. *J Exp Med* 179, 1041–1045
- Alobeid B, Pan L-X, Milligan L, Budel L, Frizzera G (2004): Eosinophil-rich CD30+ lymphoproliferative disorder of the oral mucosa. A form of „traumatic eosinophilic granuloma“. *Am J Clin Pathol* 121, 43–50
- Altmeyer P, Polensky A, Stroucken B, Hadrian T. <https://www.altmeyers.org/de/dermatologie/mycosis-fungoides-ubersicht-2572>; abgerufen am 24.05.2021
- Appenzeller-Herzog C, Hauri H-P (2006): The ER-Golgi intermediate compartment (ERGIC): in search of its identity and function. *J Cell Sci* 119, 2173–2183
- Arulogun SO, Prince HM, Ng J, Lade S, Ryan GF, Blewitt O, McCormack C (2008): Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation. *Blood* 112, 3082–3087
- Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M, Nashan D, Weisse F, Dippel E, Coors E, Stein A, Gollin P, Henke U, et al. (2007): Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). *J Dtsch Dermatol Ges* 5, 662–668
- Barberio E, Thomas L, Skowron F, Balme B, Dalle S (2007): Transformed mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome. *Br J Dermatol* 157, 284–289
- Bard F, Malhotra V (2006): The formation of TGN-to-plasma-membrane transport carriers. *Annu Rev Cell Dev Biol* 22, 439–455
- Barlowe CK, Miller EA (2013): Secretory protein biogenesis and traffic in the early secretory pathway. *Genetics* 193, 383–410
- Bengtsson A, Johansson C, Linder MT, Halldén G, van der Ploeg I, Scheynius A (1995): Not only Th2 cells but also Th1 and Th0 cells express CD30 after activation. *J Leukoc Biol* 58, 683–689

- Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R (2012): Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood* 119, 1643–1649
- Benton EC, Crichton S, Talpur R, Agar NS, Fields PA, Wedgeworth E, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, Liu P, et al. (2013): A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 49, 2859–2868
- Berro AI, Perry GA, Agrawal DK (2004): Increased expression and activation of CD30 induce apoptosis in human blood eosinophils. *J Immunol* 173, 2174–2183
- Berti E, Tomasini Dario, Vermeer Maarten H, Meijer Chirs JLM, Alessi Elvio, Willemze Rein (1999): Primary Cutaneous CD8-Positive Epidermotropic Cytotoxic T Cell Lymphomas. *Am J Pathol* 155, 483–492
- Beyer M, Möbs M, Humme D, Sterry W (2011): Pathogenesis of Mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges* 9, 594–598
- Biswas P, Smith CA, Goletti D, Hardy EC, Jackson RW, Fauci AS (1995): Cross-linking of CD30 induces HIV expression in chronically infected T cells. *Immunity* 2, 587–596
- Bittencourt AL, Oliveira PD, Carvalho-Andrade A, Araújo I (2015): Correlations between clinical and pathological features in 17 cases of mycosis fungoides before and after transformation. *Int J Dermatol* 54, e327–e331
- Blum KA (2015): CD30: seeing is not always believing. *Blood* 125, 1358–1359
- Boncompain G, Weigel AV (2018): Transport and sorting in the Golgi complex: multiple mechanisms sort diverse cargo. *Curr Opin Cell Biol* 50, 94–101
- Bryant DM, Yap AS (2016): Editorial overview: Membrane traffic and cell polarity. *Traffic* 17, 1231–1232
- Bunn PA, Lamberg SI (1979): Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancer Treat Rep* 63, 725–728
- Castillo JJ, Beltran BE, Miranda RN, Young KH, Chavez JC, Sotomayor EM (2018): EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 93, 953–962
- Cepeda LT, Pieretti M, Chapman SF, Horenstein MG (2003): CD30-positive atypical lymphoid cells in common non-neoplastic cutaneous infiltrates rich in neutrophils and eosinophils. *Am J Surg Pathol* 27, 912–918
- Cerroni L, Rieger E, Hödl S, Kerl H (1992): Clinicopathologic and immunologic features associated with transformation of mycosis fungoides to large-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 16, 543–552
- Chen J, Chen ZJ (2018): PtdIns4P on dispersed trans-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation. *Nature* 564, 71–76
- Chiarle R, Podda A, Prolla G, Gong J, Thorbecke GJ, Inghirami G (1999): CD30 in normal and neoplastic cells. *Clin Immunol* 90, 157–164
- Cieslewicz G, Tomkinson A, Adler A, Duez C, Schwarze J, Takeda K, Larson KA, Lee JJ, Irvin CG, Gelfand EW (1999): The late, but not early, asthmatic response is dependent on IL-5 and correlates with eosinophil infiltration. *J Clin Invest* 104, 301–308

- Criscuolo M, Fianchi L, Voso MT, Pagano L (2015): Rapid response of nodular CD30-positive mycosis fungoides to brentuximab vedotin. *Br J Haematol* 168, 617
- Danish HH, Heumann TR, Bradley KT, Switchenko J, Esiashvili N, Lechowicz MJ, Flowers CR, Khan MK (2016a): CD30+ Cutaneous T Cell Lymphoma: Response to Rotational Total Skin Electron Irradiation. *Dermatol Ther* 6, 251–263
- Danish HH, Liu S, Jhaveri J, Flowers CR, Lechowicz MJ, Esiashvili N, Khan MK (2016b): Validation of cutaneous lymphoma international prognostic index (CLUPI) for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Leuk Lymphoma* 57, 2813–2819
- Del Prete G, Carli M, D’Elios MM, Daniel KC, Almerigogna F, Alderson M, Smith CA, Thomas E, Romagnani S (1995): CD30-mediated signaling promotes the development of human T helper type 2-like T cells. *J Exp Med* 182, 1655–1661
- Dewson G, Walsh GM, Wardlaw AJ (1999): Expression of Bcl-2 and its homologues in human eosinophils. Modulation by interleukin-5. *Am J Respir Cell Mol Biol* 20, 720–728
- Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R (1998): Transformation of Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome: Clinical Characteristics and Prognosis. *Blood* 92, 1150–1159
- Diamandidou E, Colome M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R (1999): Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 40, 914–924
- Dilly M, Ben-Rejeb H, Vergier B, Feldis M, Toty L, Nohra O, Beylot-Barry M, Gros A, Merlio JP, Parrens M (2014): Primary cutaneous follicle center lymphoma with Hodgkin and Reed-Sternberg-like cells: a new histopathologic variant. *J Cutan Pathol* 41, 797–801
- Dippel E, Assaf C, Becker JC, von Bergwelt-Baildon M, Beyer M, Cozzio A, Eich HT, Follmann M, Grabbe S, Hillen U, et al. (2017): S2k-Leitlinie - Kutane Lymphome Update 2016 - Teil 1: Klassifikation und Diagnostik (ICD10 C82 - C86). *J Dtsch Dermatol Ges* 15, 1266–1273
- Dippel E, Assaf C, Becker JC, von Bergwelt-Baildon M, Beyer M, Cozzio A, Eich HT, Follmann M, Grabbe S, Hillen U, et al. (2018): S2k-Leitlinie - Kutane Lymphome Update 2016 - Teil 2: Therapie und Nachsorge (ICD10 C82 - C86). *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* 16, 112–123
- Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, Pittaluga S, Jaffe ES (2010): EBV positive mucocutaneous ulcer—a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol* 34, 405–417
- Duckett CS, Gedrich RW, Gilfillan MC, Thompson CB (1997): Induction of nuclear factor kappaB by the CD30 receptor is mediated by TRAF1 and TRAF2. *Mol Cell Biol* 17, 1535–1542
- Dunphy WG, Rothman JE (1985): Compartmental organization of the Golgi stack. *Cell* 42, 13–21
- Dürkop H, Latza U, Hummel M, Eitelbach F, Seed B, Stein H (1992): Molecular cloning and expression of a new member of the nerve growth factor receptor family that is characteristic for Hodgkin’s disease. *Cell* 68, 421–427
- Duvic M (2011): CD30+ neoplasms of the skin. *Curr Hematol Malig Rep* 6, 245–250
- Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R (2015): Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol* 33, 3759–3765

- Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, Geskin LJ, Swerdlow SH (2009): CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* **33**, 1860–1868
- Engberg AK, Bunick CG, Subtil A, Ko CJ, Girardi M (2013): Development of a plaque infiltrated with large CD30+ T cells over a silicone-containing device in a patient with history of Sézary syndrome. *J Clin Oncol* **31**, e87–e89
- Fan G, Kotylo P, Neiman RS, Brazier RM (2003): Comparison of fascin expression in anaplastic large cell lymphoma and Hodgkin disease. *Am J Clin Pathol* **119**, 199–204
- Farquhar MG (1985): Progress in unraveling pathways of Golgi traffic. *Annu Rev Cell Biol* **1**, 447–488
- Farquhar MG, Palade GE (1998): The Golgi apparatus: 100 years of progress and controversy. *Trends Cell Biol* **8**, 2–10
- Fauconneau A, Pham-Ledard A, Cappellen D, Frison E, Prochazkova-Carlotti M, Parrens M, Dalle S, Joly P, Viraben R, Franck F, et al. (2015): Assessment of diagnostic criteria between primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma and CD30-rich transformed mycosis fungoides; a study of 66 cases. *Br J Dermatol* **172**, 1547–1554
- Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, Mixan BJ, Klussman K, Chace DF, Rejniak SX, Gordon KA, DeBlanc R, Toki BE, et al. (2003): cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood* **102**, 1458–1465
- Gandhi S, Neppalli VT, Deeb G, Czuczman MS, Hernandez-Ilizaliturri FJ (2013): Distinct CD30 Expression Patterns In Germinal Center B-Cell (GCB) and Non-GCB Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood* **122**, 5064
- Gaydosik AM, Queen DS, Trager MH, Akilov OE, Geskin LJ, Fuschiotti P (2020): Genome-wide transcriptome analysis of the STAT6-regulated genes in advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* **136**, 1748–1759
- Gedrich RW, Gilfillan MC, Duckett CS, van Dongen JL, Thompson CB (1996): CD30 contains two binding sites with different specificities for members of the tumor necrosis factor receptor-associated factor family of signal transducing proteins. *J Biol Chem* **271**, 12852–12858
- Gibb A, Jones C, Bloor A, Kulkarni S, Illidge T, Linton K, Radford J (2013): Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Haematologica* **98**, 611–614
- Gleich GJ, Adolphson CR, Leiferman KM (1993): The biology of the eosinophilic leukocyte. *Annu Rev Med* **44**, 85–101
- Glick BS, Nakano A (2009): Membrane traffic within the Golgi apparatus. *Annu Rev Cell Dev Biol* **25**, 113–132
- Griffiths G, Simons K (1986): The trans Golgi network: sorting at the exit site of the Golgi complex. *Science* **234**, 438–443
- Gru AA, Kim J, Pulitzer M, Guitart J, Battistella M, Wood GS, Cerroni L, Kempf W, Willemze R, Pawade J, et al. (2018): The Use of Central Pathology Review With Digital Slide Scanning in Advanced-stage Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Multi-institutional and International Pathology Study. *Am J Surg Pathol* **42**, 726–734

- Guenova E, Watanabe R, Teague JE, Desimone JA, Jiang Y, Dowlatshahi M, Schlapbach C, Schaeckel K, Rook AH, Tawa M, et al. (2013): TH2 cytokines from malignant cells suppress TH1 responses and enforce a global TH2 bias in leukemic cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 19, 3755–3763
- Guo Y, Sirkis DW, Schekman R (2014): Protein sorting at the trans-Golgi network. *Annu Rev Cell Dev Biol* 30, 169–206
- Hauri HP, Kappeler F, Andersson H, Appenzeller C (2000): ERGIC-53 and traffic in the secretory pathway. *J Cell Sci* 113, 587–596
- Herne KL, Talpur R, Breuer-McHam J, Champlin R, Duvic M (2003): Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 101, 2132–2136
- Hodak E, Amitay-Laish I (2019): Mycosis fungoides: A great imitator. *Clin Dermatol* 37, 255–267
- Horie R, Watanabe T (1998): CD30: expression and function in health and disease. *Semin Immunol* 10, 457–470
- Horn-Lohrens O, Tiemann M, Lange H, Kobarg J, Hafner M, Hansen H, Sterry W, Parwaresch RM, Lemke H (1995): Shedding of the soluble form of CD30 from the Hodgkin-analogous cell line L540 is strongly inhibited by a new CD30-specific antibody (Ki-4). *Int J Cancer* 60, 539–544
- Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, Bartlett NL, Christensen JH, Morschhauser F, Domingo-Domenech E, et al. (2019): Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 393, 229–240
- Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A, Manyam GC, Visco C, Tzankov A, Liu W, Miranda RN, Zhang L, Montes-Moreno S, et al. (2013): CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood* 121, 2715–2724
- Ishibashi M, Ohshima K, Chen KR (2010): Folliculotropic mycosis fungoides with eosinophilia and CD30+ large-cell transformation: a case with a fatal outcome presenting with multifocal lesions and leonine facies. *Clin Exp Dermatol* 35, e133–e136
- Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, Advani RH, Winter JN, Bello CM, Spitzer G, Palanca-Wessels MC, Kennedy DA, Levine P, et al. (2015): Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood* 125, 1394–1402
- Jang MS, Kang DY, Han SH, Park JB, Kim ST, Suh KS (2014): CD25+ folliculotropic Sézary syndrome with CD30+ large cell transformation. *Australas J Dermatol* 55, e4–e8
- Kacerovska D, Michal M, Kazakov DV (2014): Pediatric case of primary cutaneous eosinophil-rich CD30+ anaplastic large-cell lymphoma with follicular mucinosis. *Am J Dermatopathol* 36, e78–e80
- Kakinuma T, Sugaya M, Nakamura K, Kaneko F, Wakugawa M, Matsushima K, Tamaki K (2003): Thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) in mycosis fungoides: serum TARC levels reflect the disease activity of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 48, 23–30
- Kampa F, Mitteldorf C (2020): A review of CD30 expression in cutaneous neoplasms. *J Cutan Pathol* 48, 495–510

- Katz J, Janik JE, Younes A (2011): Brentuximab Vedotin (SGN-35). *Clin Cancer Res* 17, 6428–6436
- Kempf W, Kazakov DV, Rütten A, Rupec RA, Talarcik P, Ballová V, Kerl K, Dummer R, Lautenschlager S, Zimmermann DR, Tinguely M (2014): Primary cutaneous follicle center lymphoma with diffuse CD30 expression: A report of 4 cases of a rare variant. *J Am Acad Dermatol* 71, 548–554
- Kempf W, Kazakov DV, Belousova IE, Mitteldorf C, Kerl K (2015): Paediatric cutaneous lymphomas: a review and comparison with adult counterparts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29, 1696–1709
- Kempf W, Hantschke M, Kutzner H, Burgdorf W (Hrsg.): *Dermatopathologie*. 4. Auflage; Springer, Berlin 2020, 319–331
- Kieffer JD, Fuhlbrigge RC, Armerding D, Robert C, Ferenczi K, Camphausen RT, Kupper TS (2001): Neutrophils, monocytes, and dendritic cells express the same specialized form of PSGL-1 as do skin-homing memory T cells: cutaneous lymphocyte antigen. *Biochem Biophys Res Commun* 285, 577–587
- Kikukawa M, Shin K, Iwamoto T, Takasaki M, Ueda R, Suematu N, Takahashi A, Mori S (2003): A case of anaplastic large cell lymphoma associated with Epstein-Barr virus infection, representing clinicopathological features of malignant histiocytosis. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 40, 515–519
- Kim YH, Jensen RA, Watanabe GL, Varghese A, Hoppe RT (1996): Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. A long-term outcome analysis. *Arch Dermatol* 132, 1309–1313
- Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT (1999): Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 135, 26–32
- Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT (2003): Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 139, 857–866
- Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, Rozati S, Nagpal S, Krathen M, Reddy S, et al. (2015): Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *J Clin Oncol* 33, 3750–3758
- Kim YH, Prince HM, Whittaker S, Horwitz SM, Duvic M, Bechter O, Sanches JA, Stadler R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. (2021): Response to brentuximab vedotin versus physician's choice by CD30 expression and large cell transformation status in patients with mycosis fungoides: An ALCANZA sub-analysis. *Eur J Cancer* 148, 411–421
- Kita H (2011): Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease. *Immunol Rev* 242, 161–177
- Klemke CD, Booken N, Weiss C, Nicolay JP, Goerdts S, Felcht M, Géraud C, Kempf W, Assaf C, Ortonne N, et al. (2015): Histopathological and immunophenotypical criteria for the diagnosis of Sézary syndrome in differentiation from other erythrodermic skin diseases. *Br J Dermatol* 173, 93–105
- Koo TK, Li MY (2016): A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 15, 155–163

- Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M (2013): Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol* 149, 1295–1299
- Krathen M, Sundram U, Bashey S, Sutherland K, Salva K, Wood GS, Advani RH, Hoppe RT, Reddy S, Armstrong R, et al. (2012): Brentuximab Vedotin Demonstrates Significant Clinical Activity in Relapsed or Refractory Mycosis Fungoides with Variable CD30 Expression. *Blood* 120, 797
- Kulberg A, Mitteldorf C (2018): CD4 and CD30 Coexpression in a Cutaneous Manifestation of Systemic Mastocytosis-A Pitfall. *Am J Dermatopathol* 40, 628–630
- Kulkarni-Gosavi P, Makhoul C, Gleeson PA (2019): Form and function of the Golgi apparatus. *FEBS Lett* 593, 2289–2305
- Kupfer A, Dennert G, Singer SJ (1983): Polarization of the Golgi apparatus and the microtubule-organizing center within cloned natural killer cells bound to their targets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80, 7224–7228
- Lamarque M, Bossard C, Contejean A, Brice P, Parrens M, Le Gouill S, Brière J, Bouabdallah R, Canioni D, Tilly H, et al. (2016): Brentuximab vedotin in refractory or relapsed peripheral T-cell lymphomas: the French named patient program experience in 56 patients. *Haematologica* 101, e103–e106
- Lamb CA, Yoshimori T, Tooze SA (2013): The autophagosome: origins unknown, biogenesis complex. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14, 759–774
- Lee HJ, Lee EK, Seo YE, Shin YH, Kim HS, Chun YH, Yoon JS, Kim HH, Han MY, Kim CK, et al. (2017): Roles of Bcl-2 and caspase-9 and -3 in CD30-induced human eosinophil apoptosis. *J Microbiol Immunol Infect* 50, 145–152
- Lee SY, Kandala G, Liou ML, Liou HC, Choi Y (1996): CD30/TNF receptor-associated factor interaction: NF-kappa B activation and binding specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 9699–9703
- Lobo J, Henrique R, Monteiro P, Lobo C (2017): ALK-negative anaplastic large cell lymphoma with urinary bladder involvement diagnosed in urine cytology: A case report and literature review. *Diagn Cytopathol* 45, 354–358
- Lopez AF, Sanderson CJ, Gamble JR, Campbell HD, Young IG, Vadas MA (1988): Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function. *J Exp Med* 167, 219–224
- Lu D, Duvic M, Medeiros LJ, Luthra R, Dorfman DM, Jones D (2001): The T-cell chemokine receptor CXCR3 is expressed highly in low-grade mycosis fungoides. *Am J Clin Pathol* 115, 413–421
- Ma L, Katz Y, Sharan KP, Schwarting R, Kim AS (2010): Epstein-Barr virus positive anaplastic large cell lymphoma: myth or reality? *Int J Clin Exp Pathol* 4, 100–110
- Magro CM, Crowson AN, Morrison C, Merati K, Porcu P, Wright ED (2006): CD8+ lymphomatoid papulosis and its differential diagnosis. *Am J Clin Pathol* 125, 490–501
- Manetti R, Annunziato F, Biagiotti R, Giudizi MG, Piccinni MP, Giannarini L, Sampognaro S, Parronchi P, Vinante F, Pizzolo G, et al. (1994): CD30 expression by CD8+ T cells producing type 2 helper cytokines. Evidence for large numbers of CD8+CD30+ T cell clones in human immunodeficiency virus infection. *J Exp Med* 180, 2407–2411
- Marti RM, Pujol RM, Servitje O, Palou J, Romagosa V, Bordes R, González-Castro J, Miralles J, Gallardo F, Curcó N, et al. (2003): Sézary syndrome and related variants of classic cutaneous T-

- cell lymphoma. A descriptive and prognostic clinicopathologic study of 29 cases. *Leuk Lymphoma* 44, 59–69
- Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni L (2005): Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol* 29, 550–560
- Matsumoto K, Schleimer RP, Saito H, Iikura Y, Bochner BS (1995): Induction of apoptosis in human eosinophils by anti-Fas antibody treatment in vitro. *Blood* 86, 1437–1443
- Matsumoto K, Terakawa M, Miura K, Fukuda S, Nakajima T, Saito H (2004): Extremely Rapid and Intense Induction of Apoptosis in Human Eosinophils by Anti-CD30 Antibody Treatment In Vitro. *J Immunol* 172, 2186–2193
- Matsumoto K, Terakawa M, Fukuda S, Saito H (2007): Rapid and strong induction of apoptosis in human eosinophils by anti-CD30 mAb-coated microspheres and phagocytosis by macrophages. *Int Arch Allergy Immunol* 143, 60–67
- Matsumoto K, Terakawa M, Fukuda S, Saito H (2010): Analysis of signal transduction pathways involved in anti-CD30 mAb-induced human eosinophil apoptosis. *Int Arch Allergy Immunol* 152, 2–8
- Matteis MA, Luini A (2008): Exiting the Golgi complex. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9, 273–284
- McCluggage WG, Walsh MY, Bharucha H (1998): Anaplastic large cell malignant lymphoma with extensive eosinophilic or neutrophilic infiltration. *Histopathology* 32, 110–115
- McDermott MI, Mousley CJ (2016): Lipid transfer proteins and the tuning of compartmental identity in the Golgi apparatus. *Chem Phys Lipids* 200, 42–61
- Mehra T, Ikenberg K, Moos RM, Benz R, Nair G, Schanz U, Haralambieva E, Hoetzenecker W, Dummer R, French LE, et al. (2015): Brentuximab as a treatment for CD30+ mycosis fungoides and Sézary syndrome. *JAMA Dermatol* 151, 73–77
- Mehul B, Hughes RC (1997): Plasma membrane targetting, vesicular budding and release of galectin 3 from the cytoplasm of mammalian cells during secretion. *J Cell Sci* 110, 1169–1178
- Millarte V, Farhan H (2012): The Golgi in cell migration: regulation by signal transduction and its implications for cancer cell metastasis. *ScientificWorldJournal* 2012, 498278
- Mitteldorf C, Stadler R, Bertsch HP, Neumann C (2007): Folliculotropic mycosis fungoides with CD30+ large-cell transformation in a young woman: beneficial effect of bexarotene. *Br J Dermatol* 156, 584–586
- Mitteldorf C, Grabbe S, Stadler R (2017): WHO-Klassifikation und klinisches Spektrum der kutanen Lymphome. *Hautarzt* 68, 682–695
- Mitteldorf C, Stadler R, Sander CA, Kempf W (2018): Folliculotropic mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges* 16, 543–557
- Mizushima S, Fujita M, Ishida T, Azuma S, Kato K, Hirai M, Otsuka M, Yamamoto T, Inoue J (1998): Cloning and characterization of a cDNA encoding the human homolog of tumor necrosis factor receptor-associated factor 5 (TRAF5). *Gene* 207, 135–140
- Morales Suárez-Varela MM, Llopis González A, Marquina Vila A, Bell J (2000): Mycosis fungoides: review of epidemiological observations. *Dermatology* 201, 21–28

- Murphy AJ, O'Neill P, O'Brien F, Enright H, Jeffers M, Thornhill JA, Loftus BM (2005): Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Unique Presentation with Urinary Bladder Involvement: A Case Report. *Int J Surg Pathol* 13, 369–373
- Naraghi ZS, Seirafi H, Valikhani M, Farnaghi F, Kavusi S, Dowlati Y (2003): Assessment of histologic criteria in the diagnosis of mycosis fungoides. *Int J Dermatol* 42, 45–52
- Nickoloff BJ (1988): Light-microscopic assessment of 100 patients with patch/plaque-stage mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 10, 469–477
- Nutku E, Aizawa H, Hudson SA, Bochner BS (2003): Ligation of Siglec-8: a selective mechanism for induction of human eosinophil apoptosis. *Blood* 101, 5014–5020
- Ogunrinade O, Terrano D, Chiu A, Pulitzer M (2017): CD30 Expression Is Rare in Myeloid Leukemia Cutis: A Study of 55 Cases and Implications for Routine Diagnostic Algorithms. *Am J Dermatopathol* 39, 351–357
- Ohtani T, Kikuchi K, Koizumi H, Kunii T, Aiba S (2009): A case of CD30+ large-cell transformation in a patient with unilesional patch-stage mycosis fungoides. *Int J Dermatol* 48, 623–626
- Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, Wood GS, Willemze R, Demierre MF, Pimpinelli N, et al. (2011): Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 29, 2598–2607
- Papadavid E, Economidou J, Psarra A, Kapsimali V, Mantzana V, Antoniou C, Limas K, Stratigos A, Stavrianeas N, Avgerinou G, Katsambas A (2003): The relevance of peripheral blood T-helper 1 and 2 cytokine pattern in the evaluation of patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol* 148, 709–718
- Papadimitriou JC, Abruzzo LV, Bourquin PM, Drachenberg CB (1996): Correlation of light microscopic, immunocytochemical and ultrastructural cytomorphology of anaplastic large cell Ki-1 lymphoma, an activated lymphocyte phenotype. A case report. *Acta Cytol* 40, 1283–1288
- Paszkievicz-Kozik E, Rymkiewicz G, Osowiecki M, Romejko J., Walewski J (2013): Morphologic pattern of CD30 distribution within neoplastic cells in Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 31, e19535
- Pham AK, Carter JB, Ratcliffe NR, Fuld AD, Lansigan F, Burnside NJ, Guill MA, Zug KA, Jarvis LA, LeBlanc RE (2018): Tumor-stage mycosis fungoides in palmoplantar localization with large-cell transformation and partial CD30 expression shows complete response to brentuximab vedotin. *J Cutan Pathol* 45, 458–462
- Pinto A, Aldinucci D, Gloghini A, Zagonel V, Degan M, Improta S, Juzbasic S, Todesco M, Perin V, Gattei V, et al. (1996): Human eosinophils express functional CD30 ligand and stimulate proliferation of a Hodgkin's disease cell line. *Blood* 88, 3299–3305
- Pinto A, Aldinucci D, Gloghini A, Zagonel V, Degan M, Perin V, Todesco M, Iulii A, Improta S, Sacco C, et al. (1997): The role of eosinophils in the pathobiology of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 8, 89–96
- Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, Zinzani PL, Wolter P, Sanches JA, Ortiz-Romero PL, et al. (2017): Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* 390, 555–566

- Pulitzer M, Myskowski PL, Horwitz SM, Querfeld C, Connolly B, Li J, Murali R (2014): Mycosis fungoides with large cell transformation: clinicopathological features and prognostic factors. *Pathology (Phila)* 46, 610–616
- Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, Calzavara-Pinton P, Alfonso Lombardo G, Rupoli S, Alaibac M, Bottoni U, Carbone A, Fava P, et al. (2012): Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides: A multi-center, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas. *Cancer* 118, 5830–5839
- Rabouille C, Kondylis V (2007): Golgi ribbon unlinking: an organelle-based G2/M checkpoint. *Cell Cycle* 6, 2723–2729
- Raghavan SS, Hong EK, Kim YH, Kim J (2019): Utility of CD30, Ki-67, and p53 in assisting with the diagnosis of mycosis fungoides with large cell transformation. *J Cutan Pathol* 46, 33–43
- Rahbar Z, Li S, Tavallae M, Novoa RA, Kim J, Kim YH (2018): Variability in the Expression of Immunohistochemical Markers: Implications for Biomarker Interpretation in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol* 138, 1204–1206
- Ralfkiaer E, Wolff-Sneedorff A, Thomsen K, Vejlsgaard GL (1993): Immunophenotypic studies in cutaneous T-cell lymphomas: clinical implications. *Br J Dermatol* 129, 655–659
- Ravichandran Y, Goud B, Manneville JB (2020): The Golgi apparatus and cell polarity: Roles of the cytoskeleton, the Golgi matrix, and Golgi membranes. *Curr Opin Cell Biol* 62, 104–113
- Resnik KS, DiLeonardo M (2000): Herpes Incognito. *Am J Dermatopathol* 22, 144–50
- Rivas C, Piris MA, Gamallo C, Barat A, Echezarreta G, Oliva H, Sarasa JL, Rivas F, Renedo G, Martin C (1990): Ultrastructure of 26 cases of Ki-1 lymphomas: morphoimmunologic correlation. *Ultrastruct Pathol* 14, 381–397
- 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
- Romagnani S, Parronchi P, D’Elios MM, Romagnani P, Annunziato F, Piccinni MP, Manetti R, Sampognaro S, Mavilia C, Carli M, et al. (1997): An update on human Th1 and Th2 cells. *Int Arch Allergy Immunol* 113, 153–156
- Rubio Gonzalez B, Zain J, Rosen ST, Querfeld C (2016): Tumor microenvironment in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Curr Opin Oncol* 28, 88–96
- Russano de Paiva Silva G, Tournier E, Sarian LO, Bulai-Livideanu C, Delsol G, Lamant L, Vassallo J, Brousset P, Laurent C (2018): Prevalence of CD30 immunostaining in neoplastic mast cells: A retrospective immunohistochemical study. *Medicine (Baltimore)* 97, e10642
- Sabattini E, Pizzi M, Tabanelli V, Baldin P, Sacchetti CS, Agostinelli C, Zinzani PL, Pileri SA (2013): CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas. *Haematologica* 98, e81–e82
- Saed G, Fivenson DP, Naidu Y, Nickoloff BJ (1994): Mycosis fungoides exhibits a Th1-type cell-mediated cytokine profile whereas Sezary syndrome expresses a Th2-type profile. *J Invest Dermatol* 103, 29–33
- Salhany KE, Cousar JB, Greer JP, Casey TT, Fields JP, Collins RD (1988): Transformation of cutaneous T cell lymphoma to large cell lymphoma. A clinicopathologic and immunologic study. *Am J Pathol* 132, 265–277

- Santucci M, Biggeri A, Feller AC, Massi D, Burg G (2000): Efficacy of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoides: an EORTC cutaneous lymphoma study group investigation. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Am J Surg Pathol* 24, 40–50
- Saraste J, Kuismanen E (1984): Pre- and post-golgi vacuoles operate in the transport of semliki forest virus membrane glycoproteins to the cell surface. *Cell* 38, 535–549
- Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, Stadler R, Wood GS, Beylot-Barry M, Pham-Ledard A, et al. (2015): Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol* 33, 3766–3773
- Scarisbrick JJ, Quaglino P, Prince HM, Papadavid E, Hodak E, Bagot M, Servitje O, Berti E, Ortiz-Romero P, Stadler R, et al. (2019): The PROCLIFI international registry of early-stage mycosis fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients. *Br J Dermatol* 181, 350–357
- Schwab U, Stein H, Gerdes J, Lemke H, Kirchner H, Schaadt M, Diehl V (1982): Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature* 299, 65–67
- Schwarting R, Gerdes J, Dürkop H, Falini B, Pileri S, Stein H (1989): BER-H2: a new anti-Ki-1 (CD30) monoclonal antibody directed at a formol-resistant epitope. *Blood* 74, 1678–1689
- Segal GH, Kjeldsberg CR, Smith GP, Perkins SL (1994): CD30 antigen expression in florid immunoblastic proliferations. A clinicopathologic study of 14 cases. *Am J Clin Pathol* 102, 292–298
- Sevilla-Lizcano DB, Ortiz-Hidalgo C (2019): Anaplastic large cell lymphoma: Clinicopathological and immunohistochemical study of 20 cases classified according to the 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Gac Mex Oncol* 16, 207–216
- Shapiro PE, Pinto FJ (1994): The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sézary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma). A review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. *Am J Surg Pathol* 18, 645–667
- Shrout PE, Fleiss JL (1979): Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 86, 420–428
- Smith CA, Gruss HJ, Davis T, Anderson D, Farrah T, Baker E, Sutherland GR, Brannan CI, Copeland NG, Jenkins NA (1993): CD30 antigen, a marker for Hodgkin's lymphoma, is a receptor whose ligand defines an emerging family of cytokines with homology to TNF. *Cell* 73, 1349–1360
- Smoller BR, Bishop K, Glusac E, Kim YH, Hendrickson M (1995): Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 19, 1423–1430
- Song SX, Willemze R, Swerdlow SH, Kinney MC, Said JW (2013): Mycosis fungoides: report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology workshop. *Am J Clin Pathol* 139, 466–490
- Spencer LA, Weller PF (2010): Eosinophils and Th2 immunity: contemporary insights. *Immunol Cell Biol* 88, 250–256
- Spencer LA, Bonjour K, Melo RCN, Weller PF (2014): Eosinophil secretion of granule-derived cytokines. *Front Immunol* 5, 496

- Stern M, Meagher L, Savill J, Haslett C (1992): Apoptosis in human eosinophils. Programmed cell death in the eosinophil leads to phagocytosis by macrophages and is modulated by IL-5. *J Immunol* 148, 3543–3549
- Stokes K, LaMarche NM, Islam N, Wood A, Huang W, August A (2015): Cutting edge: STAT6 signaling in eosinophils is necessary for development of allergic airway inflammation. *J Immunol* 194, 2477–2481
- Talpur R, Singh L, Daulat S, Liu P, Seyfer S, Trynosky T, Wei W, Duvic M (2012): Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res* 18, 5051–5060
- Talpur R, Sui D, Gangar P, Dabaja BS, Duvic M (2016): Retrospective Analysis of Prognostic Factors in 187 Cases of Transformed Mycosis Fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 16, 49–56
- Tie HC, Chen B, Sun X, Cheng L, Lu L (2017): Quantitative Localization of a Golgi Protein by Imaging Its Center of Fluorescence Mass. *J Vis Exp* 126, 55996
- Trautmann A, Disch R, Bröcker EB, Akdis CA, Gillitzer R (2003): How does eczema arise? *J Dtsch Dermatol Ges* 1, 8–11
- van der Weyden CA, Pileri SA, Feldman AL, Whisstock J, Prince HM (2017): Understanding CD30 biology and therapeutic targeting: a historical perspective providing insight into future directions. *Blood Cancer J* 7, e603
- van Doorn R, van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts ML, Heule F, Rie M, Steijlen PM, Dekker SK, van Vloten WA, Willemze R (2000): Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 136, 504–510
- van Doorn R, Scheffer E, Willemze R (2002): Follicular Mycosis Fungoides, a Distinct Disease Entity With or Without Associated Follicular Mucinosis. *Arch Dermatol* 138, 191–198
- Vergier B, Muret A, Beylot-Barry M, Vaillant L, Ekouevi D, Chene G, Carlotti A, Franck N, Dechelotte P, Souteyrand P, et al. (2000): Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Blood* 95, 2212–2218
- Vowels BR, Lessin SR, Cassin M, Jaworsky C, Benoit B, Wolfe JT, Rook AH (1994): Th2 cytokine mRNA expression in skin in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 103, 669–673
- Walsh GM, Williamson ML, Symon FA, Willars GB, Wardlaw AJ (1996): Ligation of CD69 induces apoptosis and cell death in human eosinophils cultured with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 87, 2815–2821
- Wardlaw AJ, Moqbel R, Kay AB (1995): Eosinophils: biology and role in disease. *Adv Immunol* 60, 151–266
- Wasielewski R, Seth S, Franklin J, Fischer R, Hübner K, Hansmann ML, Diehl V, Georgii A (2000): Tissue eosinophilia correlates strongly with poor prognosis in nodular sclerosing Hodgkin's disease, allowing for known prognostic factors. *Blood* 95, 1207–1213
- Wedi B, Raap U, Lewrick H, Kapp A (1998): IL-4-induced apoptosis in peripheral blood eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 102, 1013–1020
- Weed BR, Folpe AL (2008): Cutaneous CD30-positive epithelioid angiosarcoma following breast-conserving therapy and irradiation. *Am J Dermatopathol* 30, 370–372

- Weinstock MA, Horn JW (1988): Mycosis fungoides in the United States. Increasing incidence and descriptive epidemiology. *JAMA* 260, 42–46
- Weller PF, Lim K, Wan HC, Dvorak AM, Wong DT, Cruikshank WW, Kornfeld H, Center DM (1996): Role of the eosinophil in allergic reactions. *Eur Respir J Suppl* 22, 109–115
- Werner B, Massone C, Kerl H, Cerroni L (2008): Large CD30-positive cells in benign, atypical lymphoid infiltrates of the skin. *J Cutan Pathol* 35, 1100–1107
- Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, Abel EA, Adams RM, Nickoloff BJ, Bley L, Peters JM, Gibney C (1989): Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 81, 1560–1567
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, et al. (2005): WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 105, 3768–3785
- Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, Jaffe ES (2019): The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 133, 1703–1714
- Winkelman RK, Caro WA (1977): Current problems in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Annu Rev Med* 28, 251–269
- Winkler CF, Bunn PA (1983): Cutaneous T-cell lymphoma: a review. *Crit Rev Oncol Hematol* 1, 49–92
- Woitak RP, Lechmann M, Jung G, Kaiser R, Sauerbruch T, Spengler U (1997): CD30 induction and cytokine profiles in hepatitis C virus core-specific peripheral blood T lymphocytes. *J Immunol* 159, 1012–1018
- Wu H, Telang GH, Lessin SR, Vonderheid EC (2000): Mycosis fungoides with CD30-positive cells in the epidermis. *Am J Dermatopathol* 22, 212–216
- Yamamoto H, Kakuta S, Watanabe TM, Kitamura A, Sekito T, Kondo-Kakuta C, Ichikawa R, Kinjo M, Ohsumi Y (2012): Atg9 vesicles are an important membrane source during early steps of autophagosome formation. *J Cell Biol* 198, 219–233
- Yao L, Yu Y, Guo Y, Li SS (2018): Folliculotropic Mycosis Fungoides With CD30+ Large-Cell Transformation. *Am J Med Sci* 356, e37–e38
- Yip L, Darling S, Orchard D (2011): Lymphomatoid papulosis in children: experience of five cases and the treatment efficacy of methotrexate. *Australas J Dermatol* 52, 279–283
- Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres A (2010): Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 363, 1812–1821
- Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A (1999): Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 40, 418–425
- Zheng R, Ma L, Bichakjian CK, Lowe L, Fullen DR (2011): Atypical fibroxanthoma with lymphomatoid reaction. *J Cutan Pathol* 38, 8–13
- Zinzani PL, Ferreri AJM, Cerroni L (2008): Mycosis fungoides. *Crit Rev Oncol Hematol* 65, 172–182

Zinzani PL, Pellegrini C, Chiappella A, Di Rocco A, Salvi F, Cabras MG, Argnani L, Stefoni V (2017): Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: results from a phase 2 clinical trial. *Blood* 129, 2328–2330