



AWMF-Register Nr.	032/027	Klasse:	S2k
--------------------------	----------------	----------------	------------

S2k - Leitlinie - Kutane Lymphome (ICD10 C82 - C86)

Update 2016

Edgar Dippel¹, Chalid Assaf², Jürgen C. Becker³, Michael von Bergwelt-Baildon⁴, Marc Beyer⁵, Antonio Cozzio⁶, Hans Th. Eich⁷, Markus Follmann⁸, Stephan Grabbe⁹, Uwe Hillen¹⁰, Wolfram Klapper¹¹, Claus-Detlev Klemke¹², Cristina Lamos¹, Carmen Loquai⁹, Frank Meiß¹³, Dominik Mestel¹⁴, Dorothee Nashan¹⁵, Jan P. Nicolay¹⁶, Ilske Oschlies¹¹, Max Schlaak¹⁷, Christoph Stoll¹⁸, Tibor Vag¹⁹, Michael Weichenthal²⁰, Marion Wobser²¹, Rudolf Stadler²²

- (1) Hautklinik, Klinikum der Stadt Ludwigshafen
- (2) Klinik für Dermatologie und Venerologie, Helios Klinikum Krefeld
- (3) Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen
- (4) Klinik I für Innere Medizin, Klinikum der Universität zu Köln
- (5) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin
- (6) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Kantonsspital St. Gallen
- (7) Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster
- (8) Deutsche Krebsgesellschaft, Berlin
- (9) Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz
- (10) Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen
- (11) Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- (12) Hautklinik, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Freiburg, Karlsruhe
- (13) Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinik Freiburg
- (14) Pallas Kliniken AG, Dermatologie Zentrum Winterthur
- (15) Hautklinik, Klinikum Dortmund
- (16) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinik Mannheim
- (17) Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinik Köln
- (18) Rehabilitations- und AHB Klinik, Herzoghöhe Bayreuth
- (19) Nuklearmedizinische Klinik, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München
- (20) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- (21) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg
- (22) Klinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Phlebologie, Johannes Wesling Universitätsklinikum Minden, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum

Leitlinie im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

ADO Projektleitung Leitlinien: Prof. Dr. Stephan Grabbe, Mainz

Koordination: Prof. Dr. Edgar Dippel

Hautklinik Ludwigshafen, Bremserstraße 79, 67063 Ludwigshafen am Rhein

Tel: 0621/503-3351

Fax: 0621/503-3366

E-Mail: dippele@klilu.de

1. Allgemeines

1.1 Epidemiologie, Klinik

Statements

Kutane Lymphome sind eine heterogene Gruppe von lymphoproliferativen Erkrankungen der Haut mit sehr unterschiedlicher klinischer Symptomatik und Prognose.

Die Inzidenz für Deutschland wird auf ca. 1 Neuerkrankung pro 100.000 Einwohner und Jahr geschätzt.

Kutane Lymphome (cutaneous lymphomas: CL) gehören zur Gruppe der extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome, innerhalb derer sie die zweithäufigste Form darstellen (Magen-MALT Lymphome sind die häufigste extranodale Form). Die Inzidenz wird auf eine Neuerkrankung pro Jahr und 100'000 Einwohner geschätzt [1-3]. Primäre CL manifestieren sich definitionsgemäß zunächst in der Haut und zeigen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nach abgeschlossenem Staging keine weitere Organbeteiligung, während sekundäre CL kutane Manifestationen von disseminierten, primär nodalen Lymphomen oder von Leukämien darstellen. Primäre CL umfassen ein weites, klinisch und histologisch heterogenes Spektrum, wobei 73% der CL den kutanen T-Zell-Lymphomen (cutaneous T-cell lymphomas: CTCL), 22% den kutanen B-Zell-Lymphomen (cutaneous B-cell lymphomas: CBCL) und weiteren, seltenen Formen von CL zugeordnet werden können. Primäre CL und nodale oder extrakutane Lymphome gleicher Zytomorphologie unterscheiden sich erheblich hinsichtlich ihrer klinischen Manifestation, aber auch in ihrer Prognose und den indizierten therapeutischen Maßnahmen [4]. Deshalb sollen Patienten mit CL in enger Zusammenarbeit zwischen einem spezialisierten Zentrum und dem niedergelassenen Arzt behandelt werden. CL sind in der Regel durch eine Klonalität von Lymphozyten in der Haut gekennzeichnet (Ausnahme CD4+/CD56+ plasmazytoide dendritische Zell-Neoplasie). Ihr zytomorphologisches Bild entspricht Lymphomen anderer Lokalisationen. Auf Grund des spezifischen kutanen Microenvironment, präsentieren sie sich klinisch und histologisch in besonderen Varianten. Entscheidend ist es, primäre CL von Hautmanifestationen extrakutaner Lymphome bzw. Leukämien abzugrenzen.

2. Klassifikation

Statements

Die Klassifikation kutaner Lymphome erfolgt nach der aktuellen WHO/EORTC-Klassifikation [5] und basiert auf einer klinisch-pathologischen (bzw. immunhistologischen und molekularbiologischen) Korrelation. Kutane Lymphome werden von extrakutanen (disseminierten) Lymphomen aufgrund ihrer Primärmanifestation in der Haut unterschieden. Entsprechend gelten als primär kutane Lymphome solche, die sich bei Diagnosestellung nach Durchführung eines Stagings nach derzeitigen Leitlinien als auf die Haut beschränkt darstellen. Trotz zum Teil ähnlich lautender Bezeichnung (wie zum Beispiel bei dem Marginalzonenlymphom und dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom) unterscheiden sich sowohl die klinischen als auch die histopathologischen und molekularen Eigenschaften kutaner von den extrakutanen/disseminierten Lymphomen. Eine Besonderheit der Klassifikation kutaner Lymphome ist der hohe Stellenwert der klinischen Präsentation für die abschließende Einordnung und Diagnose. Z.B. ist ein γ/δ -T-Zellphänotyp alleine nicht ausreichend für eine Klassifikation als kutanes γ/δ T-Zell-Lymphom. Die Klassifikation schließt auch Entitäten mit unsicherem malignem Potential ein (z.B. Lymphomatoide Papulose, primär kutane CD4-positive klein- bis mittelgroßzellige T-Zell-Lymphoproliferation). Analog zu systemischen Lymphomen werden T- und B-Zell-Neoplasien unterschieden (siehe Tabelle 1); als hämatologische myeloische Vorläuferneoplasie mit typischer Primärmanifestation in der Haut wird die Blastäre Neoplasie der plasmazytoid dendritischen Zellen aufgeführt.

Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierte Erkrankungen der Haut sind das EBV-positive diffus großzellige B-Zell-Lymphom und die neue provisorische WHO-Kategorie des EBV-positiven mukokutanen Ulkus. Die EBV-assoziierte gelegentlich primär kutane Hydroa vacciniformeartige lymphoproliferative Erkrankung ist in Deutschland sehr selten.

Eine Einteilung kutaner Lymphome in Gruppen mit indolentem, intermediärem oder aggressivem Verhalten wird in der WHO-Klassifikation nicht vorgenommen.

Tabelle 1: WHO-EORTC Klassifikation der kutanen Lymphome

Kutane T-Zell- und NK-Zell-Lymphome	Kutane B-Zell-Lymphome
<p>Mycosis fungoides (MF)</p> <p>Mycosis fungoides-Varianten und Subtypen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follikulotrope MF • Pagetoide Retikulose • Granulomatous slack skin <p>Sézary Syndrom (SS)*</p> <p>Adulte T-Zell Leukämie/Lymphom (HTLV+)*</p> <p>Primär kutane CD30+ lymphoproliferative Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom (PCALCL) • Lymphomatoide Papulose (LyP) <p>Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom (SPTL)</p> <p>Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS), und seltene Subtypen: • Primär kutanes γ/δ- T-Zell-Lymphom • <i>Aggressives zytotoxisches epidermotropes CD8+ T-Zell-Lymphom</i> • <i>Primär kutane CD4+ klein- bis mittelgroß-zellige T-Zell-Lymphoproliferation</i> • <i>Primär kutanes akrales CD8+ T-Zell-Lymphom</i> 	<p>Primär kutanes Follikelzentrumslymphom (PCFCL)</p> <p>Primär kutanes Marginalzonen B-Zell-Lymphom (PCMZL)</p> <p>Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom-leg type (PCBLT)</p> <p><i>EBV-positives mukokutanes Ulkus</i></p> <p>EBV-positives diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert</p> <p>Primär kutanes intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom*</p> <p>Hämatologische Vorläuferneoplasien</p> <p>Blastäre Neoplasie der plasmazytoid dendritischen Zellen *</p>

* Entitäten, die sich als primär kutane Lymphome manifestieren können, oft jedoch bereits bei Primärdiagnose disseminiert sind. Kursiv gedruckt sind provisorische Entitäten.

3. Diagnostik

Empfehlung

Neben der Inspektion des gesamten Hautorgans soll die klinische Untersuchung eine Palpation aller Lymphknotenstationen sowie eine körperliche Untersuchung als Bestandteil der Erstuntersuchung umfassen.

Empfehlung

Die Diagnostik kutaner Lymphome soll durch Biopsie mit histologischer Untersuchung einer repräsentativen Hautveränderung erfolgen.

Eine genaue Einordnung der Natur des Lymphoms ist nur durch immunhistologische Zusatzuntersuchungen möglich, die daher Bestandteil der Diagnostik sein sollen.

Eine molekularbiologische Klonalitätsanalyse sollte erfolgen.

Konsensus: 100%

Empfehlung

Bildgebende Untersuchungen, eine Lymphknoten- bzw. Knochenmarksbiopsie sowie Laboruntersuchungen zum Ausschluss einer extrakutanen Beteiligung oder eines sekundär kutanen Lymphoms sollen in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp des Lymphoms und dem Tumorstadium entsprechend der Tabellen 2 und 3 durchgeführt werden.

Konsensus: 100%

Bei der Mehrheit der Lymphome der Haut kann die Diagnose bereits klinisch vermutet werden, dennoch sind histologische, immunhistologische und molekularbiologische Untersuchungen zur Sicherung unerlässlich. Neben der Inspektion des gesamten Hautorgans ist die klinische Untersuchung aller Lymphknotenstationen Bestandteil der Erstuntersuchung.

Tabelle 2: Diagnostik bei kutanen Lymphomen

	Untersuchungen	Bemerkungen
Anamnese	Dauer, Art und Ausdehnung und zeitliche Entwicklung der Hautmanifestationen.	
Klinische Untersuchung	Genauer Hautbefund (Empfehlung Erhebungsbogen und Fotodokumentation), Lymphknoten-Status, Palpation von Leber und Milz, B-Symptomatik	
Laboruntersuchungen Laboruntersuchungen (Forts.)	CRP, Differentialblutbild, Leberenzyme, Kreatinin, LDH, Elektrolyte. ggf. Immunelektrophorese* ggf. Borrelienserologie* ggf. spezielle hämatologische Untersuchungen* Weitere Laboruntersuchungen in Abhängigkeit von der geplanten Therapie	<u>Bei B-Zell-Lymphomen:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Knochenmarksbiopsie (Zytologie und Histologie) - bei PCBLT obligat, bei PCMZL und PCFCL optional [6] ▪ Immunelektrophorese aus Serum und Urin ▪ Borrelienserologie <u>Bei erythrodermischen T-Zell-Lymphomen:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutausstrich auf Sézary-Zellen ▪ FACS, CD4/CD8 Ratio, Bestimmung der CD4+CD7- Zellen und/oder der CD4+CD26-Zellen ▪ Klonalitätsanalyse im Blut (PCR, BIOMED-2 Protokoll) ▪ Knochenmarksbiopsien sind zur Diagnosestellung nicht indiziert
Biopsie	Histologie, Immunhistochemie und molekularbiologische Diagnostik (ggf. Klonalitätsnachweis nach BIOMED-2-Protokoll) von läsionaler Haut, von suspekt-vergrößerten Lymphknoten und ggf. bei V.a. Organinfiltration	Molekularbiologische Untersuchungen: <u>Bei B-Zell-Lymphomen:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PCR für die Immunglobulinkette (IgH-PCR, BIOMED-2) <u>Bei T-Zell-Lymphomen:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PCR für die T-Zellrezeptorkette (TCR-gamma-PCR, BIOMED-2 [7])

* siehe Fußnote auf Seite 8

Tabelle 3: Staging-Untersuchungen bei kutanen Lymphomen*

Kutane B-Zell-Lymphome	Apparative Diagnostik
Primär kutanes follikuläres B-Zell-Lymphom (PCFCL)	Ganzkörper-CT**, Lymphknoten-sonographie [8], ggf. PET-CT***
Primär kutanes Marginalzonen B-Zell-Lymphom (PCMZL)	Ganzkörper-CT**, Lymphknoten-sonographie, ggf. PET-CT***
Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom – leg type (PCBLT)	Ganzkörper-CT**, Lymphknoten-sonographie, ggf. MRT der betroffenen Extremität+, ggf. PET-CT***
Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, andere Typen	Ganzkörper-CT**, Lymphknoten-sonographie, ggf. PET-CT***
Primär kutanes intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom	Ganzkörper-CT**, Lymphknoten-sonographie, MRT Schädel, ggf. PET-CT***
Kutane T-Zell- und NK-Zell-Lymphome	Apparative Diagnostik
Mycosis fungoides (MF)	Röntgen-Thorax, Abdomen- und Lymphknoten-sonographie
Mycosis fungoides-Varianten und Subtypen <ul style="list-style-type: none"> • Follikulotrope MF • Pagetoide Retikulose • Granulomatous slack skin 	Röntgen-Thorax, Abdomen- und Lymphknoten-sonographie
Mycosis fungoides ab Stadium IIB	Ganzkörper-CT**, Lymphknoten-sonographie, ggf. PET-CT*** [9-12]
Sézary-Syndrom (SS)	Ganzkörper-CT**, Lymphknoten-sonographie, ggf. PET-CT***
Adulte T-Zell Leukämie/Lymphom (HTLV*)	Ganzkörper-CT**, MRT, Lymphknoten-sonographie, ggf. PET-CT***
Primär kutane CD30+ lymphoproliferative Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom (PCALCL) • Lymphomatoide Papulose (LyP) 	Ganzkörper-CT**, Lymphknoten-sonographie, ggf. PET-CT*** Röntgen-Thorax, Lymphknoten-sonographie
Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom (SPTL)	Ganzkörper-CT**, Lymphknoten-sonographie, ggf. PET-CT***
Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ	Ganzkörper-CT**, MRT, Lymphknoten-sonographie, ggf. PET-CT***
Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert <ul style="list-style-type: none"> • Primär kutanes aggressives epidermotropes CD8+ T-Zell-Lymphom (provisorisch) • Kutanes γ/δ T-Zell-Lymphom 	Ganzkörper-CT**, MRT, Lymphknoten-sonographie, ggf. PET-CT***
<ul style="list-style-type: none"> • Primär kutane CD4+ klein-bis mittelgroßzellige T-Zell-Lymphoproliferation (provisorisch) • Akrales CD8+ T-Zell-Lymphom (provisorisch) 	Röntgen-Thorax, Abdomen- und Lymphknoten-sonographie (bei klinischer Unklarheit kann ein Staging mittels Schnittbildgebung durchgeführt werden)

- * Die Empfehlungen gelten für das erstmalige Staging. An die individuelle Patientensituation angepasste Staginguntersuchungen sollten nach Therapie, bei Progress sowie bei aggressiven Lymphomtypen im Rahmen jährlicher Staginguntersuchungen durchgeführt werden.
- ** Ganzkörper-CT: CT Hals, Thorax, Abdomen, Becken mit intravenöser Kontrastmittelgabe
- *** Retrospektive Untersuchungen mit geringer Fallzahl zeigten überwiegend eine deutliche Überlegenheit der 18F-FDG PET/CT gegenüber herkömmlichen bildgebenden Methoden, insbesondere in der Detektion von Lymphknoten- und Organmanifestationen [9-12]. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt fehlen jedoch größere prospektive Studien mit ausreichender Evidenz. I.d.R. werden Kosten für PET-CT-Untersuchungen für diese Indikation nicht von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.
- + Standardmäßig nicht empfohlen, optional je nach klinischem Befund

4. Stadieneinteilung

Empfehlung

Die Stadieneinteilung der CL soll anhand der von der ISCL-EORTC vorgeschlagenen TNM Klassifikation erfolgen.

Zur Stadieneinteilung der CTCL wird die TNM-Klassifikation verwendet, die auch gewisse prognostische Bedeutung hat. Insbesondere für die MF gilt, dass die frühen Stadien (IA–IIA) in der Regel eine sehr gute Prognose aufweisen mit mittleren Überlebenszeiten von ca. 10 bis 20 Jahren. Für andere Lymphomtypen ist diese T-Klassifikation nicht geeignet. Die N-Kategorie ist ebenfalls klinisch nicht optimal (z.B. N2: Klinisch unauffällige Lymphknoten werden in der Regel nicht biopsiert). Aus diesem Grunde wurde die TNM-Klassifikation für die Mycosis fungoides und das Sézary-Syndrom überarbeitet und liegt nunmehr in revidierter Form vor (Tabellen 4 und 5) [13]. In zukünftigen Erhebungen und Studien sollte die überarbeitete Klassifikation Anwendung finden.

Für CTCL, MF und Sézary-Syndrom ausgenommen, wurde von der International Society of Cutaneous Lymphoma (ISCL) und der EORTC eine eigenständige Stadienklassifikation vorgeschlagen [14], die zukünftig Anwendung finden sollte (Tabelle 6).

Zu betonen ist, dass im Gegensatz zur MF/SS Stadieneinteilung [13] die neue „Nicht MF/SS-Stadieneinteilung“ [14] keine prognostische Wertigkeit besitzt, sondern im Moment nur die anatomische Ausbreitung widerspiegelt. Zudem ist hier erstmals die Stellung der Klonalitätsanalyse in entnommenen Lymphknoten eingeführt [15, 16].

Tabelle 4: ISCL / EORTC Revision der Klassifikation und Stadieneinteilung der Mycosis fungoides und des Sézary-Syndroms

Kategorie	Definition
T: Haut	
T1	Makulae, Papulae und Plaques ≤ 10 % der Hautoberfläche a) Makulae b) Plaques \pm Makulae
T2	Makulae, Papulae und Plaques ≥ 10 % der Hautoberfläche a) Makulae, b) Plaques \pm Makulae
T3	Ein oder mehrere Tumore (≥ 1 cm)
T4	Erythrodermie (≥ 80 % Körperoberfläche)
N: Lymphknoten	
N0	Keine Lymphknoten palpabel
N1	Palpable Lymphknoten; histologisch kein Anhalt für CTCL (NCILN ₀₋₂) a) Klon negativ b) Klon positiv
N2	Palpable Lymphknoten; histologisch geringe Infiltrate eines T-Zell Lymphoms (NCILN ₃) a) Klon negativ b) Klon positiv
N3	Palpable Lymphknoten; histologisch ausgedehnte Infiltrate eines T-Zell Lymphoms (NCILN ₄), Klon positiv oder negativ
Nx	Klinisch abnormale Lymphknoten, keine histologische Bestätigung
B: Peripheres Blut	
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 ($\geq 1.000/\mu\text{l}$ Sézary-Zellen mit klonaler T-Zellrezeptor-Genumlagerung)
M: Viszerale Organe	
M0	Keine Beteiligung viszeraler Organe
M1	Histologisch gesicherte viszerale Beteiligung mit Organspezifizierung

Tabelle 5: Klinische Stadieneinteilung für Mycosis fungoides und Sézary Syndrom

ISCL / EORTC 2007				
	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1-2	1-2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA ₁	1-4	0-2	0	2
IVA ₂	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Tabelle 6: ISCL/EORTC Vorschlag zur TNM-Klassifikation anderer kutaner Lymphome als Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom

Kategorie	Definition
T: Haut	
T1	Solitäre Hautbeteiligung a) solitäre Läsion < 5 cm Durchmesser b) solitäre Läsion > 5 cm Durchmesser
T2	Regionäre Hautbeteiligung multipler Hautläsionen begrenzt auf eine Körperregion oder zwei zusammenhängende Körperregionen a) Befall begrenzt auf < 15 cm Durchmesser b) Befall zwischen 15 – 30 cm Durchmesser c) Befall > 30 cm Durchmesser
T3	Generalisierte Hautbeteiligung a) multiple Hautläsionen verteilt auf 2 nicht zusammenhängende Körperregionen b) multiple Hautläsionen > 3 Körperregionen
N: Lymphknoten	
N0	Keine klinische und pathologische LK-Beteiligung
N1	Beteiligung einer peripheren LK-Region, die zum Abflussgebiet der laufenden und/oder früheren Hautbeteiligung zählt
N2	Beteiligung von 2 oder mehr peripheren LK-Regionen oder Beteiligung anderer LK-Regionen, die nicht im Abflussgebiet der Hautbeteiligung liegen
N3	Beteiligung zentraler Lymphknoten
M: Viszerale Organe	
M0	Keine Evidenz für extrakutane Beteiligung
M1	Extrakutane Organbeteiligung, außer Lymphknoten

5. Therapie

Statement

Die Behandlungsstrategien basieren auf der exakten Diagnose, den Vorbehandlungen und auf dem Erkrankungsstadium.

Konsensus: 100%

Empfehlung

Die Therapie der MF soll entsprechend den in Tabelle 7 gelisteten Empfehlungen erfolgen.

Konsensus: 100%

Empfehlung

Die Therapie des Sézary Syndroms soll entsprechend den in Tabelle 8 gelisteten Empfehlungen erfolgen.

Konsensus: 86%

Empfehlung

Die Therapie der CD30+ lymphoproliferativen Erkrankungen der Haut soll entsprechend den in Tabelle 9 gelisteten Empfehlungen erfolgen.

Konsensus: 100%

Empfehlung

Die Therapie der kutanen B Zell-Lymphome soll entsprechend den Tabellen 10 gelisteten Empfehlungen erfolgen.

Konsensus: 100%

Da die CL eine heterogene Gruppe von Erkrankungen darstellt, basieren die Behandlungsstrategien auf der exakten Diagnose („Entitätengerecht“), der Prognose, den Vorbehandlungen und dem Tumorstadium („Stadiengerecht“). Es liegen nur wenige kontrollierte Studien vor, die diese wesentlichen Informationen beinhalten.

Auf jeden Fall muss die Therapie der CTCL abgegrenzt werden von der Therapie der CBCL. Für die häufigeren CTCL-Formen wird eine stadiengerechte, eher zurückhaltende Therapie empfohlen. In frühen Stadien stehen lokale Therapieverfahren im Vordergrund wie topische Steroide, Phototherapie, lokal applizierte Zytostatika wie BCNU/Chlormethine, lokal appliziertes Bexarotengel oder lokale Immuntherapien wie z.B. Imiquimod. In den Stadien IA, IB, und IIA kann eine Phototherapie mit der Schmalband-UVB (UVB 311nm) oder der PUVA (Psoralen plus UVA) durchgeführt werden. Die PUVA sollte bevorzugt bei Patienten mit dicken Plaques oder einer follikulotropen MF eingesetzt werden. Sowohl die PUVA als auch die

UVB 311 nm eignen sich zur Behandlung der erythrodermischen MF [17]. Eine Radiotherapie (Elektronen oder Orthovolttherapie) mit einer typischen Gesamtdosis von ≥ 30 Gy in Einzeldosen zu 2 Gy führt in 90 bis 100% der Fälle bei lokal begrenztem CTCL zur dauerhaften lokalen Krankheitskontrolle [18]. Die Ganzhautbestrahlung mit Elektronen bei CTCL kann in Einzelfällen eine wertvolle Option sein, weist jedoch nicht unerhebliche Nebenwirkungen auf und neigt langfristig zu Rezidiven [19, 20].

Ein alternativer Ansatz ist eine niedrig dosierte palliative Radiotherapie (4-8 Gy) beim kutanen B- und T-Zell-Lymphom [21]. Neue Studien zeigen, dass mit einer Radiotherapie mit 4 Gy für indolente Kutane B-Zell-Lymphome die Läsionen angemessen kontrolliert werden können [22]. Beim Kutanen T-Zell-Lymphom ergab die Verwendung von 8 Gy in einer einzelnen oder zwei Fraktionen eine vollständigen Remission bei $\geq 92\%$ der Patienten [23]. Dieser Ansatz kann im Stadium IIB in Kombination entweder mit Interferon-PUVA oder Bexaroten-PUVA oder Bexaroten alleine verwendet werden, um eine anhaltende Kontrolle in frühen Stadien zu erzielen. Insgesamt ist die Ganzhaut-Elektronenbestrahlung mit konventionellen Dosen (30-36 Gy) eine praktikable Option bei Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom, allerdings ist diese mit höhergradigen Toxizitäten an der Haut verbunden. Neuere Studien zeigen, dass eine niedrigdosierte Ganzhautbestrahlung mit Elektronen mit 10-12 Gy über 2-3 Wochen, als eine zuverlässige und sichere Behandlungsmethode angesehen werden kann, um kurzfristige Linderung mit einem niedrigeren Toxizitätsprofil zu erzielen [19, 24, 25]. Anschließend, sollte eine adjuvante topische oder systemische Therapie in Betracht gezogen werden, um die Remission zu erhalten [19, 24, 25].

In fortgeschrittenen Stadien bieten sich systemische Therapien an, z. B. eine Kombination aus PUVA mit Retinoiden oder rekombinantem Interferon-alpha (Tabelle 7) [26-28]. Bexaroten kann als weiteres systemisch wirkendes Medikament empfohlen werden [29-32]. Bei therapieresistenten und fortgeschrittenen Tumorerkrankungen stehen alternativ die in den USA zugelassenen Histondeacetylase-Inhibitoren Vorinostat [33] (zugelassen in 2006, USA) und Romidepsin [34] (zugelassen in 2011, USA) und der Antimetabolit Pralatrexat [35] (zugelassen in 2011, USA) zur Verfügung. Das Fusionstoxin Denileukin diftitox ist zur Zeit nicht mehr auf dem Markt verfügbar [36]. Monochemotherapien mit z.B. Gemcitabin [37, 38] bzw. Doxorubicin [39] sind Polychemotherapien aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils vorzuziehen, da letztere eine massive Immunsuppression ohne Verbesserung des Überlebens induzieren [40]. Die dargestellten stadienadaptierten Therapieempfehlungen orientieren sich noch an der 1979 publizierten TNM-Klassifikation der MF Cooperative Group. Zukünftig wird die revidierte TNM-Klassifikation die Grundlage für die Therapieempfehlungen bilden.

Tabelle 7: Therapieempfehlungen bei MF und MF-Sonderformen

Stadien	Empfohlene Therapie First line*	Empfohlene Therapie Second line*	Kommentar
I A	<ul style="list-style-type: none"> • Lokale Steroide Klasse III-IV • PUVA • UVB-311nm 	<ul style="list-style-type: none"> • topisches BCNU/Carmustin++ • Mechlorethamin hydrochlorid 0,02 % Gel** • Bexarotengel • Topische Immuntherapien (z.B. Imiquimod++ [41], Resiquimod** [42]) 	Bei Jugendlichen mit umschriebener MF
Uniläsionale MF, pagetoide Retikulose	<ul style="list-style-type: none"> • Lokale Radiotherapie (RT) / 30-36 Gy 	<ul style="list-style-type: none"> • Lokale Steroide Klasse III-IV • PUVA-Creme 	Diese Krankheitsbilder sind als besondere Präsentationsformen der MF im Stadium IA zu werten.
I B – II A	<ul style="list-style-type: none"> • PUVA-Creme • UVB-311nm 	<ul style="list-style-type: none"> • vgl. St. I A • PUVA + IFN-α • PUVA + Bexaroten • Bexaroten • Acitretin*** • Lokale Radiotherapie • Niedrig dosierte Ganzhaut-Elektronenbestrahlung (12 Gy) 	
II B	<ul style="list-style-type: none"> • PUVA, ggf. kombiniert mit IFN-α, oralem Bexaroten [43] und RT für Tumoren 	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrig dosiertes MTX und lokale Radiotherapie für Tumoren • Gemcitabin • Doxorubicin + • Niedrig dosierte Ganzhaut-Elektronenbestrahlung (12 Gy) • Brentuximab Vedotin++ [44, 45] • Pralatrexat** • Ggf. allogene Stammzelltransplantation +++ [46, 47] 	Viele dieser Substanzen sind in Deutschland/Europa für diese Indikation nicht zugelassen
III ****	<ul style="list-style-type: none"> • PUVA/UVB-311nm, ggf. kombiniert mit IFN-α, Bexaroten • Photopherese, ggf. kombiniert mit IFN-α [48], MTX, Bexaroten oder PUVA 	<ul style="list-style-type: none"> • vgl. St. II B • Alemtuzumab [49] 	Niedrigdosis-Therapie, nur bei Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom und ausschließlicher Blutbeteiligung

IV A	<ul style="list-style-type: none"> • PUVA, ggf. kombiniert mit IFN-α [28], Bexaroten RT für Tumoren 	<ul style="list-style-type: none"> • vgl. St. II B 	
IV B	<ul style="list-style-type: none"> • PUVA, ggf. kombiniert mit IFN-α, Bexaroten • RT für Tumoren 	<ul style="list-style-type: none"> • vgl. St. II B • CHOP/CHOP-like-Polychemotherapie • Alemtuzumab • Cladribin, Fludarabin, Cyclophosphamid 	ev. Erhaltungstherapie mit PUVA+IFN- α /Bexaroten/MTX bei Erreichen einer Remission

* Die Reihenfolge innerhalb einer Spalte stellt keine Wertung dar

** in Deutschland nicht zugelassen

*** Acitretin: bei Kontraindikation als Alternative zu Bexaroten möglich

**** erythrodermatische MF: RT: Röntgenweichstrahlen oder Elektronen, ggf. Photonen

+ Pegyliertes liposomales Doxorubicin – ist im Regelfall nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig. Für Einzelheiten zur Verordnungsfähigkeit verweisen wir auf den GBA Beschluss [50].

++ off-label Anwendung

+++ Allo SCT: reduzierte Konditionierung, bevorzugt in Studien; „klinische Option“ nur bei passendem Spender

Beim Sézary-Syndrom ist die nebenwirkungsarme extrakorporale Photopherese wirksam, auch in Kombination mit z.B. Interferon-alpha, PUVA, lokalen Kortikosteroiden und Bexaroten (Tabelle 8) [51].

In Spätstadien kann auch eine palliative Chemotherapie eingesetzt werden (Tabelle 8). Dabei ist allerdings immer zu bedenken, dass sichere Effekte auf die Überlebenszeit nicht nachgewiesen sind, und dass diese Behandlungsverfahren zu einer weiteren Immunsuppression führen und damit infektiöse Komplikationen gehäuft auftreten können.

Therapien der zweiten Wahl sind Bexaroten (bevorzugt in Kombination mit PUVA und ECP), niedrig dosiertes MTX (bevorzugt in Kombination mit PUVA und ECP), oder eine Ganzhaut-Elektronenbestrahlung. In fortgeschrittenen Stadien des Sézary Syndroms kommen zum Debulking Doxorubicin oder Gemcitabin in Betracht. Alemtuzumab sollte bevorzugt in niedriger Dosierung eingesetzt werden, da die Therapie in hoher Dosierung mit einer hohen Infektionsrate assoziiert ist. Für ausgewählte Patienten kann eine allogene Stammzelltransplantation indiziert sein. Bei einer CD30 Expression der Tumorzellen kann alternativ mit Brentuximab Vedotin behandelt werden [45]. Zukünftig steht mit dem aktuell in Phase III Studien untersuchten Mogamulizumab eine weitere Therapieoption zur Verfügung. Außerhalb von Eu-

ropa sind mehrere HDAC-Inhibitoren (Vorinostat, Romidepsin) zur Behandlung des Sézary Syndroms zugelassen.

Tabelle 8: Therapieempfehlungen beim Sézary Syndrom

Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Extracorporale Photopherese (ECP), ggf. in Kombination mit PUVA, IFN- α und/oder Bexaroten	Chlorambucil / Steroid (Winkelman-Schema) Bexaroten Niedrig dosiertes Methotrexat Ganzhaut- Elektronenbestrahlung
PUVA in Kombination mit IFN- α und/oder Bexaroten	Alemtuzumab i.v. oder niedrig dosiert s.c. (anti-CD52-Antikörper) [52] Doxorubicin*, Fludarabin, Cladribin, Gemcitabin Allogene Stammzelltransplantation Brentuximab Vedotin**

*Pegyliertes liposomales Doxorubicin – ist im Regelfall nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig. Für Einzelheiten zur Verordnungsfähigkeit verweisen wir auf den GBA Beschluss [50].

** off-label Anwendung

Tabelle 9: Therapieempfehlungen bei CD 30+ lymphoproliferativen Erkrankungen der Haut

Ausdehnung	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Solitäre oder lokalisierte Läsionen	Exzision und/oder Radiotherapie (PCALCL) [53, 54] Beobachtung (LyP)	
Multifokale Läsionen rezidivierend evtl. mit spontaner Remission	Beobachtung (LyP) Low-dose Methotrexat PUVA	IFN- α Bexaroten Gemcitabin Brentuximab Vedotin

CBCL ohne sonstige Manifestation weisen eine wesentlich günstigere Prognose auf als die nodalen B-Zell-Lymphome. Deshalb reicht in vielen Fällen eine lokale Therapie aus. Möglich ist eine operative Entfernung oder eine Radiotherapie. In einzelnen Fällen kann eine Interferon-Therapie zur kompletten Remission führen. Nur bei extrakutaner Manifestation ist eine Polychemotherapie indiziert.

Tabelle 10a: Therapieempfehlungen bei niedrig malignen primär kutanen B-Zell Lymphomen (Keimzentrumslymphom, Marginalzonenlymphom)

Ausdehnung	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Solitäre Läsionen	Watch & wait+++ Antibiotika (falls borrelienassoziiert) Exzision und/oder Radiotherapie Intraläsional Rituximab * Intraläsional IFN- α * Intraläsional Steroid	
Multiple Läsionen	Antibiotika (falls borrelienassoziiert) Radiotherapie Intraläsional IFN- α * Intraläsional Rituximab* i.v. Rituximab,	Bendamustin, ggf. in Kombination mit i.v. Rituximab** Doxorubicin oder Gemcitabin, ggf. in Kombination mit Rituximab [55]

* off-label Anwendung

**analog zu den Erfahrungen bei systemischen indolenten B-Zell-Lymphomen kann Bendamustin als Alternative in Erwägung gezogen werden

+++ Watch & wait: Nicht bei follikulärem Lymphom des Unterschenkels

Tabelle 10b: Therapieempfehlungen beim diffus großzelligen B-Zell Lymphom, leg type

Ausdehnung	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Isolierte Herde oder gruppierte Herde	Radiotherapie und/oder R-CHOP [56] Exzision	
Multiple Herde	R-CHOP	Bendamustin Doxorubicin oder Gemcitabin, ggf. in Kombination mit Rituximab

Für die meisten seltenen CL existieren keine größeren Studien und damit evidenzbasierten Therapieempfehlungen.

Für die Therapie der indolenten kutanen T-Zell Lymphome, des akralen CD8+ T-Zell-Lymphoms und der CD4+ klein-mittelgroßzelligen T-Zell-Lymphoproliferation ist eine Exzision bzw. sind lokale Therapiemaßnahmen ausreichend.

Für die Therapie der blastären Neoplasie der plasmazytoiden dendritischen Zellen wird in CR1* Situation primär die Knochenmarktransplantation allogene oder autolog empfohlen [57, 58].

Für die subkutanen pannikulitisartigen T-Zell-Lymphome wird bei fehlendem Nachweis eines Hämophagozytischen Syndroms (HPS) eine Prednisolon-Monotherapie [59], evtl. auch in Kombination mit Ciclosporin oder MTX, empfohlen [60, 61].

CR1*: Komplette Remission direkt nach erstem Chemotherapieregime

6. Innovative zukünftige Therapien

Statement

Innovative Therapieformen berücksichtigen analog zu traditionellen Therapiemaßnahmen die exakte Diagnose, Komorbiditäten, Vortherapien und das Tumorstadium. Zu deren Einsatz liegen vorzugsweise Einzelfallberichte oder Fallserien und nur einzelne multizentrische kontrollierte klinische Studien vor [45, 62].

Empfehlung

Wegen eingeschränkter neuer zugelassener Therapien sollte die Behandlung primär kutaner Lymphome mit innovativen Therapieformen vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Im Zuge einer zunehmenden Entschlüsselung der molekularen Grundlagen ist eine individualisierte Therapie mit zielgerichteten Substanzen teils auch außerhalb klinischer Studien in der off-label Anwendung möglich. Zur besseren Erkenntnis von Patientenverläufen sollte alternativ die Datenaufnahme in Registern erfolgen.

Alternative topische Therapien

Bei kutanen T-Zell-Lymphomen stellt die Identifikation aktivierender Phospholipase C γ -Mutationen mit konstitutiver Aktivierung des T-Zell-Rezeptor-abhängigen NFAT-Signalweges die Rationale zum Einsatz von topischen Calcineurin-Inhibitoren bei der Mycosis fungoides dar [63, 64]. Analog ist eine Hemmung des deregulierten Toll-like-Rezeptor-Signalgebung bei der Mycosis fungoides zu sehen [64]. In Einzelfallberichten konnten Immunmodulatoren wie Imiquimod [41] und Resiquimod [42] zu lokalen Remissionen führen und stellen somit eine potentielle kortisonfreie Alternativtherapie in der Zukunft dar. Bisher liegen zu dem Einsatz dieser topischen Substanzen nur Einzelfallberichte/Fallserien vor.

Alternative Systemtherapien

Insbesondere bei kutanen T-Zell-Lymphomen sind mittlerweile zahlreiche vielversprechende Systemtherapien im Rahmen klinischer Studien oder im off-label-use in Anbetracht eines Zulassungsstatus für systemische hämatologische Neoplasien verfügbar.

Die Expression des CD30-Oberflächenantigens in der (vorzugsweise fortgeschrittenen/transformierten) Mycosis fungoides und CD30+ lymphoproliferativen Erkrankungen ermöglicht den Einsatz von Brentuximab Vedotin (CD30-Antikörper + Monomethylauristatin E). Dieses Antikörperkonjugat ist in Deutschland für das therapierefraktäre systemische großzellige anaplastische T-Zell-Lymphom und das M. Hodgkin Lymphom zugelassen und im off-label use für kutane Lymphome erhältlich. Es zeigten sich Ansprechraten von 54-70 % bei der Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom und 74 % bei der Lymphomatoiden Papulose und großzellig-anaplastisches T-Zell-Lymphom innerhalb von 12 Wochen [45, 62]. Eine stringente Korrelation des immunhistochemisch erfassten Expressionsgrades von CD30 im Tumorgewebe mit dem Therapieansprechen fand sich nicht, sodass aussagekräftige Surrogatmarker zur Identifikation der entsprechenden Patientenpopulation noch ausstehen.

Ein weiteren vielversprechenden humanisierten monoklonalen Antikörper, welcher für die Therapie der Adulten T-Zell-Leukämie (bisher außerhalb Deutschlands) zugelassen ist, stellt der CCR4-Antikörper Mogamulizumab dar. Bei der Mycosis fungoides fanden sich Ansprechraten von 29 %, beim Sézary-Syndrom von 47 % [65].

Medikamente, welche in epigenetische Mechanismen eingreifen, wie Histondeacetylase-Hemmer stellen vielversprechende Substanzklassen insbesondere bei der Mycosis fungoides und dem Sézary-Syndrom dar [66].

Proteasom-Inhibitoren wie Bortezomib, welche in den aberrant aktivierten NF κ B-Signalweg eingreifen, zeigen teils in Kombination mit herkömmlichen Therapieformen bei Fehlen weiterer therapeutischer Alternativen in der Mycosis fungoides oder peripheren T-Zell-Lymphomen klinische Effekte [67, 68]. Auch die Hemmung des JAK/STAT-Signalweges erscheint angesichts aktivierender Mutationen bei Mycosis fungoides und peripheren T-Zell-Lymphomen als eine innovative Therapieoption analog zum Einsatz bei systemischen peripheren T-Zell-Lymphomen [69].

Innovative Substanzen bei primär kutanen B-Zell-Lymphomen umfassen einerseits besser wirksame und/oder verträgliche CD20-Antikörper wie Obinutuzumab oder Ofatumumab, welche für die Therapie systemischer B-Zell-Lymphome zugelassen sind [70, 71]. Zudem ist Pixantron, ein innovatives Alkylans mit im Vergleich zu Doxorubicin reduzierter Kardiotoxizität

tät, insbesondere bei älteren Patienten mit primär kutanem großzelligen-B-Zell-Lymphom angesichts der häufig bestehenden (kardialen) Komorbiditäten besonders attraktiv [72, 73].

Auch bei kutanen B-Zell-Lymphomen verhilft die Aufschlüsselung deregulierter Signalwege zum Einsatz zielgerichteter Substanzen wie Bruton-Kinase-Inhibitoren (Ibrutinib) oder PI3-Kinase-Inhibitoren (Idelalisib), welche bereits bei systemischen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zell-Reihe zugelassen sind und somit im off-label use auch für kutane B-Zell-Lymphome erhältlich sind [74].

7. Erhaltungstherapie

Statement

Die klinischen Studiendaten zur Erhaltungstherapie bei CL sind unzureichend.

Bei fortgeschrittenen Lymphomen sollte bei Erreichen einer kompletten Remission oder eines früheren Erkrankungsstadiums auf die nicht-zytotoxischen Therapieempfehlungen in der vorliegenden Leitlinie zurückgegriffen werden [75].

8. Nachsorge

Die Empfehlungen zur Nachsorge von Patienten mit kutanen Lymphomen betreffen hauptsächlich Patienten mit kompletter Remission (CR). Patienten mit einer SD oder PR befinden sich in einer mehr oder weniger kontinuierlichen Therapiesituation, so dass sich die AG Leitliniengruppe (Kutane Lymphome) (bei insgesamt unzureichender Datenlage zum Thema Nachsorge [76-81]) darauf verständigt hat, sich auf Patienten mit einer CR zu fokussieren.

Als Inhalte einer Nachsorge bei Patienten mit CL wurden identifiziert

1. Erkennung von Rezidiven und Metastasen
2. Erkennen von Zweitlymphomen
3. Erkennen von Therapiefolgen (z.B. PUVA bedingte Tumore)

Statement

Die klinischen Studiendaten zur Nachsorge bei CL sind unzureichend.

Konsensus: 100%

Empfehlung

Die Nachsorge soll sich nach den Lymphomentitäten und -stadien richten (Tabellen 11a-11d).

Konsensus: 100%

Tabelle 11a: Nachsorgeempfehlungen bei niedrig malignen primär kutanen folliculären B-Zell-Lymphomen (PCFCL), primär kutanen Marginalzonen B-Zell-Lymphomen (PCMZL) und bei primär kutanem diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom (PCLBCL) und primär kutanen folliculären B-Zell-Lymphomen des Beines (PCFCL-LT) nach Eintritt der kompletten Remission

	PCFCL	PCMZL	PCBLT, PCLBCL-LT, PCDLBCL- andere, PCFCL-LT
Anamnese und Körperliche Untersuchung			
Jahr 1-2	Alle 3 Monate	Alle 3 Monate	Alle 3 Monate
Jahr 3-5	Alle 6 Monate	Alle 6 Monate	Alle 6 Monate
ab 6. Jahr	jährlich	jährlich	jährlich
Lymphknoten-Sonographie	- ¹	- ¹	individuell
Weitere Bildgebung (CT)	- ¹	- ¹	Individuell ²
Labor	- ¹	- ¹	Differentialblutbild, LDH bei jeder Untersuchung

¹ In der Nachsorge des PCFCL und PCMZL wird eine routinemäßige Kontrolle von Laborparametern und bildgebenden Verfahren nicht empfohlen.

² ggf. PET-CT

Tabelle 11b: Nachsorgeempfehlungen bei Mycosis fungoides und beim Sézary Syndrom nach Eintritt einer kompletten Remission

	IA-IB	IIA	IIB-IIIB	IV	Sézary Syndrom
Anamnese und Körperliche Untersuchung					
Jahr 1-2	Alle 6 Monate	Alle 3 Monate	individuell	individuell	individuell
Jahr 3-5	Alle 6 Monate	Alle 6 Monate	individuell	individuell	individuell
ab 6. Jahr	jährlich	jährlich	individuell	individuell	individuell
Lymphknoten-Sonographie			individuell	individuell	individuell
Jahr 1-2	-	Alle 3 Monate	individuell	individuell	individuell
Jahr 3-5	-	Alle 6 Monate	individuell	individuell	individuell
ab 6. Jahr	-	jährlich	individuell	individuell	individuell
Weitere Bildgebung (CT, ggf. PET-CT)	-	-	Individuell	Individuell	Individuell
Labor		Differentialblutbild, LDH ¹	Differentialblutbild, LDH ¹	Differentialblutbild, LDH ¹	Differentialblutbild, LDH, Sézaryzellen, Durchflusszytometrie

¹ Sézaryzellen und Durchflusszytometrie bei B>0

Bei Mycosis fungoides in höheren Stadien und beim Sézary Syndrom kommt es selten zu einer CR, die Nachsorge erfolgt individuell.

Tabelle 11c: Nachsorgeempfehlungen bei primär kutanem großzellig-anaplastischen T-Zell-Lymphom nach Eintritt der kompletten Remission

	Kutane Manifestation	Extrakutane Manifestation
Anamnese und Körperliche Untersuchung		
Jahr 1-2	Alle 3 Monate	Alle 3 Monate
Jahr 3-5	Alle 6 Monate	Alle 6 Monate
ab 6. Jahr	jährlich	jährlich
Lymphknoten-Sonographie		
Jahr 1-2	Alle 6 Monate	Alle 3 Monate
Jahr 3-5	Alle 6 Monate	Alle 6 Monate
ab 6. Jahr	jährlich	jährlich
Weitere Bildgebung (CT, ggf. PET-CT)	-	individuell

Tabelle 11d: Nachsorgeempfehlungen bei lymphomatoider Papulose

	LyP
Anamnese und Körperliche Untersuchung ¹	
Jahr 1-2	jährlich
Jahr 3-5	jährlich
ab 6. Jahr	jährlich
Lymphknoten-Sonographie	-
Weitere Bildgebung (CT, ggf. PET-CT)	-

¹ Aufgrund des typischen Verlaufs der lymphomatoiden Papulose mit spontaner Remission aller Einzelläsionen sowie des nur kurzfristigen Ansprechens verschiedener Therapieformen ist eine dauerhafte komplette Remission therapeutisch kaum zu erreichen. Aufgrund des erhöhten Risikos von assoziierten Lymphomen in 20-50% der Patienten in retrospektiven Untersuchungen (ca. 50% Mycosis fungoides, seltener kutanes oder systemisches ALCL, Morbus Hodgkin,) erscheint eine einmal jährliche Vorstellung sinnvoll mit dem Ziel Hautveränderungen einer Mycosis fungoides bzw. anderer Lymphomentitäten frühzeitig zu diagnostizieren. Zusätzlich sollte die Anamnese im Hinblick auf eine B-Symptomatik evaluiert werden.

Alle Patienten mit kutanen Lymphomen werden angeleitet, eine regelmäßige Selbstinspektion der Haut und Palpation der Lymphknoten vorzunehmen.

Bei seltenen Entitäten wird die Nachsorge individuell entsprechend den klinischen Erfordernissen durchgeführt.

9. Psychoonkologische Aspekte

„Psychoonkologie umfasst alle klinischen und wissenschaftlichen Bestrebungen zur Klärung der Bedeutsamkeit psychologischer und sozialer Faktoren in Entwicklung und Verlauf von Krebserkrankungen und der individuellen, familiären und sozialen Prozesse der Krankheitsverarbeitung sowie die systematische Nutzung dieses Wissens in der Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Behandlung, Nachsorge und Rehabilitation“ [82]. „Oberstes Ziel ist es, die Belastungen von Patienten und Angehörigen rechtzeitig zu erkennen und einer adäquaten Behandlung zuzuführen“ [83, 84]. Darüber hinaus ist die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-related Quality of Life, HRQL) bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen heute Standard, welche körperliche, emotionale, kognitive, soziale, spirituelle und verhaltensbezogene Komponenten der Funktionsfähigkeit und des Wohlbefindens beinhaltet.

Empfehlung

In Anlehnung an die tumorübergreifende S3 Leitlinie "Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Erwachsenen Krebspatienten" [85] soll auch bei kutanen Lymphomen die Bestimmung der psychischen Belastung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Screening) möglichst unter Einbeziehung des familiären Umfeldes erfolgen.

Konsensus: 100%

Die Auswirkungen kutaner Lymphome auf die verschiedenen psychosozialen Dimensionen und die Lebensqualität sowie damit verbundenem Bedarf an entsprechender Unterstützung, sind bisher nicht systematisch untersucht [86]. Einzelne Studien zeigen eine deutlich reduzierte Lebensqualität bei Patienten mit kutanen Lymphomen, wobei insbesondere Fatigue, Schmerzen und Schlafstörungen als zentrale Probleme im Vordergrund standen [87, 88]. Eine Umfrage unter Mitgliedern der Mycosis Fungoides Stiftung in den USA bestätigt Müdigkeit und Schlafstörungen als häufigste Einschränkung bei Betroffenen von kutanen Lymphomen [89]. Eine Untersuchung zum Einfluss des Pruritus auf die Lebensqualität von Patienten mit kutanen Lymphomen konnte eine starke Korrelation zwischen Intensität des Pruritus und eingeschränkter Lebensqualität nachweisen [90]. Erhöhte Angst und Depressivitätswerte wurden insbesondere bei den mit Interferon und Steroiden behandelten Patienten ge-

funden, wie auch spezifische Medikamenten assoziierte Toxizitäten im Rahmen von Therapiestudien erfasst werden [87]. Neben dem Einfluss der Erkrankung auf die psychosozialen Dimensionen und die Lebensqualität bei den Erkrankten selbst, findet sich auch eine deutliche Auswirkung der Erkrankung auf das familiäre Umfeld [91, 92].

10. Palliative Versorgung

Die Palliativversorgung umfasst eine ganzheitliche Versorgung von Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien mit dem Fokus der Symptomkontrolle und Versorgung bei progredienter, lebens-begrenzender unheilbarer Erkrankung. Von der WHO wird die palliative Versorgung als ein Problem-orientiertes Vorgehen für Patienten und Angehörige bei lebensbedrohlichen Erkrankungen gesehen. Die Notwendigkeit der aktiven Versorgung physischer, psychischer, sozialer und spiritueller Probleme richtet sich nach den Bedürfnissen des Patienten [93, 94]. Entsprechend können durch die palliative Behandlung die Lebensqualität (QoL), Symptome und die Versorgungssituation von Patient und Familie verbessert werden [86]. Auch wenn die Hinweise limitiert sind, zeigt sich der Wunsch von Seiten der Familienangehörigen nach Verbesserung von Verstehen, Versorgung und Krankheitsbewältigung [91]. Handlungsempfehlungen sind den S3-Leitlinien Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung zu entnehmen [93].

Ein systematischer Review recherchierte die Erfassung physischer-, psychischer Erfordernisse und QoL bei Patienten mit kutanen Lymphomen und deren Familienangehörigen: 18 Untersuchungen zeigen eine hohe symptomatische und emotionale Belastung der Patienten [86]. Vorrangiges Symptom ist der Pruritus gefolgt von Schmerzen mit möglicher Beteiligung von psychischem, funktionalem und emotionalem Empfinden [92]. Hinweise für die Assoziation von Krankheitsschwere und Progress liegen vor. Die Korrelation von Symptombesserung bei Therapieerfolg ist nicht einheitlich zu bewerten. Erste Hinweise auf Besonderheiten in der Palliativwertung von kutanen Lymphompatienten im Gesamtkollektiv palliativer Patienten liegen vor [95].

Für eine weitere Entwicklung gezielter Angebote/Interventionen bedarf es eines detaillierteren Verständnisses behandlungsbedürftiger Facetten von Patienten mit kutanen Lymphomen und deren Familienangehörigen oder versorgender Personen.

11. Literatur

1. Criscione VD, WM. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States 1973-2002. *Arch Dermatol.* 2007; 143:854-9.
2. Assaf C, GS, Steinhoff M, Nashan D, Weisse F, Dippel E, et al. . Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007; 5:662-8.
3. Weinstock M. Epidemiology of mycosis fungoides. *Semin Dermatol.* 1994: 154-59.
4. Trautinger F, Eder J, Assaf C, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer.* 2017; 77: 57-74.
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016.
6. Senff NJ, NE, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer; International Society for Cutaneous Lymphoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood.* 2008;112:1600-9. *Blood.* 2008; 112: 1600-9.
7. Klemke CD, Dippel E, Dembinski A, et al. Clonal T cell receptor gamma-chain gene rearrangement by PCR-based GeneScan analysis in the skin and blood of patients with parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *J Pathol.* 2002; 197: 348-54.
8. Ahuja AT, Ying M, Ho SY, et al. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging.* 2008; 8: 48-56.
9. Tsai EY, Taur A, Espinosa L, et al. Staging accuracy in mycosis fungoides and sezary syndrome using integrated positron emission tomography and computed tomography. *Arch Dermatol.* 2006; 142: 577-84.
10. Kuo PH, McClennan BL, Carlson K, et al. FDG-PET/CT in the evaluation of cutaneous T-cell lymphoma. *Mol Imaging Biol.* 2008; 10: 74-81.
11. Feeney J, Horwitz S, Gonen M, Schoder H. Characterization of T-cell lymphomas by FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195: 333-40.
12. Dan S, Qiang G, Shu-Xia W, Chang-Hong L. Preliminary discussion on the value of (18)F-FDG PET/CT in the diagnosis and early staging of non-mycosis fungoides/Sezary's syndrome cutaneous malignant lymphomas. *Eur J Radiol.* 2015; 84: 1293-8.
13. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous

lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007; 110: 1713-22.

14. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007; 110: 479-84.

15. Assaf C, Hummel M, Steinhoff M, et al. Early TCR-beta and TCR-gamma PCR detection of T-cell clonality indicates minimal tumor disease in lymph nodes of cutaneous T-cell lymphoma: diagnostic and prognostic implications. *Blood*. 2005; 105: 503-10.

16. Fraser-Andrews EA, Mitchell T, Ferreira S, et al. Molecular staging of lymph nodes from 60 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: correlation with histopathology and outcome suggests prognostic relevance in mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2006; 155: 756-62.

17. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74: 27-58.

18. Kamstrup MR, Lindahl LM, Gniadecki R, et al. Low-dose total skin electron beam therapy as a debulking agent for cutaneous T-cell lymphoma: an open-label prospective phase II study. *Br J Dermatol*. 2012; 166: 399-404.

19. Elsayad K, Kriz J, Moustakis C, et al. Total Skin Electron Beam for Primary Cutaneous T-cell Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 93: 1077-86.

20. Lloyd S, Chen Z, Foss FM, et al. Acute toxicity and risk of infection during total skin electron beam therapy for mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69: 537-43.

21. Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH, et al. Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74: 154-8.

22. Akhtari M, Reddy JP, Pinnix CC, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma (non-leg type) has excellent outcomes even after very low dose radiation as single-modality therapy. *Leuk Lymphoma*. 2016; 57: 34-8.

23. Thomas TO, Agrawal P, Guitart J, et al. Outcome of patients treated with a single-fraction dose of palliative radiation for cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 85: 747-53.

24. Kamstrup MR, Gniadecki R, Iversen L, et al. Low-dose (10-Gy) total skin electron beam therapy for cutaneous T-cell lymphoma: an open clinical study and pooled data analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 92: 138-43.

25. Hoppe RT, Harrison C, Tavallaee M, et al. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72: 286-92.

26. Stadler R. Optimal combination with PUVA: rationale and clinical trial update. *Oncology (Williston Park)*. 2007; 21: 29-32.

27. Stadler R, Otte HG, Luger T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon -2a plus acitretin versus interferon -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood*. 1998; 92: 3578-81.
28. Nikolaou V, Siakantaris MP, Vassilakopoulos TP, et al. PUVA plus interferon alpha2b in the treatment of advanced or refractory to PUVA early stage mycosis fungoides: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25: 354-7.
29. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 2456-71.
30. Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2001; 137: 581-93.
31. Assaf C, Bagot M, Dummer R, et al. Minimizing adverse side-effects of oral bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma: an expert opinion. *Br J Dermatol*. 2006; 155: 261-6.
32. Gniadecki R, Assaf C, Bagot M, et al. The optimal use of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2007; 157: 433-40.
33. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3109-15.
34. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 4485-91.
35. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 1182-9.
36. Prince HM, Duvic M, Martin A, et al. Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 1870-7.
37. Marchi E, Alinari L, Tani M, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer*. 2005; 104: 2437-41.
38. Duvic M, Talpur R, Wen S, et al. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006; 7: 51-8.
39. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*. 2003; 98: 993-1001.
40. Hughes CF, Khot A, McCormack C, et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood*. 2015; 125: 71-81.
41. Coors EA, Schuler G, Von Den Driesch P. Topical imiquimod as treatment for different kinds of cutaneous lymphoma. *Eur J Dermatol*. 2006; 16: 391-3.

42. Rook AH, Gelfand JM, Wysocka M, et al. Topical resiquimod can induce disease regression and enhance T-cell effector functions in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2015; 126: 1452-61.
43. Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, et al. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol*. 2012; 167: 678-87.
44. Mehra T, Ikenberg K, Moos RM, et al. Brentuximab as a treatment for CD30+ mycosis fungoides and Sezary syndrome. *JAMA Dermatol*. 2015; 151: 73-7.
45. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 3750-8.
46. Moritz RK, Ditschkowski M, Klemke CD, et al. Allogeneic stem cell transplantation in patients with aggressive primary cutaneous T-cell lymphoma - a case series of the ADF working group "cutaneous lymphomas". *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014; 12: 39-46.
47. Lechowicz MJ, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2014: 1360-65.
48. Dippel E, Schrag H, Goerd S, Orfanos CE. Extracorporeal photopheresis and interferon-alpha in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Lancet*. 1997; 350: 32-3.
49. Watanabe R, Teague JE, Fisher DC, et al. Alemtuzumab therapy for leukemic cutaneous T-cell lymphoma: diffuse erythema as a positive predictor of complete remission. *JAMA Dermatol*. 2014; 150: 776-9.
50. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1951/>. 2014.
51. Booken N, Weiss C, Utikal J, et al. Combination therapy with extracorporeal photopheresis, interferon-alpha, PUVA and topical corticosteroids in the management of Sezary syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010; 8: 428-38.
52. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sezary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica*. 2007; 92: 784-94.
53. Yu JB, McNiff JM, Lund MW, Wilson LD. Treatment of primary cutaneous CD30+ anaplastic large-cell lymphoma with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 70: 1542-5.
54. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 118: 4024-35.
55. Fabbri A, Cencini E, Alterini R, et al. Rituximab plus liposomal pegylated doxorubicin in the treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas. *Eur J Haematol*. 2014; 93: 129-36.
56. Grange F, Joly P, Barbe C, et al. Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. *JAMA Dermatol*. 2014; 150: 535-41.

57. Assaf C, Gellrich S, Whittaker S, et al. CD56-positive haematological neoplasms of the skin: a multicentre study of the Cutaneous Lymphoma Project Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Pathol.* 2007; 60: 981-9.
58. Pagano L, Valentini CG, Grammatico S, Pulsoni A. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutical approaches. *Br J Haematol.* 2016; 174: 188-202.
59. Guenova E, Schanz S, Hoetzenecker W, et al. Systemic corticosteroids for subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2014; 171: 891-4.
60. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood.* 2008; 111: 838-45.
61. Ohtsuka M, Miura T, Yamamoto T. Clinical characteristics, differential diagnosis, and treatment outcome of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a literature review of published Japanese cases. *Eur J Dermatol.* 2017; 27: 34-41.
62. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, et al. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3759-65.
63. Vaque JP, Gomez-Lopez G, Monsalvez V, et al. PLCG1 mutations in cutaneous T-cell lymphomas. *Blood.* 2014; 123: 2034-43.
64. Martinez-Gonzalez MC, Vereza-Hernando MM, Yebra-Pimentel MT, et al. Imiquimod in mycosis fungoides. *Eur J Dermatol.* 2008; 18: 148-52.
65. Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, et al. Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2015; 125: 1883-9.
66. Prince HM, Dickinson M. Romidepsin for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2012; 18: 3509-15.
67. Kim SJ, Yoon DH, Kang HJ, et al. Bortezomib in combination with CHOP as first-line treatment for patients with stage III/IV peripheral T-cell lymphomas: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Eur J Cancer.* 2012; 48: 3223-31.
68. Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 4293-7.
69. Perez C, Gonzalez-Rincon J, Onaindia A, et al. Mutated JAK kinases and deregulated STAT activity are potential therapeutic targets in cutaneous T-cell lymphoma. *Haematologica.* 2015; 100: e450-3.
70. Awasthi A, Ayello J, Van de Ven C, et al. Obinutuzumab (GA101) compared to rituximab significantly enhances cell death and antibody-dependent cytotoxicity and improves overall survival against CD20(+) rituximab-sensitive/-resistant Burkitt lymphoma (BL) and precursor B-acute lymphoblastic leukaemia (pre-B-ALL): potential targeted therapy in patients with poor risk CD20(+) BL and pre-B-ALL. *Br J Haematol.* 2015; 171: 763-75.
71. Gupta IV, Jewell RC. Ofatumumab, the first human anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of B cell hematologic malignancies. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1263: 43-56.

72. Boyle EM, Morschhauser F. Pixantrone: a novel anthracycline-like drug for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14: 601-7.
73. Herbrecht R, Cernohous P, Engert A, et al. Comparison of pixantrone-based regimen (CPOP-R) with doxorubicin-based therapy (CHOP-R) for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2013; 24: 2618-23.
74. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood.* 2015; 125: 22-32.
75. Dummer R, Assaf C, Bagot M, et al. Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma: who, when, what? *Eur J Cancer.* 2007; 43: 2321-9.
76. Servitje O, Muniesa C, Benavente Y, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: response to treatment and disease-free survival in a series of 137 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: 357-65.
77. Terhorst D, Mestel DS, Humme D, et al. Evaluation of different methods in the follow-up of patients with indolent types of primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 1295-300.
78. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 Suppl 5: v116-25.
79. Lin TL, Kuo MC, Shih LY, et al. Value of surveillance computed tomography in the follow-up of diffuse large B-cell and follicular lymphomas. *Ann Hematol.* 2012; 91: 1741-5.
80. Hong J, Yoon HH, Ahn HK, et al. Prognostic role of serum lactate dehydrogenase beyond initial diagnosis: a retrospective analysis of patients with diffuse large B cell lymphoma. *Acta Haematol.* 2013; 130: 305-11.
81. El-Sharkawi D, Basu S, Ocampo C, et al. Elevated lactate dehydrogenase levels detected during routine follow-up do not predict relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma who achieve complete remission after primary treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone-like immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2012; 53: 1949-52.
82. Mehnert A PC, Koch U. . Empfehlungen zur Psychoonkologischen Versorgung im Akutkrankenhaus. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie.* 2003: 77-84.
83. Loscalzo M, Clark KL, Holland J. Successful strategies for implementing biopsychosocial screening. *Psychooncology.* 2011; 20: 455-62.
84. Holland JC, Andersen B, Breitbart WS, et al. Distress management. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010; 8: 448-85.
85. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OLk_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_1.1.pdf.
86. Beynon T, Radcliffe E, Child F, et al. What are the supportive and palliative care needs of patients with cutaneous T-cell lymphoma and their caregivers? A systematic review of the evidence. *Br J Dermatol.* 2014; 170: 599-608.
87. Demierre MF, Gan S, Jones J, Miller DR. Significant impact of cutaneous T-cell lymphoma on patients' quality of life: results of a 2005 National Cutaneous Lymphoma Foundation Survey. *Cancer.* 2006; 107: 2504-11.
88. Ahern K, Gilmore ES, Poligone B. Pruritus in cutaneous T-cell lymphoma: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67: 760-8.

89. Sampogna F, Frontani M, Baliva G, et al. Quality of life and psychological distress in patients with cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol.* 2009; 160: 815-22.
90. Wright A, Wijeratne A, Hung T, et al. Prevalence and severity of pruritus and quality of life in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Pain Symptom Manage.* 2013; 45: 114-9.
91. Selman LE, Beynon T, Radcliffe E, et al. 'We're all carrying a burden that we're not sharing': a qualitative study of the impact of cutaneous T-cell lymphoma on the family. *Br J Dermatol.* 2015; 172: 1581-92.
92. Beynon T, Selman L, Radcliffe E, et al. 'We had to change to single beds because I itch in the night': a qualitative study of the experiences, attitudes and approaches to coping of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2015; 173: 83-92.
93. AWMF LODK, Deutsche Krebshilfe): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion, 1.1, AWMF-Registernummer: 128/001OL, <http://leitlinienprogrammkologie>, 11.04.2016) dPhZa.
94. L. Radbruch¹ SPudE-VMB, Augusto Caraceni, Tine De Vlioger, Pam Firth, Katalin Hegedus, Maria Nabal, André Rhebergen, Esther Schmidlin, Per Sjøgren, Carol Tishelman, ChantalWood, and Honorary Director Franco De Conno). . Standards und Richtlinien für Hospiz- und Palliativversorgung in Europa: Teil 11 Weißbuch zu Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Palliative Care (EAPC) White Paper on Standards and Norms for Hospice and Palliative Care in Europe: Part 1 Recommendations of the European Association for Palliative Care. *Z Palliativmed.* 2011: 216-27.
95. Lebon B, Beynon TA, Whittaker SJ. Palliative care in patients with primary cutaneous lymphoma: symptom burden and characteristics of hospital palliative care team input. *Arch Dermatol.* 2007; 143: 423-4.

12. Danksagung

Das Koordinationsteam möchte folgenden Personen danken:

Dr. Markus Follmann für die unermüdliche und fachkundige Begleitung während des gesamten Projekts. Herrn Dipl. soz. Th. Langer für die Unterstützung bei der Literaturbeschaffung. Dank auch an alle Mandatsträger, Experten und Arbeitsgruppenmitgliedern, die an der letzten Leitlinie für kutane Lymphome (update 2012) mitgearbeitet haben: Reinhard Dummer, Dirk Vordermark, Martin Dreyling, Jürgen Dunst, Rolf-Dieter Kortmann, Bernhard Wörmann, Lutz Tischendorf und Wolfram Sterry.

Erstellungsdatum: 12/1997

Überarbeitung von: 08/2017

Nächste Überprüfung geplant: 08/2020

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets**

© Deutsche Krebsgesellschaft für

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online