

Themabijlage oktober 2020

CUTAAN T-CEL LYMFOOM



Wolf in schaapskleren

Casus

Erythrodermie:
achterhaalt u de oorzaak?

Betere patiëntenzorg

Onderzoek en
belangenbehartiging

Leids expertisecentrum

'Multidisciplinaire samenwerking
is een must'

Deze bijlage is financieel mogelijk gemaakt door **Kyowa KIRIN**



VOORWOORD

Gemiddeld bedraagt het interval tussen de eerste symptomen van een cutaan T-cel lymfoom (CTCL) en de definitieve diagnose CTCL 24 maanden. Ondertussen kampt de patiënt, soms jarenlang, met rode, schilferende huidafwijkingen, en afhankelijk van het type CTCL soms ook jeuk, pijn en haaruitval. Klachten waar bovendien niets tegen lijkt te helpen. Terwijl we CTCL – met name mycosis fungoides – steeds vaker lang en redelijk goed kunnen behandelen. Een voorwaarde daarvoor is natuurlijk om het ziektebeeld vroeg(er) te diagnosticeren.

Ik ben dan ook blij met deze special, waarin deze groep zeldzame ziekten in de spotlight staat. Want hoe vaak ziet een dermatoloog in Nederland een patiënt met mycosis fungoides of het nog zeldzamere Sézary-syndroom? Waarschijnlijk hooguit één in een paar jaar tijd. Volstrekt begrijpelijk dat u dan eerst aan een andere aandoening denkt, zoals eczeem, een allergische reactie of psoriasis.

INHOUD

03 Casus: Wat ziet u?

Eczeem, psoriasis, geneesmiddeleneruptie, of een cutaan T-cellymfoom: op welke typische patronen en kenmerken bent u alert? Patholoog Anne-Roos Schrader en dermatoloog Koen Quint stelden een uitdagende casus samen. Scherp uw klinische blik!

04 Volop in beweging: onderzoek naar CTCL

Een belangrijke rol in het CTCL-onderzoeksveld is weggelegd voor gestructureerde valide gegevensverzameling als bron voor uiteenlopend (inter)nationaal onderzoek en richtlijnen. Tegelijkertijd vindt er kwalitatief onderzoek plaats naar de behoeften van patiënten met CTCL én hun naasten.

COLOFON

Deze themabijlage bij het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie (NTvDV) is financieel mogelijk gemaakt door Kyowa Kirin Pharma BV.

Deze gesponsorde themabijlage is een uitgave van Kyowa Kirin.

Goedkeuringsnummer KKI/BNL/POT/0020, oktober 2020.

Uitgever Kyowa Kirin Pharma BV | Bloemlaan 2 | 2132 NP Hoofddorp
info@kyowakirin.com

Fotografie cover iStock, David Roberts

Fotografie portretten Suzanne van de Kerk

Grafische vormgeving Frits van der Heijden, Grafitext

Tekst Naomi van Esschoten, &Q copy, content en communicatie

Constance de Koning, Medscope

Tekstredactie Naomi van Esschoten

Disclaimer

De inhoudelijke teksten zijn niet beïnvloed door de Kyowa Kirin. Dit artikel is afkomstig uit de Themabijlage bij het NTvDV oktober 2020. De uitwerking van

Daarom ben ik benieuwd welke keuzes u maakt bij de casus die patholoog Anne-Roos Schrader samen met mijn collega Koen Quint aan u voorlegt. De diagnostiek van CTCL is niet eenvoudig en vereist een multidisciplinaire aanpak. Dat geldt ook voor het vervolgsbeleid.

Ondertussen staat de tijd niet stil en vindt er veel wetenschappelijk onderzoek naar CTCL plaats. Internationaal, maar ook in eigen land: de Nederlandse Werkgroep Cutane Lymfomen heeft een belangrijke rol in de patiëntenzorg en het wetenschappelijk onderzoek bij huidlymfomen. U leest in deze special hoe onderzoekers en klinici samenwerken aan het optimaliseren van diagnostiek en zorg.

Verder licht medisch-oncoloog Sherida Woei-A-Jin het kwalitatief onderzoek toe naar de behoeften van patiënten met CTCL, hun naasten en zorgverleners. Tot slot is een belangrijke ontwikkeling de recent opgerichte patiëntenvereniging voor mensen met een huidlymfoom. Voorzitter Peter Jong vertelt wat deze stichting Huidlymfoom doet en in de toekomst nog wil bereiken.

Mijn hoop is dat u na het lezen van deze uitgave bij die ene patiënt met rood-schilferende plaques of een erythrodermie vaker aan die ‘wolf in schaapskleren’ denkt en passende diagnostiek inzet.

Prof. dr. Maarten Vermeer, dermatoloog

Afdelingshoofd van de afdeling Huidziekten van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)

06 Een kijkje in het Leidse CTCL-expertisecentrum

De multidisciplinaire aanpak van het Leidse team zorgt voor snelle diagnostiek, maar draagt ook bij aan de juiste zorg op de juiste plek. ‘Waar het kan, vindt de zorg plaats in de eigen regio.’

10 Casus: de bespreking

Differentiatie tussen de verschillende mogelijke opties aan de hand van histologie.

12 Patiëntenvereniging huidlymfoom

Recent is de stichting Huidlymfoom opgericht. Voorzitter Peter Jong legt uit wat de stichting wil betekenen voor patiënten en hun naasten.

de artikelen heeft plaatsgevonden in overleg tussen de auteur en geïnterviewde specialist en op basis van peer-reviewed literatuur. De teksten zijn geaccordeerd door de specialist en Kyowa Kirin. De auteurs hebben vanuit de uitgever een vergoeding voor het schrijfwerk gekregen; de medisch specialisten hebben eveneens een vergoeding voor hun bijdrage gekregen.

Auteursrecht en aansprakelijkheid

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever, producent en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

Achterhaalt u in deze casus de oorzaak?

Tekst: A.M.R. Schrader¹ en K.D. Quint² | Portretfotografie: Suzanne van de Kerk

¹ Patholoog, afdeling Pathologie, Leids Universitair Medisch Centrum

² Dermatoloog, afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum



Anne-Roos Schrader Koen Quint

Bij erythrodermie is ten minste 90 procent van de huid diffuus rood. Afhankelijk van de oorzaak gaat dit vaak gepaard met schilfering. Dit klinisch beeld komt niet vaak voor en kan een uitingsvorm van verschillende huidziekten zijn.



Figuur 1. Jeukende erythrodermie bij een vrouw van 62 jaar.

Casus

U ziet een vrouw van 62 jaar met een jeukende erythrodermie (figuur 1). Haar voorgeschiedenis vermeldt eczeem op kinderleeftijd.

Kennisvragen

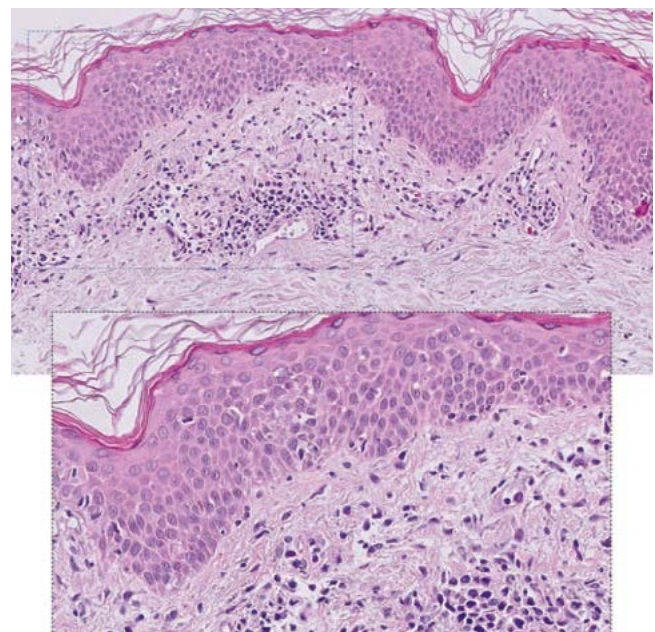
Wat is uw klinische differentiële diagnose bij erythrodermie?

U neemt een huidbiopt af (figuur 2).

Wat ziet u, en wat is nu uw voorkeursdiagnose?

Wat is uw vervolgstap?

Lees de bespreking van deze casus op pagina 10 en 11.



Figuur 2. Huidbiopt van een 62-jarige vrouw met jeukende erythrodermie.

Onderzoeker Sherida Woei-A-Jin

‘We willen bijdragen aan betere patiëntenzorg’

De tijd tot diagnose en de behandeling van een primair cutaan T-cel lymfoom (CTCL) zorgen voor een hoge behandellast, bij patiënten en hun naasten. Om patiënten en hun naasten zo goed mogelijk te ondersteunen, is inzicht nodig in hun situatie. Waar lopen ze tegenaan, wat zijn de struikelblokken die zij in het dagelijks leven ervaren en hoe zijn die te verbeteren? Medisch oncoloog dr. Sherida Woei-A-Jin, verbonden aan UZ Leuven in België: ‘We zien soms schrijnende situaties.’

Tekst: Constance de Koning

Patiënten die zich aan controles onttrekken omdat ze de zieke-last en de psychosociale gevolgen ervan niet meer aankunnen. ‘Dat zie je bij andere vormen van kanker niet of nauwelijks, maar veel CTCL-patiënten verstoppen zich’, merkte medisch oncoloog Sherida Woei-A-Jin in haar praktijk. ‘De continue confrontatie met het ziektebeeld kan heel invaliderend zijn. Elke keer als een CTCL-patiënt in de spiegel kijkt, is de ziekte zichtbaar. Dat is meestal anders bij de meeste kankerpatiënten: daar zit de ziekte over het algemeen van binnen. Die patiënten kunnen soms even ‘vergeten’ dat ze ziek zijn, maar voor een CTCL-patiënt gaat dat niet op.’

Onontgonnen gebied

Voor Woei-A-Jin was het de aanleiding om een kwalitatief onderzoek op te zetten naar de behoeftes van patiënten met CTCL, hun naasten en de zorgverleners. ‘Met deze studie hopen we diepgaand inzicht in de problemen en worstelingen van deze patiënten én hun naasten te krijgen, zodat voor ons als zorgverleners duidelijker wordt hoe we daarop kunnen inspelen.’ Dat is bijzonder, want tot op heden is er slechts een gering aantal studies gepubliceerd dat via semigestructureerde interviews inzicht tracht te krijgen in het fysieke en mentale lijden van CTCL-patiënten. Woei-A-Jin voegt daaraan toe: ‘De beperkt beschikbare studies geven ook geen handvaten om de dagelijkse patiëntenzorg te verbeteren.’

Dat maakt het onderzoek extra waardevol. ‘We weten nog zo weinig van wat deze patiënten doormaken. Door schaamte treden patiënten vaak zelf niet naar buiten en is hun lijden onzichtbaar en onderbelicht. Verder is er veel misdiagnose. Soms wordt CTCL behandeld als een agressief secundair cutaan systemisch lymfoom of krijgen patiënten met ernstig eczeem de diagnose CTCL. Dit leidt er in de praktijk toe dat patiënten soms worden overbehandeld met polychemotherapie. Er is dus nog veel werk aan de winkel.’

Doorsnede van de praktijk

Vanuit de dienst algemene medische oncologie van het UZ Leuven heeft Woei-A-Jin in nauwe samenwerking met dr. Annemie Busschots van de dienst dermatologie en onderzoekers binnen de disciplines psychologie en verpleegkunde daarom deze grote kwalitatieve semigestructureerde interviewstudie opgezet.

‘Hevige jeuk en pijn aan de huid kunnen tot slaaptkort en zelfs depressies leiden’

‘Die samenwerking is essentieel, gezien het uitgesproken multidimensionale en multidisciplinaire karakter van deze aandoening’, legt de arts-onderzoeker uit. In de interviews beantwoorden patiënten en hun naasten vragen over hoe zij de ziekte ervaren. Het eerste deel, de patiëntinterviews, is inmiddels afgerond. De onderzoekers hebben hiervoor twintig CTCL-patiënten en twee patiënten met een cutaan B-cellymfoom (CBCL) geïnterviewd. De populatie is een doorsnede van de dagelijkse praktijk, vertelt Woei-A-Jin: ‘Alle ziektestadia zijn in deze populatie vertegenwoordigd; de mediane leeftijd bedraagt 56,5 jaar (met een variatie van 27 tot 72 jaar). De verhouding man/vrouw is 59-41 procent en vrijwel iedereen is van Europese afkomst.’

Schrijnende situaties

De interviews met de naasten lopen op dit moment nog. Een belangrijke reden om hen in dit onderzoek te betrekken, is volgens Woei-A-Jin dat patiënten onvoldoende ondersteuning krijgen en veel alleen moeten doen. Naasten leven met de patiënt samen, waardoor zij wellicht beter weten wat er bij de patiënt speelt. Met deze informatie kunnen zorgverleners patiënten hopelijk gerichter helpen. ‘Het verbeteren van de hulp en ondersteuning is hard nodig, want Woei-A-Jin hoort soms schrijnende verhalen. ‘Een groot deel van de patiënten vraagt uit schaamte niet om hulp. Of mensen zeggen op het laatste moment de thuiszorg af, omdat het thuis een enorme rotzooi is, of patiënten niet willen dat anderen hun wonden zien.’

Dat kan ook medische gevolgen hebben. ‘Doordat sommige patiënten zorg mijden, kunnen soms pijnlijke, ulcererende tumoren ontstaan die grote huidoppervlakten in beslag nemen.’

De wondzorg kan soms zo intensief zijn dat twee verpleegkundigen wekenlang dagelijks vier uur bezig zijn met het zeer voorzichtig verwijderen van de verbanden – om geen pijn te veroorzaken – en het nauwgezet verzorgen van de wonden om infecties te voorkomen.’

‘Een groot deel van de patiënten vraagt uit schaamte niet om hulp. Dat kan ook medische gevolgen hebben’

Van jeuk tot slaapttekort

De onderzoekers richten zich specifiek op aanknopingspunten waarmee de zorg voor CTCL-patiënten is te verbeteren. ‘Dit gebeurt aan de hand van punten die patiënten zelf aandragen,’ aldus Sherida Woei-A Jin. ‘Zo hoorden we dat de klachten toenemen met het voortschrijden van de ziekte. Patiënten hebben vaak onhoudbare jeuk, en in zeer ernstige gevallen blijven ze tot bloedens toe krabben. Hevige jeuk en pijn aan de huid kunnen op hun beurt tot slaapttekort leiden. Slecht functioneren, depressies, onmogelijkheid tot werken, relationele problemen, zijn maar enkele mogelijke gevolgen. Het niet (h)erkend worden door de buitenwereld als kankerpatiënt, maar wel als iemand die ‘slechts’ eczeem heeft, kan psychisch extra belastend zijn. Tot slot is er ook aandacht voor de impact van verschillende typen behandelingen, een onderwerp waar artsen misschien niet zo bij stilstaan.’

Pilotproject

Hoewel de publicatie van de uitkomsten nog enige tijd op zich zal laten wachten, is UZ Leuven op basis van deze eerste onderzoeksresultaten gestart met een pilotproject van twaalf maanden. ‘Dat is erop gericht om de patiëntenzorg verder te verbeteren door gespecialiseerde verpleegkundigen in te zetten. Zij gaan zich richten op het optimaliseren van de wondverzorging in de thuissituatie, educatie en coaching. We hopen dat die aanpak bijdraagt aan een betere patiëntenzorg.’

Literatuur

1. Van Doorn R., van Haeselen C.W., van Voorst P.C. et al. Mycosis Fungoides, disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol.* 2000;136:505-510.
2. <https://www.lumc.nl/org/huidziekten/onderzoek-en-onderwijs/research/10121500161940/11042700041540/>, bezocht op 27-08-2020.
3. <https://www.eortc.org/blog/2018/05/07/proclipi-facilitating-international-research-in-rare-cancers-a-web-based-data-system-designed-to-collect-clinicalpathological-radiological-treatment-and-quality-of-life-data-in-cutaneous-lymphoma/>, bezocht op 26-08-2020.

CTCL: onderzoeksveld in beweging

Een blik in PubMed laat zien dat het CTCL-speelveld volop in beweging is. Hoewel cutaan T-cellymfoom zeldzaam is, zijn er verschillende databases die onderzoekers een goede basis geven voor divers vervolgonderzoek. We lichten er twee uit.

Register DCLWG^{1,2}

- De Nederlandse Werkgroep Cutane Lymfoom (*Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group*, DCLWG) startte in 1985 met een register.
- Een nationaal team van academische experts (dermatologen en pathologen) stelt de diagnose van alle hierin opgenomen patiënten centraal vast.
- Data van geïncludeerde patiënten worden jaarlijks bijgewerkt.
- Het register (>5.000 patiënten) bevat een unieke datacollectie en uitgebreide weefselcollectie plus klinische follow-up gegevens van patiënten over lange perioden.
- Op basis van deze data zijn diagnostische criteria geformuleerd en gevalideerd.
 - Deze hebben bijgedragen aan ontwikkeling van de classificatie voor cutane lymfomen en internationale klinische richtlijnen.
- Recente studies richten zich op identificatie van moleculaire veranderingen die essentieel zijn in de pathogenese van verschillende typen primair cutaan B-cel lymfoom (CBCL) en primair cutaan T-cel lymfoom (CTCL).
- De rol van de gevonden moleculaire veranderingen en potentiële moleculaire diagnostische markers wordt (gedeeltelijk in internationaal verband) verder onderzocht.

PROCLIP³

- De Internationale database *PROspective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index* (PROCLIP)-database is in 2015 gelanceerd door een internationale werkgroep.
 - Diverse centra (>45) uit verschillende landen en continenten nemen hieraan deel, waaronder Nederlandse en Belgische centra.
 - Het doel is om een prognostische index voor cutaan lymfoom te ontwikkelen.
- De database verzamelt klinisch-pathologische en genotypische gegevens evenals effecten van behandelingen en kwaliteit van leven. Tevens is er een weefselbiobank voor translationeel onderzoek.
- Centraal klinisch-pathologisch onderzoek bevestigt de diagnose en het ziektestadium van de patiënten in de database.
- Op basis van de analyses op deze database zijn inmiddels al diverse publicaties verschenen.

Een kijkje achter de schermen in het Leidse expertisecentrum

Waarom CTCL niet zonder multidisciplinaire aanpak kan

Het duurt vaak lang totdat de dermatoloog vanaf het eerste consult de diagnose cutaan T-cellymfoom stelt. Ondertussen heeft de patiënt soms jarenlang last van jeuk en pijn. Bekendheid met de typerende symptomen en multidisciplinaire samenwerking kunnen alertheid op deze zeldzame aandoening vergroten, en de tijd tot een diagnose aanzienlijk verkorten, vindt het team van het expertisecentrum van het LUMC.

Tekst: Naomi van Esschoten | **Fotografie:** Suzanne van de Kerk

Het lijkt op eczeem of psoriasis en zit op voor de zon bedekte lichaamsdelen, zoals de billen of de binnenkant van de benen. De omtrek van de vlekken of licht geïnfilterde plaques is daarnaast monomorf en scherp begrensd en kan met tumorvorming gepaard gaan. 'Heeft de patiënt bovendien klachten als jeuk, roodheid en pijn die maar niet overgaan met standaardtherapie, dan heb je alle alarmsignalen om een huidbiopt te nemen en de patholoog te vragen of het om een huidlymfoom kan gaan', zegt dermatoloog Koen Quint.

Hij is in gesprek met zijn collega's van het multidisciplinaire team van het expertisecentrum cutane lymfomen in het LUMC, dermatoloog prof. dr. Maarten Vermeer, patholoog Patty Jansen, radiotherapeut-oncoloog Karen Neelis en hematoloog Erik Marijt. De onderwerpen: hoe patiënten sneller de juiste zorg op de juiste plek krijgen en wat de rol daar in is van het expertisecentrum.



Van links naar rechts, vanaf de achterste rij: Koen Quint, Erik Marijt, Karin Neelis, Patty Jansen en Maarten Vermeer.

Wat maakt het tijdig herkennen van CTCL zo lastig?

Koen Quint: 'Er zijn ongeveer honderdzestig nieuwe gevallen per jaar. In de praktijk betekent het dat een dermatoloog in de periferie ongeveer één keer per twee jaar een cutaan huidlymfoom treft, meestal mycosis fungoides. Het zeldzame Sézary-syndroom zien we bij hooguit zeven patiënten per jaar. De kans is dan ook groot dat de dermatoloog een huidlymfoom niet herkent en eerst als iets anders behandelt, bijvoorbeeld als eczeem of psoriasis. Daarom speelt de histologie een grote rol.'

Patty Jansen: 'Dan nog kan het moeilijk zijn: mycosis fungoides, de meest voorkomende vorm van CTCL, kan zich heel subtiel manifesteren. Mijn advies is om de patholoog niet alleen te vragen naar de diagnose van het weefsel, maar ook specifiek te vragen of het een huidlymfoom kan zijn.'

Hoe zit het met zeldzamere vormen als folliculotrope mycosis fungoides en het Sézary-syndroom?

Maarten Vermeer: 'Bij de eerste subcategorie patiënten zitten de kwaadaardige cellen in en met name ook rondom de haarfollikels. De wenkbrauwen zijn dan een bekende plek waar je haaruitval en verdikkingen ziet. De patholoog kan de folliculotropie op het huidbiopt bevestigen, waarbij het wel van belang is een biopt te nemen mét een haarfollikel. Bij patiënten met het Sézary-syndroom is vaak sprake van roodheid van top tot teen, jeuk en gezwollen lymfeklieren. Toont het bloed T-cel clonaliteit en grote aantallen tumorcellen, dan is de diagnose rond.'

'Een voorkeurslocatie voor CTCL is eczeem op zonbedekte lichaamsdelen'

CTCL in het kort

Een cutaan lymfoom is een huidmanifestatie van lymfeklierkanker. De incidentie is naar schatting 1 op de 100.000 individuen per jaar. Ongeveer 75-80 procent van de huidlymfomen bestaat uit T-cellymfomen (CTCL), en ongeveer 20-25 procent uit cutane B-cellymfomen (CBCL).

De meest voorkomende vorm van CTCL is mycosis fungoides (MF), dat drie klinische stadia kan doorlopen: eczematous, het plaques-stadium en het tumorstadium.

De ziektegerelateerde tien-jaarsoverleving van MF varieert van 97 procent bij patiënten met stadium 1a (patches en plaques) tot 20 procent bij patiënten met een histologische bevestigde lymfklieraantasting [3].

Wie stelt de diagnose?

Vermeer: 'Meestal wordt in de periferie door de dermatoloog samen met de patholoog de verdenking of diagnose gesteld. Gaat het om CTCL, dan verwijst de dermatoloog in de regel naar een academisch centrum. Alle universiteiten zijn aangesloten bij de Nederlandse Werkgroep Cutane Lymfomen van het LUMC, internationaal ook wel bekend als de *Dutch Cutaneous Lymphoma Group* (DCLG). Daarin bespreken we vier keer per jaar alle nieuwe patiënten. Aan de hand van foto's, histologie en een beschrijving accordeert de hele groep de diagnose en het voorgestelde behandelplan. Daarna zien we sommige patiënten ook nog fysiek in Leiden. Waar het kan, vindt de zorg plaats in de eigen regio, waarbij de dermatoloog in het LUMC een regiefunctie houdt. Zo krijgen mensen snel de juiste zorg op de juiste plek. Voor de patiënten die wij zelf in zorg hebben, voeren de dermatoloog en patholoog wekelijks overleg op basis van de microscoopbeelden, de klinische foto's en de vraagstelling. Zo zien we het complete beeld.'

Jansen: 'Toen dat door covid-19 tijdelijk niet kon, miste ik het klinische beeld en hield ik meer preparaten over zonder duidelijke diagnoses. Samen komen we sneller en zekerder tot een differentiaaldiagnose. Voor dit ziektebeeld is multidisciplinair overleg een *conditio sine qua non*.'

Hoe heeft het LUMC kunnen uitgroeien tot expertisecentrum?

Vermeer: 'In Leiden was al sinds begin jaren '70 interesse vanuit de verschillende disciplines voor deze zeldzame ziekte. Toen de betrokken medisch specialisten na verloop van tijd elders gingen werken, besloten ze de Nederlandse Werkgroep Cutane Lymfomen op te richten. Met onze gestructureerde werkwijze hebben we sinds 1985 een database van vijfduizend patiënten weten op te bouwen.'

Jansen: 'Onze database is niet de grootste ter wereld, maar uniek is wel dat die één land omvat. Bovendien is de klinische presentatie en histologie centraal geaccordeerd en bevat de database pathologie én follow-up data.'

Hoe ziet de behandeling van CTCL – en dan met name mycosis fungoides – eruit?

Quint: 'In de beginfase krijgt de patiënt lokale dermatocorticosteroiden om de ziekte te onderdrukken. Als grote delen van de huid zijn aangedaan, is behandeling met lichttherapie een betere optie. Soms combineren we dat met conventionele behandelingen als lokale radiotherapie of een systemische therapie.'

Vermeer: 'Vervolgens zijn er een paar scenario's. Er zijn patiënten die je op deze manier lang en redelijk goed kunt behandelen: de ziekte gedraagt zich dan chronisch. De ziekte kan ook in een versnelling raken, met steeds meer tumorvorming. Dan komen de radiotherapeut en hematoloog in beeld. In die meer gevorderde stadia behandelen wij zeventig tot tachtig procent van alle huidlymfomen in het LUMC.'

Karen Neelis: 'Een behandeling die we bijvoorbeeld alleen in Leiden aanbieden, is totale huidbestraling. Dat zetten we in als PUVA niet (meer) werkt of niet kan – bijvoorbeeld bij dikke plaques – of bij uitgebreide tumorvorming.'

Erik Marijt: 'Als de patiënt bij ons komt, is dat om met systemische chemotherapie of monoklonale antilichamen de ziekte onder controle te krijgen, of om met donorstamceltransplantatie

genezing te bereiken. Bij zeldzamere agressievere vormen, zoals Sézary of gamma-deltalymfomen, behandelen we soms met monoklonale antilichamen.'

Wat is de meerwaarde van de multidisciplinaire aanpak in de behandel fase?

Vermeer: 'Het is waardevol om samen het beleid uit te stippelen, bijvoorbeeld als iemand voor de derde keer in een jaar tumorvorming heeft. Want ook al werken we op basis van de richtlijnen van ESMO [1] en EORTC [2] en is een landelijke richtlijn in ontwikkeling, toch blijft de behandeling elke keer maatwerk.'

'Hoewel we werken op basis van de richtlijnen, blijft de behandeling toch elke keer maatwerk'

Ook bespreken we veranderingen als het ziekteproces versnelt. Een verlies van eiwitexpressie is bijvoorbeeld een indicatie van kwaadaardigheid van de cellen, terwijl expressie van CD-30 eiwitten juist een aangrijpingspunt kan zijn voor behandeling. Het is een continu samenspel van onze disciplines.'

Jansen: 'We kijken ook steeds meer op genetisch niveau. Nu heeft dat nog geen impact op de therapie, maar in de toekomst wellicht wél. Bijvoorbeeld om te weten welke patiënt meer of minder baat heeft bij een bepaalde therapie.'

Neelis: 'Naast het wekelijkse multidisciplinair overleg hebben we maandelijks een gezamenlijk spreekuur voor de patiënten voor wie het raadzaam is dat de radiotherapeut of hematoloog ze ook ziet.'

Marijt: 'Zeker als we richting een stamceltransplantatie gaan is dat nuttig, omdat dan er veel afspraken gemaakt moeten worden. Dat is dan in één keer goed in te plannen. En als ik de patiënt op de poli zie voor het systemisch behandelen met chemotherapie, kijkt de dermatoloog regelmatig mee. Soms verdwijnen de initiële plekken, maar krijgt iemand er een andere afwijking bij, bijvoorbeeld roodheid, verdikking of een infectie.'



In gesprek met elkaar: Karen Neelis, Erik Marijt, Maarten Vermeer, Patty Jansen en Koen Quint.

Wat voor onderzoek vindt plaats vanuit het expertisecentrum?

Vermeer: 'Ons onderzoek is met name gericht op een betere behandeling voor patiënten: van epidemiologische en clinico-pathologische studies tot trials met innovatieve radiotherapie-schema's en kwaliteit van leven (zie ook pagina 5, *red.*)'

Marijt: 'Vanuit de hematologie is het interessant om na te denken over welke patiënten in aanmerking komen om in een vroeger stadium te starten met chemotherapie of stamceltherapie.

Terwijl we tegelijkertijd de mensen bij wie geen snel ziektebeloop is te verwachten op korte termijn, of mensen die de behandeling niet aankunnen, niet blootstellen aan een belastende en potentieel dodelijke behandeling.'

**'Nieuwe targets,
zoals *small molecules*,
kunnen de hele behandeling
veranderen'**

Welke relatie hebben jullie met de patiëntenvereniging?

Vermeer: 'Nadat we in 2018 voor het eerst een patiëntendag hebben georganiseerd, was er een grote wens om een patiëntenvereniging op te richten. Die Stichting Huidlymfoom is er nu (zie ook pagina 12, *red.*). Samen met de patiëntenvereniging hebben we een verbeteringslag gemaakt op onze folders voor bijna alle huidlymfomen en behandelingen. Op de patiëntendag geven we voorlichting en krijgen patiënten een stem in onze onderzoeksagenda.'

Jansen: 'Het is aan te raden om nieuwe patiënten te attenderen op de patiëntenvereniging: mensen vinden het prettig om herkenning te vinden bij anderen die dezelfde zeldzame ziekte hebben.'

Wat kan er nog beter voor patiënten?

Marijt: 'Een behandeling die geneest is er nog niet, maar kan misschien wel komen door met moleculaire diagnostiek nieuwe targets te ontdekken, zoals *small molecules*. Die kunnen de hele behandeling veranderen.'

Quint: 'Het mooiste zou zijn als we de ziekte langdurig onder controle kunnen houden met immuuntherapie. Nu worden die therapieën op termijn te toxisch of werken ze niet meer.'

Neelis: 'Eerder de diagnose kunnen stellen in plaats van lang aanmodderen, en tijdig de wondverpleegkundige betrekken bij het beleid.'

Jansen: 'In de hoop dat dermatologen en pathologen eerder insturen, geven we cursussen met waarop te letten. Daarnaast werkt Koen aan een online cursus over de behandelmogelijkheden.'

Vermeer: 'Er is veel moois in aantocht. Zo maken we in EORTC-verband een optimaal behandelplan voor patiënten met een agressief huidlymfoom, werken we aan betere psychosociale ondersteuning in samenwerking met de patiëntenvereniging en denken we over mogelijkheden waarbij de patiënt niet hoeft te reizen voor consulten of PA-revisie. Tot slot is ons expertisecentrum de trekker van het *European Reference Network* van Euro-BloodNet op het gebied van CTCL. Vanuit heel Europa kunnen dermatologen en hematologen patiënten aanbrengen bij wie ze vastlopen en geven we advies. Met een multidisciplinaire aanpak kom je nu eenmaal verder.'

Literatuur

1. Willemze R., Hodak E., Zinzani P. et al. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2018;29(S4):iv30-iv40.
2. Trautinger F., Eder J., Assaf C. et al. EORTC consensus recommendations for treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer* 2017;77:57-74.
3. Willemze R. Diagnostic en behandeling van cutane lymfomen. *Ned Tijdschr Hematol* 2008;5:3-11.

Wat ziet u?

Van differentiële diagnose tot definitieve duidelijkheid

Bespreking

Het betreft een patiënte met jeukende erythrodermie (figuur 1 op pagina 3). Erythrodermie is een beschrijving van het klinisch beeld: de oorzaak kan liggen in diverse onderliggende aandoeningen. In meer dan de helft van de gevallen veroorzaakt een exacerbatie van een onderliggende, veelal bekende, inflammatoire huidaandoening – bijvoorbeeld eczeem en psoriasis – de erythrodermie. In een kleiner deel (circa 14 procent) ligt de oorzaak in een geneesmiddelenruptie. Tot slot is in de minderheid van de gevallen (circa 3 procent [1]) een cutaan T-cellymfoom (CTCL) als oorzaak aan te duiden. In de resterende gevallen is de oorzaak van de erythrodermie niet nader te achterhalen en spreken we van idiopathische erythrodermie.

Voorkeursdiagnose

De klinische differentiële diagnose is als volgt:

1. Exacerbatie inflammatoire dermatitis
2. Geneesmiddelenruptie
3. Idiopathisch
4. CTCL

Om verder te kunnen differentiëren, is het afnemen van een huidbiopt noodzakelijk.

Het huidbiopt (figuur 2 op pagina 3) toont een epidermis met intacte uitrijping en differentiatie met orthokeratotische verhoorning. De epidermis toont spongiose en er is influx van lymfocyten. Een enkele keratinocyt toont apoptose. In de papillaire dermis ligt een perivasculair infiltraat bestaande uit lymfocyten. Deze lymfocyten tonen vergrote, hyperchromatische kernen met onregelmatige kerncontour.

Op de vraag wat uw voorkeursdiagnose is, komt u op basis van deze histologie uit op: CTCL.

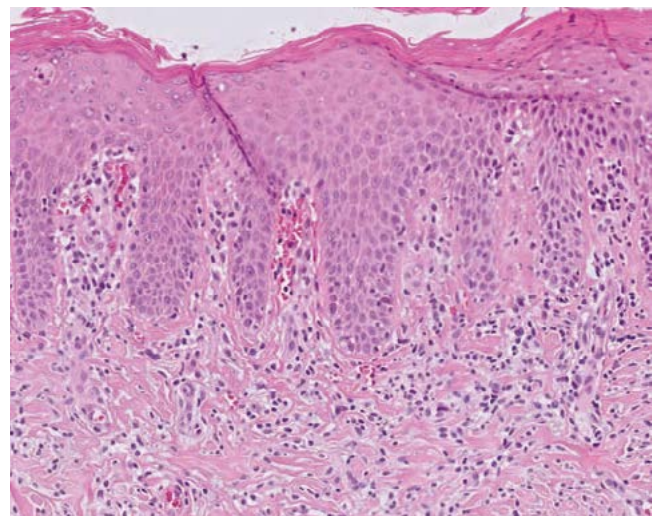
Verder uitsplitsen

CTCL is echter géén diagnose, want CTCL omvat een groep van aandoeningen die zeer uiteenlopen wat betreft klinisch beeld, histologie, behandeling en prognose. Het is dus van belang om binnen de groep van CTCL verder te differentiëren. De twee entiteiten die het meeste voorkomen en het beste passen bij het klinisch beeld van erythrodermie, in combinatie met de histologie van superficiële infiltratie van atypische lymfocyten met epidermotropie, zijn het Sézary-syndroom (SS) en mycosis fungoides (MF). Deze entiteiten bespreken we verderop uitgebreid. Voor een overzicht van de kliniek en histologie van de overige soorten CTCL verwijzen wij u naar het artikel van Willemze et al. [2].

Sleutel tot de oplossing

Naast de groep van CTCL bestaat de histologische differentiële diagnose voornamelijk uit eczeem en een geneesmiddelenruptie. Kenmerken die passen bij eczeem, zijn vooral de spongiose en het superficiële, perivasculaire, lymfocyttaire infiltraat, al dan niet met bijmenging van eosinofiele granulocyten. Vanwege de aanwezigige orthokeratose zou het dan gaan om een acuut ontstaan eczeem. Bij een langer bestaand eczeem toont de hoorlaag parakeratose, vaak gepaard gaande met crustae. Kenmerken die doen denken aan een geneesmiddelenruptie zijn eveneens het superficiële, lymfocyttaire infiltraat, maar ook de enkele apoptotische keratinocyt. Net als bij eczeem kan bij een geneesmiddelenruptie parakeratose en bijmenging van eosinofiele granulocyten te zien zijn. Maar let op, deze kenmerken kunnen óók gezien worden bij CTCL, en zijn dus niet specifiek voor een inflammatoire dermatitis. De atypie van de lymfocyten past daarentegen niet bij eczeem of een geneesmiddelenruptie en moet u op het spoor van CTCL zetten.

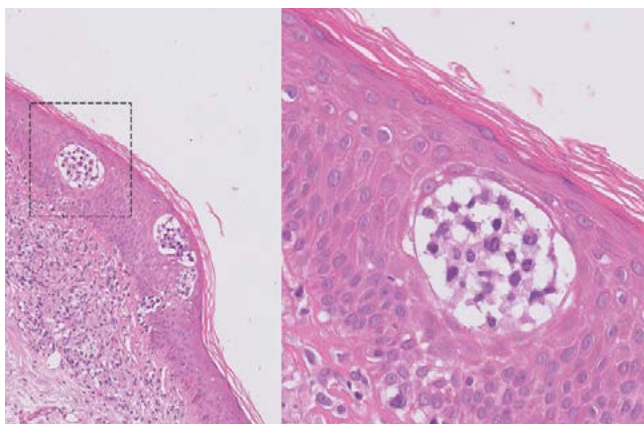
De histologische kenmerken van psoriasis, onder andere psoriatiforme verlenging van de retelijsten, confluerende parakeratose met neutrofiële granulocyten en hoogoplopende papiltoppen met prominente vaatstructuren en stuwung van erythrocyten, worden in dit biopt niet aangetroffen. Deze kenmerken kunnen echter in meer of mindere mate ook aanwezig zijn bij CTCL, zoals is te zien in figuur 3. Dit betreft, net als in de casus, een huidbiopt van een patiënt met het SS, maar nu met kenmerken van psoriasis. Wederom moet de atypie van de lymfocyten de sleutel zijn tot het stellen van de diagnose, omdat dit in essentie niet gezien wordt bij psoriasis.



Figuur 3. Histologie van een patiënt met het Sézary-syndroom met kenmerken van psoriasis.

Onderscheid maken

De voorkeursdiagnose is dus een CTCL. Hierbij is onderscheid te maken tussen het SS en erythroderme MF. Het SS kenmerkt zich door erythrodermie, in combinatie met gegeneraliseerde lymfadenopathie en de aanwezigheid van klonale T-cellen (Sézary-cellen) in huid, lymfeklieren en het bloed [3]. Het klinisch beeld van klassieke MF bestaat uit erythemateuze patches en plaques in niet zon-blootgestelde gebieden [3]. In meer gevorderde ziektestadia kunnen ook tumoren of erythrodermie ontstaan. Om verder te kunnen differentiëren tussen SS en erythroderme MF, is aanvullend immunohistochemisch en laboratoriumonderzoek nodig. De histologie van het SS en erythroderme MF kunnen namelijk zeer op elkaar lijken. Een subtiel kenmerk dat in de richting van MF wijst, is belijning van de atypische lymfocyten langs de basale laag, terwijl minder prominente superficiële infiltraten en clustering van atypische lymfocyten in de epidermis, zogenoemde Pautrier-abcessen (figuur 4), juist meer voorkomen bij SS [3]. Maar let op, Pautrier-abcessen kunnen ook voorkomen bij MF. Bovendien zijn er ook *pseudo*-Pautrier-abcessen, die juist voorkomen bij eczeem en overwegend bestaan uit Langerhans-cellen [3].

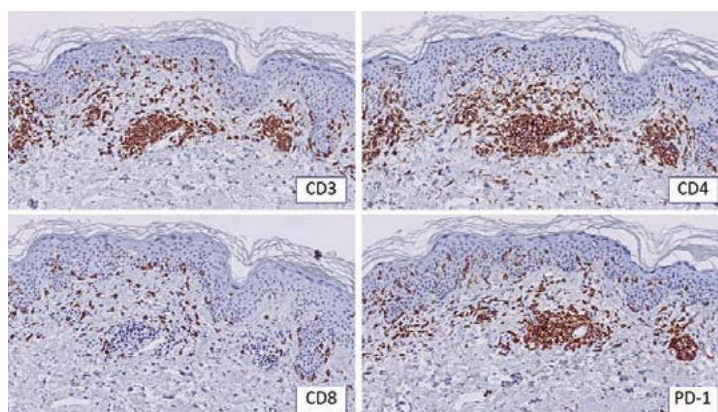


Figuur 4. Histologie van een patiënt met het Sézary-syndroom met aanwezigheid van Pautrier-abcessen.

Immunohistochemisch onderzoek

De patholoog verricht voor de beoordeling van het huidbiopt aanvullende immunohistochemische kleuringen om de atypische lymfocyten beter te kunnen classificeren. Allereerst moet de T-celorigine van de cellen worden aangetoond met markers, zoals CD2, CD3, CD5 en CD7. Hierbij zien we vaak verlies van een of meerdere van deze markers. Daarnaast is het subtype van de T-cellen aan te tonen met CD4 en CD8, waarbij het SS per definitie van het subtype CD4 is. De tumorcellen van MF zijn overwegend CD4-positief en CD8-negatief, maar in een minderheid van de gevallen kunnen deze ook CD8-positief, dubbel positief of dubbel negatief zijn. Aanvullende immunohistochemie van onze casus (figuur 5) laat zien dat het een populatie T-cellen betreft (positief voor CD3) van het CD4-subtype. Op basis hiervan is er nog geen zeker onderscheid te maken tussen SS en erythroderme MF. Er is tevens sterke expressie van *programmed death-1* (PD-1) [4]. Dit wordt gezien in de ruime meerderheid van de patiënten met SS (89 procent) en in een minderheid van de patiënten met erythroderme MF (12 procent). Daarmee is het suggestief, maar niet diagnostisch, voor het SS [4].

‘De atypie van de lymfocyten past niet bij eczeem of een geneesmiddeleneruptie’



Figuur 5. Immunohistochemie behorende bij de casus.

Definitief onderscheid

Het definitieve onderscheid tussen het SS en erythroderme MF in de casus is dus alleen te maken op basis van aanvullend laboratoriumonderzoek. Daarbij is het aantonen van bloedbetrokkenheid essentieel voor het stellen van de diagnose SS. De criteria voor bloedbetrokkenheid zijn het aantonen van Sézary-cellen in de huid en in het perifere bloed, in combinatie met een absoluut aantal Sézary-cellen $>1000/\mu\text{L}$ of een geëxpandeerde CD4^+ T-cel populatie die resulteert in een $\text{CD4}:\text{CD8}$ ratio ≥ 10 , $\geq 40\%$ $\text{CD4}^+\text{CD7}^-$ cellen of $\geq 30\%$ $\text{CD4}^+\text{CD26}^-$ cellen.

Op de vraag welke vervolgstap u neemt, is het antwoord: het aanvragen van aanvullend laboratoriumonderzoek zoals hierboven beschreven.

Terug naar de casus

In onze casus had patiënte een leukocytose en waren er circulerende Sézary-cellen aanwezig. Daarbij namen we een $\text{CD4}:\text{CD8}$ ratio van 17 waar. Verdere stadiëring door middel van een PET-CT scan toonde multiple pathologisch vergrote metabool actieve lymfeklieren inguinaal en axillair. Dit bevestigde het vermoeden van de diagnose Sézary-syndroom.

Literatuur

1. Vonderheid. E.C. On the diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* 2006 Feb;33 Suppl 1:27-42.
2. Willemze. R. et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood.* 2019 Apr 18;133(16):1703-1714.
3. Elder D.E., Massi D., Scolyer R., Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. (4th Edition, Volume 11) Lyon: IARC; 2018.
4. Çetinözman F. et al. Differential expression of Programmed Death-1 (PD-1) in Sézary syndrome and mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 2012;148(12):1379-1385.

Voorzitter Peter Jong van stichting Huidlymfoom

‘Patiënten krijgen een steeds belangrijker stem’

In juli 2020 bereikte de stichting Huidlymfoom een eerste mijlpaal met het eenjarig bestaan. Daarmee is het een jonge, maar tegelijkertijd zeer actieve patiëntenorganisatie.

Tekst: Constance de Koning | Fotografie: Suzanne van de Kerk

Twee behoeften sprongen eruit op de bijeenkomst die de afdeling Dermatologie van het LUMC Leiden in het najaar van 2018 organiseerde. Patiënten konden er vertellen hoe zij denken over (toegang tot) informatievoorziening, behandeling en andere aanverwante zaken. ‘De eerste was een duidelijke behoefte aan het op één plaats bij elkaar brengen van relevante informatie, en daarnaast een eigen patiëntenorganisatie’, vertelt voorzitter Peter Jong van de stichting Huidlymfoom.

Belangenbehartiging

Het belangrijkste doel van de stichting is het genereren van aandacht rondom de ziekte, het bewerkstelligen van een betere diagnostisering en het behartigen van de belangen van patiënten. Daarbij werkt de stichting zeer nauw samen met andere organisaties, waaronder de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK), die een aparte tak voor zeldzame kankers heeft waarbinnen de stichting opereert. Jong: ‘Op die manier werken we ook met kanker.nl.’

Wetenschappelijk onderzoek

De activiteiten van de stichting strekken zich verder uit tot informatievoorziening via de website stichtinghuidlymfoom.nl, waar diverse patiëntenfolders te vinden zijn en een nieuwsbrief. Er wordt door een actieve patiëntenraad van de stichting gewerkt aan een “praatkaart” voor patiënten. Jong: ‘Dat is een soort checklist van belangrijke dingen waar je als patiënt aan moet denken bij een consult’. Ook kunnen patiënten bij de stichting terecht voor lotgenotencontact (besloten Facebook-groep) en belangenbehartiging. ‘Dat laatste betekent met name meer betrokkenheid bij wetenschappelijk en geneesmiddelenonderzoek. Zo zijn we onder meer bezig een visie te ontwikkelen op expertzorg bij huidlymfoom om de kennis van deze zeldzame aandoening te concentreren in expertcentra*. Verder neemt de inbreng van patiënten steeds meer toe, juist bij wetenschappelijk onderzoek en financiering.’



Patiëntendag

De jaarlijkse patiëntendag vormt het speerpunt van de activiteiten van de stichting. Helaas gaat een fysieke meeting dit jaar niet door gezien de situatie rondom covid-19. Jong: ‘We onderzoeken nu de mogelijkheden voor een digitaal alternatief. Meer informatie hierover kan gevonden worden op onze website en in de nieuwsbrief. Daarnaast informeren we samen met het platform zeldzame kankers van NFK, en via flyers in de wachtkamer. Nu liggen ze nog uitsluitend in het LUMC, maar de bedoeling is dit uit te breiden naar andere centra in het land. Zo hopen we zoveel mogelijk patiënten te bereiken om hen optimaal te ondersteunen.’

**Expertziekenhuizen bieden de complete zorg voor mensen met een huidlymfoom in alle stadia. Die zorg wordt geleverd door een gespecialiseerd multidisciplinair team, waar patiënten een vast aanspreekpunt hebben.*

STICHTING
HUID
LYMFOOM

Meer weten?

Alle informatie over de Stichting Huidlymfoom en haar activiteiten vindt u op: <https://stichtinghuidlymfoom.nl>.