

Patientenleitlinie

Kutane maligne Lymphome

Eine Leitlinie zur Untersuchung, Behandlung und Nachsorge

Autorenngremium

<i>Prof. Dr. D. Nashan, Dortmund – Prof. Dr. E. Dippel, Ludwigshafen</i>
<i>Weitere Autoren alphabetisch:</i>
<i>Herr Hennig, Ludwigshafen - Patientenvertreter</i>
<i>PD Dr. K.M. Kaune, Bremen</i>
<i>Prof. Dr. D. Klemke, Karlsruhe</i>
<i>Dr. C. Lamos, Bern</i>
<i>PD Dr. C. Loquai, Mainz</i>
<i>PD Dr. F. Meiß, Freiburg</i>
<i>PD Dr. Ch. Mitteldorf, Göttingen</i>
<i>Dr. R. Moritz, Halle</i>
<i>PD Dr. J. Nicolay, Mannheim</i>
<i>Dr. Marion Pianka, Dortmund</i>
<i>Corinna Schäfer M.A. - ÄZQ</i>
<i>PD Dr. M. Schlaak, München, Berlin</i>
<i>Dr. R. Stranzenbach, Bochum</i>
<i>Dr. L. von Dücker, Lübeck</i>
<i>Dr. U. Wehkamp, Kiel</i>
<i>PD Dr. C. Weisshaupt, Münster</i>
<i>PD Dr. M Wobser, Würzburg</i>

Herausgeber:

Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

der Deutschen Krebsgesellschaft

Kuno-Fischer-Straße 8 | 14057 Berlin

Telefon: 030 322932959

Inhaltsverzeichnis:

1. Über die Patientenleitlinie als einen Ratgeber
 - Ziele dieser Patientenleitlinie
 - Was diese Patientenleitlinie nicht leisten kann
 - Starke und schwache Empfehlungen – was bedeutet das?
2. Klinik von Hautlymphomen
 - T-Zell-Lymphome
 - Mycosis fungoides
 - Sézary Syndrom
 - CD30-positive lymphoproliferative Erkrankungen der Haut
 - Lymphomatoide Papulose
 - Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom
 - B-Zell-Lymphome
3. Diagnostik – wie wird ein kutanes Lymphom festgestellt?
 - Das Arztgespräch – die Anamnese
 - Die körperliche Untersuchung
 - Entnahme und Untersuchung einer Gewebeprobe
 - Weitere Untersuchungen
 - Blutuntersuchungen
 - Lymphknotendiagnostik
 - Weitere bildgebende Untersuchungen
 - Knochenmarkpunktion
4. Planung und Durchführung einer Behandlung
 - Hautgerichtete Therapien (Lokaltherapien)
 - Systemische Therapien
 - Systemische Therapien bei T-Zell-Lymphomen der Haut
 - Retinoide
 - Interferon-alpha
 - Antikörpertherapien
 - Alemtuzumab
 - Brentuximab Vedotin
 - Mogamulizumab
 - Chemotherapien
 - Monochemotherapien
 - Methotrexat (MTX)
 - Gemcitabin
 - Polychemotherapien
 - Allogene Stammzelltransplantation
 - Systemische Therapien bei B-Zell-Lymphomen der Haut
 - Interferon-alpha

Antikörpertherapien

Rituximab

Chemotherapien

Monochemotherapien

Gemcitabin

Bendamustin

Polychemotherapien

Neue Therapien und klinische Studien

5. Nachsorge

Erkennen eines Wiederkehrens (Rezidiv) des Hautlymphoms und

Erkennen von Absiedlungen in den inneren Organen

Erkennen von Zweitlymphomen

Erkennen von Behandlungsfolgen

6. Psychoonkologie

7. Palliativmedizin

8. Abkürzungsverzeichnis

9. Glossar

10 Weiterführende links

1. Über die Patientenleitlinie als einen Ratgeber

Hautlymphome gehen von den weißen Blutkörperchen, den Lymphozyten aus, und gehören zu den seltenen Erkrankungen. Die Häufigkeit wird mit einem neu erkrankten Patienten auf 100.000 Einwohner pro Jahr angenommen.

Die Hautlymphome sind eine Untergruppe der sogenannten Non-Hodgkin-Lymphome. Hautlymphome können sehr unterschiedliche Hautveränderungen hervorrufen und ähneln häufig entzündlichen Erkrankungen wie z.B. einem Ekzem. Eine genaue Feststellung (Diagnose) eines Hautlymphoms ist für die Behandlung (Therapie) wichtig.

Leitlinien fassen aktuelles Wissen zusammen und helfen als eine mögliche Richtschnur in der Diagnostik und für die Therapiewahl ~~von Hautlymphomen~~. Mit der **S2k-Leitlinie** erhält der behandelnde Arzt einen Handlungsrahmen, aber keine Vorschriften, insofern individuelle Patienten-bezogene Anpassungen und Abwägungen vorzunehmen sind.

Diese Patientenleitlinie **Kutane Lymphome** wurde auf der Basis der bestehenden und im Jahre 2021 aktualisierten **S2k-Leitlinie Kutane Lymphome** (AWMF-Registernr. 032-027) formuliert. Zeitlich nachfolgende Erkenntnisse werden berücksichtigt. Die aktuelle ärztliche Leitlinie ist im Internet beim Arbeitskreis der Medizinisch-Wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF), dem Dachverband der Medizinischen Gesellschaften, veröffentlicht.

Als **Patientenleitlinie** sollen die ärztlichen Empfehlungen übersichtlich und verständlich zusammengefasst werden. Diese Patientenleitlinie ist in Zusammenarbeit von Mitgliedern der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und unter Einbeziehung von Patientenvertretern (Hauttumorzentrum Rheinpfalz) entstanden. Empfehlungen des Ärztlichen Zentrums für die Qualität in der Medizin (ÄZQ) die Erstellung und Inhalte einer Patientenleitlinie betreffend wurden berücksichtigt. Entsprechende wissenschaftlich begründete Aussagen und Empfehlungen werden in dieser Leitlinie in für Patienten verständlicher Sprache übersichtlich dargestellt.

Ziele dieser Patientenleitlinie

- Die Patientenleitlinie möchte Informationen zum aktuellen Wissen über Hautlymphome vermitteln. Diese sind in eine allgemeinverständliche

Sprache übertragen. Die Erkrankungsformen und ärztliche Vorgehensweise werden erklärt.

- Die Patientenleitlinie soll Verständnis für die eigene Krankheit schaffen. Sie soll die Zusammenarbeit mit dem behandelnden Arzt vereinfachen. Basierend auf dem Wissen können z.B. Fragen für Arztgespräche vorbereitet werden. Eine Entscheidungsfindung unter Einbeziehung des Patienten soll möglich werden.
- Die Eigenverantwortung und Selbständigkeit des Patienten in ärztlicher Anbindung sollen unterstützt und gefördert werden.
- Diese Leitlinie kann ebenfalls Angehörigen und Freunden im sozialen Umfeld als ein Ratgeber zu Hautlymphomen dienen. Sie können zu informierten und beratenden Gesprächspartnern werden.
- Durch ein verbessertes Verständnis der eigenen Lymphomkrankung soll ein Austausch mit anderen Betroffenen und der Zugang zu entsprechenden Kompetenzzentren gefördert werden.

Was diese Patientenleitlinie nicht leisten kann

Diese Patientenleitlinie bezieht sich ausschließlich auf Lymphome der Haut. Lymphome und Leukämien, welche primär die inneren Organe wie z.B. Lymphknoten, Knochenmark, Milz oder Leber betreffen, sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Die vorliegende Patientenleitlinie ersetzt in keiner Weise das direkte Gespräch mit dem behandelnden Arzt. Die Patientenleitlinie dient ebenso nicht als Anleitung für Patienten, um selbstständig Diagnosen zu stellen oder eigenständig Behandlungen durchzuführen.

Starke und schwache Empfehlungen – was bedeutet das?

Die Empfehlungen einer ärztlichen Leitlinie beruhen soweit wie möglich auf fundierten wissenschaftlichen Erkenntnissen. Manche dieser Erkenntnisse sind eindeutig und durch aussagekräftige Studien abgesichert. Andere Ergebnisse stammen aus Studien, die weniger zuverlässige Ergebnisse liefern. Manchmal gibt es in unterschiedlichen Studien zu einem Thema auch widersprüchliche Ergebnisse. Alle Daten werden einer kritischen Wertung durch Experten verschiedener Fachrichtungen und Prüfung durch engagierte Patienten (der sogenannten Leitliniengruppe) unterzogen. Dabei geht es auch um die Frage: wie bedeutsam ist ein Ergebnis aus Sicht der Betroffenen? Resultate dieser gemeinsamen Abwägungen spiegeln sich in den Empfehlungen der Leitlinie wider: Je nach Datenlage und Einschätzung der Leitliniengruppe gibt es unterschiedlich starke Empfehlungen. Das wird auch in der Sprache ausgedrückt:

- „soll“ (starke Empfehlung): Nutzen und/oder Risiken sind eindeutig belegt und sehr bedeutsam, die Ergebnisse stammen aus sehr gut durchgeführten Studien;
- „sollte“ (Empfehlung): Nutzen und/oder Risiken sind belegt und bedeutsam, die Ergebnisse stammen aus gut durchgeführten Studien;
- „kann“ (offene Empfehlung): die Ergebnisse stammen entweder aus weniger hochwertigen Studien oder die Ergebnisse aus zuverlässigen Studien sind nicht eindeutig oder der belegte Nutzen ist nicht sehr bedeutsam.

Manche Fragen, die für die medizinische Versorgung wichtig sind, wurden aber nicht in Studien untersucht. In solchen Fällen können die Experten aufgrund ihrer eigenen Erfahrungen gemeinsam ein bestimmtes Vorgehen empfehlen, das sich in der Praxis als hilfreich erwiesen hat. Das nennt man einen Expertenkonsens (EK).

Bei der Erstellung der Patientenleitlinie haben wir diese Wortwahl beibehalten. Wenn in unserem Ratgeber also steht, der Arzt soll, sollte oder kann eine bestimmte Vorgehensweise wählen, dann geben wir damit den Empfehlungsgrad der S2k Leitlinie Kutane Lymphome wieder. Die Zustimmung der Leitliniengruppe erfolgte im Rahmen der Konsenskonferenz. Alle Mitglieder der LL-Gruppe waren mit der Patienten-LL einverstanden. Das Interessensmanagement wurde durch Interessenserklärungen im Rahmen der medizinischen Leitlinie vorgenommen.

2. Klinik von Hautlymphomen

Hautlymphome (kutane Lymphome) unterscheiden sich von anderen Lymphomarten dadurch, dass sie an der Haut sichtbar werden und zunächst auf das Hautorgan beschränkt sind.

Die Bezeichnung „kutan“ ist abgeleitet vom lateinischen Wort „cutis“ (= Haut). Sind nach abgeschlossener Diagnostik keine anderen Organe betroffen, so ist die Diagnose eines Hautlymphoms zu stellen (Ausnahme: Sézary-Syndrom, s. dort). Sind bereits andere Organe betroffen, dann kann es sich um eine Streuung eines Hautlymphoms in innere Organe oder im Sinne einer zweiten Erkrankung um die Mitbeteiligung der Haut durch Lymphknotenkrebs oder Leukämien (Blutkrebs) handeln.

Die Hautlymphome werden nach der vorherrschenden Tumorzellart in verschiedene Gruppen eingeteilt. Grundlegend handelt es sich um bestimmte weiße Blutzellen (Lymphozyten) die in T-Zellen und B-Zellen, auch T-

Lymphozyten und B-Lymphozyten genannt, unterteilt werden. Bei den Hautlymphomen überwiegen T-Zell-Lymphome (73 %). Wesentlich seltener sind B-Zell-Lymphome (22 %). Ca. 5 % betreffen andere, sehr seltene Hautlymphome. Selten können auch 2 verschiedene Lymphome bei einem Patienten diagnostiziert werden wie auch ein Hautlymphom und ein zweites Lymphom der inneren Organe gemeinsam auftreten können.

Im Folgenden wird auf die Hautveränderungen von T-Zell-Lymphomen und B-Zell-Lymphomen der Haut eingegangen. Sie sind unterschiedlich, ebenso der Erkrankungsverlauf, die zugehörige Therapiewahl und die Prognose. Im Weiteren werden die Hautveränderungen der häufigsten Erscheinungsformen von T-Zell-Lymphomen und B-Zell-Lymphomen dargestellt.

T-Zell-Lymphome

In der Gruppe der T-Zell-Lymphome finden sich zahlreiche verschiedene Unterformen, deren Hautveränderungen sich deutlich unterscheiden. Vier Erkrankungen aus der Gruppe der T-Zell-Lymphome machen zusammengenommen ca. 90 % aller T-Zell-Lymphome der Haut aus, so dass auf diese Formen im Folgenden näher eingegangen wird.

Im Einzelnen handelt es sich dabei um

- Mycosis fungoides
- Sézary Syndrom
- CD30-positive lymphoproliferative Erkrankungen
 - Lymphomatoide Papulose
 - Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom

Sie können sich anhand der klinischen Beschreibungen orientieren oder anhand der ärztlichen Diagnose dazu im nachfolgenden Text nachlesen.

Mycosis fungoides (MF)

Die Mycosis fungoides wurde bereits um 1800 von Jean-Louis Alibert (französischer Arzt) beschrieben. Etwa 70 Jahre später wurden durch seinen Schüler Bazin die klassischen Krankheitsstadien der MF beschrieben, die heute noch ihre Gültigkeit haben. Die verschiedenen Stadien der MF müssen nicht zwingend aufeinander folgen. Mit einem eher chronischen Verlauf ist zu rechnen. Es kann gut sein, dass einzelne Ekzem-ähnliche Herde immer mal wieder auftreten und gut behandelbar sind. Ein Fortschreiten der Erkrankung wird deutlich seltener beobachtet.

Ekzem-Stadium (Patch-Stadium):

Gerötete, flache und gering-schuppige Hautveränderungen finden sich anfänglich häufig an den Seiten des Oberkörpers sowie an den Innenseiten der Oberschenkel und Oberarme. Eine flächige Zunahme und Ausdehnung auf alle Körperpartien sind möglich. Die Hautveränderungen ähneln entzündlichen Hauterkrankungen, wie man sie z.B. von der Neurodermitis (Ekzem) oder Psoriasis vulgaris (Schuppenflechte) kennt. Dies ist auch der Grund weshalb oft vom 'Ekzem-Stadium' der MF gesprochen wird. Oftmals geht mit den Hautveränderungen Juckreiz einher. Das 'Ekzem-Stadium' kann ohne wesentliche Änderungen über Jahre bis Jahrzehnte bestehen.

Plaque-Stadium:

Plaques (französisch = Platte) sind als rötliche, zum Teil schuppig, relativ scharf begrenzte, erhabene Hautveränderungen zu verstehen. Dieses Anwachsen über das Hautniveau basiert auf einem vermehrten Einwandern von Tumorzellen in die Haut. Plaques können an allen Stellen des Körpers auftreten. Sie können gleichzeitig mit Hautveränderungen des 'Ekzem-Stadiums' bestehen oder auch aus diesen entstehen.

Tumor-Stadium:

Bei circa einem Fünftel der von einer MF Betroffenen kann es zu einem Fortschreiten der Erkrankung kommen. Durch die Vermehrung von Tumorzellen in der Haut entstehen Knoten, die für das Tumor-Stadium der MF charakteristisch sind. Daneben sind zumeist auch Ekzem- und Plaques-Herde der MF zu sehen. Im Zentrum der Knoten kommt es möglicherweise zu offenen Stellen (Ulzerationen). Da die Haut an erkrankten Stellen nicht mehr intakt ist, können Bakterien eindringen und eine Infektion auslösen. Fieber und Abgeschlagenheit können das Tumor-Stadium begleiten.

Erythrodermie-Stadium:

In einigen Fällen kann es auch zu einer vollständigen oder fast vollständigen Rötung (Erythem) der Haut kommen. Diese Hautrötung oder Erythrodermie ist in der Regel mit einem massiven Juckreiz verbunden. Die Haut kann sich erhitzt anfühlen, und der Patient empfindet nicht selten ein Kältegefühl. In diesem Stadium ist ebenfalls die Infektionsgefahr erhöht.

Krankheitsentwicklung

Die Erkrankung wird grundsätzlich als chronisch beurteilt, wobei die MF in der Regel auch über Monate bis Jahre auf die Haut beschränkt bleibt. Das Auswandern der Tumorzellen aus der Haut in andere Organe ist selten und hiervon sind in erster Linie Lymphknoten betroffen. Nur sehr selten findet man im Rahmen einer MF einen Befall anderer innerer Organe wie auch des Knochenmarks.

Sézary-Syndrom

Drei klinische Merkmale werden als typisch für das Sézary-Syndrom beschrieben:

- 1) Eine Rötung nahezu der gesamten Haut. Dies nennt man Erythrodermie (von griechisch „erythros“ = rot und „derma“ = Haut, also „rote Haut“), meist begleitet von einer deutlichen Schuppenbildung. Im Verlauf kann die Rötung der Haut auch einen bräunlich-rötlichen Aspekt bekommen, dann spricht man von einer Melanoerythrodermie (von griechisch „melano“ = braun). Das Gesicht ist sehr häufig auch betroffen.
- 2) Eine Vergrößerung der Lymphknoten (z.B. in den Achseln und/oder den Leisten).
- 3) Eine Aussaat der Tumorzellen in das Blut wie bei einer Leukämie.

Neben den drei genannten klinischen Merkmalen finden sich in unterschiedlicher Häufigkeit Verhornungsstörungen an Fußsohlen und Handflächen, ein Haarverlust und Nagelwachstumsstörungen. Das Sézary-Syndrom wird häufig von einem starken und schwer zu behandelnden Juckreiz begleitet. Die Krankheit verläuft langwierig.

CD30-positive lymphoproliferative Erkrankungen der Haut

Zwei Erkrankungen werden in diesem Formenkreis zusammengefasst:

- die lymphomatoide Papulose
- das primär kutane anaplastische großzellige Lymphom.

Lymphomatoide Papulose

Die lymphomatoide Papulose (LyP) zeigt an der Haut vornehmlich kleine, wenige Millimeter bis 1 Zentimeter große Knötchen (Papeln). Größere Knoten sind selten. Typischerweise bilden sich diese innerhalb von 3–6 Wochen ohne Therapie spontan zurück. Diese Abheilung kann mit kleinen Geschwüren, Krusten und bleibenden abgerundeten Hautaufhellungen und Narben einhergehen. Schubweise können an anderen Hautregionen neue Knötchen auftreten, 'ein Kommen und Gehen' zum Teil auch nach längeren erscheinungsfreien Intervallen kommt nicht selten vor. Die Prognose der Erkrankung bleibt dabei gut.

Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom

Im Gegensatz zur LyP ist das primär kutane anaplastische großzellige Lymphom der Haut durch das Auftreten von einzelnen oder mehreren, häufig rasch wachsenden roten Knoten charakterisiert. Der oder die Knoten stehen häufig zusammen in einem Hautareal. Im Verlauf können Geschwüre entstehen. Deutlich seltener (in bis zu 20 %) als bei der LyP kann auch hier eine spontane Abheilung der Tumorknoten beobachtet werden. Ein

Lymphknotenbefall ist möglich. Aber auch bei dem primär kutanen anaplastischen großzelligen Lymphom ist bei adäquater Therapie von einem gutartigen Krankheitsverlauf auszugehen.

B-Zell-Lymphome

Bei den B-Zell-Lymphomen der Haut lassen sich zwei Gruppen anhand des Verhaltens der Tumorzellen und der dazu gehörenden Prognose (Vorhersage/Einschätzung) unterscheiden.

- Sogenannte „indolente“ B-Zell-Lymphome der Haut. Hierzu zählen das Keimzentrumslymphom und das Marginalzonenlymphom. Sie haben beide eine gute Prognose.
- Sogenannte „aggressive“ B-Zell-Lymphome wie das großzellige B-Zell-Lymphom der Haut vom Beintyp („leg-type“). Sie haben eine schlechtere Prognose.

Keimzentrumslymphome der Haut zeigen sich meistens als hautfarbene bis rötliche, feste Knötchen und Knoten, die typischerweise am Kopf oder Nacken auftreten. Eine Ausbreitung in Lymphknoten und andere Organe ist extrem selten.

Das **Marginalzonenlymphom der Haut** präsentiert sich meistens mit flachen rötlich-lividen Knötchen und Knoten am Körperstamm und den Extremitäten. Auch hier ist eine Ausbreitung in Lymphknoten und Organe extrem selten.

Das **diffus großzellige B-Zell-Lymphom der Haut vom Beintyp** zeigt sich mit rasch wachsenden rot-lividen Knoten, die in aller Regel an den Unterschenkeln auftreten, was den Namenszusatz 'Beintyp' erklärt. Auf Grund des schnellen Wachstums kommt es häufig zu Ulzerationen. Dieses Lymphom tritt v.a. bei älteren Patienten mit einem Altersgipfel im 7. Lebensjahrzehnt auf

3. Diagnostik – wie wird ein kutanes Lymphom festgestellt?

Nach einer bildhaften Beschreibung der Lymphome wird in diesem Kapitel erklärt, welche Untersuchungen wann und für welches Lymphom in welchem Maße erforderlich sind.

Die Anamnese – das Gespräch mit Ihrer Ärztin / Ihrem Arzt

Hautlymphome haben nicht selten eine längere Vorgeschichte. Umso mehr sind Informationen über Beginn, Dauer und Verlauf der Hautveränderungen wichtig. Dazu können folgende oder ähnliche Fragen von Ihrer Ärztin / Ihrem Arzt an Sie gerichtet werden:

Anamnese

- Wie lange bestehen die Hautveränderungen schon?
- Haben sich die Hautveränderungen zwischenzeitlich zurückgebildet oder in der Ausprägung oder Ausdehnung verändert?
- Wenn ja, wie sahen die Hautveränderungen am Anfang aus und wo hat es begonnen?
- Haben Sie zusätzliche Beschwerden wie z.B. Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust?
- Wie sind die Hautveränderungen zuvor behandelt worden?
- War eine Therapie in der Vorgeschichte erfolgreich oder hat bisher nichts adäquat geholfen?
- Sind bereits Gewebeproben entnommen worden und sind auffällige Blutbefunde erhoben worden?

Wenn Sie mit dem Verdacht auf ein Hautlymphom in ein Gespräch mit einem Hautfacharzt/-ärztin oder für Hautlymphome spezialisierten Arzt / Ärztin gehen, hilft Ihnen die Vorbereitung anhand der genannten Fragen. Bitte bringen Sie auch unterstützend zur Beantwortung dieser Fragen Vorbefunde wie z.B. Histologiebefunde, Blutbefunde oder Befunde einer Bildgebung (Röntgen, Sonographie, CT, MRT) zur Vorstellung mit.

Die körperliche Untersuchung

Bei Verdacht auf ein Hautlymphom sollte Ihre ganze Haut einer Untersuchung unterzogen werden. Die Ärztin, der Arzt schaut nach trockener, schuppender Haut, nach Ekzemreaktionen, Knötchen, Knoten und defekter Haut bis hin zu Hautgeschwüren. Im Rahmen dieser Ganzkörperuntersuchung werden auch die hautnahen Lymphknoten (der Kopf-Hals-Region, in den Achselhöhlen und Leisten) abgetastet. Zur genauen Einordnung des jeweiligen Hautbefunds ist in aller Regel die (mehrmalige) Entnahme einer Gewebeprobe (Hautbiopsie) erforderlich. Es ist sinnvoll, die Hautveränderungen photographisch zu dokumentieren, damit die Bilder für einen späteren Vergleich vorhanden sind.

Entnahme und Untersuchung einer Gewebeprobe

Zur genauen Einordnung des jeweiligen Hautbefunds ist in aller Regel die (mehrmalige) Entnahme einer Gewebeprobe (Hautbiopsie) erforderlich. Die Entnahme einer Gewebeprobe aus der Haut ermöglicht die Untersuchung unter dem Mikroskop. Dies ist erforderlich, um den klinischen Verdacht zu bestätigen und die Erkrankung möglichst spezifisch in das Spektrum der Hautlymphome einzuordnen. Dazu wird die Haut im Bereich der Entnahmestelle örtlich betäubt und anschließend eine kleine Gewebeprobe entnommen. Man merkt hier

lediglich einen kleinen Einstich für die Betäubung, die eigentliche Gewebeentnahme ist dann schmerzlos.

Anschließend wird das Gewebe im Labor aufgearbeitet. Hierbei werden auch verschiedene Färbungen eingesetzt, wodurch eine nähere Einordnung der Tumorzellen in der Haut ermöglicht wird. Unter Umständen werden auch molekularpathologische Zusatzuntersuchungen (wie z.B. Klonalitätsanalysen) durchgeführt. Dies kann Auskunft darüber geben, ob es sich um eine reaktive oder klonale Vermehrung der Lymphozyten handelt (S. Glossar).

In frühen Stadien der Erkrankung kann es schwierig sein, ein Hautlymphom von einer entzündlichen Erkrankung der Haut zu unterscheiden, da beide Erkrankungsformen auf dem Einwandern weißer Blutzellen in die Haut basieren. Bisher gibt es keinen spezifischen Marker, der das Frühstadium eines kutanen Lymphoms eindeutig von anderen entzündlichen Hauterkrankungen abgrenzt.

Die endgültige Diagnose kann häufiger in Zusammenschau des klinischen Bildes mit den histologischen Befunden und möglicherweise weiteren zusätzlichen Untersuchungen gestellt werden. Daher empfiehlt sich insbesondere bei schwieriger Diagnosefindung die Vorstellung in spezialisierten Zentren, in denen Erfahrungen mit dieser seltenen Erkrankung, alle diagnostischen Möglichkeiten wie auch die Diskussion im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz bestehen.

Weitere Untersuchungen

Die Zellen, die sich beim kutanen Lymphom in der Haut vermehren, sind bestimmte weiße Blutzellen (Lymphozyten). Sie haben grundsätzlich die Fähigkeit, aus der Haut ins Blut zu wandern und umgekehrt aus dem Blut in die Haut. Deswegen besteht die Möglichkeit, dass Hautlymphome nicht unbedingt auf die Haut beschränkt bleiben.

Die Entscheidung, welche weiteren Untersuchungen zu Klärung dieses Sachverhalts erforderlich sind, hängt von der Art des Hautlymphoms und dem aktuellen Erkrankungsstadium ab. Das heißt, nicht bei allen Hautlymphomen sind alle genannten Untersuchungen erforderlich. Dies wird Ihre behandelnde Ärztin / ihr behandelnder Arzt mit Ihnen besprechen.

Im Folgenden werden diese Untersuchungen (sogenannte Ausbreitungsdiagnostik oder Staging-Untersuchungen) erläutert.

Blutuntersuchungen

Da es Hautlymphome gibt, die eine Ausbreitung im Blut zeigen können, ist eine genaue Untersuchung der Mengen der verschiedenen weißen Blutzellen

notwendig. Da die Mehrzahl der Hautlymphome in frühen Erkrankungsstadien verbleibt, sind für diese Blutuntersuchung vorrangig das Sézary Syndrom und die aggressiven B-Zell-Lymphome zu nennen.

Hierzu wird eine Blutprobe in einem automatisierten Prozess (Durchflusszytometrie) untersucht. Wie in der Hautprobe kann bei Bedarf auch aus dem Blut eine Klonalitätsanalyse (Zuordnung von Zellen zu einer oder verschiedenen Zelllinien, s. Glossar) gemacht werden. Die Bestimmung weiterer Werte im Blut, wie z.B. Leber- und Nierenwerte, LDH, sind nur zum Teil für die Einstufung der Lymphome und insbesondere für die geplante Therapie wichtig.

Lymphknotendiagnostik

Eine Lymphknotenbeteiligung durch ein Hautlymphom ist selten, dennoch sollten bei bestimmten Erkrankungen wie auch bei einem auffälligen Tastbefunden weitere Untersuchungen der Lymphknoten erfolgen.

Neben dem bereits angesprochenen Abtasten der Lymphknoten ist ein Ultraschall der Lymphknoten am Hals, in den Achselhöhlen und in den Leisten bei kutanen Lymphomen durchführbar, um Anzahl, Größe und Struktur der Lymphknoten zu beurteilen. Falls die Lymphknoten auffällig sind, entscheidet der Arzt, ob eine Kontrolle der Lymphknoten in einem bestimmten Zeitabstand ausreichend ist, oder ob Material für eine histologische Untersuchung entnommen werden sollte. Ist letzteres der Fall, so geschieht dies zumeist durch die operative Entfernung eines einzelnen auffälligen Lymphknotens. Die weiteren Untersuchungen an diesem Material erfolgen wie zuvor unter 'Untersuchung einer Gewebeprobe' beschrieben.

Weitere bildgebende Untersuchungen

Um eine sehr seltene Beteiligung innerer Organe durch ein Hautlymphom auszuschließen, sind weiterführende Untersuchungen ratsam und bei einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium oder bei einem Verdacht auf ein Zweitlymphom der inneren Organe notwendig.

Je nach Art des Hautlymphoms und dem vermuteten Ausmaß der Erkrankung sind nur einzelne dieser Untersuchungen erforderlich. Zu den Untersuchungen gehören ein Röntgenbild des Brustkorbs, ein Ultraschall des Bauchraumes und Schichtbild-Untersuchungen (Computertomographie = CT), eventuell eine Positronen-Emissions-Computertomographie (PET-CT) oder Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) gehören.

Anhand der Bilder können Aussagen zur Größe, Ausdehnung oder möglichen Absiedlungen des Lymphoms gemacht werden. Damit sind diese Untersuchungen auch für die Therapieentscheidung und Verlaufskontrolle der Beteiligung innerer Organe unter Therapie wichtig.

Knochenmarkpunktion

Um die seltene Beteiligung des Knochenmarkes durch Hautlymphome auszuschließen oder Ursachen für Blutbildveränderungen abzuklären, kann in Einzelfällen auch eine Knochenmarkpunktion zum Einsatz kommen. Diese Untersuchung wird jedoch nur bei wenigen Hautlymphomen erforderlich sein. Dazu wird mit einer Nadel etwas Knochenmark entnommen. Dies geschieht in aller Regel in örtlicher Betäubung aus dem Beckenkamm. Das entnommene Knochenmark wird dann unter „Entnahme und Untersuchung einer Gewebeprobe“ beschrieben gefärbt und unter dem Mikroskop untersucht.

4. Planung und Durchführung einer Behandlung

Bevor Ihre Ärztin / Ihr Arzt mit Ihnen die Therapie plant, wird sie/er die Diagnose, also genaue Lymphomvariante, festlegen und wenn nötig das Staging, also die Durchuntersuchung (Labor und bildgebende Verfahren) im Hinblick auf das Erkrankungsstadium ergänzen.

Das Spektrum der Behandlungen reicht von der örtlichen Anwendung von zumeist Kortison-haltigen Salben/Cremes über Lichttherapien bis hin zu Antikörpern und (evtl. kombinierten) Chemotherapien, welche meist als Tabletten oder als Infusionen verabreicht werden. Nur ein Teil dieser Medikamente ist allerdings aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ausdrücklich zur Behandlung eines Hautlymphoms zugelassen. Somit wird der behandelnde Arzt individuell mit dem Patienten möglicherweise auch den Einsatz eines Medikamentes außerhalb der genehmigten Zulassung, einen sogenannten „off-label-use“, besprechen. Darüber hinaus werden für bestimmte Hautlymphome und Stadien einer Erkrankung technisch aufwendige aber sehr gut erprobte Verfahren wie die extrakorporale Photopherese (ECP) eingesetzt.

Die Auswahl der jeweiligen Therapie und auch die Festlegung der Dosis und der Dauer erfolgt individuell für jeden Patienten. Primär entscheidend sind die Art des Hautlymphoms (genaue Diagnose), das Stadium und die Ausdehnung des Lymphoms. Sie sollten verstehen, ob nur die Haut oder auch Blut oder Lymphknoten oder anderen Organe vom Lymphom betroffen sind.

Die Machbarkeit wie auch mögliche Vorerkrankungen, Begleitmedikamente und Vortherapien werden in der Entscheidungsfindung berücksichtigt. Die Wahl der Behandlung wird in den meisten Fällen im Ärzteteam einer Tumorkonferenz, welches neben dem behandelnden Arzt / der behandelnden Ärztin auch Kollegen weiterer Fachabteilungen umfasst, intensiv und hoch kompetent besprochen.

Hautgerichtete Therapien (Lokaltherapien)

Bei frühen Krankheitsstadien mit wenigen vom Hautlymphom betroffenen Hautarealen steht eine auf die Haut ausgerichtete Behandlung, die sogenannte Lokaltherapie, im Vordergrund.

In der Regel werden beim kutanen T-Zell-Lymphom Kortison-haltige Salben/Cremes vom Arzt kontrolliert über eine bestimmte Zeit eingesetzt. Diese Lokaltherapien helfen auch den häufig bestehenden Juckreiz zu lindern.

In Einzelfällen und viel seltener kommen Chemotherapeutika für die örtliche Anwendung auf der Haut wie z.B. Chlormethin-Gel zum Einsatz. Chlormethin Gel ist für die tägliche Anwendung auf betroffenen Hautarealen zugelassen. Zudem können Salben und Cremes für eine Immunanregung verwendet werden.

Ebenso ist bei einzelnen Tumorknoten, wie sie bei einem indolenten B-Zell-Lymphom auftreten können, ein operatives Vorgehen zu besprechen.

Begleitend ist eine tägliche Keim-reduzierende Basispflege der ganzen Haut empfehlenswert, weil verschiedene auf der Haut vorhandene Keime die Hautlymphomerkkrankung unterhalten können.

Die Maßnahmen wie Cortison-haltige Externa und Hautpflege sind gewissermaßen eine Basis und Ergänzung auch zur möglichen Systemtherapie. Die Anwendung von Chlormethin Gel erfolgt eher gezielt. Die Lokaltherapien kommen ebenfalls in höheren Stadien zum Einsatz und sollten daher von Ihnen konsequent nach ärztlicher Anweisung genutzt werden.

Lichttherapie

Eine wichtige Säule in der Therapie kutaner Lymphome ist die Lichttherapie (Phototherapie/UV-Therapie). In den meisten Zentren stehen Geräte für eine Schmalband-UVB- (UVB 311nm) oder PUVA-Therapie (Psoralen plus UVA) zur Verfügung. Die PUVA-Therapie besteht aus der Kombination einer Tabletteneinnahme von Methoxypsoralen und anschließender UVA-Bestrahlung der Haut. Methoxypsoralen macht die Haut empfindlicher für die Lichtbestrahlung, dadurch kann mit einer reduzierten UV-Dosis ein optimierter Behandlungserfolg erreicht werden. An Stelle der Tabletteneinnahme kann Methoxypsoralen auch durch Zugabe in das Badewasser (Bade-PUVA) oder in Cremes (Creme-PUVA) vor der jeweiligen UV-Bestrahlung seine Wirkung entfalten. Die Lichttherapie wird typischerweise 3-4x/Woche durchgeführt. Je nach Hautbefund wird die Behandlung mehrere Wochen bis Monate bis zur Besserung durchgeführt.

Lokale Radiotherapie:

Der Arzt wird mit Ihnen über eine Strahlentherapie sprechen, wenn die Lymphomerkkrankung lokalisiert ist oder schlecht auf andere Therapien angesprochen hat oder Tumorknoten auftreten.

Hautlymphome sprechen gut auf eine Radiotherapie an – insbesondere, wenn sich Tumoren ausbilden. Die klassische Dosis beträgt 30-36 Gy in Einzeldosen von 2 Gy, so dass die Bestrahlung bei täglicher Anwendung werktags insgesamt 3 - 4 Wochen dauert. Teilweise reichen aber auch geringere Dosen von 8 Gy (2 x 4 Gy). In der Regel werden gezielt einzelne oder mehrere Hautveränderungen, insbesondere auch Tumorknoten in einem Areal bestrahlt.

Niedrig dosierte Ganz-haut –Elektronenbestrahlung:

In Einzelfällen wird eine Bestrahlung der ganzen Haut durchgeführt. 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. Anschließend sollte eine adjuvante topische oder systemische Therapie in Betracht gezogen werden, um die Remission zu erhalten („Erhaltungstherapie“).

Systemische Therapien

Systemische Therapien bei T-Zell-Lymphomen der Haut

In den nachfolgenden Abschnitten werden Medikamente für die Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome benannt. Die Gliederung erfolgt grob orientierend von den einfachen, eher eingesetzten Substanzen bis hin zu den Medikamenten der zweiten Wahl und selten notwendigen Optionen wie der Polychemotherapie und Stammzelltransplantation.

Retinoide

Retinoide sind chemisch und biologisch mit dem Vitamin A (Retinol) verwandt. Bei Hautlymphomen kommen aus dieser Substanzgruppe Bexaroten und Acitretin als Tablettentherapie zum Einsatz.

Häufig auftretende Nebenwirkungen von Retinoiden sind eine Erhöhung der Fettwerte im Blut und eine Unterfunktion der Schilddrüse. Aus diesem Grund erfolgt meist eine begleitende Medikation mit einem Schilddrüsenhormon und einem Fettsenker. Weitere Nebenwirkungen können Kopfschmerzen, Juckreiz, Müdigkeit, trockene Haut/Schleimhaut sein. Darüber hinaus kann es zu Haarausfall kommen, der sich jedoch nach Absetzen der Therapie zumeist zurückbildet.

Die Therapiedauer wird vom Ansprechen auf die Therapie und von der Verträglichkeit abhängig gemacht.

Eine Kombination von Retinoiden mit anderen Therapieformen wie z.B. einer Lichttherapie oder Interferon-alpha-Therapie ist möglich.

Interferon-alpha

Interferone aktivieren das Immunsystem, um gegen Krebszellen anzukämpfen. Interferon-alpha wird regelmäßig in das Unterhautfettgewebe gespritzt (lateinisch sub-kutan = „unter die Haut“). Nach dem Erlernen führt der Patient diese Behandlung selbständig durch. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, das Medikament direkt in einzelne Tumorknoten einzuspritzen.

Häufige Nebenwirkungen sind grippeartige Beschwerden zu Beginn der Therapie, weshalb die zusätzliche Einnahme von z.B. Paracetamol sowie das Spritzen am Abend empfohlen werden. Im weiteren Verlauf schwächen sich diese Beschwerden ab, so dass viele Patienten auf eine Begleitmedikation verzichten können. Weitere häufigere Nebenwirkungen sind Abgeschlagenheit, niedergeschlagene Stimmungslage, Schilddrüsen-funktionsstörung, Haarausfall, Schlafstörung, erektile Dysfunktion. Interferon ist aufgrund eines Produktionsstopps derzeit nicht mehr erhältlich (Stand Oktober 2020).

Antikörpertherapien

Antikörper sind Eiweißmoleküle, die in der Lage sind, bestimmte Strukturen (Antigene) auf der Oberfläche von Zellen zu erkennen und sich dann fest an diese zu binden. Lymphomzellen von T- und B-Zell-Lymphomen tragen an der Oberfläche Antigene (z.B. CD20, CD52, CD30), wovon einige durch dagegen entwickelte therapeutische Antikörper angreifbar sind.

Durch die Bindung von Antikörpern an Antigene können Zellen auch unter Mithilfe des Immunsystems gezielt zerstört werden, so dass sich diese Behandlungsform besonders für eine gezielte Wirkung eignet.

Alemtuzumab

Der Antikörper Alemtuzumab bindet an das CD52-Glykoprotein; welches auf normalen und bösartigen T-Zellen und B-Zellen vorkommt. Der Einsatz muss bei der Krankenkasse bei kutanen T-Zell-Lymphomen, welche eine ausgeprägte Blutbeteiligung aufweisen, beantragt werden.

Nach vergleichenden Untersuchungen und auf Grund der erhöhten Nebenwirkungsrate wie Infektionen unter einer Hochdosis Therapie mit Alemtuzumab hat sich für kutane Lymphome eine Niedrigdosistherapie (z.B. 10mg 3x/ Woche für 6 Wochen) als subkutane Gabe durchgesetzt. Das genaue Schema wird individuell vom Arzt festgelegt und anhand von Laborwerten gesteuert.

Auch weitere bekannte Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Fieber, Autoimmunreaktionen, schwere Infusionsreaktionen, Reaktivierung von Virusinfektionen, die Entstehung anderer bösartiger Erkrankungen und Hautausschläge treten so kaum noch auf.

Brentuximab Vedotin

Der gegen das Oberflächeneiweiß CD30 gerichtete Antikörper Brentuximab Vedotin eignet sich zur Behandlung CD30-positiver Lymphome. Über diesen Antikörper wird Monomethyl Auristatin E, ein Spindelgift, in die Zelle geschleust und verhindert dort die Zellteilung.

Sehr häufig treten unter der Behandlung, zumeist erst im weiteren Verlauf, störende Missempfindungen und Kraftminderung an Händen und Füßen auf. Diese Nervenschädigung (Neuropathie) bildet sich in der Mehrzahl der Fälle in einer Behandlungspause, bei Verringerung der Medikamentendosis oder nach Beendigung der Therapie wieder zurück. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Veränderungen des Blutbilds mit Verminderung bestimmter weißer Blutkörperchen (Neutropenie) mit Erhöhung des Infektionsrisikos oder eine Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie) und damit erhöhter Blutungsneigung. Dementsprechend sind regelmäßig Laborkontrollen durchzuführen. Außerdem kann es zu Magen-Darm-Beschwerden, Müdigkeit, Fieber oder auch zu Hautausschlag kommen.

Mogamulizumab

Es handelt sich um einen Antikörper, der gegen das Oberflächeneiweiß C-C-Chemokinrezeptor 4 (CCR4) gerichtet ist, welches auf den T-Lymphomzellen zu finden ist. Zusätzlich bindet der Antikörper an Immunzellen (sog. Natürliche Killerzellen), die aktiviert werden und die Tumorzellen abtöten. Nach Fertigstellung der S2k Leitlinie kutane Lymphome wurde 2018 Mogamulizumab für die Behandlung der MF und des SS zugelassen.

Mogamulizumab ist einsetzbar, wenn eine erste Tabletten- oder Infusionstherapie nicht wirksam war oder aus anderen Gründen nicht infrage kommt. Die Wirksamkeit ist vor allem bei Nachweis von Lymphomzellen im Blut gut belegt. Die Gabe erfolgt über eine Vene, zunächst viermal in wöchentlichen Abständen, danach alle 2 Wochen. Vor der Therapie kann ein fiebersenkendes Medikament (z.B. Paracetamol) und vorbeugend ein Antiallergikum verabreicht werden. Sehr häufig kommt es zu Fieber, Schüttelfrost, Wassereinlagerungen aber auch Magen-Darm-Problemen, möglicherweise zur (Re-)Aktivierung von Infektionen und Blutbildveränderungen, insbesondere eine Verminderung der Blutplättchen können vorkommen.

Chemotherapien

Im fortschreitenden Verlauf kutaner Lymphome kann eine Behandlung mit Chemotherapien notwendig werden, besonders dann, wenn zuvor genannte Therapieoptionen ausgeschöpft wurden. Man spricht auch von Zweitlinien-Therapien.

Chemotherapien (Zytostatika) greifen in die Zellteilung ein und hemmen damit das Wachstum der Tumorzellen. Man unterscheidet die Anwendung eines einzelnen Medikamentes (Monochemotherapie) und die kombinierte Anwendung mehrerer Medikamente (Polychemotherapie).

Ein weiterer Grund für den späten und bedachten Einsatz sind auch die Nebenwirkungen. Neben zahlreichen anderen Nebenwirkungen beeinflussen viele Chemotherapien die Fruchtbarkeit. Vor Therapiebeginn sollten daher bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung Maßnahmen wie das Einfrieren von Spermien und Eizellen mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Da Chemotherapien über eine Vene gegeben werden, kann es sinnvoll sein, einen dauerhaften Zugang zu erhalten (sog. „Portsysteem“), um kleinere Venen z.B. am Arm zu schonen. Hierfür ist ein kurzer operativer Eingriff notwendig.

Monochemotherapien

Methotrexat (MTX)

In Abhängigkeit von der Dosis gehört MTX zu den Immunsuppressiva (niedrige Dosis) bzw. Zytostatika (höhere Dosis); dementsprechend wird es bei chronisch entzündlichen- und Tumorerkrankungen eingesetzt. Der Wirkstoff greift in einen für die Zellteilung wichtigen Prozess, den Folsäurestoffwechsel ein, so dass DNA- und RNA-Synthese und damit die Zellvermehrung gehemmt werden.

Vor der Einleitung einer MTX-Therapie sind Infektionserkrankungen (z.B. Tuberkulose, Hepatitis, HIV), Nieren- und Leberfunktionsstörungen und eine Schwangerschaft auszuschließen. Die einmal wöchentliche Gabe von MTX erfolgt in der Regel als Spritze in das Unterhautfettgewebe (subkutan), da bei einer Tabletteneinnahme nicht immer ausreichende Wirkspiegel erreicht werden. Zur besseren Verträglichkeit wird die Einnahme von Folsäure am Folgetag nach MTX-Gabe empfohlen.

Die Nebenwirkungen sind Dosis-abhängig. Zu den unerwünschten Wirkungen gehören u.a. Haarausfall (nach Therapieende rückläufig), Übelkeit, Mundschleimhautentzündung, Erbrechen, Erhöhung der Leberwerte im Blut, Fieber und Kopfschmerzen.

Gemcitabin

Gemcitabin kann als Chemotherapeutikum bei zahlreichen Tumorarten eingesetzt werden. Die Gabe ist bei fortgeschrittenen T-Zell-Lymphomen der Haut möglich. Das Medikament hemmt die Erstellung des Erbgutes (DNA) bei der Zellteilung und hemmt dadurch die Zellvermehrung. Die Gabe von Gemcitabin erfolgt über die Vene.

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen ist von der Dosis abhängig. Häufige Nebenwirkungen sind unter anderem Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, juckender Hautausschlag, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen und

vorübergehend leichte Atemnot. Engmaschige Laborkontrollen sind notwendig, da Veränderungen des Blutbilds eine erhöhte Infektanfälligkeit, eine vermehrte Blutungsneigung und einen verminderten Sauerstofftransport im Blut bedingen können.

Polychemotherapien

In der Therapie der Hautlymphome können bei schweren aggressiven Verlaufsformen kutaner Lymphome auch Kombinationen verschiedener Chemotherapeutika verwendet werden.

Zu den häufigsten Therapieschemata gehört die sogenannte **CHOP** Therapie. CHOP ist eine Abkürzung für die Chemotherapeutika **C**yclophosphamid, **D**oxorubicin (entspricht **H**ydroxydaunorubicin), **V**incristin (entspricht **O**ncovin) und dem Kortisonpräparat **P**rednisolon oder Prednison.

Dieses Schema kann um weitere Wirkstoffe ergänzt werden. Beim B-Zell-Lymphom ist dies meist der Antikörper **R**ituximab und heißt dann **R-CHOP**, bei anderen Lymphomen kann auch z.B. das Chemotherapeutikum **E**toposid (**CHOEP**) ergänzt werden.

Als Nebenwirkungen können Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Haarverlust auftreten. Vincristin kann Nervenschädigungen verursachen. Etoposid unterdrückt besonders die Blutbildung im Knochenmark. Die Verminderung verschiedener Zellpopulationen im Blut kann unter anderem mit einem erhöhten Infektionsrisiko, vermehrter Blutungsneigung und körperlicher Schwäche einhergehen.

Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation ist eine Therapieform, bei der Ihnen die Blutstammzellen eines Spenders übertragen werden. Es bedarf einer intensiven Vorbehandlung mit Chemotherapeutika und Bestrahlung (Konditionierung), um die eigene Zellbildung im Knochenmark zu minimieren. Die Spenderzellen ersetzen das körpereigene Knochenmark und sollen so verhindern, dass sich erneut Krebszellen bilden können. Gleichzeitig sollen noch vorhandene Krebszellen durch neue aktive Immunzellen abgetötet werden.

In einem ersten Schritt muss ein geeigneter Spender gefunden werden, dessen Körperzellen mit denen des Patienten hinsichtlich bestimmter Eigenschaften der Immunzellen übereinstimmen müssen (sog. HLA-Gene). Die Übertragung der Stammzellen erfolgt über eine Infusion. In der Folge kann es durch einen derartigen Austausch der Immunzellen zu einem immunologischen Angriff auf eigene Organe bis hin zu einer Abstoßungsreaktion kommen (Graft-versus-Host-Reaktion). Derartige Immunangriffe können zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Stammzelltransplantation auftreten. Sie sind durch Immunsuppressiva zu unterdrücken.

Die allogene Stammzelltransplantation ist eine wirksame Therapie, die jedoch mit vielen Risiken bzw. Nebenwirkungen einhergeht. Daher kommt diese Behandlung nur für Patienten mit sehr aggressiven Lymphomen in Betracht.

Systemische Therapien bei B-Zell-Lymphomen der Haut

Neben den möglichen Lokalthérapien für kutane B-Zell-Lymphome wie Operation, Bestrahlung, lokale Injektionen (Rituximab, Interferon) folgen die möglichen systemischen Therapeutika ggfs. auch in gestaffeltem (sequentiell) oder gleichzeitigem Einsatz.

Rituximab

Rituximab ist ein Antikörper, der für bestimmte Formen kutaner B-Zell-Lymphome zugelassen ist. Über die Bindung an das Eiweiß CD20, welches sich auf B-Lymphozyten bei zunehmender Reifung vermehrt befindet, werden diese Lymphomzellen zerstört. Das Medikament kann in die Vene (intravenös), in das Unterhautfettgewebe (subkutan) und in einzelne betroffene Hautstellen (intralesional) gespritzt werden.

Die Verträglichkeit ist in der Regel sehr gut. Dennoch können unerwünschte Wirkungen wie z.B. Schmerzen an der Einstichstelle, bei intravenöser Gabe dann auch Fieber, Schüttelfrost, Luftnot oder Hautausschläge bis hin zu schweren Arzneimittelreaktionen entstehen. Herzerkrankungen sind vor einer systemischen Gabe abzuklären.

Chemotherapien

Bei B-Zell-Lymphomen kommen ebenfalls verschiedene Monochemotherapien (Doxorubicin oder Gemcitabin) und auch Polychemotherapien wie R-CHOP zum Einsatz. Die Informationen sind aus dem Kapitel der T-Zell-Lymphome zu entnehmen.

Bendamustin

Bendamustin ist ein Chemotherapeutikum, das bei fortgeschrittenen Lymphomen vorwiegend bei B-Zell-Lymphomen verwendet werden kann. Es hemmt die Zellteilung und wird als Infusion verabreicht. Die Nebenwirkungen beinhalten vor allem eine Unterdrückung der Blutbildung, damit Veränderungen des Blutbildes wie auch der Leberwerte.

Wichtige allgemeine Hinweise zu Systemtherapien

Da die Systemtherapien, wie oben beschrieben, zu Schäden an inneren Organen führen können, werden vor und während der Therapie regelmäßig Blutuntersuchungen (z.B. Leber- und Nierenfunktionswerte) durchgeführt. Daneben sind chronische und akute Infektionen vorher auszuschließen, da sich diese unter der Therapie verschlechtern könnten. Bei Antikörper- oder Chemotherapien ist vor Behandlungsbeginn zudem der Impfpass auf fehlende Impfungen zu überprüfen. Diese sind ggf. nachzuholen bzw. aufzufrischen.

Da die Systemtherapien einen schädigenden Einfluss auf ein ungeborenes Kind haben oder haben können, muss bei Frauen im gebärfähigen Alter vor dem Behandlungsbeginn ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen. Zudem ist während und teilweise noch nach Abschluss der Therapie auf eine sichere Verhütung zu achten.

Neue Therapien und klinische Studien

In der Behandlung der Hautlymphome besteht hinsichtlich chronischer Verläufe und fortschreitender Erkrankungen eine dringende Notwendigkeit für die Durchführung von Studien, um eine Verbesserung der Therapieerfolge zu erzielen. Das Etablieren neuer Behandlungsoptionen ist daher im Interesse betroffener Patienten.

Die Entwicklung von Medikamentenstudien geschieht in einem mehrstufigen Prozess: zuerst wird im Labor an isolierten Zellen und gegebenenfalls Versuchstieren eine neue Behandlungsmethode erforscht. Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit wird ausführlich und detailliert überprüft. Bei vielversprechenden Ergebnissen schließen sich dann klinische Studien an, in deren Rahmen die Eignung dieser Therapien für die betroffenen Patienten mit traditionellen Therapien verglichen und bestätigt werden muss. Ohne die Überprüfung in klinischen Studien kann deshalb keine Zulassung einer Therapie erfolgen und diese kann nicht in die Behandlungsroutine aufgenommen werden.

Deshalb sollten alle Patienten mit Hautlymphomen, für die eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien sinnvoll erscheint, ausdrücklich ermutigt werden, an diesen teilzunehmen. Dieser Grundsatz entspricht auch der Empfehlung der Deutschen Krebsgesellschaft. Diese Studienteilnahme bedeutet aber explizit nicht, dass, wie manchmal vermutet, Patienten „zu Versuchskaninchen werden“. Höchste ethische und medizinische wie auch wissenschaftliche Standards werden zugrunde gelegt. Überprüfungen u.a. durch Ethikkommissionen und sehr strenge Ein- und Ausschlusskriterien gewährleistet den Schutz der Patienten. Fast immer ist dabei vorgeschrieben, dass die Patienten zunächst gut etablierte Standardtherapien bekommen sollen und ein Studieneinschluss nur möglich ist, nachdem diese versucht wurden, aber keinen Erfolg zeigten. Der Studieneinschluss unterliegt strengen Regeln und soll im Interesse des Patienten sein. Er dient dazu, Patienten möglichst früh von gut geeigneten und vielversprechenden Therapien profitieren zu lassen. Ein grundsätzliches Ziel ist die Verbesserung von Therapieerfolgen durch die neuen Substanzen.

Klinische Studien

In klinischen Studien behandelte Patienten haben den Vorteil einer intensiveren ärztlichen Betreuung und sehr konsequenten und engmaschigen klinischen Überwachung. Über aktuelle Studien zu den kutanen Lymphomen informieren die Homepages der Hauttumorzentren in Deutschland sowie die Homepage der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) (<https://www.ado-homepage.de/studiennavigator.html>).

5. Nachsorge

Nachdem die Behandlung des Hautlymphoms erfolgreich durchgeführt wurde und die Hautveränderungen vollständig abgeheilt sind (komplette Remission), schließt sich eine sogenannte Nachsorge an. Es handelt sich um Untersuchungen, die ein mögliches Wiederkehren (Rezidiv) eines Hautlymphoms bzw. das Auftreten einer zweiten Lymphomerkrankung früh erkennen sollen und diese dann auch zügig einer Behandlung zugeführt werden können. Weiterhin ist es wichtig, im Verlauf bestimmte Nebenwirkungen der angewandten Behandlungen (z.B. Lichttherapien) zu erkennen.

Da das Risiko für ein Rezidiv in den ersten Jahren am größten ist, empfiehlt die ärztliche Leitlinie in den ersten beiden Jahren engmaschige Kontrollen. Nach 3 bis 5 bzw. nach 6 Jahren vergrößern sich bei unauffälligem Verlauf dann die Abstände für die Nachsorgeuntersuchungen. Sollten nach der Therapie der Lymphomerkrankung noch Hautveränderungen bestehen, also keine vollständige Abheilung erfolgt sein, dann wird das Schema der Nachuntersuchungen individuell durch den betreuenden Hautfacharzt auch in Abhängigkeit von der Behandlung festgelegt.

Praktische Durchführung der Nachsorge

Zur Nachsorge gehört, dass die gesamte Haut durch einen Arzt in regelmäßigen Abständen untersucht wird. Die zeitlichen Abstände richten sich nach der Art des Hautlymphoms (genaue Diagnose), dem Stadium der Erkrankung und ggfs. nach der laufenden Therapie.

Als Patient sollten Sie selbst beobachten, ob Ihnen neue Hautveränderungen auffallen, um sich damit dann zügig beim Hautarzt vorzustellen. Da in seltenen Fällen auch die Lymphknoten betroffen sein können, ist es wichtig, dass Sie zu einem eigenständigen Abtasten der Lymphknoten angeleitet werden. Sollten Sie am Hals, in den Achseln oder Leisten rund knotige, eher schmerzlose Strukturen ertasten, so ist dies ebenso ein Grund für eine ärztliche Konsultation.

Weiterhin sollten in Abhängigkeit von der jeweiligen Lymphomdiagnose und -therapie Blutentnahmen und bildgebende Untersuchungen (Ultraschall der Lymphknoten, Röntgen, Computertomographie) erfolgen (siehe oben Kapitel Diagnostik). Sie sollten von Ihrem behandelnden Arzt eine auf Sie persönlich abgestimmte Nachsorgeempfehlung bekommen. Diese kann bei einem Therapieerfolg angeglichen werden und muss ggfs. bei einem Fortschreiten der Erkrankung intensiviert werden.

Erkennen von Zweitlymphomen

Auch wenn das Hautlymphom komplett abgeheilt ist, gibt es ein geringes Risiko, dass eine andere Lymphomerkkrankung zusätzlich auftreten könnte, ein sogenanntes „Zweitlymphom“. Dies kann sowohl sichtbar an der Haut auftreten als auch in Lymphknoten und inneren Organen. Auch deshalb ist die regelmäßige Nachsorge sinnvoll.

Erkennen von Behandlungsfolgen

Leider können bei einigen Behandlungsmethoden auch später in Erscheinung tretende Behandlungsfolgen auftreten. Als Nebenwirkung der Lichttherapie können nach vielen Jahren Vorstufen eines weißen Hautkrebses auftreten. Weiterhin sollte beobachtet werden, ob sich Muttermale verändern oder neue dazu kommen, um auch einen möglichen schwarzen Hautkrebs zu erkennen. Aus diesen Gründen ist es wichtig, die gesamte Haut regelmäßig anschauen zu lassen.

6. Psychoonkologie

Ziel der Psychoonkologie ist die Wiederherstellung oder der Erhalt einer guten oder bestmöglichen Lebensqualität, die auch durch eine Lymphomerkkrankung eingeschränkt sein kann. Die Wertung der Lebensqualität bezieht sich auf klinische und psychologische Symptome wie auch soziale Probleme. Im klinischen Kontext stehen Schmerzen, Juckreiz (siehe auch Kapitel Palliativmedizin), Fatigue (übersteigerte Müdigkeit, Abgeschlagenheit) und Depressionen im Fokus. Scheuen Sie sich nicht, Ihren Arzt bei entsprechenden Symptomen oder Problemen anzusprechen.

Die psychoonkologische Versorgung von Patienten mit kutanen Lymphomen und zugehörige Versorgungskonzepte bedürfen noch weiterführender Untersuchungen, um basierend auf diesen Ergebnissen therapeutische Ansätze zu optimieren. In zertifizierten Hauttumorzentren stehen in jedem Fall qualifizierte Teams, zu denen auch Psychoonkologen und Sozialarbeiter gehören zur Mitbehandlung bereit.

7. Palliativmedizin

Das Ziel der Palliativmedizin ist die umfassende ärztliche und psychosoziale Unterstützung von Patienten in den fortgeschrittenen Erkrankungsstadien mit einer nicht heilbaren Erkrankung. Dabei steht nicht mehr die Heilung der Erkrankung, sondern die Linderung von Beschwerden, wie z.B. Schmerzen oder Atemnot, im Vordergrund. Mit Blick auf die Lebensqualität wird ein ganzheitlicher Ansatz verfolgt, der körperliche, psychische („Stimmung“), soziale und spirituelle (z.B. religiöse) Aspekte berücksichtigen soll. Das palliativmedizinische Fachpersonal ist zusammengesetzt aus speziell geschulten Ärzten und Pflegekräften, Psychoonkologen, Seelsorgern und Physiotherapeuten, die dem Patienten und auch seinen Angehörigen zur Seite stehen. Eine palliativmedizinische Versorgung kann auf Palliativstationen in einem Krankenhaus, im häuslichen Umfeld durch einen ambulanten Palliativdienst oder in einem Hospiz erfolgen. Der Patientenwunsch sollte dahingehend im Vordergrund stehen.

Patienten mit Hautlymphomen leiden vor allem gerade in weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien unter Juckreiz. Oft ist er so quälend, dass der Schlaf gestört ist und die Lebensqualität dadurch eingeschränkt ist. Hinzu kommt, dass durch das ständige Kratzen Wunden entstehen können, die wiederum Infektionen durch Bakterien begünstigen. Neben der Einnahme von juckreizlindernden Medikamenten (Antihistaminika, Neuroleptika) kann eine äußerliche Behandlung mit z.B. kortisonhaltigen Cremes und Salben, aber auch eine Basispflege mit juckreizstillenden (z.B. Polidocanol) und rückfettenden Inhaltsstoffen hilfreich sein.

Die Linderung von Schmerzen spielt in der Palliativmedizin eine zentrale Rolle, sei es, dass die Gesamtbelastung den Alltag nur Schmerz-behaftet überstehen lässt oder der Tumor selbst Schmerzen verursacht. Selten können auch Tumorthérapien bei kutanen Lymphomen (einzelne Chemotherapeutika) als Nebenwirkung direkt die Nerven angreifen (Neurotoxizität) und so zusätzlich zu Nervenirritationen und Schmerzen führen. Die Schmerzbehandlung soll sich am Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation (WHO) orientieren. Basierend auf einer konsequenten Therapie und standardisierten Schmerzerfassung erfolgt eine individuelle Anpassung und Kontrolle der Nebenwirkungen.

Abkürzungsverzeichnis

ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AWMF	Arbeitskreis der Medizinisch-Wissenschaftlichen Fachgesellschaften
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCR4	Chemokinrezeptor 4
CD	Clusters of Differentiation
CHOEP	CHOP plus Etoposid
CHOP	Cyclophosphamid, Doxyrubicin, Vincristin und Prednisolon
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECP	Extrakorporale Photopherese
EK	Expertenkonsens
Ggfs.	Gegebenenfalls
Gy	Gray
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA-Gene	Human Leukocyte Antigen
IFN	Interferon
LyP	Lymphomatoide Papulose
MF	Mycosis fungoides
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MTX	Methotrexat
nm	Nanometer
PET-CT	Positronen-Emissions-Computertomographie
PUVA	Psoralen + UVA
R-CHOP	Kombination aus Rituximab plus CHOP
RNA	Ribonukleinsäure
s.c.	subkutan
s.u.	siehe unten
u.a.	unter anderem
UVA	Ultraviolettstrahlung A
UVB	Ultraviolettstrahlung B
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel

Glossar

Antigen

Eiweiß z.B. auf Zellen, gegen das Antikörper gebildet werden können

Antikörper

Eiweiß, das im Körper von Immunzellen gebildet wird, und der Immunabwehr dient oder auch ein Eiweiß, das als Medikament therapeutisch genutzt werden kann

Ausbreitungsdiagnostik (= Staging):

Um eine Beteiligung weiterer Organsysteme auszuschließen werden oft ergänzende z.B. bildgebende Untersuchungen, wie Sonographie oder Computertomographie, durchgeführt.

Ekzem:

Nicht infektiöse entzündliche Hauterkrankung mit Ausbildung von Rötungen, Krusten und Schuppen

Erythrodermie

Rötung der gesamten Haut

Gewebeprobe (= Biopsie):

Entnahme eines Gewebes z.B. einem kleinen Stück Haut, welches dann anschließend von einem (Dermato-)pathologen unter dem Mikroskop begutachtet und bewertet werden kann

Immunsuppression

Unterdrückung der körpereigenen immunologischen Abwehr

Klonalitätsanalyse:

Hierbei handelt es sich um molekularpathologische Untersuchungen, die an Blutzellen oder Gewebe durchgeführt wird. Dabei wird die Abstammung der Zellen untersucht, ob die Zellen alle von einer gemeinsamen Mutterzelle abstammen (monoklonal) oder genetische Unterschiede vorhanden sind, und die Zellen von verschiedenen Zelllinien stammen (polyklonal).

Lymphknoten:

Lymphknoten sind Bestandteil des Abwehrsystems und stellen eine Art „Filterstation“ für die Lymphflüssigkeit dar. Insbesondere am Hals, unter den Achseln und in den Leisten befinden sich größere Ansammlungen von hautnahen Lymphknoten.

Off-label-use:

Medikamente, die im off-label-use verwendet werden, sind durch die Arzneimittelbehörden für den eingesetzten Gebrauch (Indikation) nicht zugelassen. Medikamente, die für bestimmte Erkrankungen untersucht wurden, können sich trotzdem für andere Erkrankungen als wirksam erweisen und werden dann off-label eingesetzt.

Prognose:

Von griechisch „prognosis“ = Vorwissen oder frei übersetzt Vorhersage. Es wird damit der zu erwartende Krankheitsverlauf beschrieben, indirekt auch etwas über das mögliche Ansprechen auf die Therapie oder die mögliche Genesung ausgesagt

Progress

Vom lateinischen progressus = Fortschreiten, das sich auf die Zunahme oder Entwicklung einer Erkrankung bezieht

Rezidiv:

Ein Rezidiv ist das Wiederauftreten einer Erkrankung.

Ulzeration

Von lateinisch ulcus = Geschwür, ulcera = Geschwüre und bezeichnet einen Hautdefekt, der tiefer reicht und mit einer Narbe abheilt. Gründe können eine mangelnde Versorgung des Gewebes u.a. durch Tumorzellen sein.

Zytostatika

Aus dem Griechischen Zelle und Zustand bezeichnend bezieht es sich auf Substanzen, die Zellteilung und Zellwachstum behindern.

Weiterführende Informationen/Links/Referenzen

https://dgrh.de/dam/jcr:a0c93bc8-26c0-4783-8fa4-a63c830facdf/methotrexat_pat_2014_07.pdf

<https://www.ado-homepage.de/studiennavigator.html>
#

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0271_S2k_Kutane_Lymphome_2017-10.pdf

[https://Deutsche Krebsgesellschaft - Satzung und Struktur | DKG](https://www.dkg.de/Deutsche-Krebsgesellschaft-Satzung-und-Struktur)

Im Sinne der Qualitätssicherung einer Patientenleitlinie gibt es Literatur von der ÄZQ

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1865921715001919?via%3Dihub>

Anhang:

Mitgliedern der Arbeitsgruppe Patientenleitlinie
(Literaturrecherche, Erstellung, Durchsicht, Kommentierung):

<i>Prof. Dr. D. Nashan, Universitätsklinikum Dortmund, Direktorin</i> <i>Prof. Dr. E. Dippel; Klinikum der Stadt Ludwigshafen, Direktor</i>
<i>Weitere Autoren alphabetisch:</i>
<i>Herr Hennig, Ludwigshafen – Patientenvertreter</i>
<i>PD Dr. K. Kjell, Klinikum Bremen, Oberarzt</i>
<i>Prof. Dr. D. Klemke, Klinikum Karlsruhe, Chefarzt</i>
<i>Dr. C. Lamos, Inselspital Bern, Oberärztin</i>
<i>PD Dr. C. Loquai, Universitätsklinikum Mainz, Oberärztin</i>
<i>PD Dr. F. Meis, Universitätsklinikum Freiburg, Oberarzt</i>
<i>PD Dr. Ch. Mitteldorf, Universitätsklinikum Göttingen, Oberärztin</i>
<i>Dr. R. Moritz, Universitätsklinikum Halle, Oberärztin</i>
<i>PD Dr. J. Nicolay, Universitätsklinikum Mannheim, Oberarzt</i> <i>Dr. Marion Pianka, Universitätsklinikum Dortmund, Ärztin in Weiterbildung</i>
<i>Corinna Schäfer M.A. – ÄZQ, Berlin</i>
<i>PD Dr. M. Schlaak, Universitätsklinikum München; Charité, Berlin ab 2021, Oberarzt</i>
<i>Dr. R. Stranzenbach, Universitätsklinikum Bochum, Oberarzt</i>
<i>Dr. L. von Dücker, Universitätsklinikum Lübeck, Oberärztin</i>
<i>Dr. U. Wehkamp, Universitätsklinikum Kiel, Oberärztin</i>
<i>PD Dr. C. Weisshaupt, Universitätsklinikum Münster, Oberarzt</i>
<i>PD Dr. M Wobser, Universitätsklinikum Würzburg, Oberärztin</i>

Keine finanzielle Unterstützung, und keine Interessenskonflikte oder kommerzielle Interessensgruppen

Methoden, Kommentierung, Konsequenzen aus Begutachtungen

Zur Methodik und Erstellung fand ein Briefing durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin in Berlin statt. Danach trat die Arbeitsgruppe zusammen und die erstellten Kapitel wurden kommentiert und mehrfach angepasst.

Patientenvertreter wurden einbezogen. Frau Schäfer aus den ÄZQ hat die Endfassung gegengelesen und Anmerkungen wurden nachfolgend ergänzt.

Aktualisierung und Gültigkeitsdauer

Da die S2k Leitlinie Kutane Lymphome 2021 Grundlage für die Erstellung der Patientenleitlinie ist, wurde die Gültigkeit bis zum 12/2023 festgelegt.

Versionsnummer:	8.0
Erstveröffentlichung:	12/1997
Überarbeitung von:	09/2021
Nächste Überprüfung geplant:	08/2026

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

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online