



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Cutaneous B-cell lymphoma : classification, prognostic factors and management recommendations

Senff, N.J.

Citation

Senff, N. J. (2009, February 12). *Cutaneous B-cell lymphoma : classification, prognostic factors and management recommendations*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13473>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13473>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse samenvatting

Maligne lymfomen zijn kwaadaardige woekeringen van verschillende typen witte bloedcellen. Deze aandoeningen ontstaan meestal in lymfklieren, maar in ongeveer 40% van de patiënten presenteert het lymfoom zich in een zogenaamd extranodaal orgaan, zoals bijvoorbeeld de huid. De term primair cutaan lymfoom wordt gereserveerd voor lymfomen die zich primair in de huid manifesteren en waarbij op moment van diagnose geen lokalisaties buiten de huid (extracutaan) worden gevonden. Ongeveer 20-25% van alle primair cutane lymfomen bestaan uit proliferaties van maligne B-cellen, ook wel B-lymfocyten genaamd. In de rest van de patiënten betreft dit vooral woekeringen van maligne T-lymfocyten. De studies beschreven in dit proefschrift hebben allen betrekking op cutane B-cel lymfomen.

In de sinds 2005 gebruikte WHO-EORTC classificatie voor primair cutane lymfomen worden 3 hoofdgroepen van primair cutane B-cel lymfomen (CBCL) onderscheiden: het primair cutaan marginale zone lymfoom (PCMZL), het primair cutaan follicel centrum lymfoom (PCFCL) en het primair cutaan difuus grootcellig B-cel lymfoom, een type (PCLBCL, LT).

Het PCMZL wordt klinisch gekenmerkt door rode tot livide papels, plaques en nodi welke met name op de romp en de extremiteiten voorkomen. De prognose van deze lymfomen is gunstig met een 5-jaarsoverleving van bijna 100%. Histopathologisch bestaat deze entiteit uit een proliferatie van kleine B-lymfocyten, waaronder de marginale-zone B-cellen, lymfoplasmacytoïde cellen en plasmacellen.

Het PCFCL wordt klinisch gekenmerkt door solitaire of gegroepeerde plaques en tumoren, voornamelijk gelokaliseerd op het hoofd en de romp. Ook de prognose van deze groep is gunstig met een 5-jaarsoverleving van rond de 95%. Histopathologisch kan dit lymfoom een folliculaire, folliculair en diffuse of diffuse groeiwijze hebben en het infiltraat bestaat uit grote B-lymfocyten, welke een “gekliefd” aspect hebben (centrocyten en bijgemengde centroblasten).

Het PCLBCL, LT tot slot, wordt gekenmerkt door nodi en tumoren welke zich vrijwel altijd op het been bevinden. In uitzonderlijke gevallen komen deze tumoren voor op andere delen van de huid. Histopathologisch wordt hierbij een diffuus infiltraat gezien bestaande uit grote, “ronde” B-lymfocyten, namelijk centroblasten en immunoblasten.

Tot voor kort bestond veel discussie over de classificatie van primair cutane lymfomen. Verschillende classificatiesystemen werden naast elkaar gebruikt, zoals de EORTC classificatie voor primair cutane lymfomen uit 1997 en de WHO classificatie voor hematologische maligniteiten uit 2001. Met name de classificatie van primair cutane grootcellige B-cel lymfomen (PCFCL en PCLBCL, LT) was reden tot veel ophef. De discrepantie in het classificeren van deze lymfomen had belangrijke klinische en therapeutische consequenties. Met de publicatie van de WHO-EORTC classificatie voor

cutane lymfomen in 2005 werd een consensus bereikt tussen aanhangers van de verschillende classificatiesystemen.

Er bleven echter enkele vragen onbeantwoord en deze hebben wij in dit proefschrift getracht te behandelen. Globaal kunnen drie aspecten onderscheiden worden: 1) Wat is de klinische toepasbaarheid van de nieuwe WHO-EORTC classificatie?, 2) Hoe valide zijn de prognostische parameters welke beschreven zijn in eerdere studies en welke geïdentificeerd werden in patiëntengroepen die gebaseerd waren op eerder gebruikte classificatiesystemen? en 3) Wat is het optimale management van de verschillende soorten CBCL zoals gedefinieerd in de WHO-EORTC classificatie?

In hoofdstuk 2 werden de klinische en histopathologische karakteristieken van 300 CBCL, welke opgenomen waren in de database van de Nederlandse Werkgroep Cutane Lymfomen en die geclassificeerd waren volgens de EORTC classificatie, gereviseerd en geherclassificeerd volgens zowel de WHO 2001 als de WHO-EORTC classificatie.

Daarnaast werd met behulp van multivariabele analyse gezocht naar onafhankelijke prognostische factoren binnen de groepen primair cutane grootcellige B-cel lymfomen. Uit deze studie bleek dat de WHO-EORTC classificatie klinisch goed toepasbaar is en dat het relevante klinische en histopathologische parameters beschrijft voor de verschillende subgroepen. De nieuwe classificatie maakt een zinvol onderscheid in patiëntengroepen met een indolent en meer agressief klinisch beloop. Vergelijking met de eerder gebruikte classificaties toonde aan dat de consensus classificatie bijdraagt tot een adequatere indeling en dientengevolge meer uniforme behandeling van deze patiënten. Als belangrijkste prognostische factor binnen de groep van PCFCL werd gevonden dat tumoren gelokaliseerd op het been, in tegenstelling tot de tumoren elders op het lichaam, geassocieerd zijn met een significant slechtere prognose.

Binnen de groep van PCLBCL, LT werden geen klinische of histopathologische parameters gevonden die onafhankelijk geassocieerd waren met prognose. Echter, in hoofdstuk 3 werd getracht eerdere veelbelovende resultaten te bevestigen, die beschreven dat verlies van een deel van chromosoom 9 geassocieerd is met een slechtere prognose in deze groep patiënten. In een Europese multi-centre studie werd met behulp van een nieuwe techniek, DNA van 64 PCLBCL, LT patiënten geanalyseerd. Hierbij werd gevonden dat er inderdaad bij een groot deel van deze patiënten verlies is van een stukje van de korte arm van chromosoom 9. Dit stukje bevat het CDKN2A gen, dat codeert voor 2 eiwitten die dienen als tumor-suppressor gen, namelijk p16 en p14/ARF. Patiënten met verlies van dit stukje DNA hadden een slechtere 5-jaarsoverleving dan patiënten zonder afwijkingen in dit gebied, namelijk 38% ten opzichte van 69% respectievelijk.

In hoofdstuk 4 werd gekeken naar de klinische toepasbaarheid en eventuele prognostische waarde van een nieuw beschreven classificatie systeem voor het rapporteren van ziekte-uitbreidheid in cutane lymfomen. Dit systeem werd gebaseerd op het Tumor, Node, Metastasis (TNM-) systeem, zoals dat ook gebruikt wordt bij verschillende solide tumoren

en melanomen. Wij pasten dit systeem toe op het geherclassificeerde cohort uit hoofdstuk 2 en vonden dat het voorgestelde TNM-systeem goed toepasbaar is op de drie groepen CBCL en dat het de clinicus een handig instrument geeft voor het uniform registreren van uitgebreidheid van ziekte. Voor PCMZL en PCFCL heeft de T-score geen prognostische waarde. Voor patiënten met PCLBCL, LT is een oplopende T-score geassocieerd met een slechtere prognose.

In het laatste deel van het proefschrift werd gekeken naar twee aspecten van het management van verschillende groepen CBCL te weten, staging en behandeling. Met betrekking tot staging werd in hoofdstuk 6 nagegaan of het zinvol is bij patiënten met in het huidbiopt de histologie van een indolent cutaan B-cel lymfoom (dus marginale zone lymfoom (MZL) of follicel centrum lymfoom (FCL)), in alle gevallen beenmergonderzoek te verrichten. Hiertoe werden de resultaten van beenmergonderzoek van 275 patiënten met in het huidbiopt kenmerken van een indolent B-cel lymfoom retrospectief geanalyseerd. Deze resultaten werden gecorreleerd met uitkomsten van overige stagingonderzoeken (laboratorium- en beeldvormend onderzoek) en overlevingsdata. In de groep van 82 MZL hadden twee patiënten een positief beenmergbipt bij diagnose, waarbij bij één patiënt dit de enige aanwijzing was voor extracutane ziekte. Deze patiënt had net als de patiënten zonder aanwijzingen voor extracutane ziekte een 5-jaarsoverleving van 100%. Echter, in de groep van 193 FCL patiënten, hadden 22 patiënten een positief beenmerg en bij negen van hen was dit de enige extracutane lokalisatie. Deze negen patiënten hadden echter wel een significant slechtere 5-jaarsoverleving in vergelijking met de patiënten zonder extracutane ziekte (respectievelijk 63% versus 95%). Uit deze resultaten werd geconcludeerd dat beenmergonderzoek een essentieel onderdeel is van het stagingonderzoek bij patiënten met een FCL in de huid en dat voor patiënten met een MZL in de huid, een beenmergbipt alleen overwogen zou hoeven te worden wanneer andere onderzoeken aanwijzingen geven voor aanwezigheid van extracutane ziekte.

Tot slot werd onderzoek gedaan naar de optimale behandeling van de drie CBCL entiteiten. Aangezien radiotherapie (RT) al sinds de eerste beschrijvingen van lymfomen in de huid, gebruikt wordt voor de behandeling van deze ziekte, werden in het onderzoek beschreven in hoofdstuk 6, de resultaten van dit type behandeling geanalyseerd op de nieuw gedefinieerde entiteiten. Uit dit retrospectieve onderzoek bleek dat alle drie de subgroepen een goede initiële reactie vertonen op bestraling, met een complete remissie in bijna 100% van de gevallen. Echter, een aanzienlijk deel van de mensen met een PCLBCL, LT vertoont extracutane progressie na RT behandeling en uiteindelijk overlijdt 41% aan de gevolgen van het lymfoom. In de groep van PCFCL moet een onderscheid gemaakt worden tussen patiënten met huidafwijkingen op het been en elders op het lichaam. Patiënten met afwijkingen op het been hebben namelijk een significant hoger recidiepercentage, vaker extracutane disseminatie en een veel lagere 5-jaars ziekte-specifieke overleving.

Concluderend kan gezegd worden dat radiotherapie een veilige en effectieve behandeling is bij PCMZL en PCFCL, maar dat het geen eerste keus behandeling is voor mensen met PCLBCL, LT en mensen met PCFCL gelokaliseerd op het been.

In hoofdstuk 7 werden de resultaten van de studies beschreven in hoofdstukken 4, 5 en 6 geïntegreerd en aangevuld met de resultaten van een uitgebreide literatuur studie en discussies binnen een multidisciplinair panel van experts op het gebied van cutane lymfomen. Op deze manier was het mogelijk consensus richtlijnen op te stellen voor de behandeling van de drie CBCL entiteiten. Deze richtlijnen staan beschreven in Tabel 4 van hoofdstuk 7.

Samenvattend tonen de studies beschreven in dit proefschrift dat de WHO-EORTC classificatie een vooruitgang heeft betekend in de classificatie van patiënten met een CBCL en dat het bijdraagt tot adequate en meer uniforme behandeling van deze zeldzame groep patiënten. De definities van PCFCL en PCLBCL, LT zijn dan ook ongewijzigd overgenomen in de recent gepubliceerde nieuwe versie van de WHO classificatie voor hematologische tumoren. Het PCMZL wordt helaas onderdeel van de bredere groep van extranodale marginale zone lymfomen en wordt niet langer als aparte entiteit erkend.