

# Deutsche Leitlinie: Kutane Lymphome

## Inhaltsverzeichnis

1. DEFINITION UND KLASSIFIKATION .....	2
2. KLINIK DER HÄUFIGSTEN KUTANEN LYMPHOME (6) .....	4
2.1 Primär kutane T-Zell-Lymphome (CTCL).....	4
2.1.1 Mycosis fungoides (MF) und MF Sonderformen .....	4
2.1.2 Lymphomatoide Papulose.....	4
2.1.3 Grosszelliges CTCL, CD30+ .....	5
2.1.4 Sézary Syndrom (SS).....	5
2.2 Primär kutane B-Zell-Lymphome (CBCL).....	5
2.2.1 Niedrig-maligne primär kutane B-Zell Lymphome (Keimzentrumslymphom, Marginalzonenlymphom)5	
2.2.2 Grosszelliges B-Zell-Lymphom .....	5
2.3 Seltene Hautlymphome und hämatodermische Neoplasien.....	6
3. ÄTIOLOGIE.....	6
4. EPIDEMIOLOGIE.....	6
5. DIAGNOSTIK .....	6
6. STADIENEINTEILUNG.....	8
7. THERAPIE.....	9
7.1 Therapie von CTCL.....	9
7.1.1 Mycosis fungoides (MF) und Sonderformen .....	9
7.1.2 Lymphomatoide Papulose und grosszelliges CD30+ Hautlymphom .....	12
7.1.3 Sézary-Syndrom (SS).....	13
7.2 Therapie von CBCL .....	13
7.2.1 Niedrig maligne primär kutane B-Zell Lymphome (Keimzentrumslymphom, Marginalzonenlymphom) .....	13
7.2.2 Therapie des grosszelligen B-Zell-Lymphoms .....	14
7.3 Therapie von seltenen Hautlymphome und hämatodermischen Neoplasien .....	15
8. NACHSORGE .....	15
9. LITERATUR.....	16
10. VERFAHREN ZUR KONSENSBILDUNG.....	22
10.1 Experten-Konsensuskonferenz .....	22
10.2 Abstimmung der Manuskripte über Email-Versand.....	22
10.3 Abstimmung mit den wissenschaftlichen Fachgesellschaften über das Informationszentrum über Standards in der Onkologie (ISTO).....	23
10.4 Redaktionelle Unabhängigkeit.....	24

## 1. Definition und Klassifikation

Kutane Lymphome (cutaneous lymphomas: CL) gehören zur Gruppe der extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome, innerhalb derer sie die zweithäufigste Lymphomform darstellen. Die Inzidenz wird auf eine Neuerkrankung pro Jahr und 100'000 Einwohner geschätzt (1). Primäre CL entstehen definitionsgemäss in der Haut und bleiben in der Regel über längere Zeit (mindestens 6 Monate) auf das Hautorgan beschränkt, während sekundäre CL kutane Manifestationen von disseminierten, primär nodalen oder extranodalen Lymphomen darstellen (2). Primäre CL umfassen ein weites, klinisch und histologisch heterogenes Spektrum lymphoproliferativer Neoplasien, wobei 65% der CL den kutanen T-Zell-Lymphomen (cutaneous T-cell lymphomas: CTCL), 25% den kutanen B-Zell-Lymphomen (cutaneous B-cell lymphomas: CBCL) und 10% weiteren, seltenen Formen von CL zugeordnet werden können. CL und nodale oder extrakutane Lymphome gleicher Zytomorphologie unterscheiden sich erheblich hinsichtlich ihrer klinischen Manifestation, aber auch in den therapeutischen Massnahmen und prognostischen Charakteristika. Deshalb sollen Patienten mit CL in enger Zusammenarbeit zwischen einem spezialisierten Zentrum und dem niedergelassenen Arzt behandelt werden (3) (Level of evidence IV).

Bis vor kurzem basierten nahezu alle gängigen Lymphomklassifikationen hauptsächlich auf zytologischen Kriterien (4). Diese Klassifikationen berücksichtigen CL nicht als eigenständige Entitäten und konnten den klinischen, therapeutischen und prognostischen Eigenheiten von CL nicht gerecht werden. Aus der 1997 veröffentlichten European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Klassifikation ist inzwischen eine allgemein akzeptierte EORTC-WHO Klassifikation entstanden (5).

Wir empfehlen, in Zukunft nur noch diese überarbeitete Klassifikation zu verwenden (Tab. 1).

**Tab. 1: WHO-EORTC Klassifikation der kutanen Lymphome**

Kutane T-Zell- und NK-Zell-Lymphome	Kutane B-Zell-Lymphome
Mycosis fungoides (MF)	Primäre kutane Marginalzonen B-Zell-Lymphome
Mycosis fungoides-Varianten und Subtypen	Primäre kutane Keimzentrumslymphome
• Follikulotropische MF	Primär kutanes diffus-grosszelliges B-Zell-Lymphom (leg type)
• Pagetoide Retikulose	Primär kutanes diffus-grosszelliges B-Zell-Lymphom, andere Typen
• Granulomatous slack skin	
Sézary Syndrom	Primär kutanes intravaskuläres grosszelliges B-Zell-Lymphom
Adult T-cell leukemia/lymphoma	
Primär kutanes CD30+ lymphoproliferative Störungen	(Precursor hematologic neoplasm) Hämatologische Vorläuferneoplasien
• Primär kutanes anaplastisches grosszelliges Lymphom	CD4+, CD56+ hematodermische Neoplasien (früher blastäre NK-Zell-Lymphome)
• Lymphomatoide Papulose	
Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom	
Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ	
Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, nicht genauer spezifiziert	
• Primär kutanes aggressives epidermotrophes CD8+ T-Zell-Lymphom (provisorisch)	
• Kutanes $\gamma/\delta$ T-Zell-Lymphom (provisorisch)	
• Primär kutanes klein- und mittelgrosszelliges pleomorphes T-Zell- (provisorisch)	

## **2. Klinik der häufigsten kutanen Lymphome (6)**

### **2.1 Primär kutane T-Zell-Lymphome (CTCL)**

#### **2.1.1 Mycosis fungoides (MF) und MF Sonderformen**

Die MF tritt meist erst ab dem 5. Lebensjahrzent, mit der Bevorzugung des männlichen Geschlechtes auf. Die MF manifestiert sich zunächst in Form von ekzematösen Hautveränderungen, die sich oft nach jahre- oder jahrzehntelanger Bestandsdauer zu plattenartigen Infiltraten (Plaque Stadium) und später dann auch zu Tumoren entwickeln. Mit gängigen klinischen und histologischen Methoden ist eine Beteiligung von Lymphknoten, inneren Organen oder Knochenmark - wenn überhaupt - erst im fortgeschrittenen Stadien nachzuweisen. Neben Patches, Plaques und Tumoren treten bei einigen Patienten besondere klinische Erscheinungsbilder auf, wie Mucinosis follicularis, Hyper- oder Hypopigmentierungen. Nur selten tritt die MF uniläsional auf.

Histologisch präsentiert sich die MF als epidermotropes CTCL mit zahlreichen kleinen, bis mittelgrossen T-Lymphozyten. In den meisten Fällen weisen die Tumorzellen einen Phänotyp reifer T-Memory-Lymphozyten auf. In seltenen Fällen können sie auch CD4-, CD8+ sein. Diese Fälle haben die identischen klinischen Charakteristika wie die MF und sollten nicht von der MF unterschieden werden.

Zur Mycosis fungoides gehören auch einige Sonderformen wie die folliculotropische MF einschliesslich Mucinosis follicularis, die pagetoide Retikulose und Granulomatous slack skin.

#### **2.1.2 Lymphomatoide Papulose**

Die lymphomatoide Papulose ist eine chronische, zum Teil selbst heilende papulo-noduläre Hauterkrankung mit dem histologischen Bild eines kutanen T-Zell-Lymphoms (7). Die Patienten präsentieren sich mit papulären, papulär-nekrotischen oder nodulären Hautläsionen, die sich in unterschiedlichen Entwicklungsstadien befinden können, und zeigen in der Regel einen gutartigen, aber chronischen Verlauf mit einer Krankheitsdauer von 3 Monaten bis zu 40 Jahren. Die einzelnen Läsionen verschwinden spontan innerhalb einiger Wochen und hinterlassen in der Regel eine kleine Narbe. Etwa 5% bis 20% der Patienten mit lymphomatoider Papulose können vor oder nach der lymphomatoiden Papulose ein anderes Lymphom entwickeln. Dabei handelt es sich in der Regel um eine Mycosis fungoides, ein CD30-positives grosszelliges Lymphom oder um einen Morbus Hodgkin.

### **2.1.3 Grosszelliges CTCL, CD30+**

Klinisch präsentieren sich diese Tumoren mit knotigen Hautläsionen mit einem Durchmesser von 1 bis zu 15 cm. Typischerweise treten sie beim Erwachsenen auf. Meist findet sich ein einziger Knoten oder gruppierte Knoten in einem anatomischen Areal. Die Prognose dieser Erkrankungen ist im Gegensatz zu den CD30-positiven nodalen Lymphomen ausgezeichnet. Spontane Regressionen werden bei bis zu 25% der Patienten beobachtet, obwohl auch bei einem Teil der Patienten ein Befall der regionalen Lymphknoten auftreten kann. Dieser Befall ist nicht mit einer ungünstigeren Prognose verbunden (7).

### **2.1.4 Sézary Syndrom (SS)**

Das SS beginnt hingegen meist mit einer Erythrodermie (Rötung, Infiltration und oft ödematöse Schwellung mit mehr oder weniger ausgeprägter Schuppung des gesamten Integuments), typischerweise mit Befall der Handflächen und der Fusssohlen. Daneben finden sich leukämische Blutbildveränderungen und eine generalisierte Schwellung der Lymphknoten (8).

In einem Konsensuspapier der International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) wurde festgehalten, dass das Sézary Syndrom definiert ist durch eine Erythrodermie und dem Nachweis von Tumorzellen im peripheren Blut. Diese hämatologische Beteiligung lässt sich morphologisch (Nachweis von Sézary Zellen im Blutaussstrich oder im Buffy coat mittels Elektronenmikroskopie), immunphenotypisch (CD4/CD8 Ratio >10 oder CD4+/CD7- T-Zellen > 40%) oder molekularbiologisch (Nachweis eines T-Zell-Klons mittels Southern blot oder PCR, chromosomale Alterationen) fassen (8)

## **2.2 Primär kutane B-Zell-Lymphome (CBCL)**

### **2.2.1 Niedrig-maligne primär kutane B-Zell Lymphome (Keimzentrumslymphom, Marginalzonenlymphom)**

Die Patienten zeigen knotige kutan-subkutane Infiltrate, die selten ulzerieren. Häufig finden sich die Läsionen im Bereich des behaarten Kopfes, des Nackens oder des Stamms. Extrakutane Manifestationen sind ungewöhnlich.

### **2.2.2 Grosszelliges B-Zell-Lymphom**

Diese Erkrankung präsentiert sich vor allem bei älteren Patienten mit roten bis bläulichen Knoten oder Tumoren häufig an den unteren Extremitäten.

## 2.3 Seltene Hautlymphome und hämatodermische Neoplasien

Fortschritte im Bereich der Immunologie und Phenotypisierung, vor allem auf Paraffin-Gewebe haben in der letzten Zeit neue Lymphomtypen, vor allem im Bereich der sogenannten zytotoxischen Lymphome geführt (9). Hierzu gehören auf der einen Seite T-Zell-Lymphome, die klinisch der MF ähneln können, aber einen zytotoxischen Phenotyp aufweisen (10-12) und auf der anderen Seite Hautinfiltrate, die CD56+ sind (13, 14). Teilweise gibt es auch Überlappungen zwischen diesen beiden Gruppen. Wichtig bei CD56+ kutanen Tumoren (Hämatodermische Neoplasien) ist die Suche nach einer myelomonozytären Leukämie, da CD56+/CD4+ Hautmanifestationen oft mit solchen Erkrankungen assoziiert sind (15). Die CD56+ Erkrankungen scheinen mit einem rasch progredienten aggressiven Verlauf mit ungünstiger Prognose verbunden zu sein (16).

## 3. Ätiologie

Die Ätiologie der kutanen Lymphome ist sicherlich sehr heterogen. Für CTCL wurden Mycosis fungoides ähnliche Läsionen nach einem Unfall mit radioaktiver Exposition beobachtet (17). Für die Entwicklung von CBCL ist zumindest in Einzelfällen eine chronische Stimulation durch ein infektiöses Agens (z. B. Borrelien) von Bedeutung (18).

## 4. Epidemiologie

Die Häufigkeit kutaner Lymphome wird auf etwa 1 pro 100'000 Einwohner pro Jahr geschätzt und scheint anzusteigen. 65% der Fälle sind CTCL, 25% CBCL und 10% nicht-klassifizierbare Lymphome (1, 19, 20).

## 5. Diagnostik

Die Diagnosestellung bei kutanen Lymphomen erfordert umfangreiche klinische Erfahrung und beruht auf anamnestischen Angaben, klinischen Befunden, histologischen Analysen (einschliesslich Immunhistologie angepasst an die klinische Verdachtsdiagnose), Klonalitätsnachweis in läsionaler Haut und bei Verdacht auf Sézary Syndrom auch im Blut und auf Laborparametern und bildgebenden Verfahren zum Ausschluss von extranodalen Manifestationen (Tab. 2). Eine Überbewertung der molekularbiologischen und histologischen Befunde bei ungenügender Berücksichtigung des klinischen Bildes führt regelmässig zur Überbehandlung von Patienten mit lymphoproliferativen Hauterkrankungen. Ein molekularbiologischer Klonalitätsnachweis, insbesondere mittels PCR, kann auch bei vielen entzündlichen Erkrankungen auftreten (21).

**Tab. 2: Diagnostik bei kutanen Lymphomen (Level of evidence IV)**

	<b>Untersuchungen</b>	<b>Bemerkungen</b>
<b>Anamnese</b>	Dauer, Art und Ausdehnung der Hautmanifestationen.	
<b>Klinische Untersuchung</b>	Genauer Hautbefund (ev. Erhebungsbogen oder Fotodokumentation, ev. auch Angabe eines Tumor Burden Index (22)) Lymphknoten-Status Palpation von Leber und Milz	
<b>Apparative Diagnostik</b>	Abdomen- und Lymphknoten-Sonographie Röntgenthorax in 2 Ebenen ggf. CT	bei MF (Stadium I) und lymphomatoider Papulose ev. nicht notwendig
<b>Laboruntersuchungen</b>	Komplettes Routinelabor (BSG, Blutbild, Differentialblutbild, Leberenzyme, Nierenwerte, LDH, Elektrolyte)	<p><u>Bei B-Zell-Lymphomen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Beckenkammbiopsie</li> <li>▪ Immunelektrophorese aus Serum und Urin</li> </ul> <p><u>Bei T-Zell-Lymphomen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blutausstrich auf Sézary-Zellen</li> <li>▪ Bei V. a. Sézary-Syndrom: CD4/CD8 Ratio, Bestimmung der CD4+CD7- Zellen, Klonalitätsnachweis im Blut (Southern blot oder PCR)</li> <li>▪ Knochenmarksbiopsie ist in der Regel nicht indiziert</li> </ul>
<b>Biopsie</b>	Routinehistologie Immunhistologie ev. zusätzlich Biopsien von vergrößerten Lymphknoten und Organen	<p>Molekularbiologische Untersuchungen:</p> <p><u>Bei B-Zell-Lymphomen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bevorzugt Southern blot</li> </ul> <p>Bei T-Zell-Lymphomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PCR für die T-Zellrezeptor-<math>\gamma</math>-Kette</li> </ul>

## 6. Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung der kutanen T-Zell Lymphome wird die TNM Klassifikation verwendet (23, 24). Diese Klassifikation spiegelt nur unbefriedigend den biologischen Verlauf und die Prognose bei vielen CTCL-Formen wider, da sie vor allem für die Mycosis fungoides entwickelt wurde. Bei CD30+ Lymphomen genauso wie bei B-Zell-Lymphomen der Haut ist ihre Anwendung weniger sinnvoll. Interessanterweise enthält diese Klassifikation Kategorien wie z.B. N1, N2, die in der täglichen Praxis nicht auftreten, da keine klinisch nicht vergrößerten Lymphknoten biopsiert werden (N2) (Tab. 3).

**Tab. 3: TNM Stadieneinteilung (23) für Mycosis fungoides und Sézary Syndrom**

Kategorie	Definition
<b>T: Haut</b>	
T0	Klinisch und/oder histologisch verdächtige Veränderungen
T1	Ekzematöse Herde, Plaques:<10 % Körperoberfläche
T2	Ekzematöse Herde, Plaques:>10 % Körperoberfläche
T3	Tumoren (mehr als einer)
T4	Erythrodermie
<b>N: Lymphknoten</b>	
N0	Klinisch keine Lymphknoten palpabel
N1	Palpable Lymphknoten; histologisch kein Anhalt für CTCL
N2	Klinisch keine vergrößerten Lymphknoten; histologisch Infiltrate eines T-Zell Lymphom
N3	Palpable Lymphknoten; histologisch Infiltrate eines T-Zell Lymphoms
<b>B: Peripheres Blut</b>	
B0	Keine atypischen Lymphozyten im peripheren Blut (<5 %)
B1	Atypische Lymphozyten im peripheren Blut (>5 %)
<b>M: Viszerale Organe</b>	
M0	Keine Beteiligung viszeraler Organe
M1	Histologisch gesicherte viszerale Beteiligung

Stadium	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1/2	1	0
IIB	3	0/1	0
III	4	0/1	0
IVA	1-4	2/3	0
IVB	1-4	0-3	1

## 7. Therapie

Aufgrund des Dilemmas der wechselnden Klassifikationen und eines bei vielen Erkrankungsformen unbefriedigenden Staging-Systems ist eine retrospektive Bewertung vieler klinischer Studien bei kutanen Lymphomen schwierig, in einigen Fällen sogar unmöglich. Vor diesem Hintergrund hat die Deutsche Kutane Lymphomgruppe der ADO bereits vor Jahren prospektiv randomisierte Therapiestudien initiiert. In der nahen Zukunft müssen deshalb sowohl retrospektive Analysen an grossen Patientenkollektiven durchgeführt werden als auch prospektive Multicenter-Studien mit zentraler Histologie und klar definierten therapeutischen Interventionen, wie sie unter anderem von der Projektgruppe „Kutane Lymphome“ der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) initiiert wurden. Im allgemeinen sollten zunächst lokale Therapiemassnahmen, später sogenannte „Biologicals“ und erst in fortgeschrittenen Stadien chemotherapeutische Ansätze angewendet werden (25, 26). Dabei muss aber auch das Nebenwirkungsspektrum insbesondere mancher „Biologicals“ berücksichtigt werden (27).

### 7.1 Therapie von CTCL

#### 7.1.1 Mycosis fungoides (MF) und Sonderformen

Für die MF und ihre Sonderformen wird eine stadiengerechte, eher zurückhaltende Therapie empfohlen (Level of evidence III). Im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie wurden 103 Patienten mit Mycosis fungoides untersucht und erhielten entweder eine Ganzkörperbehandlung mit schnellen Elektronen in einer Dosierung von 30 Gy in Kombination mit einer Polychemotherapie

oder verschiedene – dem Krankheitsstadium angepasste – Lokaltherapien einschliesslich Fototherapie oder Mechlorethamin (Stickstoff-Lost, HN2). In späteren Stadien konnten auch Radiotherapien oder Methotrexat (MTX) eingesetzt werden. Diese Studie zeigte wie erwartet eine höhere Response-Rate bei der aggressiven Behandlung mit Radiotherapie und Chemotherapie, die aber mit ernstesten Nebenwirkungen verbunden war und in der Gesamtanalyse keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit nehmen konnte (28).

In frühen Stadien stehen lokale Therapieverfahren im Vordergrund wie topische Steroide, PUVA (Psoralen plus UVA), lokal applizierte Zytostatika wie Mechlorethamin (29), BCNU (30) oder eine Radiotherapie mit schnellen Elektronen bzw. eine Röntgenweichstrahltherapie (31).

Die lokal applizierten Zytostatika werden in den USA und in skandinavischen Ländern häufig eingesetzt, in Mitteleuropa jedoch selten. Hier ist die PUVA Therapie die bevorzugte Behandlungsoption. Die Photopherese wird für frühe Stadien der MF nicht empfohlen (32).

In fortgeschrittenen Stadien bieten sich kombinierte lokale und systemische Therapien an, z. B. eine Kombination aus PUVA mit Retinoiden oder rekombinatem Interferon-alpha (IFN) (Tab. 4).

In einer weiteren randomisierten Studie zur Mycosis fungoides und pleomorphen T-Zell-Lymphomen der Haut im Stadium I und II wurde im Rahmen einer prospektiv randomisierten Multi-center-Studie IFN-alpha in einer Dosierung von 9 Mio. 3x pro Woche in Kombination mit PUVA oder in Kombination mit Acitretin (Neotigason) in einer Dosierung von zunächst 25 mg in der ersten Woche und später 50 mg verglichen. Sowohl die Rate der kompletten Remission mit 70% in der IFN-alpha und PUVA-Gruppe als auch die Zeit bis zur Remission waren für diese Kombination günstiger als in der Gruppe IFN plus Acitretin (komplette Remission für Acitretin + IFN: 38,1%) (33) (Tab. 4). In der nachfolgenden randomisierten Vergleichsstudie PUVA versus PUVA in Kombination mit IFN-alpha wurden signifikant weniger UVA-Dosen bis zur Remission benötigt als mit PUVA-Monotherapie und es fanden sich signifikant verlängerte Remissionszeiten. Die Ansprechraten für die Stadien I bis IIa des kutanen T-Zell-Lymphoms lagen bei 80% und relativieren die Ergebnisse früherer, nicht randomisierter Studien [Publikation in Vorbereitung]. Eine Kombination von PUVA mit IFN-alpha erhöht also die gesamte Remissionsrate nicht, führt aber zu einer rascheren Abheilung und einer länger anhaltenden Remission.

Bei lokalisierten Formen einschl. der pagetoiden Retikulose wird eine Radiotherapie empfohlen (Röntgenweichstrahltherapie (6-10x 2 Gy, 30-50 kV, 2x/Woche, schnelle Elektronen 30-40 cGy) (Tab. 4).

**Tab. 4: Therapieempfehlungen bei MF und MF-Sonderformen (Level of evidence IV) (26)**

Stadien	Empfohlene Therapie First line	Empfohlene Therapie Second line	Kommentar
I A	PUVA (34) Steroide Klasse III-IV(35) HN2 / BCNU lokal (29, 30) UVB/UVB narrow band (36-38)	Bexaroten Gel (39) Hexadecylphosphocoline Lösung(40)	PUVA in Europa bevorzugt
Uniläsionale MF pagetoide Retikulose	Radiotherapie (Röntgenweichstrahltherapie oder schnelle Elektronen, 5x wöchentlich 2 Gy, Gesamtdosis 30-40 Gy) (41-44)	PUVA lokal IFN intraläsional Steroide Klasse III-IV	Diese Krankheitsbilder sind als besondere Präsentationsformen der MF im Stadium IA zu werten.
I B – II A	PUVA HN2 / BCNU lokal (29, 30)	PUVA + IFN- $\alpha$ (33, 45-47) Orales Bexaroten(48)	
II B	PUVA + IFN (33, 45-47) und RT für Tumoren HN2 / BCNU lokal (29, 30)	Low-dose MTX Orales Bexaroten (49) Liposomales Doxorubicin (50) Ganzhaut – schnelle Elektronen(51, 52) Denileukin diftitox (53)	
III *	PUVA + IFN (33, 45-47) HN2 / BCNU lokal (29, 30) Extrakorporale Photopherese ev. kombiniert mit IFN oder MTX	Low-dose MTX (54) Orales Bexaroten (49) Ganzhaut – schnelle Elektronen(51, 52) Chlorambucil /Steroid (55) Röntgenfernbestrahlung (43)	
IV A	PUVA + IFN Extrakorporale Photopherese ev. kombiniert mit IFN oder MTX	Low-dose MTX Orales Bexaroten Ganzhaut – schnelle Elektronen Chlorambucil /Steroid Röntgenfernbestrahlung	
IV B	PUVA + IFN Chlorambucil /Steroid Liposomales Doxorubicin	Orales Bexaroten Gemcitabine CHOP-Polychemotherapie	ev. Erhaltungstherapie mit PUVA+IFN bei Erreichen einer Remission

	RT für Tumoren	Denileukin diftitox alemtuzumab (anti-CD52) (27, 56)	
--	----------------	--	--

\* erythrodermatische MF RT: Röntgenweichstrahlen oder schnelle Elektronen

### 7.1.2 Lymphomatoide Papulose und grosszelliges CD30+ Hautlymphom

Im Gegensatz zu nodalen CD30+ Lymphomen weisen primär kutane CD30+ lymphoproliferative Erkrankungen eine ausgezeichnete Prognose auf (2). Sowohl die Hautveränderungen der lymphomatoiden Papulose als auch multifokale Läsionen von grossknotigen CD30+ grosszelligen Lymphomen können spontan in eine Regression eintreten, die typischerweise mit einer Narbenbildung verbunden ist. Das therapeutische Vorgehen ist in Tab. 5a/b dargestellt. Obwohl keine grösseren Berichte zur Wirksamkeit von PUVA bei dieser Erkrankungsgruppe vorliegen, sprechen Erfahrungen verschiedener Zentren an kleineren Patientengruppen für die Wirksamkeit der PUVA-Therapie bei dieser Erkrankung.

**Tab. 5a: Therapieempfehlungen bei der lymphomatoiden Papulose (Level of evidence III)**

Ausdehnung	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Solitäre oder lokalisierte Läsionen	Exzision Beobachtung (7)	
Multifokale Läsionen rezidivierend mit spontaner Remission	Beobachtung PUVA (57-61) Methotrexat bis 20 mg/Woche (7, 62)	IFN (63) (64) IFN + Retinoid (65) Bexaroten (66)

**Tab. 5b Therapieempfehlung beim grosszelligen CD30+ Hautlymphom (Level of evidence III) (7)**

Ausdehnung	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Solitäre oder lokalisierte Läsionen	Exzision Radiotherapie	Methotrexat (7, 62) IFN?
Multifokale Läsionen ohne spontane Regression	Methotrexat (7, 62)	Radiotherapie, IFN?

### 7.1.3 Sézary-Syndrom (SS)

Viele retrospektive Studien zur Therapie beinhalten keine präzisen Angaben zur Diagnostik und Stadieneinteilung der Erkrankung (8), was einen Vergleich der therapeutischen Optionen unmöglich macht (Tab. 6).

**Tab. 6: Therapieempfehlung beim Sézary Syndrom (Level of evidence IV)**

Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
PUVA + IFN (45, 46)	Bexaroten (49)
Photophorese (32, 67-71)	Chlorambucil /Steroid (55)
HN2 (29)	low-dose Methotrexat (54)
	CHOP-Polychemotherapie (72)
	Denileukin-diftitox (53)
	Ganzhaut-schnelle Elektronen (52)
	alemtuzumab (anti-CD52) (27, 56)

## 7.2 Therapie von CBCL

### 7.2.1 Niedrig maligne primär kutane B-Zell Lymphome (Keimzentrumslymphom, Marginalzonenlymphom)

Aufgrund der morphologischen Ähnlichkeiten werden die niedrig malignen CBCL auch als kutane Äquivalente der MALT- (mucosa associated lymphoid tissue) Lymphome betrachtet und von einigen Autoren in Anlehnung an diesen Begriff auch als SALT- (skin associated lymphoid tissue) Lymphome bezeichnet. Die Prognose dieser Erkrankungsgruppe ist im allgemeinen äusserst günstig (73, 74). Da sich in einigen Fällen infektiöse Partikel (Borrelien-DNA) nachweisen lässt, wird initial eine Behandlung mit einem Breitspektrum-Antibiotikum empfohlen in diesen Fällen empfohlen (75) (Tab. 7a). Da der Borreliennachweis falsch negativ sein kann und zudem sehr aufwendig ist, empfehlen wir bei jedem Patienten eine dreiwöchentliche Doxycylintherapie in einer Dosierung von 2x100mg täglich durchzuführen.

Die Differenzierung von reaktiven B-Zell-pseudolymphomatösen Prozessen ist in vielen Fällen schwierig. Auch Klonalitätsuntersuchungen können nicht mit Sicherheit zwischen reaktiven und primären neoplastischen Prozessen abgrenzen.

Die therapeutischen Empfehlungen sind in Tabelle 7a dargestellt. Dabei sollte eine Rituximabtherapie nur bei histologisch nachgewiesener CD20-Expression erwogen werden.

**Tab. 7a Therapieempfehlung bei niedrig malignen primär kutanen B-Zell Lymphomen (Keimzentrumslymphom, Marginalzonenlymphom) (Level of evidence IV)**

Ausdehnung	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Solitäre Läsionen	Totalexzision (76) Antibiotika (76) Radiotherapie (77, 78)	Intraläsional Rituximab (79, 80) Intraläsional IFN-a (81) Intraläsional Steroid
Multiple Läsionen	Antibiotika (76) Radiotherapie (77, 78, 82)	Intraläsional IFN-a (81) Intraläsional Rituximab (79, 80) i.v. Rituximab (83-85)

### 7.2.2 Therapie des grosszelligen B-Zell-Lymphoms

Im Gegensatz zu den B-Zell-Lymphomen mit follikulärem Aufbau zeigen diese Lymphome eine vergleichsweise schlechte Prognose (86). Es liegen keine grösseren Studien für diese Lymphome vor, sodass die Erstellung von Leitlinien für diese Erkrankungsgruppe grosse Schwierigkeiten bereitet. Unser Vorschlag ist in Tabelle 7b zusammengefasst.

**Tab. 7b Therapie des grosszelligen CBCL (Level of evidence V)**

Ausdehnung	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Isolierte Herde oder gruppierte Herde	Radiotherapie Exzision	
Multiple Herde	Monochemotherapie z. B. liposomales Doxorubicin Polychemotherapie z. B. CHOP	Polychemotherapie + Rituximab

---

### **7.3 Therapie von seltenen Hautlymphome und hämatodermischen Neoplasien**

Therapeutisch wird überwiegend eine aggressive Polychemotherapie empfohlen, obwohl keinerlei grössere Studien oder vergleichende Untersuchungen zum therapeutischen Vorgehen vorliegen. Analog zu anderen Hautlymphomen könnte ein eher zurückhaltendes therapeutisches Vorgehen sinnvoll sein. Die sehr begrenzte Datenlage erlaubt unseres Erachtens heute keinen allgemein akzeptierten Ansatz. Wir empfehlen, die Patienten in spezialisierten Zentren interdisziplinär zu behandeln.

## **8. Nachsorge**

Die Nachsorgeintervalle bei Patienten mit kutanen Lymphomen sind dem klinischen Bild anzupassen.

Während in frühen Stadien (Ia, Ib) Nachsorgeintervalle von 6 - 12 Monaten sinnvoll sind, müssen in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III - IV) oft 4 - 6 wöchentliche Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt werden, um den Therapieerfolg zu beurteilen.

## 9. Literatur

1. Weinstock MA. Epidemiology of mycosis fungoides. *Semin Dermatol* 1994;13(3):154-9.
2. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997;90(1):354-71.
3. Kempf W, Dummer R, Burg G. Klinische und therapeutische Besonderheiten kutaner Lymphome. *Dt Arztebl* 2001;98(11):A697-A703.
4. Burg G, Dummer R, Kerl H. Classification of cutaneous lymphomas. *Derm Clinics* 1994;12:213-217.
5. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;in press.
6. Garbe C, Dummer R, Kaufmann R, Tilgen W. *Dermatologische Onkologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1997.
7. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000;95(12):3653-61.
8. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, Laroche L, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(1):95-106.
9. Kempf W, Dummer R, Burg G. Approach to lymphoproliferative infiltrates of the skin. The difficult lesions. *Am J Clin Pathol* 1999;111(1 Suppl 1):S84-93.
10. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJ, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol* 1999;155(2):483-92.
11. Agnarsson BA, Vonderheid EC, Kadin ME. Cutaneous T cell lymphoma with suppressor/cytotoxic (CD8) phenotype: identification of rapidly progressive and chronic subtypes. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(4):569-77.
12. Dummer R, Kamarashev J, Kempf W, Haffner AC, Hess-Schmid M, Burg G. Junctional CD8+ cutaneous lymphomas with nonaggressive clinical behavior: a CD8+ variant of mycosis fungoides? *Arch Dermatol* 2002;138(2):199-203.
13. Dummer R, Potoczna N, Häffner A, Gilardi F, Zimmermann D, Burg G. A primary cutaneous non-T non-B CD4+, CD56+ lymphoma. *Arch Derm* 1996;132:550-553.
14. Savoia P, Fierro MT, Novelli M, Quaglino P, Verrone A, Geuna M, et al. CD56-positive cutaneous lymphoma: a poorly recognized entity in the spectrum of primary cutaneous disease. *Br J Dermatol* 1997;137(6):966-71.
15. Petrella T, Dalac S, Maynadie M, Mugneret F, Thomine E, Courville P, et al. CD4+ CD56+ cutaneous neoplasms: a distinct hematological entity? Groupe Francais d'Etude des Lymphomes Cutanes (GFELC). *Am J Surg Pathol* 1999;23(2):137-46.

16. Natkunam Y, Smoller BR, Zehnder JL, Dorfman RF, Warnke RA. Aggressive cutaneous NK and NK-like T-cell lymphomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23(5):571-81.
17. Zachariae H, Sogaard H. Plutonium-induced Mycosis fungoides and Parapsoriasis en Plaques- A New Entity? In: vanVloten WA, Willemze R, Vejlsgaard G, Thomsen K, editors. *Cutaneous Lymphomas*. Basel: Karger; 1990. p. 81-89.
18. Dummer R, Willers J, Kamarashev J, Urosevic M, Döbbeling U, Burg G. Pathogenesis of cutaneous lymphomas. *Seminars cutaneous medicine surgery* 2000;19:78-86.
19. Weinstock M, Horm J. Mycosis fungoides in the United States: increasing incidence and descriptive epidemiology. *JAMA* 1988;260:42-46.
20. Weinstock MA. A registry-based case-control study of mycosis fungoides. *Ann Epidemiol* 1991;1(6):533-9.
21. Wood GS, Tung RM, Haeffner AC, Crooks CF, Liao S, Orozco R, et al. Detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements in early mycosis fungoides/Sezary syndrome by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis (PCR/DGGE). *J Invest Dermatol* 1994;103:34-41.
22. Dummer R, Nestle F, Wiede J, Schäfer E, Röger J, Erhard H, et al. Coincidence of increased soluble interleukin-2 receptors, diminished natural killer cell activity and progressive disease in cutaneous T-cell lymphomas. *Eur J Dermatol* 1991;1:135-138.
23. Bunn PA, Jr., Lamberg SI. Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979;63(4):725-8.
24. Kerl H, Sterry W. Classification and staging. In: Burg G, Sterry W, editors. *EORTC/BMFT Cutaneous Lymphoma Project Group: Recommendations for staging and therapy of cutaneous lymphomas*; 1987. p. 1-10.
25. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2003;149(6):1095-1107.
26. Dummer R, Kempf W, Hess Schmid M, Haffner A, Burg G. Therapy of cutaneous lymphoma--current practice and future developments. *Onkologie* 2003;26(4):366-72.
27. Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M, Januszewicz H, Davison J, McCormack C, et al. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome with alemtuzumab. *Eur J Haematol* 2003;71(4):250-6.
28. Kaye FJ, Bunn PJ, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde DC, Fischmann AB, et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989;321(26):1784-90.
29. Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF, Shrager L, Micaily B, Van Scott EJ. Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989;20(3):416-28.
30. Zackheim HS, Epstein EJ, Crain WR. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:802-810.
31. Dummer R, Häffner AC, Hess M, Burg G. A rational approach to the therapy of cutaneous T-cell lymphomas. *Onkologie* 1996;19:226-230.

32. Child FJ, Mitchell TJ, Whittaker SJ, Scarisbrick JJ, Seed PT, Russell Jones R. A randomized cross-over study to compare PUVA and extracorporeal photopheresis in the treatment of plaque stage (T2) mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(3):231-6.
33. Stadler R, Otte HG, Luger T, Henz BM, Kuhl P, Zwingers 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(10):3578-81.
34. Honigsmann H, Brenner W, Rauschmeier W, Konrad K, Wolff K. Photochemotherapy for cutaneous T cell lymphoma. A follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1984;10(2 Pt 1):238-45.
35. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther* 2003;16(4):283-7.
36. Ramsay DL, Lish KM, Yalowitz CB, Soter NA. Ultraviolet-B phototherapy for early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1992;128(7):931-3.
37. Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P. Narrowband (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999;135(11):1377-80.
38. Clark C, Dawe RS, Evans AT, Lowe G, Ferguson J. Narrowband TL-01 phototherapy for patch-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2000;136(6):748-52.
39. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R, Truglia J, Stevens VJ. Phase 1 and 2 trial of Bexaroten gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2002;138(3):325-32.
40. Dummer R, Krasovec M, Röger J, Sindermann H, Burg G. Topical application of hexadecylphosphocholine in patients with cutaneous lymphomas: Results of a phase I/II study. *J American Acad Dermatol* 1993;29(12):963-70.
41. Hodak E, Phenig E, Amichai B, Feinmesser M, Kuten A, Maron L, et al. Unilesional mycosis fungoides: a study of seven cases. *Dermatology* 2000;201(4):300-6.
42. Heald PW, Glusac EJ. Unilesional cutaneous T-cell lymphoma: clinical features, therapy, and follow-up of 10 patients with a treatment-responsive mycosis fungoides variant. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(2 Pt 1):283-5.
43. Goldschmidt H. Radiation therapy of other cutaneous tumors. In: Goldschmidt H, Panizzon R, editors. *Modern dermatologic radiation therapy*. New York, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 1991. p. 123-132.
44. Cerroni L, Fink Puches R, El Shabrawi Caelen L, Soyer HP, LeBoit PE, Kerl H. Solitary skin lesions with histopathologic features of early mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1999;21(6):518-24.
45. Rajan G, Seifert B, Prümmer O, Joller-Jemelka H, Burg G, Dummer R. Incidence and in-vivo relevance of anti-interferon antibodies during treatment of low-grade cutaneous T-cell lymphomas with interferon-alpha2a combined with acitretin or PUVA. *Arch Derm Res* 1996;288:543-548.
46. Kuzel TM, Roenigk HH, Jr., Samuelson E, Herrmann JJ, Hurria A, Rademaker AW, et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 1995;13(1):257-63.

47. Roenigk H, Kuzel TM, Skoutelis AP, Springer E, Yu G, Caro W, et al. Photochemotherapy alone or combined with interferon alpha-2a in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1990;95:198S-205S.
48. Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral Bexaroten (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001;137(5):581-93.
49. Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. Bexaroten 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(9):2456-71.
50. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, Konrad H, Busch JO, Kaatz M, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2003;98(5):993-1001.
51. Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(5):951-8.
52. Jones GW, Rosenthal D, Wilson LD. Total skin electron radiation for patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and the Sezary syndrome). *Cancer* 1999;85(9):1985-95.
53. Olsen E, Duvic M, Frankel A, Kim Y, Martin A, Vonderheid E, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19(2):376-88.
54. Zackheim HS, Epstein EH, Jr. Low-dose methotrexate for the Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989;21(4 Pt 1):757-62.
55. Coors EA, von den Driesch P. Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with intermittent chlorambucil and flucortolone therapy. *Br J Dermatol* 2000;143(1):127-31.
56. Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin Stahl E, Freden S, Juliusson G, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003;101(11):4267-72.
57. Wantzin GL, Thomsen K. PUVA-treatment in lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol* 1982;107(6):687-90.
58. Volkenandt M, Kerscher M, Sander C, Meurer M, Rocken M. PUVA-bath photochemotherapy resulting in rapid clearance of lymphomatoid papulosis in a child. *Arch Dermatol* 1995;131(9):1094.
59. Kowalzik L, Ott A, Waldmann T, Suckow M, Ponnighaus JM. Therapie der lymphomatoiden Papulose mit Bade-PUVA-(Balneo-) Photochemotherapie. [The rapy of lymphomatoid papulosis with balneo-PUVA-photochemotherapy]. *Hautarzt* 2000;51(10):778-80.
60. Gambichler T, Maushagen E, Menzel S. Foil bath PUVA in lymphomatoid papulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13(1):63-5.
61. Blondeel A, Knitelius AC, De Coninck A, De Dobbeleer G, Achten G. Papulose lymphomatoide a melioree par puva-therapie. [Lymphomatoid papulosis improved with PUVA therapy]. *Dermatologica* 1982;165(5):466-8.

62. Vonderheid EC, Sajjadian A, Kadin ME. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(3):470-81.
63. Proctor SJ, Jackson GH, Lennard AL, Marks J. Lymphomatoid papulosis: response to treatment with recombinant interferon alfa-2b. *J Clin Oncol* 1992;10(1):170.
64. Schmuth M, Topar G, Illersperger B, Kowald E, Fritsch PO, Sepp NT. Therapeutic use of interferon-alpha for lymphomatoid papulosis. *Cancer* 2000;89(7):1603-10.
65. Wyss M, Dummer R, Dommann SN, Joller Jemelka HI, Dours Zimmermann MT, Gilliet F, et al. Lymphomatoid papulosis--treatment with recombinant interferon alfa-2a and etretinate. *Dermatology* 1995;190:288-91.
66. Krathen RA, Ward S, Duvic M. Bexaroten is a new treatment option for lymphomatoid papulosis. *Dermatology* 2003;206:142-7.
67. Fraser Andrews E, Seed P, Whittaker S, Russell Jones R. Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome. No significant effect in the survival of 44 patients with a peripheral blood T-cell clone. *Arch Dermatol* 1998;134(8):1001-5.
68. Heald P, Rook A, Perez M, Wintroub B, Knobler R, Jegasothy B, et al. Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(3):427-33.
69. Knobler R, Girardi M. Extracorporeal photochemoimmunotherapy in cutaneous T cell lymphomas. *Ann N Y Acad Sci* 2001;941:123-38.
70. Russell Jones R. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma. Inconsistent data underline the need for randomized studies. *Br J Dermatol* 2000;142(1):16-21.
71. Stevens SR, Bowen GM, Duvic M, King LE, Knobler R, Lim HW, et al. Effectiveness of photopheresis in Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 1999;135(8):995-7.
72. Fierro MT, Quaglino P, Savoia P, Verrone A, Bernengo MG. Systemic polychemotherapy in the treatment of primary cutaneous lymphomas: a clinical follow-up study of 81 patients treated with COP or CHOP. *Leuk Lymphoma* 1998;31(5-6):583-8.
73. Berti E, Alessi E, Caputo R, Gianotti R, Delia D, Vezzoni P. Reticulohistiocytoma of the dorsum. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:259-272.
74. Burg G, Hess M, Küng E, Dommann S, Dummer R. Semimalignant ("Pseudolymphomatous") cutaneous B-cell lymphomas. *Derm Clinics* 1994;12:399-407.
75. Cerroni L, Zochling N, Putz B, Kerl H. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J-Cutan-Pathol* 1997;24(8):457-61.
76. Zenahlik P, Fink Puches R, Kapp KS, Kerl H, Cerroni L. Die Therapie der primären kutanen B-Zell-Lymphome. *Hautarzt* 2000;51(1):19-24.
77. Kirova YM, Piedbois Y, Le Bourgeois JP. Radiotherapy in the management of cutaneous B-cell lymphoma. Our experience in 25 cases. *Radiother Oncol* 1999;52(1):15-8.
78. Piccinno R, Caccialanza M, Berti E. Dermatologic radiotherapy of primary cutaneous follicle center cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 2003;13:49-52.
79. Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, Hess-Schmid M, Burg G. Intralesional therapy with anti-CD20-antibody in primary cutaneous B-cell Lymphoma. *Arch Derm* 2000;136(3):374-378.

80. Paul T, Radny P, Krober SM, Paul A, Blaheta HJ, Garbe C. Intralesional rituximab for cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2001;144(6):1239-43.
81. Kutting B, Bonsmann G, Metze D, Luger TA, Cerroni L. *Borrelia burgdorferi*-associated primary cutaneous B cell lymphoma: complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or intralesional injection of interferon alfa-2a. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(2):311-4.
82. Voss N, Kim Sing C. Radiotherapy in the treatment of dermatologic malignancies. *Dermatol Clin* 1998;16(2):313-20.
83. Heinzerling ML, Urbanek M, Funk JO, Pekar S, Bleck O, Neuber K, et al. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphomas. *Cancer* 2000;89:1835-44.
84. Gellrich S, Muche JM, Pelzer K, Audring H, Sterry W. Der Anti-CD20-Antikörper bei primär kutanen B-Zell-Lymphomen. Erste Erfahrungen in der dermatologischen Anwendung. [Anti-CD20 antibodies in primary cutaneous B-cell lymphoma. Initial results in dermatologic patients]. *Hautarzt* 2001;52(3):205-10.
85. Sabroe RA, Child FJ, Woolford AJ, Spittle MF, Russell Jones R. Rituximab in cutaneous B-cell lymphoma: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2000;143(1):157-61.
86. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, Meijer CJ, Cerroni L, Bernengo M, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3602-10.

## 10. Verfahren zur Konsensbildung

Das Manuskript wurde im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer Arbeitsgemeinschaften, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT), sowie den nachstehend aufgeführten Fachgesellschaften erstellt. Die Abstimmung in der Konsensuskonferenz, unter den primär beteiligten Experten und den Autoren koordinierte Prof. Dr. med. Claus Garbe, Tübingen.

### 10.1 Experten-Konsensuskonferenz

Ein Konsens über alle Grundsatzfragen der Leitlinie „Kutane Lymphome“ wurde auf der Experten-Konsensuskonferenz am 14.-15. Feb. 2003 erreicht. Die Federführung liegt bei der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), deren Vorstandsmitglieder Axel Hauschild, Kiel, Reinhard Dummer, Zürich und Claus Garbe, Tübingen, zur Tagung eingeladen haben. Teilnehmer waren:

Prof. Dr. med. Jürgen Becker, Würzburg, Dr. med. Jörg Böttjer, Minden, Prof. Dr. med. Reinhard Dummer, Zürich, Prof. Dr. med. Alexander Enk, Heidelberg, Prof. Dr. med. Claus Garbe, Tübingen, PD. Dr. med. Sylke Gellrich, Berlin, Prof. Dr. med. Axel Hauschild, Kiel, Prof. Dr. med. Roland Kaufmann, Frankfurt, PD. Dr. med. Christoph Kettelhack, Basel, Prof. Dr. med. Ruthild Linse, Erfurt, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Cornelia Mauch, Köln, Dr. med. Peter Mohr, Buxtehude, Prof. Dr. med. Dorothee Nashan, Freiburg, Prof. Dr. med. Uwe Reinhold, Bonn, Prof. Dr. med. Günther Sebastian, Dresden, Prof. Dr. med. Wilhelm Stolz, München, Prof. Dr. med. Wolfgang Tilgen, Homburg, Dr. med. Uwe Trefzer, Berlin, PD. Dr. med. Selma Ugurel, Mannheim, Prof. Dr. med. Matthias Volkenandt, München

Die Veranstaltung wurde mit einer Reisekostenunterstützung der Firma Hoffmann-LaRoche, Grenzach-Whylen, Deutschland, durchgeführt.

### 10.2 Abstimmung der Manuskripte über Email-Versand

Ein Konsens über alle Detailfragen der Leitlinie „Kutane Lymphome“ wurde mit allen Teilnehmern der Experten-Konsensuskonferenz (s.o.) hergestellt, unter Einbeziehung weiterer Teilnehmer des Konsensus-Prozesses:

Prof. Dr. med. Helmut Breuninger, Tübingen, Prof. Dr. med. Ulrich Keilholz, Berlin, Prof. Dr. med. Hans Christian Korting, München, Prof. Dr. med. Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig, Prof. Dr. med. Andreas Mackensen, Regensburg, Dr. med. Rolf Ostendorf, Mönchengladbach, Dr. med. Michael Reusch, Hamburg, Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf, Mannheim, Dr. med. Martin Schlaeger, Oldenburg, Prof. Dr. med. Helmut Schöfer, Frankfurt, Prof. Dr. med. Gerold Schuler, Erlangen, Prof. Dr. med. Rudolph Stadler, Minden, Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin, PD. Dr. med. Jens Ulrich, Magdeburg, PD. Dr. med. Michael Weichenthal, Kiel

---

### **10.3 Abstimmung mit den wissenschaftlichen Fachgesellschaften über das Informationszentrum über Standards in der Onkologie (ISTO)**

Die Leitlinie wurde den folgenden Institutionen zur Stellungnahme vorgelegt und deren Änderungswünsche wurden nach Rücksprache mit dem Leitlinienkoordinator berücksichtigt.

#### **Arbeitsgemeinschaften**

AEK-P

AHMO

AIO

ARO

ARNS

CAO

AK Supportivmaßnahmen in der Onkologie (ASO)

#### **Fachgesellschaften:**

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM)

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Deutsche Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin

Deutsche Gesellschaft für Pathologie

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

---

Deutsche Röntgengesellschaft

**Kooperierende Institutionen:**

Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)

**10.4 Redaktionelle Unabhängigkeit**

Die DKG hat für diese S 2-Leitlinie keine finanziellen oder andere Unterstützung von kommerziellen Interessengruppen erhalten. Hinweise auf mögliche Verpflichtungen, Interessenkonflikte oder Einflussnahmen von Dritten sind nicht bekannt.

Alle Teilnehmer der Leitliniengruppe haben schriftlich dargelegt, dass keinerlei finanzielle oder sonstige kommerzielle Interessenskonflikte gegenüber Dritten vorliegen, die eine Einflussnahme auf die Formulierung der Leitlinieninhalte begründen könnten.

Erstellungsdatum: 25. Januar 1998

Datum der letzten Überarbeitung: 3. Februar 2005

Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist bis Ende Januar 2007 gültig.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Reinhard Dummer  
Dermatologische Klinik  
Universitätsspital Zürich  
Gloriastrasse 31  
CH-8091 Zürich

Tel.: +41 44 255 25 07

Fax: +41 44 255 89 88

e-mail: reinhard.dummer@usz.ch

*Anpassung für die Homepage der ADO*

Formatierung sowie Konversion in das PDF-Format (jedoch keinerlei inhaltliche Änderungen):

16. Februar 2005, Dr. med. Charis Papavassilis (Email: webmaster@ado-homepage.de)