



CD30 positieve lymfoproliferatieve aandoeningen

A. Bervoets

De waarschijnlijkheidsdiagnose van een lymfomatoïde papulose (LyP) maakt een dermatoloog tijdens het spreekuur soms onzeker. Wanneer ben je zeker van die diagnose? Hoe uitleggen aan de patiënt dat het een huidlymfoom is maar toch een goede prognose heeft? Hoe een behandeling kiezen en hoe strikt moet de follow-up van een in wezen goedaardige huidaandoening geregeld worden?

WAT DOET CD30?

CD30 wordt tot expressie gebracht op geactiveerde B- en T-cellen. TRAF2 en TRAF5 kunnen interageren met deze receptor en de signaaltransductie mediëren die leidt tot activatie van NF-kappaB. Het is een positieve regulator van apoptose en kan via het onderdrukken van auto-reactieve CD8 positieve effector T-cellen beschermen tegen autoïmunititeit. We zien een toename van CD30 expressie bij inflammatoire huidaandoeningen zoals scabiës en bij sommige T- en B-cel lymfomen. Het is ook een target bij de behandeling van deze lymfomen.

FOCUS TIJDENS HET KLINISCH ONDERZOEK

Bij LyP zien we vooral groepjes van kleine papeltjes of nodules in verschillende stadia van genezing waarbij het belangrijk is dat deze lesies minder dan 2 cm diameter groot zijn, dat ze minder dan 3-6 maanden aanwezig zijn en spontaan genezen met achterlaten van een litteken(tje). Patiënten kunnen de eerste letsels als kind vertonen of op latere leeftijd. Jeuk is niet altijd aanwezig. 25% van de patiënten met LyP hebben tevens atopisch eczeem.

Bij een cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom zien we grotere, tumorale lesies >3 cm diameter op hoofd of extremiteiten die niet verdwijnen. Vaak gaat het om één of een paar tumoren.

Bij een tumorale fase van mycosis fungoides zien we papels, nodules of tumoren zoals bij LyP of een anaplastisch grootcellig lymfoom maar meestal zijn er dan ook patches of plaques aanwezig bij klinisch onderzoek. Om het onderscheid tussen bovenstaande entiteiten te maken, is het dus heel belangrijk om een volledig huidonderzoek te doen.

FOCUS TIJDENS DE UITWERKING

Voor een goede anatomopathologische diagnose is het belangrijk om zo mogelijk een volledige papel of nodule weg te nemen om de architectuur te kunnen beoordelen, tezamen met een biopsie van eventuele patches of plaques elders op het lichaam.

Patiënten moeten in detail ondervraagd worden over het op- en afgaand aspect van hun letsels, of ze al dan niet gegroepeerd voorkomen, of er papulonecrotische letsels werden opgemerkt (zolang deze binnen een periode van 3-6 maanden spontaan verdwijnen met achterlaten van een litteken, wijst dit op een LyP). De volledige medicatielijst moet nagekeken worden in de *Litt's drug eruption & reaction data base*. Medicatie met beschreven lymfomatoïde erupties stoppen



Figuur 1. LyP



Figuur 2. Primair cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom

Dermatoloog, UZ Antwerpen, UZ Leuven, KLINA

gedurende een jaar. Tevens medicatie stoppen waarvoor er correlatie bestaat in de tijd tussen start en ontstaan letsels. Een lymfomatoïde contactallergie behoort tevens tot de mogelijke differentiaal diagnose. In de verdere uitwerking moet ook gedacht worden aan strobilus, scabiës, geprotraheerde insectenbeet, prurigo nodularis, langerhanscelhistiocytose, leiomyomen, neurofibromen, pseudolymfomen, keratoacanthomen, sarcoidose, (cutaan) anaplastisch grootcellig lymfoom. In eerste instantie is er geen bloedname of onderzoek nodig – wel klierpalpatie. Als de combinatie van kliniek en anatomopathologie in de richting van een LyP wijst, is er geen CT scan nodig. Wel gebeurt er dan een bloedname met bloedbeeld, flowcytometrie, leverset met LDH. In geval kliniek en anatomopathologie richting primair cutaan ALCL of tumorale fase van MF wijzen, moet er wel een staging gebeuren via CT scan of PET scan om een systemische betrokkenheid uit te sluiten. Beenmergonderzoek gebeurt niet standaard.

FOCUS TIJDENS DE BEHANDELING

Een LyP heeft een vijfjaarsoverleving van 100% en heeft enkel behandeling als patiënt klachten heeft en bestaat dan in de eerste instantie uit PUVA of een lage dosis ledertrexate (maximum 15 mg per week). Relaps is bij eender welke behandeling erg frequent.

Een primair cutaan ALCL wordt bij voorkeur behandeld met radiotherapie als minder dan 5 lesies. Aantasting van 1 klier verandert de behandeling niet. Bij een systemisch ALCL bestaat de behandeling uit chemotherapie of immunotherapie met een monoclonaal anti-CD30 antilichaam, brentuximab. Ook ledertrexate kan een goede optie zijn, eventueel



Figuur 3. Tumorale fase van mycosis fungoides.

intraveneus in hogere dosissen tot 100 mg per week. Bij een tumorale fase van mycosis fungoides kan de combinatie van *skin directed therapy* (onder andere PUVA, cortisonezalf, carmustinezalf) met orale therapie (zoals PEG interferon, bexarotene) gebruikt worden. De laatste jaren zijn er ook meerdere behandelingen met monoclonale antilichamen bijgekomen via bijvoorbeeld studies van de EORTC.

FOLLOW-UP

Patiënten met LyP hebben een uitstekende prognose en zullen nooit sterven aan hun LyP. Ze hebben echter een verhoogd risico (verschillende studies wijzen op een risico van 10-40%)

SAMENVATTING

CD30 positieve lymfoproliferatieve aandoeningen maken 25 % van alle cutane lymfomen uit. De differentiaaldiagnose is erg breed, aangezien CD30 ook tot expressie wordt gebracht op geactiveerde niet-tumorale lymfocyten (onder andere bij insectenbeten, medicamenteuze reacties, contact allergische reacties). Binnen het spectrum van de cutane lymfomen dient men nog onderscheid te maken tussen een lymfomatoïde papulose, een cutaan of systemisch grootcellig anaplastisch lymfoom of een tumorale fase van een mycosis fungoides. Bij een lymfomatoïde papulose kan de patiënt bevestigen dat de letsels, meestal gegroepeerde papeltjes, spontaan verdwijnen binnen de 3 tot 6 maanden. Behandeling is niet nodig of bestaat uit UV-therapie of ledertrexate. Bij een cutaan of systemisch anaplastisch lymfoom gaat het om grotere tumorale lesies > 3 cm meestal op het hoofd of de extremiteiten. Na uitsluiten van een systemische lokalisatie kiest men voor excisie of radiotherapie. Een tumorale fase van mycosis fungoides heeft een slechtere prognose en vergt altijd systeemtherapie.

TREFWOORDEN

CD30 - lymfomatoïde papulose - grootcellig anaplastisch lymfoom - mycosis fungoides

SUMMARY

CD30 positive lymphoproliferative diseases make up 25 % of all cutaneous lymphomas. Differential diagnosis is broad, since CD30 is an activation marker on non-tumoral lymphocytes (e.g. insect bites, drug reactions, contact allergy). Within the spectrum of cutaneous lymphomas one must differentiate between lymphomatoid papulosis, cutaneous or systemic anaplastic large cell lymphoma or a tumoral phase of mycosis fungoides. In lymphomatoid papulosis we expect the groups of small papules to disappear spontaneously within 3 to 6 months. No treatment is needed or choice for UV-therapy or methotrexate is made. In cutaneous or systemic anaplastic large cell lymphoma bigger tumoral lesions >3 cm are found on head or extremities. Upon exclusion of systemic involvement, radiotherapy or excision will be performed. A tumoral phase of mycosis fungoides has a bad prognosis and always warrants a systemic therapy.

KEYWORDS

CD30 - lymphomatoid papulosis - anaplastic large cell lymphoma - mycosis fungoides

op andere hematologische maligniteiten, waaronder vooral andere cutane lymfomen type mycosis fungoides en cutaan grootcellig anaplastisch lymfoom. Ook andere hematologische maligniteiten zoals Hodgkin lymfoom of chronische leukemie komen meer voor. Als niet-hematologische maligniteiten die meer voorkomen worden spinocellulaire carcinomen en melanomen geobserveerd. Uit één follow-up studie van Melchers et al. komt een verhoogd risico op long-, intestinale en blaaskanker naar voren. De Franse lymfoomgroep wijst als risicofactoren oudere leeftijd en de aanwezigheid van een T-cel kloon aan.

Idealiter worden patiënten met LyP tenminste jaarlijks opgevolgd met volledig huidonderzoek en klierpalpatie met inbegrip van controle naevi en aanwezigheid van mogelijke NMSC. Bloedbeeld 1 keer per jaar levenslang lijkt een redelijke follow-up.

Patiënten met een cutaan grootcellig anaplastisch lymfoom kunnen na behandeling in volledige remissie gaan. Patiënten met een systemisch grootcellig anaplastisch lymfoom worden via de hematologen opgevolgd. Patiënten met een tumorale fase van mycosis fungoides kunnen ondanks de slechtere prognose jaren onder controle blijven mits nauwe multidisciplinaire behandeling door dermatoloog en hematoloog, en

belangrijk hierbij is ook om bij goede respons behandelingen soms af te bouwen en in onderhoud een *skin directed therapy* te behouden, zoals PUVA, of carmustinezalf 1 keer per week of om de 2 weken.

LITERATUUR

- Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee Primary Cutaneous Lymphomas: ESMO clinical practice guidelines - Ann Oncol. 2018(29)Suppl 4:iv30–iv40.
- Melchers RC, Willemze R, Bekkenk MW, et al. Frequency and prognosis of associated malignancies in 504 patients with lymphomatoid papulosis J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;feb;34(2):260-266.
- Cordel N, Tressières B, D'Incan M, et al. for the French Study Group on cutaneous lymphoma. frequency and risk factors for associated lymphomas in patients with lymphomatoid papulosis. The Oncologist. 2016;21:76–83.

CORRESPONDENTIEADRES

An Bervoets

E-mail: an.bervoets@uantwerpen.be