



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Clinical staging and prognostic factors in folliculotropic mycosis fungoides

Santen, S. van

### Citation

Santen, S. van. (2021, October 27). *Clinical staging and prognostic factors in folliculotropic mycosis fungoides*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3229661>

Version: 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/1887/3229661>

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

# 9

---

NEDERLANDSE SAMENVATTING  
LIST OF ABBREVIATIONS  
LIST OF PUBLICATIONS  
CURRICULUM VITAE  
NAWOORD

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Primair cutane lymfomen zijn non-Hodgkin lymfomen die zich in de huid presenteren, zonder dat er op het moment van diagnose aanwijzingen zijn voor lokalisaties elders in het lichaam. Er zijn twee belangrijke hoofdgroepen te onderscheiden: de primair cutane T-cellymfomen (CTCL), die in ongeveer 75% van de gevallen voorkomen en de primair cutane B-cellymfomen (CBCL), die verantwoordelijk zijn voor de overige 25% .

Mycosis fungoides (MF) is het meest voorkomende CTCL type. Folliculotrope mycosis fungoides (FMF) wordt erkend als een zeldzame maar specifieke variant van MF vanwege zijn kenmerkende klinische, histopathologische en prognostische kenmerken en beslaat tot ongeveer 10% van alle gestelde MF diagnoses. In tegenstelling tot de klassieke vorm van MF, waarbij neoplastische T-cellen de opperhuid (epidermis) infiltreren (epidermotropie), wordt FMF gekenmerkt door de aanwezigheid van neoplastische T-cellen in en rond de haarfollikels (folliculotropie). Voorkeurslokalisaties van de huidafwijkingen bij FMF zijn het hoofd- en halsgebied, hetgeen veelal gespaard blijft bij de klassieke vorm van MF. In 2002 bestudeerden van Doorn et al. het verschil tussen klassieke MF en FMF en stelden vast dat FMF patiënten een slechtere prognose hebben in vergelijking met patiënten met een klassieke vorm van MF. Deze observatie werd bevestigd door latere studies en ook ondersteund door grote retrospectieve cohortstudies die aantoonde dat de folliculotrope variant van MF een onafhankelijke risicofactor voor ziekteprogressie en verminderde overleving is. Vanwege deze verminderde overleving en ook vanwege de diepere perifolliculaire lokalisatie van neoplastische infiltraten, werd aangenomen dat FMF patiënten moesten worden beschouwd als 'tumorstadium' van de ziekte, ongeacht het klinische uiterlijk van de huidlaesies, en derhalve een agressiever behandelingschema nodig hadden. Toch verschenen er in de loop van de tijd verschillende studies in de literatuur die subgroepen van FMF patiënten met een zeer indolent klinisch ziekteverloop beschreven en een goede reactie op de niet-agressieve eerstelijns behandelingen, zoals die voor het vroege stadium van klassieke MF worden voorgesteld. Als gevolg daarvan was het doel om in dit proefschrift verschillende zaken in kaart brengen: 1) het ziekteverloop van een groot cohort FMF patiënten, 2) prognostische criteria die een onderscheid kunnen maken tussen FMF patiënten met een indolent en met een snel progressief beloop 3) de behandelresultaten en behandelaanbevelingen voor specifieke FMF subgroepen.

## ZIEKTEBELOOP FMF PATIËNTEN

In **hoofdstuk 2** zijn de klinische en follow-up gegevens van een cohort van 203 FMF patiënten bestudeerd. Het bleek dat FMF patiënten met patches met folliculaire tekening, folliculaire papels, keratosis pilaris-achtige en / of acneïforme huidlaesies (comedonen, milia of cysten) een indolent klinisch verloop volgden met een 5- en 10-jaars ziektespecifieke overleving van respectievelijk 95% en 88%. Deze groep werd derhalve geclassificeerd als 'vroeg-stadium FMF'. De klinische presentaties in deze groep waren vergelijkbaar met die van patiënten met een indolente vorm van FMF die eerder in kleinere series waren beschreven. Daarentegen volgden FMF patiënten met tumoren en noduli bij diagnose zonder gelijktijdige systemische of lymfeklierbetrokkenheid een veel agressiever klinisch beloop met een 5- en 10-jaars ziektespecifieke overleving van respectievelijk 59% en 40% en deze patiënten konden worden geclassificeerd als 'gevorderd stadium' van de ziekte. Deze percentages betroffen bij FMF patiënten met plaques bij diagnose respectievelijk 79% en 50% en deze cijfers liggen daarmee prognostisch tussen het bovengenoemde 'vroeg stadium' en 'gevorderde stadium' in.

Aangezien er discussie bestond in de literatuur of FMF patiënten met plaques moeten worden geclassificeerd als vroeg stadium, zoals bij klassieke MF (stadium IA-IIA), of als gevorderd stadium (stadium IIB), werd verdere analyse verricht op deze subgroep. FMF patiënten met plaques bij diagnose bleken een aanzienlijke heterogeniteit te vertonen in prognose. Door de huidbiopten bij diagnose te bekijken van deze groep patiënten (geblindeerd voor de klinische gegevens), werd aangetoond dat histopathologische criteria nuttig zijn om onderscheid te maken tussen patiënten die een indolent of meer agressief ziektebeloop zullen volgen. Plaque-stadium FMF met daarbij de histologische kenmerken van spaarzame intra- of perifolliculaire neoplastische infiltraten met relatief weinig en voornamelijk kleine neoplastische T-cellen (vroeg plaquestadium FMF) hadden uitstekende overlevingspercentages met een 10-jaars ziektespecifieke overleving van 100%, zeer vergelijkbaar met het gunstige beloop van FMF patiënten met de bovengenoemde vroege fase FMF. Daarentegen, plaque-stadium FMF patiënten die histologisch meer uitgebreide of diffuse infiltraten vertoonden ofwel veel middelgrote tot grote tumorcellen bevatten (gevorderd plaquestadium FMF), hadden een vergelijkbaar beloop als patiënten die zich presenteren met tumoren en noduli met een 10-jarige ziektespecifieke overleving van 35%. Al met al resulteerden de resultaten

van deze studie in hoofdstuk 2 in de definitie van drie klinisch en prognostisch relevante subgroepen van FMF: patiënten met 1) FMF in een vroeg stadium, waartoe ook de groep met 'vroeg plaque-stadium FMF' werd ingedeeld 2) FMF in een gevorderd stadium, waartoe ook de groep met 'gevorderd plaque-stadium' werd ingedeeld en 3) FMF-patiënten met gelijktijdige cutane en extracutane ziekte.

## ONDERZOEK NAAR PROGNOSTISCHE CRITERIA IN FMF PATIENTEN

Omdat uit de resultaten van hoofdstuk 2 duidelijk werd dat histologische criteria behulpzaam zijn bij het onderscheid tussen plaquestadium patiënten met vroege en gevorderde FMF, werd in **hoofdstuk 4** een gedetailleerd onderzoek uitgevoerd naar histopathologische kenmerken en parameters geassocieerd met de kans op ziekteprogressie en overleving bij deze groep FMF patiënten. Om het risico op ziekteprogressie of overlijden als gevolg van lymfoom te bestuderen, werden patiënten met een progressief ziekteverloop en patiënten zonder ziekteprogressie (gedurende ten minste 60 maanden na diagnose) met elkaar vergeleken. Histopathologische evaluatie onthulde dat de volgende factoren geassocieerd waren met een verhoogde kans op ziekteprogressie en/of verminderde overleving: de aanwezigheid van >25% atypische cellen in het infiltraat, de grootte van neoplastische T-cellen, de aanwezigheid van >10% blastaire tumorcellen, de aanwezigheid van >10% Ki-67-positieve cellen (een marker voor de delingsactiviteit van de tumorcellen) en opvallende mate van interfolliculaire epidermotropie. Daarnaast werd aangetoond dat de aanwezigheid van uitgebreide folliculaire mucinose juist geassocieerd is met een verhoogde overlevingskans. De omvang van de neoplastische infiltraten, die in onze studie in hoofdstuk 2 was gebruikt als een van de criteria om onderscheid te maken tussen vroeg en gevorderd plaquestadium FMF, had geen effect op de prognose of ziekteprogressie.

**Hoofdstuk 5** onderzoekt de vraag of het gebruik van high throughput sequencing (HTS) van de T-celreceptor (TCR) prognostische betekenis kan hebben voor FMF patiënten die zich presenteren met plaques bij diagnose. Dit betreft een nieuwe moleculaire techniek die nauwkeurig elke afzonderlijke T-celkloon in een biologisch sample kan identificeren. Ook kan de relatieve frequentie van elke individuele kloon binnen het volledige T-celrepertoire van een infiltraat worden bepaald (tumorkloonfrequentie). In tegenstelling tot wat eerder is aangetoond voor klassieke MF, werden er in de studie

in hoofdstuk 5 geen evidente significante associaties tussen tumorkloonfrequentie percentages en prognose aangetoond voor deze FMF subgroep.

## BEHANDELRESULTATEN EN -AANBEVELINGEN

De herkenning van een indolente (vroeg stadium) en meer agressief verlopende vorm van FMF (gevoerd stadium) impliceert dat deze prognostisch verschillende patiëntsubgroepen een andere therapeutische benadering vereisen. Als gevolg hiervan onderzocht de studie in **hoofdstuk 3** de behandelresultaten van verschillende behandelingsmodaliteiten bij diverse subgroepen FMF patiënten.

De resultaten in dit hoofdstuk tonen dat patiënten met de indolente vorm van FMF goed reageren op behandeling met niet-agressieve, op de huid gerichte therapieën. Zeer beperkte vlakke patches met folliculaire papels verkrijgen goede resultaten op de behandeling met klasse IV topicale steroïden. Voor patiënten met meer uitgebreide afwijkingen bleek orale PUVA-therapie zeer effectief. Daarentegen was UVB-therapie minder effectief en kon geen complete remissie van de huidafwijkingen induceren. Bij patiënten met een agressieve vorm van FMF bleken bovengenoemde behandelingen niet meer afdoende, alhoewel orale PUVA bij patiënten met plaques geprobeerd kan worden. Bij voorkeur wordt orale PUVA-therapie bij deze patiënten gecombineerd met lage dosis radiotherapie (2 x 4 Gy) voor dikkere plaques of tumoren, die onvoldoende op PUVA reageren. Als alternatief kan orale PUVA gecombineerd worden met acitretin of interferon alfa. Patiënten met zeer uitgebreide plaques en/of tumoren komen in aanmerking voor totale huidbestraling met elektronen, deze behandeling bleek zeer effectief, echter is het effect in de meerderheid van de gevallen kortdurend. Chemotherapie worden vaak vanwege betere en minder toxische alternatieven niet verkozen bij patiënten met uitgebreide huidafwijkingen, maar is wel geïndiceerd voor patiënten met systemische betrokkenheid van hun cutane lymfoom. Daarnaast is er toenemende aandacht voor de toepassing van targeted therapies, waarbij brentuximab een belangrijke rol speelt. Studieresultaten van dergelijke behandelingen dienen separate uitkomsten voor klassieke MF en FMF te rapporteren.

In **hoofdstuk 6** is een bijzondere subgroep FMF patiënten beschreven die zich bij diagnose presenteert met slechts één huidafwijking (solitaire FMF). De meest effectieve

therapie in deze patiëntgroep is lokale radiotherapie, waarbij gekozen wordt voor een dosis van 20Gy om daarmee langdurige remissie of volledige curatie te induceren. Eerdere studies hebben het indolente ziektebeloop benadrukt van patiënten met solitaire FMF en het ontstaan van extracutane ziekte of overlijden als gevolg van de ziekte zijn nooit gerapporteerd. De in hoofdstuk 6 beschreven studie vermeldt echter bij twee van de negen beschreven cases ontwikkeling naar extracutane ziekte en overlijden. Ook werd gevonden dat progressieve ziekte nog jaren na een complete respons op de initiële behandeling kan ontstaan, hetgeen aangeeft dat langdurige follow-up nodig is voor deze bijzondere patiëntengroep.

Tenslotte is in **hoofdstuk 7** gekeken naar de rol van IL31 in de meest voorkomende type cutane T cel lymfomen, waaronder FMF. Dit cytokine speelt een centrale rol in de pathogenese van jeuk van atopische dermatitis patiënten. Jeuk is ook in de meerderheid van de FMF patiënten een belangrijk en hinderlijk symptoom, echter is de rol van IL31 in cutane T cel lymfomen nog onvoldoende opgehelderd. Verschillende onderzoeken hebben verhoogde transcriptieniveaus en/of serumconcentraties van IL31 in CTCL beschreven, terwijl andere groepen niet-detecteerbare waarden rapporteerden. Daarom hebben we IL31-niveaus in serum en de cutane IL31-transcriptie-expressie onderzocht bij verschillende CTCL-varianten waaronder FMF. De resultaten van deze studie tonen zeer lage of niet-detecteerbare waarden van IL31 bij respectievelijk 31% en 69% van de CTCL-patiënten met jeuk. Deze uitkomsten ondersteunen geen cruciale rol voor IL31 in de pathogenese van jeuk bij CTCL-patiënten en benadrukken het belang om andere mechanismen van jeuk bij CTCL patiënten, inclusief FMF patiënten, verder op te helderen.

