



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Cutaneous CD30-positive lymphoproliferations: therapeutic strategies and prognostic factors

Melchers, R.C.

Citation

Melchers, R. C. (2023, April 5). *Cutaneous CD30-positive lymphoproliferations: therapeutic strategies and prognostic factors*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3590335>

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/1887/3590335>

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



9

Nederlandse samenvatting

List of abbreviations

List of publications

Curriculum vitae

Dankwoord

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Introductie

Primaire cutane lymfomen vertegenwoordigen een heterogene groep van non-Hodgkin lymfomen die klinisch ontstaan in de huid zonder tekenen van extracutane ziekte op het moment van diagnose. Primaire cutane lymfomen komen voor bij 1 op 100.000 personen per jaar en kunnen worden onderverdeeld in primaire cutane T-cellymfomen (CTCL) in 75-80% van de gevallen, en primaire cutane B-cellymfomen (CBCL) in 20-25% van de gevallen. Binnen de groep van CTCL's worden drie subgroepen onderscheiden: (1) klassieke CTCL's, waaronder mycosis fungoides (MF), varianten van MF en het Sézary syndroom (SS); (2) primaire cutane CD30-positieve lymfoproliferatieve aandoeningen (pcCD30+LPD); en (3) zeldzame en vaak agressieve cutane T/NK-cel lymfomen.

Rond de 25% van alle cutane lymfomen zijn pcCD30+ LPDs. Deze groep omvat een spectrum met lymfomatoïde papulose (LyP) aan het ene einde, primair cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom (C-ALCL) aan het andere einde en borderline gevallen daartussen in. Aangezien C-ALCL en LyP overlappende klinische, histologische en immunofenotypische kenmerken hebben, wordt de definitieve diagnose gesteld door middel van clinicopathologische correlatie.

Lymfomatoïde papulose

LyP komt vooral voor bij volwassenen (mediane leeftijd 45 jaar, man/vrouw verhouding 1,5:1), maar komt ook bij kinderen voor. LyP is een chronische, recidiverende huidziekte, klinisch gekenmerkt door de aanwezigheid van clusters van spontaan verdwijnende papulaire, papulonecrotische en/of nodulaire huidlaesies in verschillende stadia van ontwikkeling en histologische kenmerken die wijzen op een (CD30+) maligne lymfoom. De meeste laesies verdwijnen binnen 3-12 weken maar kunnen littekens achterlaten. LyP heeft een uitstekende prognose met een algehele 5-jaars overleving van bijna 100%. Een expectatief beleid is in de meeste gevallen de eerste keuze, in het geval van multipale storende laesies en/of littekenvorming is methotrexaat geïndiceerd. LyP kan echter geassocieerd zijn met een andere (vaak hematologische) maligniteit (HM), wat invloed kan hebben op de prognose. Vanwege tegenstrijdige resultaten in de literatuur werd in **hoofdstuk 2** onderzoek gedaan naar het percentage geassocieerde HMs en de prognose van LyP. Een geassocieerde HM werd gevonden in 78/504 (15.5%) patiënten. De meest voorkomende subtypes waren MF (n=31) en C-ALCL (n=29). Negen van de 78 patiënten overleden ten gevolge van een geassocieerde HM, waaronder 6 van de 22 patiënten die extracutane ALCL ontwikkelden. Bovendien bleken LyP-patiënten een hoger risico te hebben op het ontwikkelen van niet-hematologische maligniteiten, met name cutaan plaveiselcelcarcinoom, melanoom en darm-/long-/blaaskanker.

Er zijn verschillende verklaringen voor de discrepantie in de gevonden frequentie van geassocieerde HM in verschillende onderzoeken, en verwijzingsbias wordt gesuggereerd als de belangrijkste oorzaak. Alle perifere instituten in Nederland verwijzen patiënten met een diagnose van een (vermoedelijk) huidlymfoom door naar dermatologen in academische ziekenhuizen. Sinds 1985 worden alle patiënten met een CTCL periodiek besproken door een multidisciplinair panel van dermatologen en pathologen en opgenomen in de Nederlandse cutaan lymfoomdatabase. Het is daarom zeer onwaarschijnlijk dat verwijzingsbias een belangrijke rol speelt in ons onderzoek. Een tweede verklaring zou selectiebias kunnen zijn als gevolg van verschillen in de criteria die worden gebruikt voor de diagnose van deze geassocieerde HM, die we hebben beperkt door strikte diagnostische criteria te volgen. Ten slotte zouden verschillen in de duur van de follow-up een verklaring kunnen zijn voor de verschillen in de frequentie van geassocieerde HM. De resultaten van ons onderzoek laten echter zien dat percentages van 40-50% niet simpelweg het gevolg zijn van langere follow-up perioden. Ontwikkeling van een geassocieerde HM uitgezet tegen de tijd toonde een stabilisatie rond 20% na ongeveer 25 jaar.

Hoewel de frequentie van geassocieerd HM lager is dan gesuggereerd en de prognose van de meeste patiënten met geassocieerd HM uitstekend is, zal een kleine subgroep agressieve ziekte ontwikkelen, in het bijzonder extracutane ALCL.

Een andere nieuwe bevinding is het verhoogde risico op niet-HM-maligniteiten bij LyP-patiënten, wat kan worden verklaard door veelvoorkomende externe factoren, zoals blootstelling aan UV, beroep en frequente lichamelijke onderzoeken van de huid, meer gebruik van medische beeldvorming, of gedeelde (epi) genetische veranderingen. Toekomstige studies zouden deze bevinding moeten valideren en deze mogelijke gemeenschappelijke factoren moeten onderzoeken. Artsen moeten zich bewust zijn van deze risico's, en LyP-patiënten kunnen in ongecompliceerde gevallen gedurende ten minste 25 jaar nauwgezet worden gecontroleerd. Op indicatie kan aanvullend onderzoek worden gedaan om systemische ziekten of interne niet-hematologische maligniteiten uit te sluiten.

Moleculaire mechanismen in C-ALCL

Recent is bij MF, SS en bij primair systemische anaplastische lymfomen (S-ALCL) met behulp van next-generation-sequencing (NGS) grote vooruitgang geboekt in inzicht in de moleculaire pathogenese van deze lymfomen. Onze studies hebben zich gericht op moleculaire afwijkingen bij pcCD30+ LPD.

Bij S-ALCL wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten met en zonder expressie van het anaplastisch lymfoomkinase-eiwit (ALK) als gevolg van een onderliggende ALK-translocatie. Bij 70% van de S-ALCL is er sprake van ALK-expressie welke is geassocieerd met een betere algehele overleving. Bij 30% van de S-ALCL wordt geen expressie van ALK gevonden, welke is geassocieerd met een slechtere prognose.

De betekenis van ALK expressie bij C-ALCL is in **Hoofdstuk 3** onderzocht. Met behulp van de database van de Nederlandse Werkgroep Cutane Lymfomen identificeerden we 6 ALK-positieve C-ALCL-gevallen (2% van de totale C-ALCL-gevallen). De meeste patiënten hadden een relatief jonge leeftijd (<50 jaar) en presenteerden zich met een solitaire huidlaesie. Drie patiënten toonden een uitsluitend nucleaire en 3 patiënten een gecombineerde nucleaire en cytoplasmatische ALK-kleuring.

Bovendien hebben we voor het eerst in de literatuur ALK-fusiepartners geïdentificeerd bij C-ALCL. Drie gevallen met zowel nucleaire als cytoplasmatische ALK-kleuring hadden een onderliggende NPM-ALK-translocatie, terwijl de andere 3 gevallen met een uitsluitend cytoplasmatisch ALK-kleuringspatroon variante translocaties hadden. Waar in de literatuur vaak gekozen wordt voor op anthracycline gebaseerde therapieën als eerste lijnsbehandeling, werden in onze studie 5 van de 6 patiënten aanvankelijk behandeld met radiotherapie. De meeste (5 van 6) patiënten hadden een gunstig ziekteverloop.

Na het combineren van onze resultaten met alle bekende gevallen in de literatuur, bleek ALK-positieve C-ALCL dezelfde gunstige prognose te hebben en op dezelfde manier kan worden behandeld als ALK-negatieve C-ALCL, met RT als eerstelijnsbehandeling.

S-ALCL lijkt te worden veroorzaakt door een verscheidenheid aan genetische veranderingen die STAT3-signalering activeren. Chromosomale translocaties welke frequent worden gevonden in S-ALCL, waarbij ALK, DUSP22/IRF4, TP63 en TYK2 zijn betrokken, zijn ook gedetecteerd in C-ALCL, echter in veel lagere frequenties en zonder prognostische relevantie. Moleculaire studies van C-ALCL tonen een hoge mate van heterogeniteit. De meerderheid van de C-ALCL-patiënten kan worden geclassificeerd als drievoudig negatief, wat betekent ALK-negatief, DUSP22-negatief en TP63-negatief. Een minderheid van C-ALCL-patiënten toont een DUSP22-translocatie (~20%), een ALK-translocatie (2-3%), of (sporadisch) een TP63-translocatie dan wel NPM1-TYK2-genfusies. TP63-herschikkingen worden beschreven in enkele case reports, en hoewel deze is geassocieerd met een agressief beloop bij S-ALCL, werd dit niet gezien in C-ALCL.

JAK1/STAT3-mutaties zijn alleen beschreven in 5% van C-ALCL, wat het verschil in moleculaire pathogenese tussen S-ALCL (>20% JAK1/STAT3-mutaties) en C-ALCL on-

dersteunt. Frequente veranderingen in het aantal DNA kopieën (CNA) laten verlies zien binnen chromosomen 6 en 13 en additie binnen chromosomen 7 en 17. Ten slotte zijn enkele nucleotidevarianten van JAK1, MSC en STAT3 gerapporteerd die als pathogeen worden beschouwd.

Om inzicht te krijgen in de pathogenetische basis van C-ALCL werden translocaties, CNA's, kleinschalige mutaties en genexpressie onderzocht in **Hoofdstuk 4** door NGS data van het genoom (Whole Genome Sequencing, Whole Exome Sequencing) en transcriptoom (RNA-seq) te analyseren bij 12 C-ALCL patiënten. In tegenstelling tot de eerder besproken literatuur was de overgrote meerderheid van chromosomale translocaties patiënt specifiek. Terugkerende genetische veranderingen waarbij kanker-geassocieerde genen betrokken waren bleken translocaties van GPS2, LINC-PINT en TNK1. TP63-translocaties werden gevonden in een enkel geval (8%), in overeenstemming met eerdere literatuur. Er werd echter slechts één geval (8%) met DUSP22 gevonden, wat lager is dan gerapporteerd in eerdere studies (20-30%).

We hebben ook bevestigd dat verlies binnen chromosoom 6q en winst binnen 7q (die EZH2 bevatten) de meest terugkerende grootschalige chromosomale veranderingen waren. Bovendien vonden we, vergelijkbaar met andere CTCL-varianten (bijv. Sézary-syndroom, mycosis fungoides, cutaan gamma/delta T-cellymfoom), dat C-ALCL een overheersende C>T-mutatiesignatuur vertoonde die voornamelijk te wijten was aan blootstelling aan UV-licht en veroudering.

Deletie van PRDM1 (tumoronderdrukker) en winst van EZH2 (oncogen) waren de twee meest voorkomende genetische veranderingen in ons cohort (elk waargenomen in 6 van de 12 gevallen; 50%). Met name PRDM1 reguleert ook de expressie van MIR155HG (miR-155-precursor) en IRF4, twee genen die tot overexpressie worden gebracht in S-ALCL en C-ALCL. Ook hebben eerdere onderzoeken aangetoond dat EZH2 tot overexpressie wordt gebracht in C-ALCL.

Er werden kleinschalige mutaties gevonden in CDK14, LRP1B, PDPK1 en PIK3R1.

De analyse van differentieel tot expressie gebrachte genen bevestigde niet alleen de verhoogde regulatie van genen waarvan in eerdere onderzoeken werd vastgesteld dat ze tot overexpressie werden gebracht in C-ALCL (bijv. CCR8, CCR10, EZH2, IRF4, MIR155HG, TNFRSF8), maar onthulde ook verhoogde expressie van een groep van (proto)-oncogenen (bijv. CSF1R, EGFR, FGFR1/2/3, MET, PDGFRA/B) die betrokken zijn bij signalering via de PI-3K/Akt-route en/of de MAPK-route.

Hoewel C-ALCL een duidelijke genetische heterogeniteit tussen patiënten liet zien, toonde onze studie aan dat de celcyclus, T-cel fysiologieregulatie, transcriptie en vooral signalering via de PI-3-K en MAPK-routes (via ERK-, JNK- en p38-kinasen), en in mindere mate G-eiwitsignalering, gezamenlijke cellulaire processen/routes waren die waren aangedaan. Negen van de twaalf patiënten hadden afwijkingen in een of meer genen van de bovengenoemde routes.

Op basis van deze data lijkt het er op dat C-ALCL niet wordt aangedreven door gedereguleerde JAK-STAT-signalering maar door PI-3K/MAPK/G-eiwitsignalering, in tegenstelling tot S-ALCL (en andere agressievere cutane lymfomen) hetgeen mogelijk een rol speelt bij de gunstige prognose van dit type lymfoom. De remming van signalering via PI-3-K/MAPK/G-eiwitroutes is een potentiële alternatieve therapeutische strategie voor patiënten met C-ALCL, met name gevallen die niet reageren op eerstelijns huidgerichte therapieën of met extracutane ziekte.

C-ALCL

C-ALCL wordt gekenmerkt door aanhoudende, vaak solitaire of gelokaliseerde (ulcererende) tumoren, met bij histologie grote cellen met anaplastische of pleomorfe cytomorfologie en expressie van het CD30-antigeen door meer dan 75% van de tumorcellen en zonder aanwijzingen voor een (voorgeschiedenis van) MF, of een ander type CTCL. Bij een C-ALCL moet met beeldvorming en lab onderzoek een systemisch lymfoom worden uitgesloten.

Hoewel er brede consensus is dat RT de eerste keus van behandeling is bij solitaire of gelokaliseerde C-ALCL, is informatie over de optimale stralingsdosis schaars. Kleine series met een mediane dosis van 30 tot 40 Gy rapporteren uitstekende resultaten, met volledige respons bij 90% tot 100% van de patiënten. Richtlijnen van de International Lymphoma Radiation Oncology Group bevelen een dosis tussen 24 en 30 Gy aan, maar verschillende onderzoeken suggereren dat lagere doses ook voldoende kunnen zijn.

Gegevens uit de Nederlandse huidlymfoomdatabase van 78 C-ALCL-patiënten die tussen 1984 en 2016 met RT werden behandeld, gaven aan dat patiënten met solitaire of gelokaliseerde huidlaesies een volledige respons van 97% hadden (**Hoofdstuk 5**). Er waren geen verschillen in CR tussen lage dosis (≤ 20 Gy), gemiddelde dosis (21-39 Gy) en hoge dosis (≥ 40 Gy) RT. Tijdens de follow-up had 48% een recidief, maar in het bestraalde veld werden nooit recidieven waargenomen, wat consistent is met de literatuur. Er werden ook geen verschillen in recidief percentage tussen verschillende doseringsregimes gerapporteerd. Patiënten met multifocale laesies of een recidief vertoonden vergelijkbare gunstige resultaten, zonder verschillen in respons tussen verschillende

doses. In tegenstelling tot patiënten die zich voor het eerst presenteerden met solitaire of gelokaliseerde laesies, werden deze twee groepen doorgaans behandeld met lagere doses (≤ 20 Gy).

In tegenstelling tot eerdere aanbevelingen is een stralingsdosis van 20 Gy ($8 \times 2,5$ Gy) effectief bij patiënten met solitaire of gelokaliseerde huidlaesies. Meer recente studies ondersteunen deze suggestie. Voor patiënten met multifocale huidlaesies en patiënten met een huidrecidief kan een dosis van 8 Gy (2×4 Gy) voldoende zijn. Het moet nog worden bepaald of een nog lagere dosis RT (8 Gy) ook effectief is bij C-ALCL.

De behandelresultaten van multifocaal primair cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom.

Hoewel er brede consensus is dat radiotherapie de eerste keus van behandeling is bij solitaire of gelokaliseerde C-ALCL, bestaat er onzekerheid over de optimale behandeling van patiënten met multifocale C-ALCL. Eerdere onderzoeken suggereerden dat deze patiënten behandeld moesten worden met op doxorubicine gebaseerde chemotherapie. In recentere onderzoeken werd echter gevonden dat alle patiënten die werden behandeld met conventionele chemotherapie een recidief ontwikkelden tijdens follow-up. Daarom werd geconcludeerd dat conventionele chemotherapie niet langer wordt beschouwd als eerste keus therapie bij patiënten met multifocale C-ALCL. De huidige richtlijnen suggereren RT in het geval van weinig laesies of een lage dosis methotrexaat (MTX) in het geval van een meer wijdverbreide ziekte, maar zijn niet onderbouwd door overtuigende wetenschappelijke resultaten. Recente studies toonden hoge responspercentages op brentuximab vedotin (brentuximab) en brentuximab is zelfs opgenomen als eerstelijnsbehandelingsoptie in multifocale C-ALCL. Om te beslissen welke behandeling moet worden gekozen, is het echter essentieel om meer gegevens te verkrijgen over de resultaten van behandelingen die momenteel worden gebruikt voor multifocale C-ALCL.

Resultaten gepresenteerd in **Hoofdstuk 6** bij patiënten die zich in eerste instantie presenteerden ($n = 24$) of recidiveerden met multifocale C-ALCL ($n = 17$; 23 recidieven) tussen 1985 en 2016 (ongeveer 10% van alle C-ALCL) suggereren dat multifocale C-ALCL veel zeldzamer is dan eerder gemeld.

De meest voorkomende behandelingen van multifocale C-ALCL waren RT ($n = 21$), systemische chemotherapie ($n = 9$) en een lage dosis MTX ($n = 7$) met volledige responspercentages van respectievelijk 100%, 78% en 43%, en een algemeen responspercentage van respectievelijk 100%, 100% en 57%. Vier patiënten vertoonden volledige spontane regressie. In totaal kregen 16 van de 24 patiënten (67%) die zich voor het eerst

presenteerden met multifocale C-ALCL een recidief, waaronder alle vijf patiënten die aanvankelijk werden behandeld met op anthracycline gebaseerde chemotherapieën.

In overeenstemming met eerdere onderzoeken hadden patiënten met multifocale C-ALCL in vergelijking met solitaire of gelokaliseerde C-ALCL, ongeacht de toegediende therapie, een veel hoger recidief percentage (67% versus 40%), vaker extracutane ziekte tijdens follow-up (33% versus 10%) en vertoonden een lagere 5-jaars DSS (78% versus 95%) en 5-jaars OS (66% versus 85%). Interessant is dat, vergeleken met patiënten met twee tot vijf huidlaesies, patiënten met meer dan vijf laesies een grotere kans hadden om een extracutaan recidief te ontwikkelen (56% vs. 20%) en vaker stierven aan lymfoom (44% vs. 7%).

Bij patiënten met tekenen van spontane remissie dient een afwachtend beleid te worden overwogen. In geval van volledige spontane remissie is geen verdere behandeling nodig. Voor patiënten die zich presenteren met maximaal vijf huidlaesies, is laag gedoseerde radiotherapie (2x 4 Gy) in vrijwel alle gevallen de voorkeursbehandeling. Voor zeldzame patiënten met uitgebreide huidlaesies is radiotherapie minder aantrekkelijk en is systemische therapie geïndiceerd. Onderhoudsbehandeling met een lage dosis MTX (10-25 mg per week) kan responspercentages van 57% bereiken en wordt aanbevolen als de eerste optie. Ook heeft een recente studie het gebruik van MTX bij C-ALCL ondersteund door een 85,7% volledige respons en (14,3%) gedeeltelijke remissie te observeren bij 7 patiënten met solitaire of gelokaliseerde C-ALCL. Brentuximab kan worden overwogen bij zeldzame patiënten met meer dan vijf aangetaste huidplaatsen die ongevoelig zijn voor MTX of patiënten met extracutane ziekte.

Behandeling en prognostische uitkomsten van zeldzame patiënten met een primaire cutane CD30+ lymfoproliferatieve aandoening die een extracutane ziekte ontwikkelen.

Hoewel de meeste C-ALCL-patiënten een uitstekende prognose hebben, zal een klein deel van de patiënten extracutane lokalisaties ontwikkelen en kan systemische behandeling nodig zijn.

Op dit moment zijn er slechts beperkte gegevens beschikbaar over de therapeutische behandeling van patiënten die extracutane ziekte ontwikkelen, en de optimale therapie is onbekend. Vroegere behandelrichtlijnen suggereren op anthracycline gebaseerde chemotherapie (bijvoorbeeld cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison).

Recente onderzoeken rapporteerden hoge responspercentages op brentuximab bij de behandeling van pcCD30+ LPDs. Als gevolg kiezen de huidige richtlijnen brentuximab

al als een primaire behandelingsoptie voor C-ALCL met extracutane verspreiding. Helaas is informatie over de effectiviteit van conventionele therapieën bij patiënten met de ontwikkeling van extracutane laesies schaars, maar essentieel als maatstaf voor nieuwe gerichte therapieën en voor de ontwikkeling van therapeutische algoritmen.

Zoals getoond in **Hoofdstuk 7**, ontwikkelden 43 (~5%) patiënten uit de Nederlandse database van cutane lymfomen tussen 1985 en 2017 extracutane disseminatie tijdens de follow-up. Extracutane ontwikkeling kwam minder vaak voor bij LyP dan C-ALCL (3% vs. 12%), maar er was geen verschil in therapie of overleving na extracutane ontwikkeling. Alles bij elkaar genomen was de mediane tijd tot progressie naar extracutane ziekte 35 maanden (5-264) en de meeste patiënten (79%) werden behandeld met op anthracycline gebaseerde chemotherapie. Een volledige respons werd gezien bij 61% en de 5-jaars progressievrije overleving, ziekte specifieke sterfte en totale overleving waren respectievelijk 39%, 47% en 47%.

Na behandeling van extracutane ziekte werd bij 26 patiënten met een complete respons een 5-jaar cumulatieve incidentie van recidief van 48% gerapporteerd. De mediane tijd tot recidief na extracutane behandeling was 41 maanden (spreiding: 4-101 maanden) en de 5-jaars progressie vrije overleving (PFS5) was 39%. Na een mediane follow-up periode van 81 maanden (range: 12-360 maanden), waren 17 van de 43 patiënten in leven zonder ziekte, 4 van de 43 waren in leven met ziekte, waren 19 van de 43 overleden aan lymfoom en waren 3 van de 43 patiënten overleden aan andere oorzaken. Vijf-jaar ziekte specifieke sterfte (DSD) en 5-jaars totale overleving (OS5) waren beide 47%. Interessant is dat 13 patiënten met solitaire of gelokaliseerde huidlaesies en alleen betrokkenheid van locoregionale lymfeklieren (T1-2;N1;M0) superieure responspercentages en prognose vertoonden (11 van 13 [85%] CR, 62% PFS5 en 62% OS5) vergeleken met 30 andere patiënten die een uitgebreidere extracutane ziekte ontwikkelden (15 van 30 [50%] CR, 29% PFS5 en 41% OS5). Vooral patiënten met viscerale (M1) ziekte vertoonden slechte resultaten (2 van de 11 [18%] CR, 18% PFS5 en 18% OS5). Deze resultaten lijken erg op de resultaten gerapporteerd in ALK-negatieve S-ALCL, wat suggereert dat een vergelijkbare behandelingsbenadering is geïndiceerd.

Op anthracycline gebaseerde therapieën zijn gebruikt als eerstelijnsbehandeling bij S-ALCL en zijn ook gesuggereerd als eerste optie bij patiënten met C-ALCL die een extracutane ziekte ontwikkelen. In onze studie werden de meeste patiënten consequent initieel behandeld met deze modaliteit. Hoewel de meerderheid van de patiënten reageert op anthracycline gebaseerde therapieën, heeft ~40% slechte resultaten (progressie van of overlijden aan de ziekte), wat aangeeft dat de overlevingsresultaten van deze patiënten moeten worden verbeterd door optimalisatie van nieuwe behandelingsalgoritmen.

Recente studies hebben veelbelovende resultaten laten zien van brentuximab in voornamelijk S-ALCL en een bescheiden aantal recidiverende/refractaire C-ALCL.

Hoewel we een maatstaf hebben geleverd voor nieuwe gerichte therapieën, blijven (lange termijn) gegevens over behandeling met brentuximab van C-ALCL-patiënten die extracutane ziekte ontwikkelen tot op heden beperkt. Desondanks is brentuximab wereldwijd goedgekeurd voor gebruik bij C-ALCL. Het is echter nog steeds een kwestie van discussie hoe dit middel het beste kan worden gebruikt, evenals optimale combinaties. Bovendien is brentuximab duur, zijn de langetermijneffecten nog onbekend en is de cumulatieve neuropathie een punt van zorg. Er is echter een trend dat dosisverlagingen, evenals verlengde behandelingsintervallen, werken zonder verlies van respons en met minder bijwerkingen.

In de huidige studie bleek dat de prognose van patiënten met een pcCD30+ LPD die extracutane lokalisaties ontwikkelen overeenkomt met ALK-negatieve systemische ALCL en een maatstaf vormen voor nieuwe gerichte therapieën. Gezien het therapeutische succes bij ALK-negatieve systemische ALCL, moeten op BV gebaseerde regimes worden overwogen bij patiënten met een pcCD30+ LPD die extracutane lokalisaties ontwikkelen. Radiotherapie kan voldoende zijn bij patiënten met gelokaliseerde laesies en een solitaire regionaal betrokken lymfeklier.

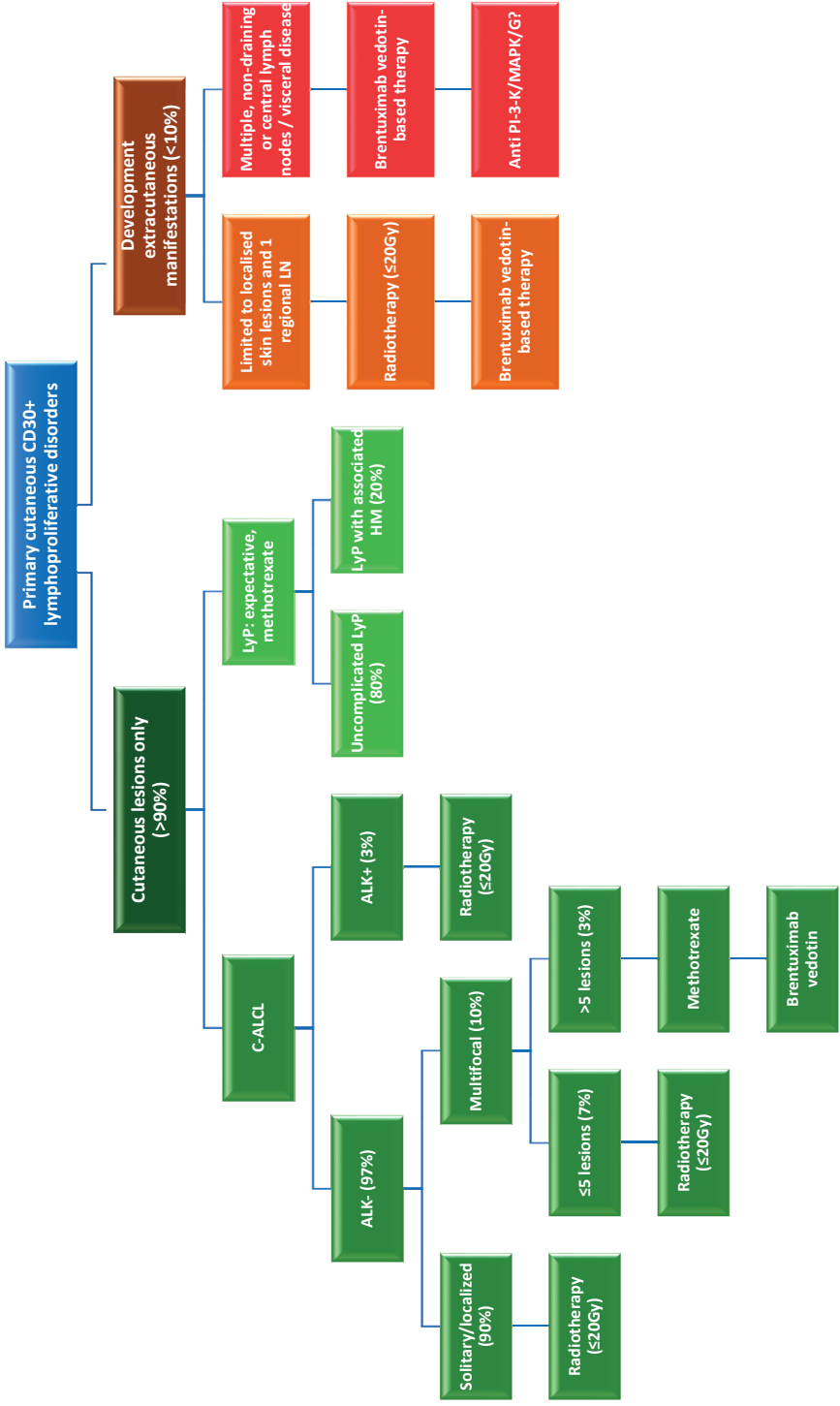
Conclusie en toekomstperspectieven

Primaire cutane CD30-positieve lymfoproliferaties worden gekenmerkt door een opmerkelijke en paradoxale alarmerende histologie, maar meestal gunstige prognose. De pathogenese blijft raadselachtig, het is onduidelijk waarom bepaalde patiënten een agressief ziekteverloop hebben en er is behoefte aan patiënt specifieke behandelstrategieën. Dit proefschrift onderzocht enkele van deze mysteries van het klinische en genetische landschap van primaire cutane CD30-positieve lymfoproliferaties.

Niet alleen zijn pcCD30+ LPDs klinisch verschillend van S-ALCL, maar ze hebben ook verschillende onderliggende moleculaire mechanismen, wat de vaak tegengestelde prognoses kan verklaren. S-ALCL lijkt te worden aangedreven door gedereguleerde JAK-STAT-signalering, terwijl C-ALCL lijkt te worden aangedreven door gedereguleerde PI-3-K/MAPK/G-eiwitsignalering. Deregulering in JAK-STAT-signalering is uitgebreid beschreven bij agressieve (cutane) lymfoomtypes. De veronderstelling van de deregulering in JAK-STAT-signalering past bij de doorgaans gunstige prognose van pcCD30+ LPDs.

De behoefte aan een patiënt specifieke behandelapproach wordt onderbouwd door het feit dat patiënten met C-ALCL grote moleculaire heterogeniteit tussen patiënten vertonen. Toekomstige studies zouden moleculaire factoren verder kunnen identificeren die patiënten met een potentieel agressief ziektebeloop kunnen detecteren. Naast de behoefte aan moleculaire markers die patiënten met een gunstig ziekteverloop onderscheiden van patiënten met een slechtere prognose, zijn ook klinische factoren essentieel. Het is duidelijk dat systemische verspreiding een ongunstige factor is, net zoals gegeneraliseerde ziekte (>5 lokalisaties). Eerder gesuggereerde factoren zoals hoofd-hals lokalisaties of uitgebreide been betrokkenheid zijn echter nog niet overtuigend bevestigd. Als duidelijke klinische en moleculaire inzichten kunnen worden verkregen, is een patiënt specifieke behandelapproach mogelijk. Zo hoeven patiënten zonder verontrustende klinische of moleculaire kenmerken niet te worden opgezadeld met uitgebreid aanvullend onderzoek, strenge monitoring of belastende systemische therapieën. Daarentegen zouden zware maar effectieve (systemische) therapieën of andere maatregelen eerder beschikbaar zijn voor patiënten met slechte prognostische factoren. Het te verwachten dat RT en MTX worden afgestemd op de laagst mogelijke effectieve dosis. Niet-specifieke chemotherapieën zullen uit het behandelingspectrum verdwijnen en grotendeels worden vervangen door gerichte therapieën die zich richten op de CD30-receptor, maar ook op andere signaalroutes zoals PI-3-K/MAPK/G-eiwit of JAK-STAT-routes. Hoewel toekomstige studies de behandelingsresultaten, dosis en duur van brentuximab nog moeten verduidelijken, is het te verwachten dat brentuximab de eerstelijnsbehandeling zal worden bij refractaire C-ALCL-patiënten of patiënten met de ontwikkeling van extracutane ziekte, met uitzondering van patiënten met betrokkenheid van slechts één drainerende lymfeklier, bij wie RT waarschijnlijk volstaat. De belangrijkste bevindingen in dit proefschrift en de literatuur zijn samengevat in Tabel 1 en bieden een behandelalgoritme voor pcCD30+ LPD-patiënten.

Table 1. proposed algorithm for treatment of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders



LITERATURE

1. Beljaards RC, Willemze R. The prognosis of patients with lymphomatoid papulosis associated with malignant lymphomas. *Br J Dermatol*. 1992;126(6):596-602.
2. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000;95(12):3653-61.
3. AbuHilal M, Walsh S, Shear N. Associated Hematolymphoid Malignancies in Patients With Lymphomatoid Papulosis: A Canadian Retrospective Study. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(6):507-12.
4. Cordel N, Tressieres B, D'Incan M, Machet L, Grange F, Esteve E, et al. Frequency and Risk Factors for Associated Lymphomas in Patients With Lymphomatoid Papulosis. *Oncologist*. 2016;21(1):76-83.
5. de Souza A, el-Azhary RA, Camilleri MJ, Wada DA, Appert DL, Gibson LE. In search of prognostic indicators for lymphomatoid papulosis: a retrospective study of 123 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(6):928-37.
6. Nikolaou V, Papadavid E, Ekonomidi A, Dalamaga M, Marinos L, Stratigos A, et al. Association of clinicopathological characteristics with secondary neoplastic lymphoproliferative disorders in patients with lymphomatoid papulosis. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(5):1303-7.
7. Wieser I, Oh CW, Talpur R, Duvic M. Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(1):59-67.
8. Kunishige JH, McDonald H, Alvarez G, Johnson M, Prieto V, Duvic M. Lymphomatoid papulosis and associated lymphomas: a retrospective case series of 84 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(5):576-81.
9. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2008;111(12):5496-504.
10. Cao Z, Gao Q, Fu M, Ni N, Pei Y, Ou WB. Anaplastic lymphoma kinase fusions: Roles in cancer and therapeutic perspectives. *Oncol Lett*. 2019;17(2):2020-30.
11. Geller S, Canavan TN, Pulitzer M, Moskowitz AJ, Myskowski PL. ALK-positive primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2018;57(5):515-20.

12. Oschlies I, Lisfeld J, Lamant L, Nakazawa A, d'Amore ES, Hansson U, et al. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma limited to the skin: clinical, histopathological and molecular analysis of 6 pediatric cases. A report from the ALCL99 study. *Haematologica*. 2013;98(1):50-6.
13. Velusamy T, Kiel MJ, Sahasrabudde AA, Rolland D, Dixon CA, Bailey NG, et al. A novel recurrent NPM1-TYK2 gene fusion in cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2014;124(25):3768-71.
14. Luchtel RA, Zimmermann MT, Hu G, Dasari S, Jiang M, Oishi N, et al. Recurrent MSC (E116K) mutations in ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2019;133(26):2776-89.
15. Luchtel RA, Dasari S, Oishi N, Pedersen MB, Hu G, Rech KL, et al. Molecular profiling reveals immunogenic cues in anaplastic large cell lymphomas with DUSP22 rearrangements. *Blood*. 2018;132(13):1386-98.
16. Hu G, Dasari S, Asmann YW, Greipp PT, Knudson RA, Benson HK, et al. Targetable fusions of the FRK tyrosine kinase in ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia*. 2018;32(2):565-9.
17. Crescenzo R, Abate F, Lasorsa E, Tabbo F, Gaudiano M, Chiesa N, et al. Convergent mutations and kinase fusions lead to oncogenic STAT3 activation in anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Cell*. 2015;27(4):516-32.
18. Prieto-Torres L, Rodriguez-Pinilla SM, Onaindia A, Ara M, Requena L, Piris MA. Molecular alterations in primary cutaneous CD30 lymphoproliferative disorders. *Haematologica*. 2019.
19. van Kester MS, Tensen CP, Vermeer MH, Dijkman R, Mulder AA, Szuhai K, et al. Cutaneous anaplastic large cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma NOS show distinct chromosomal alterations and differential expression of chemokine receptors and apoptosis regulators. *J Invest Dermatol*. 2010;130(2):563-75.
20. Laharanne E, Oumouhou N, Bonnet F, Carlotti M, Gentil C, Chevret E, et al. Genome-wide analysis of cutaneous T-cell lymphomas identifies three clinically relevant classes. *J Invest Dermatol*. 2010;130(6):1707-18.
21. Wada DA, Law ME, Hsi ED, Dicaudo DJ, Ma L, Lim MS, et al. Specificity of IRF4 translocations for primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a multicenter study of 204 skin biopsies. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011;24(4):596-605.
22. Yi S, Sun J, Qiu L, Fu W, Wang A, Liu X, et al. Dual Role of EZH2 in Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma: Promoting Tumor Cell Survival and Regulating Tumor Microenvironment. *J Invest Dermatol*. 2018;138(5):1126-36.
23. Benner MF, Ballabio E, van Kester MS, Saunders NJ, Vermeer MH, Willemze R, et al. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma shows a distinct miRNA expres-

- sion profile and reveals differences from tumor-stage mycosis fungoides. *Exp Dermatol.* 2012;21(8):632-4.
24. Sandoval J, Diaz-Lagares A, Salgado R, Servitje O, Climent F, Ortiz-Romero PL, et al. MicroRNA expression profiling and DNA methylation signature for deregulated microRNA in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2015;135(4):1128-37.
25. Mereu E, Pellegrino E, Scarfo I, Inghirami G, Piva R. The heterogeneous landscape of ALK negative ALCL. *Oncotarget.* 2017;8(11):18525-36.
26. Melard P, Idrissi Y, Andrique L, Poglio S, Prochazkova-Carlotti M, Berhouet S, et al. Molecular alterations and tumor suppressive function of the DUSP22 (Dual Specificity Phosphatase 22) gene in peripheral T-cell lymphoma subtypes. *Oncotarget.* 2016;7(42):68734-48.
27. Sekine Y, Tsuji S, Ikeda O, Sato N, Aoki N, Aoyama K, et al. Regulation of STAT3-mediated signaling by LMW-DSP2. *Oncogene.* 2006;25(42):5801-6.
28. Schrader AM, Chung YY, Jansen PM, Szuhai K, Bastidas Torres AN, Tensen CP, et al. No TP63 rearrangements in a selected group of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders with aggressive clinical course. *Blood.* 2016;128(1):141-3.
29. Maurus K, Appenzeller S, Roth S, Brandlein S, Kneitz H, Goebeler M, et al. Recurrent Oncogenic JAK and STAT Alterations in Cutaneous CD30-Positive Lymphoproliferative Disorders. *J Invest Dermatol.* 2020;140(10):2023-31 e1.
30. Sun J, Yi S, Qiu L, Fu W, Wang A, Liu F, et al. SATB1 Defines a Subtype of Cutaneous CD30(+) Lymphoproliferative Disorders Associated with a T-Helper 17 Cytokine Profile. *J Invest Dermatol.* 2018;138(8):1795-804.
31. Watanabe M, Sasaki M, Itoh K, Higashihara M, Umezawa K, Kadin ME, et al. JunB induced by constitutive CD30-extracellular signal-regulated kinase 1/2 mitogen-activated protein kinase signaling activates the CD30 promoter in anaplastic large cell lymphoma and reed-sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Cancer Res.* 2005;65(17):7628-34.
32. Xing X, Feldman AL. Anaplastic large cell lymphomas: ALK positive, ALK negative, and primary cutaneous. *Adv Anat Pathol.* 2015;22(1):29-49.
33. Pham-Ledard A, Prochazkova-Carlotti M, Laharanne E, Vergier B, Jouary T, Beylot-Barry M, et al. IRF4 gene rearrangements define a subgroup of CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma: a study of 54 cases. *J Invest Dermatol.* 2010;130(3):816-25.
34. da Silva Almeida AC, Abate F, Khiabanian H, Martinez-Escala E, Guitart J, Tensen CP, et al. The mutational landscape of cutaneous T cell lymphoma and Sezary syndrome. *Nat Genet.* 2015;47(12):1465-70.
35. Jones CL, Degasperis A, Grandi V, Amarante TD, Genomics England Research C, Mitchell TJ, et al. Spectrum of mutational signatures in T-cell lymphoma reveals a key role for UV radiation in cutaneous T-cell lymphoma. *Sci Rep.* 2021;11(1):3962.

36. Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT, International Lymphoma Radiation Oncology G. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(1):32-9.
37. Yu JB, McNiff JM, Lund MW, Wilson LD. Treatment of primary cutaneous CD30+ anaplastic large-cell lymphoma with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(5):1542-5.
38. Huang BS, Chen WY, Wang CW, Cheng AL, Hong JH, Kuo SH. Relapse Pattern and Treatment Outcome of Curative Radiotherapy for Primary Cutaneous CD30+ Anaplastic Large-cell Lymphoma: A Retrospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(3):394-5.
39. Million L, Yi EJ, Wu F, Von Eyben R, Campbell BA, Dabaja B, et al. Radiation Therapy for Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma: An International Lymphoma Radiation Oncology Group Multi-institutional Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(5):1454-9.
40. Smith GL, Duvic M, Yehia ZA, Allen P, Garg N, Suki T, et al. Effectiveness of low-dose radiation for primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Adv Radiat Oncol.* 2017;2(3):363-9.
41. Shikama N. Local radiation for cutaneous T-cell lymphoma other than mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Chin Clin Oncol.* 2019;8(1):8.
42. Piccinno R, Damiani G, Rossi LC, Berti E. Radiotherapy of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: our experience in 30 cases. *Int J Dermatol.* 2020;59(4):469-73.
43. Willemze R, Beljaards RC. Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(6):973-80.
44. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood.* 2011;118(15):4024-35.
45. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, Group EGW. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi149-54.
46. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, 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(10094):555-66.

47. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10168):229-40.
48. Hapgood G, Pickles T, Sehn LH, Villa D, Klasa R, Scott DW, et al. Outcome of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a 20-year British Columbia Cancer Agency experience. *Br J Haematol*. 2016.
49. Woo DK, Jones CR, Vanoli-Storz MN, Kohler S, Reddy S, Advani R, et al. Prognostic factors in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: characterization of clinical subset with worse outcome. *Arch Dermatol*. 2009;145(6):667-74.
50. Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, Harvell JD, Reddy S, Kim YH. CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(6):1049-58.
51. Benner MF, Willemze R. Applicability and prognostic value of the new TNM classification system in 135 patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2009;145(12):1399-404.
52. Park JB, Yang MH, Kwon DI, Seong SH, Jang JY, Suh KS, et al. Low-dose Methotrexate Treatment for Solitary or Localized Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Long-term Follow-up Study. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(4):adv00069.
53. Booken N, Goerdt S, Klemke CD. Clinical spectrum of primary cutaneous CD30-positive anaplastic large cell lymphoma: an analysis of the Mannheim Cutaneous Lymphoma Registry. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(5):331-9.
54. Shinohara MM, Shustov A. How I treat primary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2019;134(6):515-24.
55. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768-85.
56. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, Committee EG. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018.
57. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3759-65.
58. Lewis DJ, Talpur R, Huen AO, Tetzlaff MT, Duvic M. Brentuximab Vedotin for Patients With Refractory Lymphomatoid Papulosis: An Analysis of Phase 2 Results. *JAMA Dermatol*. 2017;153(12):1302-6.
59. Richardson NC, Kasamon YL, Chen H, de Claro RA, Ye J, Blumenthal GM, et al. FDA Approval Summary: Brentuximab Vedotin in First-Line Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma. *Oncologist*. 2019.

60. Horwitz S, Ansell S, Ai WZ, Barnes J, Barta SK, Clemens M, et al. NCCN Guidelines: T-cell lymphomas, version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018.
61. Gleeson M, Peckitt C, Cunningham D, Gibb A, Hawkes EA, Back M, et al. Outcomes following front-line chemotherapy in peripheral T-cell lymphoma: 10-year experience at The Royal Marsden and The Christie Hospital. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(7):1586-95.
62. Wang X, Wu J, Zhang M. Advances in the treatment and prognosis of anaplastic lymphoma kinase negative anaplastic large cell lymphoma. *Hematology*. 2019;24(1):440-5.
63. Vu K, Ai W. Update on the Treatment of Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(2):135-41.
64. Oberic L, Delzor F, Protin C, Perriat S, Laurent C, Grand A, et al. Brentuximab vedotin in real life, a seven year experience in patients with refractory/relapsed CD30+ T cell lymphoma. *J Oncol Pharm Pract*. 2020:1078155220968615.
65. Stainthorpe A, Fleeman N, Houten R, Chaplin M, Boland A, Beale S, et al. Brentuximab Vedotin for Treating Relapsed or Refractory CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoecon Open*. 2020.
66. Van Der Weyden C, Dickinson M, Whisstock J, Prince HM. Brentuximab vedotin in T-cell lymphoma. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(1):5-19.
67. Scarisbrick JJ. Brentuximab vedotin therapy for CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma: a targeted approach to management. *Future Oncol*. 2017;13(27):2405-11.
68. Welborn M, Duvic M. Antibody-Based Therapies for Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(1):115-22.
69. Enos TH, Feigenbaum LS, Wickless HW. Brentuximab vedotin in CD30(+) primary cutaneous T-cell lymphomas: a review and analysis of existing data. *Int J Dermatol*. 2017;56(12):1400-5.
70. Stranzenbach R, Dippel E, Schlaak M, Stadler R. Alternate dosing regimens of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma: reply from the authors. *Br J Dermatol*. 2017.
71. Stranzenbach R, Dippel E, Schlaak M, Stadler R. Brentuximab vedotin in CD30(+) cutaneous lymphoma: How do we treat, how shall we treat? A review of the literature. *Br J Dermatol*. 2017.
72. Shea L, Mehta-Shah N. Brentuximab Vedotin in the Treatment of Peripheral T Cell Lymphoma and Cutaneous T Cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15(1):9-19.

