



# Kenmerken van cutaan T-cel lymfoom

R. Ottevanger<sup>1</sup>, K.D. Quint<sup>2</sup>

**Cutane T-cel lymfomen (CTCL) omvatten een heterogene groep non-Hodgkin lymfomen die zich primair in de huid manifesteren zonder aanwijzingen voor extracutane lokalisaties. De incidentie wordt geschat op 10 patiënten per 1.000.000 inwoners per jaar. Vanwege de zeldzaamheid, de verschillende klinische presentaties en het soms zeer subtiele histologische beeld kan de diagnose CTCL lastig te herkennen zijn door de dermatoloog en patholoog.**

Vaak is er sprake van een delay in het diagnosticeren van CTCL. Clinicopathologische correlatie is de sleutel in het stellen van de juiste diagnose. Als gouden standaard wordt de WHO-EORTC classificatie aangehouden voor het diagnosticeren en classificeren van CTCL. Hierbij kunnen de CTCL worden onderverdeeld in verschillende groepen, namelijk de klassieke CTCL-groep (Mycosis fungoides en Sézary syndroom), de primair cutaan CD30-positieve lymfoproliferatieve ziekten en een heterogene groep van zeldzame en doorgaans agressieve CTCL die vaak nog onvoldoende gedefinieerd zijn (tabel 1). [1,2]

## MYCOSIS FUNGOIDES

Mycosis fungoides (MF) betreft bijna 50% van alle huidlymfomen beschreven in de WHO-EORTC classificatie. [1] Over de afgelopen 20 jaar is in Nederland een toename in de incidentie beschreven, met een huidige incidentie van circa 0.46 per 100.000 personen. [3] Voorkeurslokalisaties voor MF zijn de niet aan zonlicht blootgestelde huidgebieden (zwembroekgebied). MF komt vaker voor bij mannen. De huidafwijkingen kunnen morfologisch worden onderverdeeld in patches, plaques en

tumoren (figuur 1).

Histologie van patch laesies toont een lichenoïde infiltratie van atypische lymfocyten met cerebrivormige kernen, welke soms hyperchromatisch zijn en waarbij duidelijk epidermotropie te zien is. Hierbij liggen de atypische cellen karakteristiek naast elkaar op een rij ter hoogte van het basaalmembraan. Bij het plaque stadium is de epidermotropie meer uitgesproken, soms met vorming van microabcissen van Pautrier. Bij progressie naar een tumorstadium worden meer diffuse dermale infiltraten gezien, al dan niet met epidermotropie. Tevens kan er blastaire transformatie van de tumorcellen optreden. Immunofenotypering is van belang bij het stellen van de diagnose. [1]

Vroege MF kent in het algemeen een indolent ziektebeloop waarbij in de loop der jaren een langzame progressie van patches naar plaques en uiteindelijk tumoren wordt gezien. Bij circa 85% van de patiënten blijft de ziekte beperkt tot de huid. Toch zal bij ongeveer 15% van de patiënten uitbreiding naar extracutane lokalisaties plaatsvinden.

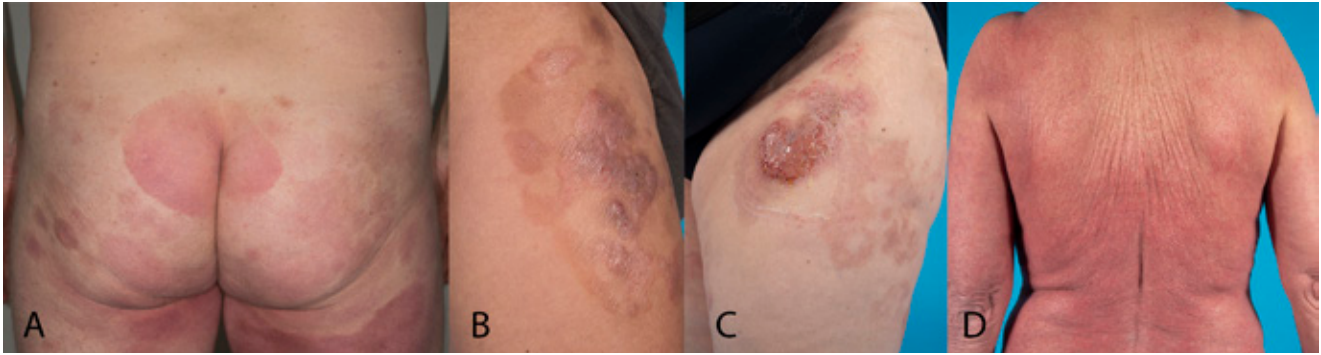
De prognose van MF is afhankelijk van het ziektestadium, waar-

Tabel 1. Karakteristieken CTCL

CTCL	Frequentie	Leeftijd	M:V	Klinisch beeld	Markers	5-jaars ziekte specifieke overleving
MF	50%	55-60	2:1	Patches en plaques, (ulcererende) tumoren Vaak niet aan zonlicht blootgestelde huidgebieden	CD3+, CD4+, CD+/-, CD7-, CD8-*, CD30+/- *Er is een CD8+ variant van MF	88%
SS	2%	Volwassenen	-	Erythrodermie	CD3+, CD4+, CD5+/-, CD7-, CD8-, CD26-	36%
LyP	12%	45	1,5:1	Papels die komen en gaan binnen 6-12 weken	CD3+/-, CD4+, CD8-, CD30+	99%
C-ALCL	8%	Volwassenen	3:1	Solitaire of gelokaliseerde (ulcererende) noduli/tumoren	CD3+/-, CD4+, CD8-, CD30+	95%
PTCL-NOS	2%	Volwassenen	-	Solitaire, gelokaliseerde of meer frequent gegeneraliseerde noduli of tumoren	CD30-, CD4+	15%

<sup>1</sup> Arts-onderzoeker afdeling Huidziekten, LUMC, Leiden

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Huidziekten LUMC, Leiden



Figuur 1.

A: *Mycosis fungoides* patches op de nates en bovenbenen

B: *Mycosis fungoides* plaques op het bovenbeen

C: *Mycosis fungoides* tumor op het bovenbeen

D: Erythrodermie bij Sézary syndroom

bij met name het type, de uitgebreidheid van de huidlaesies en de aanwezigheid van extracutane ziekte belangrijke factoren zijn. Bij patiënten waarbij het ziektestadium beperkt is tot patches/plaques is de prognose goed, terwijl bij het tumorstadium de 10-jaarsoverleving daalt naar 40% en zelfs 20% als er extracutane ziekte is. [1]

Zolang de ziekte beperkt blijft tot de huid bestaat de behandeling uit lokale therapie zoals topische corticosteroiden, lichttherapie en chloormethinegel. Bij enkele tumoren wordt lokale radiotherapie gegeven. Bij een meer uitgebreid huidbeeld kan bestraling van de totale huid of in enkele gevallen chemotherapie worden overwogen. Bij extracutane lokalisaties en betrokkenheid van het bloed is een combinatie van chemotherapie in combinatie met radiotherapie geïndiceerd al dan niet opgevolgd door een allogene stamceltransplantatie. Naast de klassieke variant van MF kennen we ook andere subtypes zoals folliculotrope MF, pagetoïde reticulose en granulomateuze *slack skin*.

### SÉZARY SYNDROOM

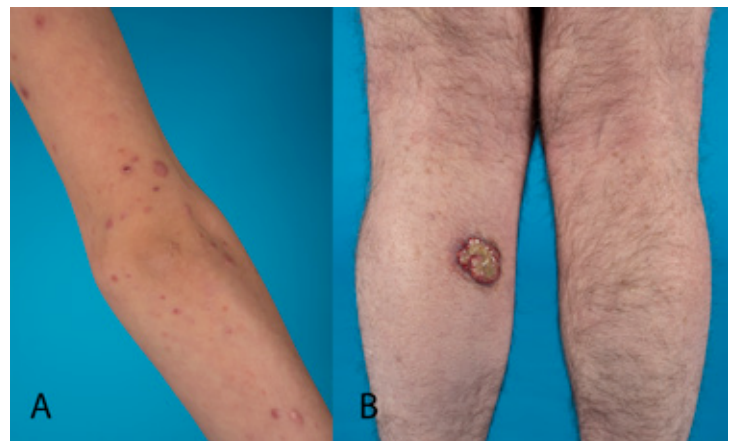
Sézary syndroom (SS) is de leukemische variant van CTCL en wordt gekenmerkt door een trias van jeukende erythrodermie, gegeneraliseerde lymfadenopathie en aanwezigheid van Sézary cellen in de huid, lymfeklieren en bloed (figuur 1). [1] De histologie is vergelijkbaar met die van MF, maar bij SS zijn de infiltraten vaker monotoon en is epidermotropie minimaal of afwezig. Omdat de klinische en histopathologische presentatie vaak aspecifiek is, is het aantonen van betrokkenheid van het perifere bloed cruciaal voor het stellen van de diagnose, waarbij gekeken wordt naar een verhoogde CD4/CD8 ratio ( $\geq 10$ ) dan wel het aantonen van een overeenkomstige T-cel kloon in bloed en huid. De prognose is over het algemeen slecht met een mediane overleving tussen de 2 en 4 jaar. [1] De meeste patiënten overlijden aan opportunistische infecties als gevolg van immuunsuppressie. De behandeling bestaat uit huidgerichte therapieën zoals topische corticosteroiden en PUVA. Als hier onvoldoende respons mee wordt bereikt, kan worden overgegaan op prednison, methotrexaat, interferon alfa of extracorporale fotofereze. Onlangs is het humaan anti-CCR4 antilichaam (mogamulizumab) door de FDA goedgekeurd voor SS en MF stadium III-IV. [4]

### CD30-POSITIEVE LYMFOPROLIFERATIEVE ZIEKTEN

CD30-positieve lymfoproliferatieve ziekte bestaat uit een spectrum van verschillende diagnoses en behelst circa 30% van alle CTCL. Deze groep bestaat uit lymfomatoïde papulose (LyP), cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom (C-ALCL) en een borderline groep. [1]

Deze ziekten zijn histologisch niet van elkaar te onderscheiden (dermale infiltratie van grote CD30+ tumorcellen), maar verschillen sterk in klinische presentatie. C-ALCL komt vaker voor bij mannen en kenmerkt zich door solitaire of gelokaliseerde noduli of tumoren, vaak met ulceratie. LyP kenmerkt zich door papels die komen en gaan binnen 6-12 weken (figuur 2). De borderline groep kan klinisch kenmerken hebben van zowel LyP als C-ALCL.

Vanwege het self-limiting karakter van LyP wordt dit veelal expectatief gelaten. Echter kan bij een zeer uitgebreid beeld gekozen worden voor het starten met methotrexaat of lichttherapie. De behandeling van C-ALCL bestaat bij voorkeur uit radiotherapie. Eventueel is chirurgische excisie of methotrexaat een optie. In zeer uiterste gevallen, waarbij er extracutane betrokkenheid aanwezig is, kan bij beide



Figuur 2.

A: Lymfomatoïde papulose, papels in verschillende stadia van ontwikkeling

B: Cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom, solitaire tumor op het onderbeen

aandoeningen een behandeling met anti-CD30 antilichaam (Brentuximab) worden overwogen.

De prognose is over het algemeen goed met een 10-jaars ziekte-specifieke overleving van >90% voor C-ALCL tot nagenoeg 100% bij LyP. Hoewel LyP een zeer goede prognose heeft wordt bij 20% associatie met andere maligne (cutane) lymfomen gevonden. [5]

### PRIMAIR CUTAAN PERIFER T-CEL LYMFROOM, NIET NADER GESPECIFICEERD (PTCL-NOS)

Dit omvat een heterogene groep van alle T-cel neoplasma die op basis van de clinicopathologische correlatie niet in een

andere gedefinieerde groep passen. Het betreft vaak volwassen patiënten die zich presenteren met solitaire, gelokaliseerde of meer frequent gegeneraliseerde noduli of tumoren zonder voorkeursplek. De histopathologie kenmerkt zich door nodulaire of diffuse infiltraten van medium tot grootcellige pleomorfe of immunoblastische-achtige T-cellen.

De prognose is over het algemeen slecht met een 5-jaars overleving van <20% waarbij het opmerkelijk is dat er geen verschil in overleving wordt gevonden met solitaire/gelocaliseerde laesies en patiënten die zich presenteren met gegeneraliseerde huidafwijkingen. De behandeling bestaat uit polychemotherapie.

#### SAMENVATTING

Cutane T-cel lymfomen (CTCL) zijn relatief zeldzaam en omvatten een heterogene groep van non-Hodgkin lymfomen die zich primair in de huid manifesteren zonder tekenen van extracutane lokalisaties. De diagnose is vaak lastig te stellen waarbij de clinicopathologische correlatie cruciaal is. Het klinische beeld loopt uiteen van solitaire huidafwijkingen tot multipole tumoren en erythrodermie. Vanwege de heterogeniteit van CTCL variëren de prognose en behandeling per patiënt. Het stellen van een goede diagnose is van belang om de patiënt de meest geschikte therapie te geven passend bij het stadium van de ziekte.

#### TREFWOORDEN

cutaan T-cel lymfoom – huidlymfoom - mycosis fungoides - Sézary syndroom - CD30-positieve lymfoproliferatieve ziekten - PTCL-NOS

#### SUMMARY

Cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) are relatively rare and include a heterogeneous group of non-Hodgkin lymphomas that primarily manifest in the skin with no evidence of extracutaneous disease at the time of diagnosis. The diagnosis is often difficult and clinicopathological correlation is essential. The clinical presentation is very diverse, ranging from solitary skin lesions to multiple tumors and erythroderma. Because of the heterogeneity of CTCL the prognosis and treatment vary per patient. Making the right diagnosis is vital in order to select the most suitable treatment for each patient according to the disease stage.

#### KEYWORDS

cutaneous T-cell lymphoma - lymphoma of the skin - mycosis fungoides - Sézary syndrome - CD30 positive lymphoproliferative disorders

#### VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

#### LITERATUUR

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005 May 15;105(10):3768-85.
2. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019 Apr 18;133(16):1703-1714.
3. Ottevanger R, de Bruin DT, Willemze R, et al. Incidence of mycosis fungoides and Sézary syndrome in the Netherlands between 2000 and 2020. *Br J Dermatol*. 2021 Mar 10.
4. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. MAVORIC Investigators. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Sep;19(9):1192-1204.
5. 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.

#### CORRESPONDENTIEADRES

Koen Quint

E-mail: k.d.quint@lumc.nl