



50 jaar onderzoek van cutane lymfomen in Nederland

R. Willemze

Dit jaar is het precies vijftig jaar geleden dat het wetenschappelijk onderzoek van cutane lymfomen in Nederland van start ging. In dit historisch overzicht zullen de ontwikkelingen in de diagnostiek, classificatie en behandeling van deze groep zeldzame aandoeningen besproken worden. Hierbij zal het belang van klinisch-pathologische correlatie en de centrale rol van de dermatoloog benadrukt worden.

CUTANE LYMFOMEN VOOR 1980

Cutane lymfomen vormen een heterogene groep van maligne T- of B-cel proliferaties die zich primair in de huid manifesteren zonder tekenen van extracutane lokalisaties. Onderscheid tussen cutane lymfomen en reactieve huidaandoeningen, en tussen de verschillende typen cutane lymfomen onderling, vormt vaak een groot probleem voor zowel de dermatoloog als de patholoog. Tot ongeveer 1980 waren mycosis fungoides (MF) en het Sezary syndroom (SS) en enkele zeldzame varianten van MF de enige bekende typen cutaan lymfoom. In die periode begon in Nederland het onderzoek bij deze aandoeningen, dat dan ook primair gericht was op het ontwikkelen van nieuwe technieken, die behulpzaam konden zijn bij de vroegdiagnostiek. [1,2] Het eerste bibliografisch naspeurbare artikel van Nederlandse bodem over dit onderwerp verscheen precies 50 jaar geleden in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde [3].

In 1975 introduceerde Lutzner en Edelson het begrip cutaan T-cellymfoom (CTCL) als een overkoepelend begrip voor MF, varianten van MF en het Sezary syndroom en soms ook voor alle T-cellymfomen die zich in de huid presenteren, vaak zonder dat duidelijk wordt gemaakt om welke aandoening het precies gaat. [4] Naast MF en SS kunnen ook veel andere maligne lymfomen zich in de huid manifesteren, primair dan wel secundair. Hierbij was de rol van de dermatoloog beperkt. De dermatoloog verrichte een biopsie of excisie, de patholoog stelde de diagnose maligne lymfoom met behulp van classificatieschema's die volledig gebaseerd waren op histologische criteria, en op basis van de histologische diagnose en de resultaten van stageringsonderzoek bepaalde de hematoloog welke behandeling gegeven moest worden. Onderscheid tussen primair en secundair cutane lymfomen werd niet gemaakt, en ook tot de huid beperkte lymfomen werden beschouwd als een systemische aandoening en als zodanig behandeld.

PRIMAIR VERSUS SECONDAIR CUTANE LYMFOMEN

In de jaren tachtig begon de Leidse groep als eerste en later gevolgd door andere Europese groepen onderscheid te maken

tussen maligne lymfomen die bij eerste presentatie beperkt zijn tot de huid (primair cutane lymfomen) en secundair cutane lymfomen. Data van de in 1985 opgerichte Nederlandse werkgroep voor cutane lymfomen toonde aan dat primair cutane lymfomen zowel klinisch als biologisch verschillen van histologisch overeenkomstige nodale lymfomen met of zonder secundaire huidlokalisaties. Zij hebben vaak een ander klinisch beloop, doorgaans een betere prognose, en dienen daarom ook op een andere wijze behandeld te worden. [5] Deze nieuwe bevindingen leidden tot de definitie van een aantal nieuwe typen CTCL en cutane B-cellymfomen (CBCL), alsmede nieuwe classificatieschema's voor de groep van primair cutane lymfomen. Deze waren niet langer gebaseerd op puur histologische criteria, maar op een combinatie van klinische, histologische, fenotypische en genetische factoren. [5,6] Tabel 1 toont de recente update van de WHO-EORTC classificatie voor primair cutane lymfomen met daarbij de in de westerse wereld geldende relatieve frequentie en ziekte gerelateerde vijfjaarsoverleving van de verschillende typen CTCL en CBCL. [6]

KLINISCH-PATHOLOGISCHE CORRELATIE

Het meest bijzondere kenmerk van cutane lymfomen is dat ze met het blote oog gezien kunnen worden en gemakkelijk toegankelijk zijn voor (histologisch) onderzoek, waardoor optimale klinisch-pathologische correlatie mogelijk is. Het feit dat diagnose en classificatie niet langer alleen op histologische criteria gebaseerd zijn, maar mede op klinische criteria, impliceert een veel belangrijkere rol voor de dermatoloog dan voorheen. Klinisch-pathologische correlatie heeft onder meer tot de volgende inzichten geleid.

Allereerst bleek dat de verschillende typen CTCL en CBCL naast histologische ook karakteristieke klinische kenmerken hebben die behulpzaam zijn bij het stellen van de juiste diagnose. Het voorkomen van erythemasquameuze patches en plaques op niet aan zonlicht blootgestelde huidgebieden, met name het zwembroekgebied, is een alom bekend kenmerk van MF. Geïnfiltreerde plaques en alopecie in het wenk-

Dermatoloog, afdeling Huidziekten, LUMC, Leiden

Tabel 1. Relative frequency and prognosis of primary cutaneous lymphomas included in the 2018 update of the WHO-EORTC classification [6]

WHO-EORTC Classification 2018	Frequency (%)#	5-year DSS (%)#
Cutaneous T-cell lymphomas		
Mycosis fungoides	39	88
Mycosis fungoides variants		
• Folliculotropic MF	5	75
• Pagetoid reticulosis	<1	100
• Granulomatous slack skin	<1	100
Sézary syndrome	2	36
Adult T-cell leukemia/lymphoma	<1	NDA
Primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders		
• Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	8	95
• Lymphomatoid papulosis	12	99
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	1	87
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	<1	16
Chronic active EBV infection	<1	NDA
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, rare subtypes		
• Primary cutaneous γ/δ T-cell lymphoma	<1	11
• Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8-positive T-cell lymphoma (provisional)	<1	31
• Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell LPD (provisional)	6	100
• Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma (provisional)	<1	100
• Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS	2	15
Cutaneous B-cell lymphomas		
Primary cutaneous marginal zone lymphoma	9	99
Primary cutaneous follicle center lymphoma	12	95
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	4	56
EBV-positive mucocutaneous ulcer (provisional)	<1	100
Intravascular large B-cell lymphoma	<1	72

DSS: disease-specific survival; NDA: no data available; LPD: lymphoproliferative disorder; NOS: not otherwise specified. # Based on data included in Dutch and Austrian cutaneous lymphoma registries between 2002 and 2017.

brauwgebied zijn karakteristiek voor een follikulotrope MF. Primair cutane marginale zone lymfomen presenteren zich bij voorkeur met (multipel) nodi en plaques op schouders en bovenarmen, primair cutane follikelcentrumlymfomen met gelokaliseerde afwijkingen op de romp en met name het behaarde hoofd, en het primair cutaan diffuus grootcellig B-cellymfoom, been type in 85% van de patiënten op het been. Deze en andere voorbeelden laten zien dat de lokalisatie van de huidafwijkingen een belangrijk diagnostisch hulpmiddel kan zijn.

Klinisch-pathologische correlatie heeft ook tot het inzicht geleid dat verschillende typen CTCL eenzelfde histologisch beeld kunnen laten zien. Dat betekent dat een classificatie van cutane lymfomen nooit gebaseerd kan zijn op louter histologische criteria. Het betekent ook dat de patholoog soms niet meer dan een differentiaaldiagnose kan geven. Een diffuus infiltraat dat voor 90% uit grote CD30 positieve cellen bestaat kan passen bij een diagnose cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom (C-ALCL), maar ook bij een lymfomatoïde papulose (komen en gaan van papels en nodi) of bij een getransformeerde MF (aanwezigheid of geschiedenis van patches en plaques). De uiteindelijke diagnose wordt dus bepaald door klinisch beeld of beloop. De dermatoloog zal dus met

aanvullende klinische informatie moeten komen. Optimale samenwerking tussen dermatoloog en patholoog is derhalve essentieel voor een definitieve diagnose en adequate behandeling.

THERAPEUTISCHE ONTWIKKELINGEN

Ontwikkelingen op het gebied van de immunologie en onco-genetica gedurende de afgelopen vijftig jaar hebben ten grondslag gelegen aan het herkennen van nieuwe typen CTCL en CBCL, nieuwe classificatieschema's en het ontwikkelen van nieuwe diagnostische en prognostische biomarkers. Door onderscheid te maken tussen primair en secundair cutane lymfomen is de behandeling van onder meer het primair cutaan anaplastische grootcellig lymfoom en het primair cutaan follikelcentrumlymfoom ingrijpend veranderd. Niet langer werden deze patiënten routinematig met agressieve chemotherapie behandeld, maar bleek behandeling met lokale radiotherapie of zelfs een expectatief beleid bij C-ALCL die spontaan verdwenen waren afdoende. De behandeling van de klassieke CTCL (MF en SS) daarentegen toonde na de introductie van PUVA, interferon, retinoiden en extracorporele fotofereze in de jaren zeventig en tachtig nauwelijks verdere verandering. Gelukkig is daar de laatste jaren verandering

in gekomen. Brentuximab vedotin, een monoklonaal anti-CD30 antilichaam, blijkt een uiterst effectief middel bij cutane lymfomen die het CD30 molecuul tot expressie brengen, zoals C-ALCL, maar ook een deel van de patiënten met een gevorderd stadium van MF of SS. [7] Mogamulizumab, een antilichaam tegen de chemokinereceptor CCR4 dat hoog tot expressie komt op de maligne T-cellen, is geregistreerd voor patiënten met SS en MF en is met name effectief bij patiënten met uitbreiding naar het perifere bloed. [8] Het is ook verheugend dat sinds enige jaren chloormethine (stikstofmosterd) in de vorm van een gel weer beschikbaar is gekomen. [9] In de nasleep van de aanslagen in New York in 2001 was dit jarenlang niet of nauwelijks het geval.

Next generation sequencing (NGS) studies hebben niet alleen meer inzicht gegeven in de pathogenese van de verschillende typen cutane lymfomen, maar geven ook uitzicht op nieuwe behandelingsvormen. Afwijkende signaaltransductieroutes vormen aantrekkelijke aangrijpingspunten voor een meer doelgerichte behandeling. De bevinding dat bij verschillende typen cutane lymfomen dezelfde signaaltransductieroute aangedaan kan zijn, betekent ook dat ze van eenzelfde behandeling baat kunnen hebben. Het is daarom te verwachten dat in de nabije toekomst de keuze van behandeling vooral gebaseerd zal zijn op gemeenschappelijke therapeutische targets en de precieze klinisch-pathologische diagnose van minder belang is.

SAMENVATTING

Cutane lymfomen vormen een heterogene groep van maligne T- of B-cel proliferaties die zich primair in de huid manifesteren zonder tekenen van extracutane lokalisaties. Deze aandoeningen zijn zeldzaam en de diagnostiek en behandeling vormen vaak een groot probleem voor zowel de dermatoloog als de patholoog. In dit historisch overzicht zullen recente ontwikkelingen in de diagnostiek, classificatie en behandeling van deze groep zeldzame aandoeningen besproken worden. Hierbij zal het belang van klinisch-pathologische correlatie en de centrale rol van de dermatoloog benadrukt worden.

TREFWOORDEN

Cutaan lymfoom – diagnose – classificatie - behandeling

SUMMARY

Cutaneous lymphomas represent a heterogeneous group of malignant lymphomas that present primarily in the skin with no evidence of extracutaneous disease at the time of diagnosis. The diagnosis and treatment of these rare conditions are challenging for both dermatologists and pathologists. In this historic overview recent developments in the diagnosis, classification and treatment of these conditions are discussed. The importance of clinicopathological correlation and the central role of the dermatologist in this process are highlighted.

KEYWORDS

Cutaneous lymphoma – diagnosis – classification - treatment

LITERATUUR

1. Van Vloten WA, Schaberg A, van der Ploeg M. Cytophotometric studies on mycosis fungoides and other cutaneous reticuloses. *Bull Cancer*. 1977;64:249-58.
2. Meijer CJ, van der Loo EM, van Vloten WA, et al. Early diagnosis of mycosis fungoides and Sézary's syndrome by morphometric analysis of lymphoid cells in the skin. *Cancer*. 1980;45:2864-71.
3. Van Vloten WA. DNA-metingen als hulpmiddel bij de vroege diagnostiek van maligne huid-reticulosen. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1972;116:2024-6.
4. Lutzner M, Edelson R, Schein P, Green I, Kirkpatrick C, Ahmed A. Cutaneous T-cell lymphomas: the Sézary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders. *Ann Intern Med*. 1975;83:534-52.
5. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood*. 1997;90:354-71.
6. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133:1703-1714. Erratum in: *Blood*. 2019;134:1112.
7. 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;390:555-566.
8. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1192-1204.
9. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02% gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol*. 2013;149:25-32.

CORRESPONDENTIEADRES

Rein Willemze

E-mail: rein.willemze@planet.nl