

G7 Kutane Lymphome

Kutane Lymphome (cutaneous lymphomas: CL) gehören zur Gruppe der extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome, innerhalb derer sie die zweithäufigste Lymphomform darstellen. Die Inzidenz wird auf eine Neuerkrankung pro Jahr und 100 000 Einwohner geschätzt. Primäre CL entstehen definitionsgemäß in der Haut und zeigen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nach abgeschlossenem Staging keine weitere Organbeteiligung, während sekundäre CL kutane Manifestationen von disseminierten,

primär nodalen Lymphomen oder von Leukämien darstellen. Primäre CL umfassen ein weites, klinisch und histologisch heterogenes Spektrum lymphoproliferativer Neoplasien, 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 $\leq 10\%$ weiteren, seltenen Formen von CL zugeordnet werden können. CL und nodale oder extrakutane Lymphome gleicher Zytomorphologie unter-

Tabelle 1. Diagnostik bei kutanen Lymphomen.

	Untersuchungen	Bemerkungen
Anamnese	Dauer, Art und Ausdehnung und Evolution der Hautmanifestationen	
Klinische Untersuchung	Genauer Hautbefund (eventuell Erhebungsbogen oder Fotodokumentation) Lymphknotenstatus, Palpation von Leber und Milz	
Apparative Diagnostik	Abdomen- und Lymphknoten-Sonographie, Röntgen-Thorax in zwei Ebenen, gegebenenfalls CT bei Verdacht auf interne Beteiligung	Bei MF (Stadium I) Lymphknotenultraschall einmal jährlich; bei lymphomatöider Papulose zum Ausschluss nodaler Lymphome
Laboruntersuchungen	Komplettes Routinelabor (BSG, Blutbild, Differenzialblutbild, Leberenzyme, Nierenwerte, LDH, Elektrolyte), eventuell bei aus dem Ausland zugewanderten Patienten: HTLV-Serologie	Bei B-Zell-Lymphomen - Knochenmarkbiopsie - Immunelektrophorese aus Serum und Urin Bei erythrodermischen T-Zell-Lymphomen - Blutaussstrich auf Sézary-Zellen - CD4/CD8-Ratio, Bestimmung der CD4+CD7-Zellen - Klonalitätsnachweis im Blut (PCR) - Knochenmarkbiopsie ist in der Regel nicht indiziert
Biopsie	Routinehistologie Immunhistologie Zusätzlich Biopsien von vergrößerten Lymphknoten und Organen; einschließlich Klonalitätsnachweis nach Biomed2-Protokoll	Molekularbiologische Untersuchungen Bei B-Zell-Lymphomen - PCR für die Immunglobulinkette (IgH-PCR) Bei T-Zell-Lymphomen - PCR für die T-Zell-Rezeptor-Kette (TCR- γ -PCR)

scheiden sich erheblich hinsichtlich ihrer klinischen Manifestation, aber auch in ihrer Prognose und den indizierten therapeutischen Maßnahmen. Deshalb sollen Patienten mit CL in enger Zusammenarbeit zwischen einem spezialisierten Zentrum und dem niedergelassenen Arzt behandelt werden.

Kutane Lymphome beinhalten in der Regel eine Akkumulation von klonalen Lymphozyten in der Haut (Ausnahme CD4⁺/CD56⁺ hämatodermische Neoplasie, das von plasmazytoiden dendritischen Zellen ausgeht). Ihr zytomorphologisches Bild entspricht Lymphomen anderer Lokalisationen. Aufgrund des spezifischen kutanen Mikroenvironments präsentieren sie sich klinisch und histologisch in besonderen Varianten. Entscheidend ist, primäres CL abzugrenzen von Hautmanifestationen extrakutaner Lymphome bzw. Leukämien. Dies ist insbesondere für kutane B-Zell-Lymphome (CBCL) schwierig. Deshalb muss eine

interne Manifestation sorgfältig ausgeschlossen werden.

G7.1 Diagnostik

Die Mehrheit der Lymphome der Haut kann bereits klinisch vermutet werden, dennoch sind histologische, immunhistologische und molekularbiologische Untersuchungen unerlässlich (Tabelle 1).

Klassifikation

Die EORTC-Gruppe „Kutane Lymphome“ und eine WHO-Arbeitsgruppe haben aufgrund der Besonderheiten dieser Erkrankungen 2005 gemeinsam den folgenden Klassifikationsvorschlag publiziert, der neben der Morphologie auch das klinische Verhalten berücksichtigt (Tabelle 2). Etwa 95 % der CL lassen sich damit erfassen.

Tabelle 2. WHO-EORTC Klassifikation der kutanen Lymphome.

Kutane T-Zell- und NK-Zell-Lymphome	Kutane B-Zell-Lymphome
Mycosis fungoides (MF)	Primär kutanes Marginalzonen-B-Zell-Lymphom
Mycosis-fungoides-Varianten und Subtypen – Follikulotrope MF – Pagetoide Retikulose – Granulomatous slack skin	Primär kutanes Keimzentrumslymphom Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (leg type) Primär kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, andere Typen
Sézary-Syndrom	Primär kutanes intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom
Adult T-cell leukemia/lymphoma (HTLV+)	
Primär kutane CD30 ⁺ lymphoproliferative Erkrankungen – Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom – Lymphomatoide Papulose	Hämatologische Vorläuferneoplasien CD4 ⁺ , CD56 ⁺ hematodermische Neoplasien (früher blastäre NK-Zell-Lymphome)
Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom	
Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ	
Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, nicht spezifiziert – Primär kutanes aggressives epidermotropes CD8 ⁺ T-Zell-Lymphom (provisorisch) – Kutanes γ/δ -T-Zell-Lymphom (provisorisch) – Primär kutanes klein-/mittelgroßzelliges pleomorphes T-Zell-Lymphom (provisorisch)	

Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung der kutanen T-Zell-Lymphome wird die TNM-Klassifikation verwendet, die auch gewisse prognostische Bedeutung hat (Tabelle 3 und Tabelle 4). Insbesondere für die Mycosis fungoides gilt, dass die frühen Stadien (IA–IIA) in der Regel eine sehr gute Prognose aufweisen mit mittleren Überle-

benszeiten von zirka zehn bis 20 Jahren. Für andere Lymphomtypen ist diese T-Klassifikation schlecht geeignet. Die N-Kategorie ist ebenfalls klinisch nicht optimal (z. B. N2: klinisch unauffällige Lymphknoten werden nicht biopsiert). Aus diesem Grunde wurde die TNM-Klassifikation für die Mycosis fungoides und das Sézary-Syndrom überarbeitet und liegt nunmehr in revidierter Form vor (Tabelle 4). In zukünftigen Erhebungen und Studien sollte die überarbeitete Klassifikation Anwendung finden.

Für primäre kutane T-Zell-Lymphome, MF und Sézary-Syndrom ausgenommen, wurde von der International Society of Cutaneous Lymphoma (ISCL) und der EORTC eine eigenständige Stadienklassifikation vorgeschlagen, die zukünftig Anwendung finden sollte (Tabelle 5). In Tabelle 6 sind die neuen und alten Stadieneinteilungen gegenübergestellt.

Tabelle 3. TNM-Stadieneinteilung der kutanen T-Zell-Lymphome.

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

Tabelle 4. ISCL/EORTC Revision der Klassifikation und Stadieneinteilung der Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom.

Kategorie	Definition
T Haut	
T1	a) Makulae b) Plaque ± Makulae
T2	Makulae, Papeln und Plaques ≥ 10 % der Hautoberfläche
T3	a) Makulae b) Plaque ± Makulae
T4	Ein oder mehrere Tumoren (≥ 1 cm)
	Erythrodermie (≥ 80 % Körperoberfläche)
N Lymphknoten	
N0	Klinisch keine Lymphknoten palpabel
N1	Palpable Lymphknoten, histologisch kein Anhalt für CTCL (NCILN ₀₋₂)
	a) Klon negativ b) Klon positiv
N2	Klinisch palpable Lymphknoten, histologisch Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCILN ₃)
	a) Klon negativ b) Klon positiv
N3	Palpable Lymphknoten, histologisch Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCILN ₄), Klon positiv oder negativ
Nx	Klinisch abnormale Lymphknoten, keine histologische Bestätigung
B Peripheres Blut	
B0	Keine atypischen Lymphozyten im peripheren Blut (< 5 %)
	a) Klon negativ b) Klon positiv
B1	Atypische Lymphozyten im peripheren Blut (> 5 %)
	a) Klon negativ b) Klon positiv
B2	Hohe Tumormast (≥ 1000 ml Sézary-Zellen mit positivem Klon)
M Viszerale Organe	
M0	Keine Beteiligung viszeraler Organe
M1	Histologisch gesicherte viszerale Beteiligung mit Organspezifizierung

Zu betonen ist, dass im Gegensatz zur überarbeiteten MS/SS-Stadieneinteilung [3] die neue „Nicht MF/SS-Stadieneinteilung“ [4] keine prognostische Wertigkeit besitzt, sondern nur die anatomische Ausbreitung widerspiegelt.

G7.2 Therapie

Da die kutanen malignen Lymphome eine heterogene Gruppe von Erkrankungen darstellen, müssen Behandlungsstrategien die exakte Diagnose, die Vorbehandlungen und das Tumorstadium berücksichtigen. Es liegen nur wenige kontrollierte Studien vor, die diese wesentlichen Informationen beinhalten.

Auf jeden Fall muss die Therapie der CTCL abgegrenzt werden von der Therapie der CBCL. Für die häufigeren CTCL-Formen wird eine stadiengerechte, eher zurückhaltende Therapie empfohlen. In frühen Stadien stehen lokale Therapieverfahren im Vordergrund, wie topische Steroide, PUVA (Psoralen plus UVA), lokal applizierte Zytostatika wie BCNU oder

eine Radiotherapie mit schnellen Elektronen bzw. eine Röntgenweichstrahltherapie. In fortgeschrittenen Stadien bieten sich systemische Therapien an, z. B. eine Kombination aus PUVA mit Retinoiden oder rekombinantem Interferon-alpha (Tabelle 7).

Bexaroten kann als weiteres systemisch wirkendes Medikament empfohlen werden. Bei therapieresistenten und fortgeschrittenen Tumorerkrankungen stehen alternativ das Fusionsprotein Denileukin diftotox zur Verfügung sowie Vorinostat, der erste in den USA zugelassene Histondeacetylase-Inhibitor (Oktober 2006). Die dargestellten stadienadaptierten Therapieempfehlungen orientieren sich an der TNM-Klassifikation der MF Cooperative Group (Tabelle 3). Zukünftig wird die kürzlich publizierte revidierte TNM-Klassifikation die Grundlage für die Therapieempfehlungen bilden.

Beim Sézary-Syndrom ist die nebenwirkungsarme extrakorporale Photopherese in Kombi-

Tabelle 5. ISCL/EORTC Vorschlag zur TNM-Klassifikation anderer kutaner Lymphome als Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom.

Kategorie	Definition
T: Haut	
T1	Solitäre Hautbeteiligung a) solitäre Läsion < 5 cm Durchmesser b) solitäre Läsion > 5 cm Durchmesser

Tabelle 6. Klinische Stadieneinteilung.

MF-Cooperative Group 1979				ISCL/EORTC 2007				
	T	N	M		T	N	M	B
IA	1	0	0	IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	IB	2	0	0	0,1
IIA	1-2	1	0	II	1-2	1, 2	0	0,1
IIB	3	0,1	0	IIB	3	0-2	0	0,1
III	4	0,1	0	III	4	0-2	0	0,1
				IIIA	4	0-2	0	0
				IIIB	4	0-2	0	1
IVA	1-4	2-3	0	IVA ₁	1-4	0-2	0	2
IVB	1-4	0-3		IVA ₂	1-4	3	0	0-2
				IVB	1-4	0-3	1	0-2

Tabelle 7. Therapieempfehlungen bei MF und MF-Sonderformen.			
Stadien	Empfohlene Therapie First-line	Empfohlene Therapie Second-line	Kommentar
I A	Beobachten PUVA Steroide Klasse III-IV HN2/BCNU lokal UVB/UVB narrow band	Bexaroten Gel Hexadecyphosphocoline Lösung	PUVA in Europa bevorzugt
Uniläsionale MF pagetoide Retikulose	Radiotherapie (Röntgen- weichstrahltherapie oder schnelle Elektronen, Gesamtdosis 20-40 Gy)	PUVA lokal IFN-alpha intraläsional Steroide Klasse III-IV	Diese Krankheitsbilder sind als besondere Präsentations- formen der MF im Stadium IA zu werten.
I B-II A	PUVA HN2/BCNU lokal	PUVA + Interferon-alpha	
II B	PUVA + IFN-alpha und RT für Tumoren HN2/BCNU lokal	Low-dose MTX Orales Bexaroten Anthrazykline, z. B. Liposomales Doxorubicin Ganzhaut-MEV-Bestrahlung Vorinostat (SAHA, HADAC- Inhibitor) Denileukin diftitox Gemcitabin	
III ^a	PUVA Photophorese Eventuell kombiniert mit IFN-alpha oder MTX	Low-dose MTX Orales Bexaroten Cladribin Ganzhaut-schnelle Elektronen Chlorambucil /Steroid Röntgenfernbestrahlung	
IV A	PUVA + IFN-alpha	Low-dose MTX Orales Bexaroten Ganzhaut-schnelle Elektronen Chlorambucil/Steroid Gemcitabin Röntgenfernbestrahlung	
IV B	PUVA + IFN-alpha Chlorambucil/Steroid Anthrazykline, z. B. Lipo- somales Doxorubicin RT für Tumoren	Orales Bexaroten Gemcitabin, Cladribin CHOP-Polychemotherapie Denileukin diftitox Alemtuzumab Vorinostat (SAHA, HADAC- Inhibitor)	Eventuell Erhaltungs- therapie mit PUVA+IFN- alpha bei Erreichen einer Remission

^a Erythrodermatische MF RT: Röntgenweichstrahlen oder schnelle Elektronen

nation mit Interferon-alpha wirksam (Tabelle 8). In Spätstadien kann auch eine palliative Chemotherapie versucht werden. Dabei ist allerdings immer zu bedenken, dass sichere Effekte auf die Überlebenszeit nicht nachgewie-

sen sind und dass diese Behandlungsverfahren zu einer weiteren Immunsuppression führen und damit infektiöse Komplikationen gehäuft auftreten.

Tabelle 8. Therapieempfehlung beim Sézary-Syndrom.

Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
PUVA Extrakorporale Photophorese (ECP) PUVA + IFN-alpha ECP + IFN-alpha PUVA + IFN-alpha + ECP HN2	Bexaroten Chlorambucil/Steroid (Winkelmann) Low-dose Methotrexat CHOP-Polychemotherapie Denileukin diftitox Ganzhaut-schnelle Elektronen Alemtuzumab (anti-CD52) Vorinostat (SAHA, HOAC-Inhibitor)

Tabelle 9. Therapieempfehlungen bei CD30⁺-Erkrankungen.

Ausdehnung	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Solitäre oder lokalisierte Läsionen	Exzision +/- Radiotherapie (ALCL) Beobachtung (LyP)	
Multifokale Läsionen rezidivierend eventuell mit spontaner Remission	Beobachtung (LyP) Methotrexat bis 20 mg pro Woche PUVA	IFN-alpha IFN-alpha + Retinoid Bexaroten

Tabelle 10. Therapieempfehlung bei niedrigmalignen primär kutanen B-Zell-Lymphomen (Keimzentrums-lymphom, Marginalzonenlymphom).

Ausdehnung	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Solitäre Läsionen	Totalexzision Antibiotika (falls Borrelien-assoziiert) Radiotherapie	Intraläsional Rituximab Intraläsional IFN-alpha Intraläsional Steroid
Multiple Läsionen	Antibiotika (falls Borrelien-assoziiert) Radiotherapie	Intraläsional IFN-alpha Intraläsional Rituximab i.v. Rituximab

Tabelle 11. Therapie des großzelligen CBCL.

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

Primär kutane B-Zell-Lymphome ohne sonstige Manifestation weisen eine wesentlich günstigere Prognose auf als die nodalen B-Zell-Lymphome, auch wenn sie histologisch als „hochmaligne“ klassifiziert werden. Deshalb reicht in vielen Fällen eine Lokalthherapie aus. Möglich ist eine operative Entfernung oder

eine Radiotherapie (Röntgenweichstrahltherapie 6–10 × 2 Gy, 30–50 kV, 2 × pro Woche, schnelle Elektronen 40 Gy). In einzelnen Fällen kann eine Interferon-Therapie zur kompletten Remission führen. Nur bei extrakutaner Manifestation ist primär eine Polychemotherapie indiziert. Für die meisten seltenen primär

kutanen Lymphome existieren keine größeren Studien und damit Therapieempfehlungen.

Für die Therapie von hematodermischen (CD56+) Erkrankungen wird primär eine Knochenmarktransplantation [5] empfohlen, obwohl keine randomisierten Studien oder vergleichende Untersuchungen zum therapeutischen Vorgehen vorliegen.

Für die subkutanen Panniculitis-artigen T-Zell-Lymphome wird bei fehlendem Nachweis eines Hämophagozytischen Syndroms (HPS) eine Prednisolon-Monotherapie empfohlen [6].

G7.3 Erhaltungstherapie

Aufgrund fehlender klinischer Studiendaten können keine Leitlinienempfehlungen zur Erhaltungstherapie gegeben werden.

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

G7.4 Nachsorge

Die Nachsorgeintervalle sowie die durchzuführenden diagnostischen Maßnahmen bei Patienten mit kutanen Lymphomen sind dem klinischen Bild anzupassen. Während in früheren Stadien (IA, IB) Nachsorgeintervalle von sechs bis 12 Monaten sinnvoll sind, werden in fortgeschrittenen Stadien (III–IV) die Vorstellungintervalle in Abhängigkeit von den jeweiligen Therapieschemata gewählt.

Literatur

- 1 Dummer R, Stadler R, Sterry W (2005) Deutsche Leitlinie: Kutane Lymphome. In: Garbe C (ed) Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren. Thieme, Stuttgart, pp 83–95
- 2 Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al (2005) WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 100(5): 3768–3785
- 3 Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al (2007) 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* 15; 110 (6): 1713–1722
- 4 Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N et al (2007) TNM classification 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* 15; 110 (2): 479–484
- 5 Assaf C, Gellrich S, Whittaker S (2007) 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* 60 (9): 981–989
- 6 Willemze R, Jansen P, Cerroni L et al (2007) Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification and prognostic factors. An EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 Cases. *Blood*, in press
- 7 Van Dongen JJ, Langerak AW, Brüggemann M et al. Design and standardization of PCT primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia* 17: 2257–2317
- 8 Dummer R, Assaf C, Bagot M, Gniadecki R, Hauschild A, Knobler R, Ranki A, Stadler S, Whittaker S (2007) Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma: Who, when, what? *Eur J Cancer* 43: 2321–2329

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch die DDG.

Autoren: Rudolf Stadler, Minden; Chalid Assaf, Berlin; Claus-Detlev Klemke, Mannheim; Dorothee Nashan, Freiburg; Michael Weichenthal, Kiel; Reinhard Dummer, Zürich; Wolfram Sterry, Berlin

Leitlinienkoordinator: Claus Garbe, Tübingen

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- DGHNO, DGHO, DRG, DGU, GPOH, DDG, DGOOC, DGP (Palliativ), DGP (Pathologie), DGVS, DEGRO
- AHMO, ASORS, PSO, KOK, AIO, AOP, ADO, CAO, NOA, ARO

