

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

2 **S2k - Guidelines - Cutaneous Lymphomas (ICD10 C82 - C86)**

3 **Update 2021**

4 Edgar Dippel¹, Chalid Assaf², Jürgen C. Becker³, Michael von Bergwelt-Baildon⁴, Sophie Bern-
5 reiter¹, Antonio Cozzio⁵, Hans Th. Eich⁶, Khaled Elsayad⁶, Markus Follmann⁷, Stephan
6 Grabbe⁸, Uwe Hillen⁹, Wolfram Klapper¹⁰, Claus-Detlev Klemke¹¹, Carmen Loquai⁸, Frank
7 Meiss¹², Christina Mitteldorf¹³, Ulrike Wehkamp¹⁴, Dorothee Nashan¹⁵, Jan P. Nicolay¹⁶, Ilse
8 Oschlies¹⁰, Max Schlaak¹⁷, René Stranzenbach¹⁸, Rose Moritz¹⁹, Christoph Stoll²⁰, Tibor Vag²¹,
9 Michael Weichenthal¹⁴, Marion Wobser²², Rudolf Stadler²³

10

11 (1) Hautklinik, Klinikum der Stadt Ludwigshafen

12 (2) Klinik für Dermatologie und Venerologie, Helios Klinikum Krefeld

13 (3) Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen

14 (4) Klinik I für Innere Medizin, Klinikum der Universität zu Köln

15 (5) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Kantonsspital St. Gallen

16 (6) Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster

17 (7) Deutsche Krebsgesellschaft, Berlin

18 (8) Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz

19 (9) Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen

20 (10) Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

21 (11) Hautklinik, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Akademisches Lehrkrankenhaus der Uni-
22 versität Freiburg, Karlsruhe

23 (12) Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinik Freiburg; Medizinische Fa-
24 kultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

25 (13) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Göttingen

26 (14) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-
27 Holstein, Campus Kiel

28 (15) Hautklinik, Klinikum Dortmund GmbH

29 (16) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinik Mannheim

30 (17) Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and
31 Humboldt-Universität zu Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

32 (18) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum der Ruhr-
33 Universität Bochum

34 (19) Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Halle

35 (20) Rehabilitations- und AHB Klinik, Herzoghöhe Bayreuth

36 (21) Nuklearmedizinische Klinik, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München,
37 Conrada München

38 (22) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg

39 (23) Klinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Phlebologie, Johannes Wesling
40 Universitätsklinikum Minden, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum

41

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

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

45 Koordination & Korrespondenzautor: Prof. Dr. Edgar Dippel

46 Hautklinik Ludwigshafen, Bremserstraße 79, 67063 Ludwigshafen am Rhein

47 Tel: 0621/503-3351

48 Fax: 0621/503-3366

49 E-Mail: dippel@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, [4]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 [5]. 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+ blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie). 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 [6-8] 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-mittelgroßzellige T-Zell-lymphoproliferative Erkrankung). 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 blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie aufgeführt.

Eine Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierte Erkrankung der Haut ist vor allem die neue provisorische WHO-Kategorie des EBV-positiven mukokutanen Ulkus zu benennen, welche von dem seltenen EBV-positiven diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen abgegrenzt werden muss. Die EBV-assoziierte Hydroa vacciniforme-artige lymphoproliferative Erkrankung kommt in Deutschland kaum vor.

Konsensus: 100% modifiziert 2021

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:</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 (SPTCL)</p> <p>Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ*</p> <p>Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, seltene Subtypen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primär kutanes γ/δ- T-Zell-Lymphom • <i>Primär kutanes CD8+ aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell-Lymphom</i> • <i>Primär kutane CD4+ klein-mittelgroßzellige T-Zell-lymphoproliferative Erkrankung</i> • <i>Primär kutanes akrales CD8+ T-Zell-Lymphom</i> <p>Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS)</p>	<p>Primär kutanes Follikelzentrumslymphom (PCFCL)**</p> <p>Primär kutanes Marginalzonenlymphom (PCMZL)</p> <p>Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, leg type (PCBLT)</p> <p><i>EBV-positives mukokutanes Ulkus</i> (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>Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN)*</p>

* Entitäten, sie sich als primär kutane Lymphome manifestieren können, oft jedoch bereits bei Primärdiagnose disseminiert/systemisch sind.

** Gleichzusetzen mit primär kutanem Keimzentrumslymphom (PCFCL)

*** Das EBV-positive diffus großzellige B-Zell-Lymphom wird nicht explizit als „Kutanes Lymphom“ klassifiziert, kann aber mit isoliertem Hautbefall auftreten und bleibt wichtige Differentialdiagnose zum PCBLT und der EBV-positiven mukokutanen Ulzeration.

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

Bei Verdacht auf Blutbefall wird die Durchführung einer FACS-Analyse/Durchflusszytometrie empfohlen, s. Tabelle 2.

Eine molekularbiologische Klonalitätsanalyse sollte erfolgen.

Konsensus: 100% modifiziert 2021

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% modifiziert 2021

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.

1

2 **Tabelle 2: Diagnostik bei kutanen Lymphomen**

	Untersuchungen	Bemerkungen
Anamnese	Dauer, Art und Ausdehnung sowie zeitliche Entwicklung der Hautmanifestationen, B-Symptomatik.	
Klinische Untersuchung	Genauer Hautbefund (Empfehlung Erhebungsbogen und Fotodokumentation), Lymphknoten-Status, Palpation von Leber und Milz.	
Laboruntersuchungen	<p>CRP, Differentialblutbild, Leberenzyme, Kreatinin, LDH, Elektrolyte.</p> <p>ggf. Immunelektrophorese*</p> <p>ggf. Borrelienserologie bei B-Zell Lymphomen*</p> <p>ggf. spezielle hämatologische Untersuchungen*</p> <p>Weitere Laboruntersuchungen in Abhängigkeit von der geplanten Therapie</p>	<p><u>Bei B-Zell-Lymphomen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Knochenmarksbiopsie (Zytologie und Histologie) - bei PCBLT obligat, bei PCMZL und PCFCL optional [9] ▪ Immunelektrophorese aus Serum und Urin ▪ Borrelienserologie <p><u>Bei erythrodermischen T-Zell-Lymphomen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutaussstrich auf Sézary-Zellen** ▪ FACS, CD4/CD8 Ratio, Bestimmung der CD4+CD7- Zellen und/oder der CD4+CD26-Zellen (Tab.4) (optional: Expression von CD158k/KIR3DL2) [10, 11] ▪ 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	<p>Molekularbiologische Untersuchungen:</p> <p><u>Bei B-Zell-Lymphomen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PCR für die Immunglobulinketten nach BIOMED-2 <p><u>Bei T-Zell-Lymphomen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PCR für die T-Zellrezeptorketten nach BIOMED-2 [12]

3 * siehe Fußnote auf Seite 8

4

1

2 **Tabelle 3: Staging-Untersuchungen bei kutanen Lymphomen***

Kutane B-Zell-Lymphome	Apparative Diagnostik
Primär kutanes Follikelzentrumslymphom (PCFCL)	Ganzkörper-CT°, Lymphknotensonographie [13], ggf. PET-CT°°
Primär kutanes Marginalzonenlymphom (PCMZL)	Ganzkörper-CT°, Lymphknotensonographie, ggf. PET-CT°°
Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom – leg type (PCBLT)	Ganzkörper-CT°, Lymphknotensonographie, ggf. MRT der betroffenen Extremität+, ggf. PET-CT°°
Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, andere Typen	Ganzkörper-CT°, Lymphknotensonographie, ggf. PET-CT°°
Primär kutanes intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom	Ganzkörper-CT°, Lymphknotensonographie, MRT Schädel, ggf. PET-CT°°
Kutane T-Zell- und NK-Zell-Lymphome	Apparative Diagnostik
Mycosis fungoides (MF)	Röntgen-Thorax, Abdomen- und Lymphknotensonographie
Mycosis fungoides-Varianten <ul style="list-style-type: none"> • Follikulotrope MF • Pagetoide Retikulose • Granulomatous slack skin 	Röntgen-Thorax, Abdomen- und Lymphknotensonographie
Mycosis fungoides ab Stadium IIB	Ganzkörper-CT°, Lymphknotensonographie, ggf. PET-CT°° [14-17]
Sézary-Syndrom (SS)	Ganzkörper-CT°, Lymphknotensonographie, ggf. PET-CT°°
Adulte T-Zell Leukämie/Lymphom (HTLV+)	Ganzkörper-CT°, MRT, Lymphknotensonographie, 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°, Lymphknotensonographie, ggf. PET-CT°° Röntgen-Thorax, Lymphknotensonographie
Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom (SPTCL)	Ganzkörper-CT°, Lymphknotensonographie, ggf. PET-CT°°
Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ	Ganzkörper-CT°, MRT, Lymphknotensonographie, ggf. PET-CT°°
Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, seltene Untertypen <ul style="list-style-type: none"> • Primär kutanes γ/δ T-Zell-Lymphom • Primär kutanes CD8+ aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell-Lymphom (provisorisch) 	Ganzkörper-CT°, MRT, Lymphknotensonographie, ggf. PET-CT°°

<ul style="list-style-type: none"> • <i>Primär kutane CD4+ klein-mittelgroßzellige T-Zell-lymphoproliferative Erkrankung (provisorisch)</i> • <i>Primär kutanes akrales CD8+ T-Zell-Lymphom (provisorisch)</i> <p>Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS)</p>	Röntgen-Thorax, Abdomen- und Lymphknoten-sonographie (bei klinischer Unklarheit kann ein Staging mittels Schnittbildgebung durchgeführt werden)
Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN)	Ganzkörper-CT°, cMRT, (Lymphknoten-sonographie), ggf. PET-CT°, KMP, ggf. Liquorpunktion

* Die Empfehlungen gelten für das erstmalige Staging. An die individuelle Patientensituation angepasste Staginguntersuchungen sollten nach Therapie, bei Progress sowie bei aggressiven Lymphomtypen im Rahmen der Staginguntersuchungen durchgeführt werden.

** Blutausstrich auf Sézary-Zellen: fakultativ, da FACS-Analyse im Vordergrund der Diagnostik steht.

° Ganzkörper-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 [14-17]. 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.

4. Stadieneinteilung

Empfehlung

Die Stadieneinteilung der CL soll anhand der von der ISCL-EORTC / *EORTC-CL-Update B (Blut)*-Klassifikation vorgeschlagenen TNM Klassifikation erfolgen.

Konsensus: 100% modifiziert 2021

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. N1/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 als TNMB-Klassifikation, inklusive Änderungen bezüglich des B-Stagings, vor (Tabellen 4 und 5) [18, 19]. 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 [20], die zukünftig Anwendung finden sollte (Tabelle 6).

Zu betonen ist, dass im Gegensatz zur MF/SS Stadieneinteilung [18] die aktuelle „Nicht MF/SS-Stadieneinteilung“ [20] keine prognostische Wertigkeit besitzt, sondern im Moment nur die anatomische Ausbreitung widerspiegelt. Zudem ist hier erstmals die Stellung der Klonalitätsanalyse in entnommenen Lymphknoten eingeführt [21, 22].

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

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	< 250 CD4+CD7- oder CD4+CD26- T-Lymphozyten/ μ l [19]
B1	250 bis <1000 CD4+CD7- oder CD4+CD26- T-Lymphozyten/ μ l [19]
B2	≥ 1000 CD4+CD7- oder CD4+CD26- T-Lymphozyten/ μ l mit identer klonaler T-Zellrezeptor-Genumlagerung des Hautklons [19]

M: Viszerale Organe	
M0	Keine Beteiligung viszeraler Organe
M1	Histologisch gesicherte viszerale Beteiligung mit Organspezifizierung

1

2 **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
IVA₁	1-4	0-2	0	2
IVA₂	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

3

4 **Tabelle 6: ISCL/EORTC Vorschlag zur TNM-Klassifikation anderer kutaner Lymphome** 5 **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

1

2 **5. Therapie**3 **Statement**

4 Die Behandlungsstrategien basieren auf der exakten Diagnose, den Vorbehandlungen und
5 auf dem Erkrankungsstadium.
6

7 **Empfehlung**

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

9 Konsensus: 100% modifiziert 2021
10

11 **Empfehlung**

12 Die Therapie des Sézary Syndroms soll entsprechend den in Tabelle 8 gelisteten Empfeh-
13 lungen erfolgen.

14 Konsensus: 100% modifiziert 2021
15

16 **Empfehlung**

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

19 Konsensus: 100% modifiziert 2021
20

21 **Empfehlung**

22 Die Therapie der kutanen B Zell-Lymphome soll entsprechend den in Tabelle 10 gelisteten
23 Empfehlungen erfolgen.

24 Konsensus: 100% modifiziert 2021

25 Da die CL eine heterogene Gruppe von Erkrankungen darstellt, basieren die Behandlungs-
26 strategien auf der exakten Diagnose („entitätengerecht“), der Prognose, den Vorbehandlun-
27 gen und dem Tumorstadium („stadiengerecht“). Es liegen nur wenige kontrollierte Studien vor,
28 die diese wesentlichen Informationen beinhalten.

29 Auf jeden Fall muss die Therapie der CTCL abgegrenzt werden von der Therapie der CBCL.
30 Für die häufigeren CTCL-Formen wird eine stadiengerechte, eher zurückhaltende Therapie
31 empfohlen. In frühen Stadien stehen lokale Therapieverfahren im Vordergrund wie topische
32 Steroide, Phototherapie, lokal applizierte Zytostatika wie BCNU/Chlormethin, lokal appliziertes
33 Bexarotengel oder lokale Immuntherapien wie z.B. Imiquimod. In den Stadien IA, IB, und IIA
34 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 [23].

Eine Radiotherapie 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 [24].

Ein alternativer Ansatz ist eine niedrig dosierte palliative Radiotherapie (4-8 Gy) beim kutanen B- und T-Zell-Lymphom [25]. Neue Studien zeigen, dass mit einer Radiotherapie mit 4 Gy für indolente kutane B-Zell-Lymphome die Läsionen angemessen kontrolliert werden können [26]. Beim kutanen T-Zell-Lymphom ergab die Verwendung von 8 Gy in einer einzelnen oder zwei Fraktionen eine vollständige Remission bei $\geq 92\%$ der Patienten [27]. 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. Andere multimodale Therapiekombinationen sind ebenso möglich. Bei geringer Tumorlast hat sich die Kombination aus lokaler bzw. systemischer Therapie und low-dose Radiatio, insbesondere aufgrund des niedrigen Nebenwirkungs-Profiles bewährt. 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 [28, 29]. 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 [28, 30, 31]. Anschließend sollte eine adjuvante topische oder systemische Therapie in Betracht gezogen werden, um die Remission zu erhalten („Erhaltungstherapie“) [32, 33].

In fortgeschrittenen Stadien bieten sich systemische Therapien an, z. B. eine Kombination aus PUVA mit Retinoiden oder rekombinantem Interferon-alpha (Tabelle 7) [34-36]. Bexaroten kann als weiteres systemisch wirkendes Medikament empfohlen werden [37-40].

Bezüglich der Anwendung von Interferon-alpha besteht jedoch die Einschränkung, dass das zugelassene Präparat Roferon mittlerweile vom Markt genommen wurde und somit nicht mehr zur Behandlung von PatientInnen mit kutanen Lymphomen zur Verfügung steht. Generika des Medikaments gibt es nicht. In der Literatur finden sich einige Fallberichte zu PatientInnen, die mit verfügbaren off-label eingesetzten pegylierten Interferonen (PEG-IFN) erfolgreich behandelt wurden. Zwei größere Studien zu PEG-IFN sind publiziert. PEG-IFN α -2a wurde in Dosierungen von 180 bzw. 270 oder 360 $\mu\text{g}/\text{Woche}$ bei CTCL PatientInnen ($n = 13$) eingesetzt und

zeigte eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit ohne wesentliche Unterschiede in der Wirksamkeit bei geringerer bzw. höherer Dosierung [41]. Bei insgesamt 17 PatientInnen wurde PEG-IFN α -2b (1.5 μ g/kg/Woche) plus PUVA (n = 9) gegen den früheren Standard von IFN α -2a (9 MIU 3x/Woche) plus PUVA (n = 8) verglichen. Für PEG-IFN α -2b konnte in dieser Untersuchung eine sehr gute Wirksamkeit nachgewiesen werden, wobei Nebenwirkungen wie Lebertoxizität und Myelosuppression besonders beachtet werden sollten, da diese im Vergleich häufiger auftraten [42].

Das Antikörper-Konjugat Brentuximab-Vedotin stellt bei einer CD-30-positiven Mycosis fungoides im fortgeschrittenen Stadium (Tumorstadium) eine weitere Therapieoption dar. Bei therapieresistenten und fortgeschrittenen Erkrankungen steht seit 2019 erstmals der monoklonale Anti-CCR4-Antikörper Mogamulizumab als systemische Zweitlinientherapie für die Behandlung der Mycosis fungoides und des Sézary-Syndroms, mit besonders hoher Wirksamkeit bei Blutbefall, zur Verfügung [43]. Eine Alternative hierzu stellen die in den USA zugelassenen Histondeacetylase-Inhibitoren Vorinostat [44] (zugelassen in 2006, USA), Romidepsin [45] (zugelassen in 2011, USA) und der Antimetabolit Pralatrexat [46] (zugelassen in 2011, USA) dar. Das Fusionstoxin Denileukin diftitox ist zurzeit nicht mehr auf dem Markt verfügbar [47]. Monochemotherapien mit z.B. Gemcitabin [48, 49] bzw. Doxorubicin [50] sind Polychemotherapien aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils vorzuziehen, da letztere eine massive Immunsuppression ohne Verbesserung des Überlebens induzieren [51]. Die dargestellten stadienadaptierten Therapieempfehlungen orientieren sich noch an der 1979 publizierte TNM-Klassifikation der MF Cooperative Group. Zukünftig wird die revidierte TNM-Klassifikation die Grundlage für die Therapieempfehlungen bilden [18].

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 • Chlormethinhydrochlorid 0,02% Gel^{oo} 	<ul style="list-style-type: none"> • topisches BCNU/Car-mustin++ • Bexarotengel** • Topische Immuntherapien (z.B. Imiquimod++ [52], Resiquimod** [53]) 	
Uniläsionale MF, pagetoide Retikulose	<ul style="list-style-type: none"> • Lokale Radiotherapie (RT) (30-36 Gy oder 2 x 4 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*** • Niedrig dosiertes MTX • Lokale Radiotherapie • Niedrig dosierte Ganzhaut-Elektronenbestrahlung (12 Gy) • Mogamulizumab+++ (42) • Brentuximab Vedotin++ (54, 55) 	IFN- α ist derzeit nur in pegylierter Form erhältlich
II B	<ul style="list-style-type: none"> • PUVA, ggf. kombiniert mit IFN-α, oralem Bexaroten [54] und RT für Tumoren 	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrig dosiertes MTX • Lokale Radiotherapie für Tumoren • Gemcitabin • Doxorubicin + • Niedrig dosierte Ganzhaut –Elektronenbestrahlung (8-12 Gy) • Brentuximab Vedotin[55, 56] • Pralatrexat** • Mogamulizumab+++ [43] • Ggf. allogene Stammzelltransplantation++++ [57, 58] 	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 [59], MTX, Bexaroten oder PUVA 	<ul style="list-style-type: none"> • vgl. St. II B • Alemtuzumab [60] • Chlorambucil / Steroid (Winkelmann-Schema oder Knospe-Schema)[61] 	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 [36], 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

- 1 °° Chlormethinhydrochlorid-Gel als Lokalthherapie in allen Stadien kombinierbar
- 2 * Die Reihenfolge innerhalb einer Spalte stellt keine Wertung dar
- 3 ** In Deutschland nicht zugelassen
- 4 *** Acitretin: bei Kontraindikation als Alternative zu Bexaroten möglich
- 5 **** Erythrodermatische MF: RT: Röntgenweichstrahlen oder Elektronen, ggf. Photonen
- 6 + Pegyliertes liposomales Doxorubicin – ist im Regelfall nicht zu Lasten der gesetzlichen
7 Krankenkassen verordnungsfähig. Für Einzelheiten zur Verordnungsfähigkeit verweis-
8 en wir auf den GBA-Beschluss [62].
- 9 ++ Off-label Anwendung
- 10 +++ Mogamulizumab bevorzugt bei MF mit Blutbefall und Sézary-Syndrom
- 11 ++++ Allo-SCT: reduzierte Konditionierung, bevorzugt in Studien; „klinische Option“ nur bei
12 passendem Spender
- 13
- 14 Beim Sézary-Syndrom ist die nebenwirkungsarme extrakorporale Photopherese wirksam,
15 auch in Kombination mit z.B. Interferon-alpha, PUVA, lokalen Kortikosteroiden und Bexaroten
16 (Tabelle 8) [63].
- 17 In Spätstadien kann auch eine palliative Chemotherapie eingesetzt werden (Tabelle 8). Dabei
18 ist allerdings immer zu bedenken, dass sichere Effekte auf die Überlebenszeit nicht nachge-
19 wiesen sind, und dass diese Behandlungsverfahren zu einer weiteren Immunsuppression füh-
20 ren und damit infektiöse Komplikationen gehäuft auftreten können.
- 21 Therapien der zweiten Wahl sind Bexaroten (bevorzugt in Kombination mit PUVA und ECP),
22 niedrig dosiertes MTX (bevorzugt in Kombination mit PUVA und ECP), oder eine Ganzhaut-
23 Elektronenbestrahlung. In fortgeschrittenen Stadien des Sézary-Syndroms kommen zum De-
24 bulking Doxorubicin oder Gemcitabin in Betracht. Alemtuzumab sollte bevorzugt in niedriger
25 Dosierung eingesetzt werden, da die Therapie in hoher Dosierung mit einer hohen Infektions-
26 rate assoziiert ist. Für ausgewählte Patienten kann eine allogene Stammzelltransplantation
27 indiziert sein. Bei einer CD30-Expression der Tumorzellen kann alternativ mit Brentuximab
28 Vedotin behandelt werden [56]. Seit 2019 steht zudem der monoklonale anti-CCR4-Antikörper
29 Mogamulizumab als systemische Zweitlinientherapie (nach mindestens einer vorangegange-
30 nen systemischen Therapie) des Sézary-Syndroms mit insgesamt guter Verträglichkeit zur
31 Verfügung [43]. Außerhalb von Europa sind mehrere HDAC-Inhibitoren (Vorinostat, Romidep-
32 sin) zur Behandlung des Sézary Syndroms zugelassen.

33 **Tabelle 8: Therapieempfehlungen beim Sézary Syndrom^o**

Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Extracorporale Photopherese (ECP), ggf. in Kombination mit PUVA, IFN- α und/oder Bexaroten	Mogamulizumab [43] Chlorambucil / Steroid (Winkelmann-Schema) Bexaroten

PUVA in Kombination mit IFN- α und/oder Bexaroten	Niedrig dosiertes Methotrexat Ganzhaut- Elektronenbestrahlung Alemtuzumab i.v. oder niedrig dosiert s.c. (anti-CD52-Antikörper) [64] Doxorubicin*, Fludarabin, Cladribin, Gemcitabin Allogene Stammzelltransplantation*** Brentuximab Vedotin**
--	--

° Die Reihenfolge innerhalb einer Spalte stellt keine Wertung dar

* Pegyliertes liposomales Doxorubicin – ist im Regelfall nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig. Für Einzelheiten zur Verordnungsfähigkeit verweisen wir auf den GBA-Beschluss [62].

** Off-label Anwendung

*** Für ausgewählte Patienten kann eine allogene Stammzelltransplantation indiziert sein.

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) [65, 66] Beobachtung (LyP) Lokale Steroide (LyP)	
Multifokale Läsionen rezidivierend evtl. mit spontaner Remission	Beobachtung (LyP) Low-dose Methotrexat PUVA/UVB1 (LyP)	(Pegyliertes) 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 (Follikelzentrumslymphom, Marginalzonenlymphom)

Ausdehnung	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
------------	--------------------------	---------------------------

Solitäre Läsionen	Watch & wait+++ Antibiotika (falls borrelienassoziiert) Exzision und/oder Radiotherapie Intraläsional Rituximab* Intraläsional Steroid	
Multiple Läsionen	Antibiotika (falls borrelienassoziiert) Radiotherapie Intraläsional Rituximab* i.v. Rituximab	Bendamustin, ggf. in Kombination mit i.v. Rituximab** Doxorubicin oder Gemcitabin, ggf. in Kombination mit Rituximab [67]

* 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 [68] 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 keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen oder zugelassene Therapieoptionen.

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

Für die Therapie der blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie wird in CR1-Situation (komplette Remission direkt nach erstem Chemotherapieregime) primär die Knochenmarktransplantation allogene oder autolog empfohlen [69, 70]. Dementsprechend müssen die

HämatonkologInnen frühzeitig mit in die Planung einbezogen werden. Seit 11/2020 ist Tagraxofusp als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen PatientInnen mit blastärer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN) zugelassen. Es besteht aus einem verkürzten Diphtherietoxin-(DT)-Fusionsprotein, das mit rekombinantem humanen Interleukin-3 (IL-3) verknüpft ist, um CD123-exprimierende Zellen anzusprechen. Tagraxofusp hemmt irreversibel die Proteinsynthese von Zielzellen durch Inaktivierung des Elongationsfaktors 2 (EF2), was zur Apoptose (Zelltod) führt [71].

Für die subkutanen pannikulitisartigen T-Zell-Lymphome wird bei fehlendem Nachweis eines hämophagozytischen Syndroms (HPS) eine Prednisolon-Monotherapie [72], evtl. auch in Kombination mit Ciclosporin oder MTX, empfohlen [73-75].

6. Innovative zukünftige Therapien

Statement

Innovative Therapieformen berücksichtigen analog zu traditionellen Therapiemaßnahmen die exakte Diagnose, Komorbiditäten, Vorthapien und das Tumorstadium. Zu deren Einsatz liegen teils Einzelfallberichte oder Fallserien sowie auch einzelne multizentrische kontrollierte klinische Studien vor [56, 76].

Empfehlung

Wegen eingeschränkter neuer zugelassener Therapien sollte die Behandlung primär kutaner Lymphome mit innovativen Therapieformen vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien (www.clinicaltrials.gov) erfolgen. Im Zuge einer zunehmenden Entschlüsselung der molekularen Grundlagen und differenzierter Immunphänotypisierung ist eine individualisierte Therapie mit zielgerichteten Substanzen teils auch außerhalb klinischer Studien in der off-label Anwendung möglich. Zur besseren Erkenntnis von Patientenverläufen sollte ergänzend die Datenaufnahme in Registern (z.B. ADOReg, PROCLIP) erfolgen.

Konsensus: 100% modifiziert 2021

Alternative experimentelle 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 [77]. Analog ist eine Hemmung der deregulierten Toll-like-Rezeptor-Signalgebung bei der

1 Mycosis fungoides zu sehen [78]. Immunmodulatoren wie Imiquimod und Resiquimod konnten
2 zu lokalen Remissionen führen und stellen somit eine potentielle kortisonfreie Alternativthera-
3 pie in der Zukunft dar [52, 53]. Bisher liegen zu dem Einsatz dieser topischen Substanzen nur
4 Einzelfallberichte/Fallserien, sowie Erfahrungen mit Resiquimod aus einer kleinen monozent-
5 rischen klinischen Studie (NCT01676831) vor. Eine weitere innovative Therapieoption ist die
6 intraläsionale Applikation eines CD47-Antikörpers, welcher die angeborene Immunität zur Tu-
7 morkontrolle reguliert.

9 **Alternative experimentelle Systemtherapien**

10 Bei kutanen Lymphomen sind mittlerweile zahlreiche neue vielversprechende Systemthera-
11 pien im Rahmen klinischer Studien oder im off-label-use für systemische hämatologische B-
12 und T-Zell-Neoplasien verfügbar.

13 Ein innovativer Antikörper, welcher gegen das Oberflächenmolekül KIR3DL2 gerichtet ist,
14 zeigt vielversprechende erste klinische Daten. Medikamente, die in epigenetische Mechanis-
15 men eingreifen, wie Histondeacetylase-Hemmer (bisher in den USA zugelassen: Vorinostat,
16 Romidepsin, Belinostat und Panobinostat) oder immunmodulatorisch wirksame Medikamente
17 wie Lenalidomid stellen alternative oder additive Therapieoptionen bei der Mycosis fungoides,
18 dem Sézary-Syndrom und auch bei peripheren T-Zell-Lymphomen dar [79-81]. HDAC-Inhibi-
19 toren sind aktuell in Deutschland außerhalb klinischer Studien (Resminostat, NCT02953301)
20 nicht verfügbar.

21 Proteasom-Inhibitoren wie Bortezomib, welche in den aberrant aktivierten NFκB-Signalweg
22 eingreifen, können in Kombination mit herkömmlichen Therapieformen bei Fehlen weiterer
23 therapeutischer Alternativen in der Mycosis fungoides oder peripheren T-Zell-Lymphomen kli-
24 nische Effekte zeigen [82, 83]. Auch die Hemmung des JAK/STAT-Signalweges könnte ange-
25 sichts aktivierender Mutationen in der Mycosis fungoides und peripheren T-Zell-Lymphomen
26 in Zukunft eine innovative Therapieoption analog zum Einsatz bei systemischen peripheren T-
27 Zell-Lymphomen darstellen [84, 85].

28 Innovative Substanzen bei primär kutanen B-Zell-Lymphomen umfassen einerseits besser
29 wirksame und/oder verträgliche CD20-Antikörper wie Obinutuzumab oder Ofatumumab, wel-
30 che für die Therapie systemischer B-Zell-Lymphome zugelassen sind [86, 87], oder (additive)
31 immunregulatorische Medikamente wie Lenalidomid [88, 89]. Zudem ist Pixantron, ein Al-
32 kylans mit im Vergleich zu Doxorubicin reduzierter Kardiotoxizität, insbesondere bei älteren
33 Patienten mit primär kutanem großzelligem B-Zell-Lymphom angesichts der häufig bestehen-
34 den (kardialen) Komorbiditäten besonders attraktiv [90, 91].

35 Auch bei kutanen B-Zell-Lymphomen verhilft zukünftig die Aufschlüsselung deregulierter Sig-
36 nalwege zum Einsatz zielgerichteter Substanzen wie Bruton-Kinase-Inhibitoren (Ibrutinib) oder

Phosphoinosit-3-Kinase(PI3K)-Inhibitoren (Idelalisib), welche teilweise bereits bei systemischen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zell-Reihe zugelassen sind und somit im off-label use auch für den Einsatz bei kutanen B-Zell-Lymphomen, insbesondere beim therapierefraktären großzelligen B-Zell-Lymphom des Beines (PCBLT), erhältlich sind [92-94]. Ein weiterer aussichtsreicher Kandidat für diese Indikation ist das Fusionsprotein Polatuzumab, welches in Kombination mit Rituximab und Bendamustin beim systemischen diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom zugelassen ist [95].

7. Erhaltungstherapie

Statement

Die klinischen Studiendaten zur Erhaltungstherapie bei CL sind unzureichend. geprüft 2021

Bei fortgeschrittenen Lymphomen sollte bei Erreichen einer kompletten Remission oder eines früheren Erkrankungsstadiums auf die nicht-zytotoxischen Therapieempfehlungen in der vorliegenden Leitlinie zurückgegriffen werden [96].

8. Supportivtherapie

Juckreiz ist ein häufiges, quälendes Symptom bei Patienten mit kutanen Lymphomen, das die Lebensqualität in jedem Erkrankungsstadium beeinträchtigt [97]. Der Juckreiz ist oft permanent und verschlechtert sich zum Ende des Tages sowie bei warmen Temperaturen, gelegentlich auch durch Kontakt mit Wasser. Häufig ist der Schlaf gestört. Durch Basistherapie, topische Steroide und orale Antihistaminika ist selten eine Besserung zu erreichen [98]. Neben der spezifischen Therapie des kutanen Lymphoms sollte daher auch die symptomatische Therapie des Juckreizes in der Behandlung der Patienten einen hohen Stellenwert einnehmen.

Zur Therapie des Juckreizes verweisen wir auf die aktuelle Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zur Therapie des chronischen Pruritus, die zum Zeitpunkt der Aktualisierung dieser Leitlinie folgende systemische Therapieoptionen für Patienten mit kutanen Lymphomen aufzeigt [99]:

- Gabapentin 300 mg bis 2400 mg/d bei kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL)* [100]
- Mirtazapin 7,5-30 mg zur Nacht bei CTCL* [101]
- Naltrexon 50-150 mg/d bei kutanem B-Zell-Lymphom (CBCL), Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom* [102]
- Aprepitant 80 mg/d bei Sézary-Syndrom* [103]

* Off-label Einsatz

Zusätzlich zu den systemischen Therapeutika ist auch eine juckreizlindernde Basistherapie sinnvoll. Aufgrund der ähnlich wie beim atopischen Ekzem gestörten Barrierefunktion der Haut [104] kann diese in Analogie zum atopischen Ekzem erfolgen. Sie ist auch ergänzend zu einer spezifischen topischen Therapie anwendbar. Empfohlen wird die zweimal tägliche Anwendung einer Pflegecreme auf hydrophiler Basis für betroffene Haut und auf lipophiler Basis für unbee-fallene, trockene Haut. Zusätze von Harnstoff, Glycerin und Natriumchlorid oder von Lokalan-ästhetika wie Menthol, Benzocain, Kampfer o.ä. haben juckreizlindernde Eigenschaften [99, 105-107].

Eine Herausforderung für die Behandlung von Patienten mit kutanen Lymphomen in fortge-schrittenen Stadien sind entstellende Manifestationen der Erkrankung, die auch nicht-be-deckte Körperregionen betreffen, z.B. bei Erythrodermie, ausgeprägter Infiltration der Ge-sichtshaut oder ulzerierenden großen Tumoren mit unangenehmer Geruchsentwicklung. Diese Veränderungen führen zu einer massiven Einschränkung der Lebensqualität am Ende des Lebens. Die Belastung für den Patienten und seine Angehörigen ist hoch und wird als traumatisierend geschildert [108-111].

Eine optimale Schmerzlinderung, Wundversorgung und Allgemeinmaßnahmen wie z.B. zur Geruchsminderung sowie eine professionelle pflegerische, palliative und psychoonkologische Unterstützung der Patienten und ihrer Angehörigen tritt am Lebensende in den Vordergrund. Hier möchten wir auf die Leitlinie für Palliativ- und Supportivtherapie verweisen, die wertvolle Empfehlungen zur Schmerztherapie, zur palliativen Wundtherapie und zum Umgang mit Pati-enten und Angehörigen in der Sterbephase gibt [112].

8. Nachsorge

Statement

Die klinischen Studiendaten zur Nachsorge bei CL sind unzureichend.

Konsensus: 100% geprüft 2021

Empfehlung

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

Konsensus: 100% geprüft 2021

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 [113-118]) 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)

Tabelle 11a: Nachsorgeempfehlungen bei niedrig malignen primär kutanen Follikelzentrumslymphomen (PCFCL), primär kutanen Marginalzonenlymphomen (PCMZL) und bei primär kutanem diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom (PCLBCL) nach Eintritt der kompletten Remission

	PCFCL	PCMZL	PCBLT, PCFCL bei Lokalisation am Bein
Anamnese und Körperliche Untersuchung			
Jahr 1-2	Alle 3-6 Monate	Alle 3-6 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/Verlaufskontrollen bei Mycosis fungoides und beim Sézary Syndrom nach Eintritt einer 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	Differentialblutbild, LDH	Differentialblutbild, LDH	Differentialblutbild, LDH, Sézaryzellen, Durchflusszytometrie

1

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

4

5 **Tabelle 11c: Nachsorgeempfehlungen bei primär kutanem großzellig-anaplastischem**
 6 **T-Zell-Lymphom nach Eintritt der kompletten Remission**

	Kutane Manifestation	Extrakutane Manifestation
Anamnese und Körperliche Untersuchung		
Jahr 1-2	Alle 3-6 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
--------------------------------------	---	-------------

1

2 **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)	-

3 ¹ Aufgrund des typischen Verlaufs der lymphomatoiden Papulose mit spontaner Remission
 4 aller Einzelläsionen sowie des nur kurzfristigen Ansprechens verschiedener Therapieformen
 5 ist eine dauerhafte komplette Remission therapeutisch kaum zu erreichen. Aufgrund des er-
 6 höhten Risikos von assoziierten Lymphomen in etwa 20% der Patienten in retrospektiven Un-
 7 tersuchungen erscheint eine einmal jährliche Vorstellung sinnvoll mit dem Ziel Hautverände-
 8 rungen einer Mycosis fungoides bzw. anderer Lymphomentitäten frühzeitig zu diagnostizieren.
 9 Zusätzlich sollte die Anamnese im Hinblick auf eine B-Symptomatik evaluiert werden.

10

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

13 Bei seltenen Entitäten wird die Nachsorge individuell entsprechend den klinischen Erforder-
 14 nissen durchgeführt.

15

16 **9. Psychoonkologische Aspekte und gesundheitsbezogene Le-** 17 **bensqualität**

18

19 **Empfehlung**

20 In Anlehnung an die tumorübergreifende S3 Leitlinie "Psychoonkologische Diagnostik, Bera-
 21 tung und Behandlung von Erwachsenen Krebspatienten " [4] soll auch bei kutanen Lympho-
 22 men die Bestimmung der psychischen Belastung und der gesundheitsbezogenen Lebens-
 23 qualität (Screening) möglichst unter Einbeziehung des familiären Umfeldes erfolgen.

24 Konsensus: 100% geprüft 2021

25 Psychoonkologie umfasst alle klinischen und wissenschaftlichen Bestrebungen zur Klärung
 26 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 [119]. Oberstes Ziel ist es, die Belastungen von Patienten und Angehörigen rechtzeitig zu erkennen und einer adäquaten Behandlung zuzuführen [120, 121]. 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. Spezifische Messinstrumente zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit kutanen Lymphomen existieren bisher nicht, sind jedoch derzeit in Entwicklung [122].

Die Auswirkungen kutaner Lymphome auf die verschiedenen psychosozialen Dimensionen und die Lebensqualität sowie damit verbundenem Bedarf an entsprechender Unterstützung, sind bisher nicht systematisch untersucht [108]. Einzelne Studien zeigen eine deutlich reduzierte Lebensqualität bei Patienten mit kutanen Lymphomen, wobei insbesondere Fatigue, Schmerzen und Schlafstörungen als zentrale Probleme im Vordergrund standen [111, 123]. Eine Umfrage unter Mitgliedern der Mycosis Fungoides Stiftung in den USA bestätigt Müdigkeit und Schlafstörungen als häufigste Einschränkung bei Betroffenen von kutanen Lymphomen [124]. 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 [125]. In einer internationalen PROCLIP-Beobachtungsstudie wurden weibliches Geschlecht und Alopezie als unabhängige Prädiktoren für eine schlechtere globale gesundheitsbezogene Lebensqualität gefunden [126]. Erhöhte Angst- und Depressivitätswerte wurden insbesondere bei den mit Interferon und Steroiden behandelten Patienten gefunden, wie auch spezifische Medikamenten-assoziierte Toxizitäten, welche im Rahmen von Therapiestudien erfasst werden [111].

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 [109, 127].

In aktuellen Studien verbesserten niedrig dosiertes Ganzkörperbestrahlung (total skin electron beam treatment – TSEBT) und Immuntherapien (z.B. Brentuximab vedotin, Mogamulizumab oder anti-KIR3DL2 Antikörper) die Krankheitssymptome und verschiedene Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit MF oder SS [32, 128-132].

Insgesamt führt die Weiterentwicklung der Therapien mit gebesserter Tumorkontrolle und reduzierten Toxizitäten zu einer Verbesserung der Lebensqualität.

10. Palliative Versorgung

Die Palliativversorgung umfasst eine ganzheitliche Versorgung von Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien mit dem Fokus der Symptomkontrolle und Versorgung bei progredienter, lebensbegrenzender unheilbarer Erkrankung. Von der WHO wird die palliative Versorgung als ein Problemorientiertes 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 [112, 133]. Entsprechend können durch die palliative Behandlung die Lebensqualität (QoL), Symptome und die Versorgungssituation von Patient und Familie verbessert werden [108]. Auch wenn die Hinweise limitiert sind, zeigt sich der Wunsch von Seiten der Familienangehörigen nach Verbesserung von Verstehen, Versorgung und Krankheitsbewältigung [127]. Handlungsempfehlungen sind den S3-Leitlinien Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung zu entnehmen [112].

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 [108]. Vorrangiges Symptom ist der Pruritus gefolgt von Schmerzen mit möglicher Beteiligung von psychischem, funktionalem und emotionalem Empfinden [109]. 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 [134].

Für eine weitere Entwicklung gezielter Angebote/Interventionen bedarf es eines detaillierteren Verständnisses behandlungsbedürftiger Facetten von Patienten mit kutanen Lymphomen und deren Familienangehörigen oder versorgenden 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, 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. S3 Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten. AWMF-Registernummer: 032/051OL, Version 11 – Januar 2014: AWMF, DKG.
5. 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.
6. Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th Ed. 4th revised Ed. Edition. World Health Organization, 2017.
7. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood.* 2019; 133: 1703-14.
8. Elder D, Massi D, Scolyer R, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. 4th edn. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2018.
9. Senff NJ NE, Kim YH, Bagot M, 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.
10. Nicolay JP, Felcht M, Schledzewski K, et al. Sezary syndrome: old enigmas, new targets. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016; 14: 256-64.
11. Boonk SE, Zoutman WH, Marie-Cardine A, et al. Evaluation of Immunophenotypic and Molecular Biomarkers for Sezary Syndrome Using Standard Operating Procedures: A Multicenter Study of 59 Patients. *J Invest Dermatol.* 2016; 136: 1364-72.
12. 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.
13. Ahuja AT, Ying M, Ho SY, et al. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging.* 2008; 8: 48-56.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Iscl/Eortc. 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.

19. Scarisbrick JJ, Hodak E, Bagot M, et al. Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer*. 2018; 93: 47-56.
20. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al. Iscl, the E. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Hoppe RT, Harrison C, Tavallaei 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.
32. Elsayad K, Kroeger K, Greve B, et al. Low-dose total skin electron beam therapy: Quality of life improvement and clinical impact of maintenance and adjuvant treatment in patients with mycosis fungoides or Sezary syndrome. *Strahlenther Onkol*. 2020; 196: 77-84.
33. Elsayad K, Stadler R, Steinbrink K, Eich HT. Combined total skin radiotherapy and immune checkpoint inhibitors: A promising potential treatment for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020; 18: 193-97.
34. Stadler R. Optimal combination with PUVA: rationale and clinical trial update. *Oncology (Williston Park)*. 2007; 21: 29-32.

35. 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.
36. 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.
37. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene Worldwide Study G. 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.
38. Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. Worldwide Bexarotene Study G. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Schiller M, Tsianakas A, Sterry W, et al. Dose-escalation study evaluating pegylated interferon alpha-2a in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31: 1841-47.
42. Husken AC, Tsianakas A, Hensen P, et al. Comparison of pegylated interferon alpha-2b plus psoralen PUVA versus standard interferon alpha-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26: 71-8.
43. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Investigators M. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19: 1192-204.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.

53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Lechowicz MJ, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2014: 1360-65.
59. Dippel E, Schrag H, Goerdt S, Orfanos CE. Extracorporeal photopheresis and interferon-alpha in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Lancet*. 1997; 350: 32-3.
60. 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.
61. Coors EA, von den Driesch P. Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with intermittent chlorambucil and fluocortolone therapy. *Br J Dermatol*. 2000; 143: 127-31.
62. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1951/>. (access 04/10/2014)
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.

- 1 70. Pagano L, Valentini CG, Grammatico S, Pulsoni A. Blastic plasmacytoid dendritic cell
2 neoplasm: diagnostic criteria and therapeutical approaches. *Br J Haematol.* 2016; 174: 188-
3 202.
- 4 71. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid
5 Dendritic-Cell Neoplasm. *N Engl J Med.* 2019; 380: 1628-37.
- 6 72. Guenova E, Schanz S, Hoetzenecker W, et al. Systemic corticosteroids for
7 subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2014; 171: 891-4.
- 8 73. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell
9 lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous
10 Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood.* 2008; 111: 838-45.
- 11 74. Ohtsuka M, Miura T, Yamamoto T. Clinical characteristics, differential diagnosis, and
12 treatment outcome of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a literature review of
13 published Japanese cases. *Eur J Dermatol.* 2017; 27: 34-41.
- 14 75. Michonneau D, Petrella T, Ortonne N, et al. Subcutaneous Panniculitis-like T-cell
15 Lymphoma: Immunosuppressive Drugs Induce Better Response than Polychemotherapy.
16 *Acta Derm Venereol.* 2017; 97: 358-64.
- 17 76. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, et al. Results of a Phase II Trial of Brentuximab
18 Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol.*
19 2015; 33: 3759-65.
- 20 77. Vaque JP, Gomez-Lopez G, Monsalvez V, et al. PLCG1 mutations in cutaneous T-
21 cell lymphomas. *Blood.* 2014; 123: 2034-43.
- 22 78. Martinez-Gonzalez MC, Vereas-Hernando MM, Yebra-Pimentel MT, et al. Imiquimod in
23 mycosis fungoides. *Eur J Dermatol.* 2008; 18: 148-52.
- 24 79. Prince HM, Dickinson M. Romidepsin for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer*
25 *Res.* 2012; 18: 3509-15.
- 26 80. Sawas A, Radeski D, O'Connor OA. Belinostat in patients with refractory or relapsed
27 peripheral T-cell lymphoma: a perspective review. *Ther Adv Hematol.* 2015; 6: 202-8.
- 28 81. Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, et al. Results of an open-label multicenter phase 2
29 trial of lenalidomide monotherapy in refractory mycosis fungoides and Sezary syndrome.
30 *Blood.* 2014; 123: 1159-66.
- 31 82. Kim SJ, Yoon DH, Kang HJ, et al. Bortezomib in combination with CHOP as first-line
32 treatment for patients with stage III/IV peripheral T-cell lymphomas: a multicentre, single-
33 arm, phase 2 trial. *Eur J Cancer.* 2012; 48: 3223-31.
- 34 83. Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor
35 bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.*
36 2007; 25: 4293-7.
- 37 84. Perez C, Gonzalez-Rincon J, Onaindia A, et al. Mutated JAK kinases and
38 deregulated STAT activity are potential therapeutic targets in cutaneous T-cell lymphoma.
39 *Haematologica.* 2015; 100: e450-3.
- 40 85. Scott LM, Gandhi MK. Deregulated JAK/STAT signalling in lymphomagenesis, and its
41 implications for the development of new targeted therapies. *Blood Rev.* 2015; 29: 405-15.
- 42 86. Byrd JC, Flynn JM, Kipps TJ, et al. Randomized phase 2 study of obinutuzumab
43 monotherapy in symptomatic, previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood.*
44 2016; 127: 79-86.
- 45 87. Gupta IV, Jewell RC. Ofatumumab, the first human anti-CD20 monoclonal antibody
46 for the treatment of B cell hematologic malignancies. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1263: 43-56.

- 1 88. Fang C, Zhu D, Dong H, et al. Lenalidomide alone or in combination with
2 chemotherapy treatment for subtypes of diffuse large B cell lymphoma: a systematic review
3 and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8: 10705-13.
- 4 89. Witzig TE, Nowakowski GS, Habermann TM, et al. A comprehensive review of
5 lenalidomide therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2015; 26: 1667-77.
- 6 90. Boyle EM, Morschhauser F. Pixantrone: a novel anthracycline-like drug for the
7 treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14: 601-7.
- 8 91. Herbrecht R, Cernohous P, Engert A, et al. Comparison of pixantrone-based regimen
9 (CPOP-R) with doxorubicin-based therapy (CHOP-R) for treatment of diffuse large B-cell
10 lymphoma. *Ann Oncol*. 2013; 24: 2618-23.
- 11 92. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the
12 context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood*. 2015; 125: 22-32.
- 13 93. Gupta E, Accurso J, Sluzevich J, et al. Excellent Outcome of Immunomodulation or
14 Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition in Highly Refractory Primary Cutaneous Diffuse Large B-
15 Cell Lymphoma, Leg Type. *Rare Tumors*. 2015; 7: 6067.
- 16 94. Younes A, Thieblemont C, Morschhauser F, et al. Combination of ibrutinib with
17 rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for
18 treatment-naïve patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a non-
19 randomised, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 1019-26.
- 20 95. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or
21 Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020; 38: 155-65.
- 22 96. Stadler R, Scarisbrick JJ. Maintenance therapy in patients with mycosis fungoides or
23 Sezary syndrome: A neglected topic. *Eur J Cancer*. 2021; 142: 38-47.
- 24 97. Vij A, Duvic M. Prevalence and severity of pruritus in cutaneous T cell lymphoma. *Int*
25 *J Dermatol*. 2012; 51: 930-4.
- 26 98. Misery L. Pruritus in Cutaneous T-Cell Lymphomas. In: Carstens E, Akiyama T: *Itch:*
27 *Mechanisms and Treatment*. Boca Raton (FL), 2014.
- 28 99. Ständer S, Zeidler C, Augustin M. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des
29 chronischen Pruritus. AWMF-RegNr: 013-048, Version 30/2016: AWMF, 2016.
- 30 100. Demierre MF, Taverna J. Mirtazapine and gabapentin for reducing pruritus in
31 cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55: 543-4.
- 32 101. Davis MP, Frandsen JL, Walsh D, et al. Mirtazapine for pruritus. *J Pain Symptom*
33 *Manage*. 2003; 25: 288-91.
- 34 102. Brune A, Metze D, Luger TA, Stander S. [Antipruritic therapy with the oral opioid
35 receptor antagonist naltrexone. Open, non-placebo controlled administration in 133 patients].
36 *Hautarzt*. 2004; 55: 1130-6.
- 37 103. Duval A, Dubertret L. Aprepitant as an antipruritic agent? *N Engl J Med*. 2009; 361:
38 1415-6.
- 39 104. Suga H, Sugaya M, Miyagaki T, et al. Skin barrier dysfunction and low antimicrobial
40 peptide expression in cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2014; 20: 4339-48.
- 41 105. Wohlrab J, Staubach P, Augustin M, et al. S2k guidelines for the use of topical
42 preparations on the skin. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018; 16: 376-92.
- 43 106. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for
44 treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad*
45 *Dermatol Venereol*. 2018; 32: 850-78.
- 46 107. Augustin M, Wilsmann-Theis D, Korber A, et al. Positionspapier: Diagnostik und
47 Therapie der Xerosis cutis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018; 16 Suppl 4: 3-35.

108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. AWMF-Registernummer: 128/001-OL, Langversion 20 – August 2019: AWMF, DKG, DKH, 2019.
113. 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.
114. Terhorst D, Mestel DS, Humme D, Sterry W, Beyer M. Evaluation of different methods in the follow-up of patients with indolent types of primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol*. 2012; 166: 1295-300.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Mehnert A PC, Koch U. . Empfehlungen zur Psychoonkologischen Versorgung im Akutkrankenhaus. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie*. 2003: 77-84.
120. Loscalzo M, Clark KL, Holland J. Successful strategies for implementing biopsychosocial screening. *Psychooncology*. 2011; 20: 455-62.
121. Holland JC, Andersen B, Breitbart WS, et al. Distress management. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010; 8: 448-85.
122. Bhat TS, Herbosa CM, Rosenberg AR, et al. Current measures are not sufficient: an interview-based qualitative assessment of quality of life in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2021; 184: 310-18.
123. Ahern K, Gilmore ES, Poligone B. Pruritus in cutaneous T-cell lymphoma: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67: 760-8.
124. 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.

125. 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.
126. Molloy K, Jonak C, Woei AJF, et al. Characteristics associated with significantly worse quality of life in mycosis fungoides/Sezary syndrome from the Prospective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (PROCLIP) study. *Br J Dermatol*. 2020; 182: 770-79.
127. 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.
128. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017; 390: 555-66.
129. Bagot M, Porcu P, Marie-Cardine A, et al. IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: an international, first-in-human, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20: 1160-70.
130. Dummer R, Prince HM, Whittaker S, et al. Patient-reported quality of life in patients with relapsed/refractory cutaneous T-cell lymphoma: Results from the randomised phase III ALCANZA study. *Eur J Cancer*. 2020; 133: 120-30.
131. Porcu P, Hudgens S, Horwitz S, et al. Quality of Life Effect of the Anti-CCR4 Monoclonal Antibody Mogamulizumab Versus Vorinostat in Patients With Cutaneous T-cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021; 21: 97-105.
132. Nawar T, Elsayad K, Muller EC, et al. Quality of life in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome undergoing low-dose total skin electron beam therapy with or without maintenance therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2021.
133. L. Radbruch, Augusto Caraceni, Tine De Vlieger. 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.
134. 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 allen Mandatsträgern, Experten und Arbeitsgruppenmitgliedern, die an den letzten Leitlinien für kutane Lymphome mitgearbeitet haben: (Update 2012) Reinhard Dummer, Dirk Vordermark, Martin Dreyling, Jürgen Dunst, Rolf-Dieter Kortmann, Bernhard Wörmann, Lutz Tischendorf und Wolfram Sterry; (Update 2016) Marc Beyer, Dominik Mestel, Cristina Lamos.

1 **Tabellen:**2 **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:</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 (SPTCL)</p> <p>Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ*</p> <p>Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, seltene Subtypen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primär kutanes γ/δ- T-Zell-Lymphom • <i>Primär kutanes CD8+ aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell-Lymphom</i> • <i>Primär kutane CD4+ klein-mittelgroßzellige T-Zell-lymphoproliferative Erkrankung</i> • <i>Primär kutanes akrales CD8+ T-Zell-Lymphom</i> <p>Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS)</p>	<p>Primär kutanes Follikelzentrumslymphom (PCFCL)**</p> <p>Primär kutanes Marginalzonenlymphom (PCMZL)</p> <p>Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, leg type (PCBLT)</p> <p><i>EBV-positives mukokutanes Ulkus</i> (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>Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN)*</p>

3 * Entitäten, sie sich als primär kutane Lymphome manifestieren können, oft jedoch bereits
4 bei Primärdiagnose disseminiert/systemisch sind.

5 * Entities that manifest as primary cutaneous lymphomas but are often already dissemi-
6 nated/systemic at the time of diagnosis

7 ** Gleichzusetzen mit primär kutanem Keimzentrumslymphom (PCFCL)

8 ** Primary cutaneous follicle center lymphoma: Synonymous with German term „primär ku-
9 tanes Keimzentrumslymphom (PCFCL)“

10 *** Das EBV-positive diffus großzellige B-Zell-Lymphom wird nicht explizit als „Kutanes Lym-
11 phom“ klassifiziert, kann aber mit isoliertem Hautbefall auftreten und bleibt wichtige Differen-
12 tialdiagnose zum PCBLT und der EBV-positiven mukokutanen Ulzeration.

*** The EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma is not explicitly classified as a „cutaneous lymphoma“, but can present as isolated skin involvement and remains an important differential diagnosis to PCBLT and EBV-positive mucocutaneous ulceration.

Kursiv gedruckt sind *provisorische Entitäten*.

Provisional entities are presented *in italics*

Tabelle 2: Diagnostik bei kutanen Lymphomen

	Untersuchungen	Bemerkungen
Anamnese	Dauer, Art und Ausdehnung sowie zeitliche Entwicklung der Hautmanifestationen, B-Symptomatik.	
Klinische Untersuchung	Genauer Hautbefund (Empfehlung Erhebungsbogen und Fotodokumentation), Lymphknoten-Status, Palpation von Leber und Milz.	
Laboruntersuchungen	<p>CRP, Differentialblutbild, Leberenzyme, Kreatinin, LDH, Elektrolyte.</p> <p>ggf. Immunelektrophorese*</p> <p>ggf. Borrelienserologie bei B-Zell Lymphomen*</p> <p>ggf. spezielle hämatologische Untersuchungen*</p> <p>Weitere Laboruntersuchungen in Abhängigkeit von der geplanten Therapie</p>	<p><u>Bei B-Zell-Lymphomen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Knochenmarksbiopsie (Zytologie und Histologie) - bei PCBLT obligat, bei PCMZL und PCFCL optional [9] ▪ Immunelektrophorese aus Serum und Urin ▪ Borrelienserologie <p><u>Bei erythrodermischen T-Zell-Lymphomen:</u></p> <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 (Tab.4) (optional: Expression von CD158k/KIR3DL2) [10, 11] ▪ 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> ▪ PCR für die Immunglobulinketten nach BIOMED-2 <u>Bei T-Zell-Lymphomen:</u> ▪ PCR für die T-Zellrezeptorketten nach BIOMED-2 [12]
----------------	---	--

1 * siehe Fußnote auf Seite 8

2 * see footnotes on page 8

3

4 **Tabelle 3: Staging-Untersuchungen bei kutanen Lymphomen***

Kutane B-Zell-Lymphome	Apparative Diagnostik
Primär kutanes Follikelzentrumlymphom (PCFCL)	Ganzkörper-CT°, Lymphknotensonographie [13], ggf. PET-CT°°
Primär kutanes Marginalzonenlymphom (PCMZL)	Ganzkörper-CT°, Lymphknotensonographie, ggf. PET-CT°°
Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom – leg type (PCBLT)	Ganzkörper-CT°, Lymphknotensonographie, ggf. MRT der betroffenen Extremität+, ggf. PET-CT°°
Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, andere Typen	Ganzkörper-CT°, Lymphknotensonographie, ggf. PET-CT°°
Primär kutanes intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom	Ganzkörper-CT°, Lymphknotensonographie, MRT Schädel, ggf. PET-CT°°
Kutane T-Zell- und NK-Zell-Lymphome	Apparative Diagnostik
Mycosis fungoides (MF)	Röntgen-Thorax, Abdomen- und Lymphknotensonographie
Mycosis fungoides-Varianten <ul style="list-style-type: none"> • Follikulotrope MF • Pagetoide Retikulose • Granulomatous slack skin 	Röntgen-Thorax, Abdomen- und Lymphknotensonographie
Mycosis fungoides ab Stadium IIB	Ganzkörper-CT°, Lymphknotensonographie, ggf. PET-CT°° [14-17]
Sézary-Syndrom (SS)	Ganzkörper-CT°, Lymphknotensonographie, ggf. PET-CT°°
Adulte T-Zell Leukämie/Lymphom (HTLV+)	Ganzkörper-CT°, MRT, Lymphknotensonographie, 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°, Lymphknotensonographie, ggf. PET-CT°° Röntgen-Thorax, Lymphknotensonographie

Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom (SPTCL)	Ganzkörper-CT°, Lymphknotenultraschall, ggf. PET-CT°°
Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ	Ganzkörper-CT°, MRT, Lymphknotenultraschall, ggf. PET-CT°°
Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, seltene Untertypen <ul style="list-style-type: none"> • Primär kutanes γ/δ T-Zell-Lymphom • Primär kutanes CD8+ aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell-Lymphom (provisorisch) 	Ganzkörper-CT°, MRT, Lymphknotenultraschall, ggf. PET-CT°°
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Primär kutane CD4+ klein-mittelgroßzellige T-Zell-lymphoproliferative Erkrankung (provisorisch)</i> • <i>Primär kutanes akrales CD8+ T-Zell-Lymphom (provisorisch)</i> Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS)	Röntgen-Thorax, Abdomen- und Lymphknotenultraschall (bei klinischer Unklarheit kann ein Staging mittels Schnittbildgebung durchgeführt werden)
Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN)	Ganzkörper-CT°, cMRT, (Lymphknotenultraschall), ggf. PET-CT°°, KMP, ggf. Liquorpunktion

* Die Empfehlungen gelten für das erstmalige Staging. An die individuelle Patientensituation angepasste Staginguntersuchungen sollten nach Therapie, bei Progress sowie bei aggressiven Lymphomtypen im Rahmen der Staginguntersuchungen durchgeführt werden.

* The recommendations apply for first-time staging. Staging examinations adapted to the individual patient situation should be performed after therapy, in case of progress of disease as well as in case of aggressive types of lymphoma.

** Blutausstrich auf Sézary-Zellen: fakultativ, da FACS-Analyse im Vordergrund der Diagnostik steht.

** Blood smears for Sézary cells: optional, because FACS analysis is primary diagnostic tool.

° Ganzkörper-CT: Hals, Thorax, Abdomen, Becken mit intravenöser Kontrastmittelgabe

° Whole-body CT scans: neck, thorax, abdomen, pelvis using intravenous contrast agents

°° 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 [14-17]. 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.

°° Retrospective examinations with small number of cases predominantly showed a significant superiority of 18F-FDG PET/CT scans compared to conventional imaging methods, especially in the detection of lymph node and organ manifestations [14-17]. Nevertheless, larger prospective studies with sufficient evidence are currently lacking. In general, the costs for PET-CT-examinations for this indication are not covered by the statutory health insurances.

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

Kategorie	Definition
T: Haut	
T1	Makulae, Papulae und Plaques ≤ 10 % der Hautoberfläche c) Makulae d) Plaques \pm Makulae
T2	Makulae, Papulae und Plaques ≥ 10 % der Hautoberfläche c) Makulae, d) 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) c) Klon negativ d) Klon positiv
N2	Palpable Lymphknoten; histologisch geringe Infiltrate eines T-Zell Lymphoms (NCILN ₃) c) Klon negativ d) 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	< 250 CD4+CD7- oder CD4+CD26- T-Lymphozyten/ μ l [19]
B1	250 bis <1000 CD4+CD7- oder CD4+CD26- T-Lymphozyten/ μ l [19]
B2	≥ 1000 CD4+CD7- oder CD4+CD26- T-Lymphozyten/ μ l mit identer klonaler T-Zellrezeptor-Genumlagerung des Hautklons [19]
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
IVA₁	1-4	0-2	0	2
IVA₂	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 c) solitäre Läsion < 5 cm Durchmesser d) solitäre Läsion > 5 cm Durchmesser
T2	Regionäre Hautbeteiligung multipler Hautläsionen begrenzt auf eine Körperregion oder zwei zusammenhängende Körperregionen d) Befall begrenzt auf < 15 cm Durchmesser e) Befall zwischen 15 – 30 cm Durchmesser f) Befall > 30 cm Durchmesser
T3	Generalisierte Hautbeteiligung c) multiple Hautläsionen verteilt auf 2 nicht zusammenhängende Körperregionen d) 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

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 • Chlormethinhydrochlorid 0,02% Gel^{°°} 	<ul style="list-style-type: none"> • topisches BCNU/Car-mustin++ • Bexarotengel** • Topische Immuntherapien (z.B. Imiquimod++ [52], Resiquimod** [53]) 	
Uniläsionale MF, pagetoide Retikulose	<ul style="list-style-type: none"> • Lokale Radiotherapie (RT) (30-36 Gy oder 2 x 4 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*** • Niedrig dosiertes MTX • Lokale Radiotherapie • Niedrig dosierte Ganzhaut-Elektronenbestrahlung (12 Gy) • Mogamulizumab+++ (42) • Brentuximab Vedotin++ (54, 55) 	IFN- α ist derzeit nur in pegylierter Form erhältlich
II B	<ul style="list-style-type: none"> • PUVA, ggf. kombiniert mit IFN-α, oralem Bexaroten [54] und RT für Tumoren 	<ul style="list-style-type: none"> • Niedrig dosiertes MTX • Lokale Radiotherapie für Tumoren • Gemcitabin • Doxorubicin + • Niedrig dosierte Ganzhaut –Elektronenbestrahlung (8-12 Gy) • Brentuximab Vedotin[55, 56] • Pralatrexat** • Mogamulizumab+++ [43] • Ggf. allogene Stammzelltransplantation++++ [57, 58] 	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 [59], MTX, Bexaroten oder PUVA 	<ul style="list-style-type: none"> • vgl. St. II B • Alemtuzumab [60] • Chlorambucil / Steroid (Winkelman-Schema oder Knospe-Schema)[61] 	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 [36], 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

- 1 ° Individuelle multimodale Therapieoptionen stehen im Vordergrund
- 2 ° Individual multimodal therapy options are prioritised
- 3 °° Chlormethinhydrochlorid-Gel als Lokalthherapie in allen Stadien kombinierbar
- 4 °° Topical chlormethinhydrochlorid gel can be used as a combination therapy in all stages
- 5 * Die Reihenfolge innerhalb einer Spalte stellt keine Wertung dar
- 6 * The order within a column does not imply a valuation
- 7 ** In Deutschland nicht zugelassen
- 8 ** Not authorised in Germany
- 9 *** Acitretin: bei Kontraindikation als Alternative zu Bexaroten möglich
- 10 *** Acitretin: possible as an alternative in cases where Bexaroten is contraindicated
- 11 **** Erythrodermatische MF: RT: Röntgenweichstrahlen oder Elektronen, ggf. Photonen
- 12 **** Erythrodermic MF: RT: Superficial x-rays or electrons; photons, where appropriate
- 13 + Pegyliertes liposomales Doxorubicin – ist im Regelfall nicht zu Lasten der gesetzlichen
- 14 Krankenkassen verordnungsfähig. Für Einzelheiten zur Verordnungsfähigkeit verweis-
- 15 en wir auf den GBA-Beschluss [62].
- 16 + Pegylated liposomal doxorubicin is generally not prescribable at the expense of the sta-
- 17 tutory health insurance funds. For details on prescribability, please refer to the GBA [62]
- 18 ++ Off-label Anwendung
- 19 ++ Off-label use
- 20 +++ Mogamulizumab bevorzugt bei MF mit Blutbefall und Sézary-Syndrom
- 21 +++ Mogamulizumab preferably in cases of MF with blood involvement and Sézary syn-
- 22 drome
- 23 ++++ Allo-SCT: reduzierte Konditionierung, bevorzugt in Studien; „klinische Option“ nur bei
- 24 passendem Spender
- 25 ++++ Allogeneic stem cell transplantation: reduced conditioning, preferably through clinical
- 26 trials; „clinical option“ only in case of matching donor
- 27

Tabelle 8: Therapieempfehlungen beim Sézary Syndrom^o

Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Extracorporale Photopherese (ECP), ggf. in Kombination mit PUVA, IFN- α und/oder Bexaroten	Mogamulizumab [43] Chlorambucil / Steroid (Winkelmann-Schema) Bexaroten Niedrig dosiertes Methotrexat

PUVA in Kombination mit IFN- α und/oder Bexaroten	Ganzhaut- Elektronenbestrahlung Alemtuzumab i.v. oder niedrig dosiert s.c. (anti-CD52-Antikörper) [64] Doxorubicin*, Fludarabin, Cladribin, Gemcitabin Allogene Stammzelltransplantation*** Brentuximab Vedotin**
--	---

° Die Reihenfolge innerhalb einer Spalte stellt keine Wertung dar

° The order within a column does not imply a valuation

* Pegyliertes liposomales Doxorubicin – ist im Regelfall nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig. Für Einzelheiten zur Verordnungsbarkeit verweisen wir auf den GBA-Beschluss [62].

* Pegylated liposomal doxorubicin is generally not prescribable at the expense of the statutory health insurance funds. For details on prescribability, please refer to the GBA [62]

** Off-label Anwendung

** Off-label use

*** Für ausgewählte Patienten kann eine allogene Stammzelltransplantation indiziert sein.

*** For selected patients, allogeneic stem cell transplantation may be indicated.

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) [65, 66] Beobachtung (LyP) Lokale Steroide (LyP)	
Multifokale Läsionen rezidivierend evtl. mit spontaner Remission	Beobachtung (LyP) Low-dose Methotrexat PUVA/UVB1 (LyP)	(Pegyliertes) IFN- α Bexaroten Gemcitabin Brentuximab Vedotin

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

Ausdehnung	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Solitäre Läsionen	Watch & wait+++ Antibiotika (falls borrelienassoziiert) Exzision und/oder Radiotherapie Intraläsional Rituximab* Intraläsional Steroid	

Multiple Läsionen	Antibiotika (falls borrelienassoziiert) Radiotherapie Intraläsional Rituximab* i.v. Rituximab	Bendamustin, ggf. in Kombination mit i.v. Rituximab** Doxorubicin oder Gemcitabin, ggf. in Kombination mit Rituximab [67]
-------------------	--	--

* Off-label Anwendung

* Off-label use

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

** Analogous to the experience in systemic indolent B-cell lymphomas, Bendamustine may be considered as an alternative

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

+++ Watch & wait: not in case of follicular lymphoma of the lower leg

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 [68] Exzision	
Multiple Herde	R-CHOP	Bendamustin Doxorubicin oder Gemcitabin, ggf. in Kombination mit Rituximab

Tabelle 11a: Nachsorgeempfehlungen bei niedrig malignen primär kutanen Follikelzentruslymphomen (PCFCL), primär kutanen Marginalzonenlymphomen (PCMZL) und bei primär kutanem diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom (PCLBCL) nach Eintritt der kompletten Remission

	PCFCL	PCMZL	PCBLT, PCFCL bei Lokalisation am Bein
Anamnese und Körperliche Untersuchung			
Jahr 1-2	Alle 3-6 Monate	Alle 3-6 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.

¹ In the follow-up of PCFCL and PCMZL, routine monitoring of laboratory parameters and imaging is not recommended.

² ggf. PET-CT

² PET-CT, where appropriate

Tabelle 11b: Nachsorgeempfehlungen/Verlaufskontrollen bei Mycosis fungoides und beim Sézary Syndrom nach Eintritt einer 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	Differentialblutbild, LDH	Differentialblutbild, LDH	Differentialblutbild, LDH, Sézaryzellen, Durchflusszytometrie

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

	Kutane Manifestation	Extrakutane Manifestation
Anamnese und Körperliche Untersuchung		
Jahr 1-2	Alle 3-6 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

3

4 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)	-

5 ¹ Aufgrund des typischen Verlaufs der lymphomatoiden Papulose mit spontaner Remission
6 aller Einzelläsionen sowie des nur kurzfristigen Ansprechens verschiedener Therapieformen
7 ist eine dauerhafte komplette Remission therapeutisch kaum zu erreichen. Aufgrund des er-
8 höhten Risikos von assoziierten Lymphomen in etwa 20% der Patienten in retrospektiven Un-
9 tersuchungen erscheint eine einmal jährliche Vorstellung sinnvoll mit dem Ziel Hautverände-
10 rungen einer Mycosis fungoides bzw. anderer Lymphomentitäten frühzeitig zu diagnostizieren.
11 Zusätzlich sollte die Anamnese im Hinblick auf eine B-Symptomatik evaluiert werden.

12 ¹ Due to the typical course of lymphomatoid papulosis with spontaneous remission of all lesions
13 and only short-term response to various forms of therapy, a permanent complete remission
14 can hardly be achieved therapeutically. Due to the increased risk of associated lymphomas in
15 about 20% of the patients shown in retrospective studies, an annual follow-up seems
16 reasonable with the aim to diagnose skin changes of mycosis fungoides or other lymphoma
17 entities at an early stage. In addition, the patient history should be evaluated with regard to B
18 symptoms.