

Hudlymfom – ovanlig sjukdom ofta med lång tid till diagnos

NATIONELLT VÅRDPROGRAM GER STÖD VID UTREDNING OCH BEHANDLING

Hudlymfom är en ovanlig typ av lymfom där de maligna lymfocyterna primärt uppträder i huden, och i de flesta fall finns sjukdomen endast i huden vid diagnos. Cirka 2 procent av alla lymfom är primära hudlymfom, och den årliga incidensen är ungefär 1:100 000 [1]. Hudlymfom är en heterogen grupp av sjukdomar, som skiljer sig mycket åt avseende klinik, behandling och prognos. Begreppet »primära kutana lymfom« eller »hudlymfom« myntades första gången år 1975 då det uppmärksammades att flera lymfom vid diagnos endast fanns i huden och hade en annorlunda klinisk bild jämfört med systemiska lymfom. Primära kutana T-cellslymfom utgör 70–80 procent och primära kutana B-cellslymfom 20–30 procent. För en fullständig klassifikation av de olika typerna av hudlymfom, se Tabell 1. En del hudlymfom är indolenta sjukdomar, medan andra är mer aggressiva i sitt förlopp. Efter som hudlymfom är ovanliga sjukdomar saknas i stor utsträckning randomiserade kontrollerade behandlingsstudier, vilket kan försvåra val av behandling.

I december 2019 publicerades ett nytt nationellt vårdprogram för hudlymfom av regionala cancercentrum i samverkan (RCC) som bygger på internationella riktlinjer och forskningsresultat och är anpassat till svenska förutsättningar [2-6]. Vårdprogrammet ger stöd vid utredning, behandling och uppföljning av dessa sjukdomar och innehåller även patientinformation. Som ytterligare stöd för handläggningen av dessa ovanliga diagnoser anordnas sedan mitten av 2020 återkommande nationella multidisciplinära konferenser för diskussion av komplicerade fall av hudlymfom.

Emma Belfrage, doktorand, bitr överläkare, hudmottagning Lund, Skånes universitetssjukhus; institutionen för kliniska vetenskaper, medicinska fakulteten, Lunds universitet

Thomas Relander, docent, överläkare, VO hematologi, onkologi och strålningssjukhus, Skånes universitetssjukhus Lund; institutionen för kliniska vetenskaper, medicinska fakulteten, Lunds universitet

Hanna Brauner, med dr, ST-läkare, ME gastro, hud och reuma, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm; institutionen för medicin, Solna, Karolinska institutet, Stockholm, samtliga Vårdprogramgruppen för hudlymfom, Regionala cancercentrum i samverkan
 ● hanna.brauner@ki.se

Det vanligaste hudlymfomet är mycosis fungoides, som är ett T-cellslymfom. Mindre vanliga primära kutana T-cellslymfom inkluderar Sézarys syndrom och de primära kutana CD30-positiva lymfoproliferativa sjukdomarna, som innefattar primärt kutant storcelligt anaplastiskt lymfom och lymfomatoid papulos. De tre vanligaste primära kutana B-cellslymfomen är primärt kutant marginalzonslymfom, primärt kutant follikelcenterlymfom och primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, »leg-type«. Det finns ingen känd ärftlighet och inga tydliga riskfaktorer för hudlymfom, även om det i Europa har beskrivits en association mellan infektion med *Borrelia* och i första hand primärt kutant marginalzonslymfom [1].

Klinisk bild

Den kliniska bilden varierar mycket mellan de olika typerna av hudlymfom. Ibland är hudmanifestationerna mer klassiska, men inte sällan kan diagnosen vara ett oväntat fynd vid biopsi av ett oklart hudutslag eller hudtumör. Hudlymfom ska också misstänkas när ett hudutslag som liknar eksem, psoriasis eller tinea corporis inte beter sig som förväntat och inte svarar på sedvanlig behandling.

Mycosis fungoides beskrevs första gången 1806, och namnet betyder »svampliknande«, då hudutslagen kan likna en svampinfektion. Mycosis fungoides drabbar ofta medelålders eller äldre personer, men kan även förekomma hos yngre vuxna och barn. I begränsade stadier av mycosis fungoides ses ofta helt släta, lätt fjällande rodnader i huden, så kallade »patches«, eller infiltrerade, upphöjda, rodnade, fjällande »plack« (Figur 1A-B). Utslagen sitter vanligen på bål och glutéer, men de kan uppstå var som helst i huden. I mer avancerade stadier av mycosis fungoides kan patienten utveckla upphöjda tumörer (Figur 1C) eller en generell hudrodnad, så kallad erythrodermi. Lymfomet kan också engagera lymfkörtlar eller andra organ.

Sézarys syndrom beskrevs första gången år 1938 av Albert Sézary och består av en triad av erythrodermi, generell lymfkörtelförstoring och blodengagemang (Figur 1D). Tillståndet liknar erythroderm mycosis fungoides och behandlingen är likartad. Sézarys syndrom drabbar oftast medelålders eller äldre personer och något oftare män än kvinnor. Många patienter med mycosis fungoides eller Sézarys syndrom lider av en besvärlig klåda. Ibland ses också hyperkeratoser och sprickbildning i handflator och fotsulor, hårfavfall och nagelpåverkan.

Andra typer av hudlymfom, såsom primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom (Figur 1F) och de primära kutana B-cellslymfomen (Figur 1G-H) kan yttra

HUVUDBUDSKAP

- Hudlymfom är en heterogen grupp av sjukdomar där lymfocellerna primärt uppträder i huden.
- T-cellslymfom utgör 70–80 procent och B-cellslymfom 20–30 procent av de primära kutana lymfomen. Mycosis fungoides är det vanligaste hudlymfomet.
- Den kliniska bilden vid mycosis fungoides kan vara svårtolkad och kan likna vanliga hudsjukdomar som psoriasis och eksem.
- De histomorfologiska förändringarna vid tidig mycosis fungoides kan vara diskreta, och ofta måste upprepade hudbiopsier tas över tid för att diagnosen ska kunna ställas.
- Det finns ett nytt nationellt vårdprogram för hudlymfom från Regionala cancercentrum i samverkan (RCC) som ger stöd vid utredning och behandling.

TABELL 1. Undergrupper av hudlymfom, samt vilka som ingår i vårdprogrammet för hudlymfom respektive vårdprogrammet för T-cellslymfom. Modifierat från det nationella vårdprogrammet för hudlymfom [2].

| Diagnos | Ingår i vårdprogrammet för hudlymfom | Ingår i vårdprogrammet för T-cellslymfom |
|--|--------------------------------------|--|
| Primära kutana T-cellslymfom (CTCL) | | |
| Mycosis fungoides (MF) | | |
| Folikulotrop MF | x | |
| Pagetoid retikulos | x | |
| Granulomatös »slack skin« | x | |
| Sézarys syndrom (SS) | x | |
| Primärt kutana CD30-positiva lymfoproliferativa sjukdomar: | | |
| Primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom (PC-ALCL) | x | |
| Lymfomatoid papulos (LyP) | x | |
| Subkutant pannikulitliknande T-cellslymfom | | x |
| Extranodalt NK-/T-cellslymfom av nasal typ | | x |
| Primära kutana perifera T-cellslymfom, ovanliga subtyper: | | |
| Primärt kutant gamma-/delta-T-cellslymfom | | x |
| Primärt kutant aggressivt epidermotropt CD8+ cytotoxiskt T-cellslymfom | | x |
| Primärt kutant akralt CD8+ T-cellslymfom | x | |
| Primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom | x | |
| Primärt kutant perifert T-cellslymfom UNS | | x |
| Primära kutana B-cellslymfom (CBCL) | | |
| Primärt kutant marginalzonslymfom (PCMZL) | x | |
| Primärt kutant follikelcenterlymfom (PCFCL) | x | |
| Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, »leg-type« (PCLBCL-LT) | x | |



Figur 1. Typiska kliniska manifestationer av hudlymfom. Mycosis fungoides som »patch« (A), plack (B) och tumör (C) med omkringliggande »patches« och plack. Sézarys syndrom (D), lymfomatoid papulos (E), primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom (F), primärt kutant marginalzonslymfom (G) och primärt kutant follikelcenterlymfom (H).

sig som solitära eller multifokala blå-röda eller brunröda papler, noduli eller plack. Primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom, primärt kutant marginalzonslymfom och primärt kutant follikelcenterlymfom drabbar oftare medelålders personer och något oftare män. Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, »leg-type«, drabbar ofta äldre kvinnor och tumören sitter ofta på benen. Vid lymfomatoid papulos (Figur 1E) ses ett återkommande papulonodulärt utslag på bål och extremiteter, som självläker inom 3–12 veckor. Patienter med lymfomatoid papulos har ofta haft sin sjukdom under lång tid innan diagnosen ställs.

Utredning vid misstänkt hudlymfom

Diagnosen hudlymfom fastställs genom en stansbiopsi av huden som tillsammans med den kliniska bilden utgör grund för diagnosen. Biopsin bör vara minst 4 mm i diameter, och helst ska två biopsier tas från olika lokaler och läggas i formalinfixering. I begränsade stadier av mycosis fungoides är ofta de histomorfologiska förändringarna diskreta, och hos många patienter saknas patognomona tecken i PAD, såsom Pautri-

»... inte ovanligt att det kan ta många år från första symtom till diagnos.«

ers mikroabscesser. Immunfenotypning av cellinfiltratet i hudbiopsierna och PCR-teknik för att bedöma ett eventuellt klonalt rearrangemang i T-cellsreceptorgenerna kan numera göras även på formalinfixerad hudbiopsi och det förbättrar diagnostiken. Eftersom den kliniska bilden vid mycosis fungoides också kan vara svårtolkad och likna vanliga hudsjukdomar, såsom psoriasis och eksem, är det inte ovanligt att det kan ta många år från första symtom till diag-

FAKTA 1. Handläggning vid misstänkt hudlymfom

- Hudbiopsi om minst 4 mm i diameter och helst två biopsier från olika lokaler. Biopsin ska tas från så tjockt infiltrat som möjligt. Läggas i formalinfixering. Frågeställning »hudlymfom?«.
- Palpera lymfkörtlar och buk.
- Fråga efter B-symtom (viktnedgång, nattliga svettningar, feber) som kan vara symtom på ett systemiskt lymfom.
- Fotodokumentation.
- Remiss till hudläkare.

FAKTA 2. Varningstecken som bör leda tankarna till hudlymfom

- Ett hudutslag som liknar eksem, psoriasis eller tinea corporis och inte beter sig som förväntat och inte svarar på sedvanlig behandling
- Upphöjda hudtumörer
- Solitära eller multifokala blå-röda eller brunröda papler, noduli eller plack
- Generell hudrodnad, så kallad erythrodermi, ofta i kombination med klåda och generellt förstörda lymfkörtlar

nos [7]. Ofta måste upprepade biopsier tas över tid, och patienter med stark klinisk misstanke om hudlymfom bör därför följas av hudläkare. Den sammanvägda bilden av klinik och patologisk analys leder fram till diagnosen (Fakta 1 och 2). Om diagnosen ställs »en passant« efter en hudbiopsi tagen i primärvården bör patienten remitteras för fortsatt vård av hudläkare. Remissen bör innehålla bland annat hudstatus, lymfkörtelstatus, eventuella B-symtom och gärna fotografi. Vid begränsade stadier av mycosis fungoides sitter lymfomet oftast bara i huden, och utredning för att upptäcka ett eventuellt systemengagemang behövs oftast inte, eftersom risken för spridning är mycket låg vid begränsade stadier i huden. Avancerade former av mycosis fungoides samt vissa andra typer av kutana T-cellslymfom, såsom Sézarys syndrom, har dock högre risk för spridning och utreds med DT hals/torax/buk/bäcken och ibland benmärgsundersökning och/eller lymfkörtelbiopsi. Även vid primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom ingår DT hals/torax/buk/bäcken i utredning vid diagnos för att utesluta ett systemiskt anaplastiskt storcelligt lymfom. Patienter med lymfomatoid papulos som har en typisk klinisk bild och PAD behöver inte utredas vidare. Primära kutana B-cellslymfom ska alltid utredas med DT hals/torax/buk/bäcken för att utesluta det rör sig om ett systemiskt lymfom med sekundära hudmanifestationer. Ibland görs även benmärgsundersökning vid primära kutana B-cellslymfom.

Behandling

Behandlingen varierar för olika hudlymfom. I de flesta fall finns ingen botande behandling för patienter med mycosis fungoides, utan sjukdomen är oftast att betrakta som kronisk. Flertalet patienter med mycosis fungoides sköts primärt av hudläkare, men vid avancerade former handläggs patienterna i tätt samarbete mellan dermatolog, onkolog, hematolog och patolog, och på vissa universitetssjukhus finns även gemensamma multidisciplinära mottagningar för dessa patienter. Ofta finns det flera olika behandlingsalternativ för en och samma patient med mycosis fungoides, och förutom sjukdomens stadium (klassificeras från I till IV) får andra faktorer såsom patientens förutsättningar vägas in vid val av behandling (se översiktligt tillgängliga behandlingsalternativ i Tabell 2 från vårdprogrammet).

Patienter med mycosis fungoides lever ofta länge med sin sjukdom och över tid brukar flera olika behandlingar användas för att hålla sjukdomen under kontroll. I begränsade stadier räcker oftast utvärtes behandling med till exempel kortisonkräm eller ljusbehandling.

I mer avancerade stadier kan systembehandling med till exempel lågdos metotrexat, retinoider, alfainterferon eller cytotostatika ges. Hudlymfom är mycket strålkänsliga, och lokal strålbehandling kan ges i alla stadier av mycosis fungoides.

Utvalda patienter med avancerade stadier av mycosis fungoides som uttrycker CD30 och sviktat på annan behandling kan också ha nytta av riktad terapi med monoklonala antikroppar mot markörer på tumörcellerna, såsom brentuximab-vedotin mot CD30.

Sézarys syndrom har en likartad behandling som avancerade stadier av mycosis fungoides.

TABELL 2. Sammanfattning av behandlingsalternativ vid mycosis fungoides utan inbördes rangordning, modifierad från det nationella vårdprogrammet för hudlymfom [2]. I nästa uppdatering av vårdprogrammet kommer även nyligen godkända läkemedel att omnämnas, såsom topikalt klormetin, där svensk erfarenhet ännu är begränsad, och mogamulizumab, där Rådet för nya terapier (NT-rådet) ännu inte lämnat sitt utlåtande.

| Stadium | Första linjens behandling | Andra linjens behandling |
|-------------|---|---|
| IA, IB, IIA | Exspektans (stadium T1a) (+) Mjukgörande (++) Topikala kortikosteroider (++) Ljusbehandling med UVB-ljus (++++) PUVA (++++) Strålbehandling (++) | Retinoider (++++) Alfainterferon (++++) Re-PUVA (++) Lågdos metotrexat (+) Strålbehandling (++) TSEBT (++++) |
| IIB | Retinoider (++++) Alfainterferon (++++) Lågdos metotrexat (+) Strålbehandling (++) | Cytostatikabehandling (++) Strålbehandling (++) Brentuximab-vedotin (++++) TSEBT (++++) Allogen stamcellstransplantation (++) |
| IIIA-B | Retinoider (++++) Alfainterferon (++++) Extrakorporeal fotofores (++) Lågdos metotrexat (+) Strålbehandling (++) | Cytostatikabehandling (++) Strålbehandling (++) TSEBT (++++) Brentuximab-vedotin (++++) Allogen stamcellstransplantation (++) |
| IVA-B | Cytostatikabehandling (++) Strålbehandling (++) | Brentuximab-vedotin (++++) Alemtuzumab (+) Allogen stamcellstransplantation (++) |

Evidensgradering enligt GRADE: (+) = otillräckligt vetenskapligt underlag; (++) = begränsat vetenskapligt underlag; (+++) = måttligt starkt vetenskapligt underlag och (++++) = starkt vetenskapligt underlag. Förkortningar: TSEBT = total skin electron beam therapy (helkroppsbestrålning med elektroner); PUVA = ljusbehandling med psoralen + UVA-ljus. Stadielindeining vid mycosis fungoides: IA, IB, IIA = »Patches« och/eller plack i huden, inget eller måttligt engagemang av lymfkörtel och/eller blod. Inget visceralt engagemang. IIB = Tumörer i huden, inget eller måttligt engagemang av lymfkörtel och/eller blod. Inget visceralt engagemang. IIIA-B = Erythrodermi, inget eller måttligt engagemang av lymfkörtel och/eller blod. Inget visceralt engagemang. IVA-B = Omfattande engagemang av lymfkörtel eller blod alternativt visceralt engagemang, oavsett hudengagemang. Stadium IA-IIA räknas som begränsad sjukdom och IIB-IVB som avancerad sjukdom. För detaljerad information kring stadielindeining, vänligen se det nationella vårdprogrammet för hudlymfom [2].

För enstaka patienter med avancerad mycosis fungoides eller Sézarys syndrom kan allogen stamcellstransplantation vara ett alternativ med möjlighet till bot, men det är en behandling med betydande risker.

Solitära lesioner av primärt kutant storcelligt anaplastiskt lymfom behandlas i första hand med strålbehandling eller kirurgi. Vid multifokalt primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom rekommenderas lågdos metotrexat eller strålbehandling, och vid behandlingsrefraktär sjukdom kan brentuximab-vedotin övervägas. För lymfomatoid papulos rekommenderas expektans eller utvärtes kortisonkräm vid stilsamma fall. Vid utbredd, symtomgivande lymfomatoid papulos kan lågdos metotrexat eller PUVA (ljusbehandling med psoralen + UVA) övervägas i tillägg till kortisonkräm. För primärt kutant marginalzonslymfom och primärt kutant follikelcenterlymfom med enstaka lesioner rekommenderas kirurgi eller strålbehandling. Multifokal sjukdom kan behandlas med rituximab, som är en antikropp mot CD20. Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, »leg-type«, är en mer aggressiv sjukdom och behandlas som ett systemiskt diffust storcelligt B-cellslymfom där man ofta ger en kombination av cytostatika, rituximab och eventuellt strålbehandling. Se vårdpro-

grammet för hudlymfom för utförliga behandlingsrekommendationer.

Prognos

Begränsade stadier av mycosis fungoides (stadium IA-IIA, för översiktlig stadielindeining, se Tabell 2) har en 5-årsöverlevnad på 89–98 procent. Avancerade stadier av mycosis fungoides (stadium IIB-IVB) har en sämre prognos med en 5-årsöverlevnad på 18–80 procent [5, 6]. Sézarys syndrom har en 5-årsöverlevnad på cirka 30 procent. Primärt kutant storcelligt anaplastiskt lymfom har ofta en god prognos med en 10-årsöverlevnad på cirka 90 procent. Lymfomatoid papulos har en utmärkt prognos med en 10-årsöverlevnad på nästan 100 procent och betraktas i dag som ett benign tillstånd. I litteraturen är det beskrivet att 5–20 procent av patienter med lymfomatoid papulos kan utveckla mycosis fungoides, primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom eller Hodgkins lymfom, och därför brukar dessa patienter följas med årliga kontroller. Primärt kutant marginalzonslymfom och primärt kutant follikelcenterlymfom har en god prognos med en 5-årsöverlevnad på >95 procent. Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, »leg-type«, har en sämre prognos med en 5-årsöverlevnad på tidigare 36–45 procent, men med tillägg av rituximab är den numera uppåt 73 procent [8].

Sammanfattning

Hudlymfom är en ovanlig och därför mindre känd diagnosgrupp, som 2019 har fått ett nytt nationellt vårdprogram och 2020 en nationell multidisciplinär konferens. Det nya vårdprogrammet för hudlymfom förbättrar förhoppningsvis förutsättningarna för en bättre och mer jämlik vård med tydligare rekommendationer för utredning och behandling, vilket på sikt också kan bidra till förkortad tid från symtom till diagnos. ○

- Potentiella bindningar och jävsförhållanden: Hanna Brauner har mottagit arvode för deltagande i rådgivande kommitté för Kyowa Kirin år 2019. Thomas Relander har mottagit arvode för föreläsning för Takeda 2018.

Citera som: 2021;118:20238

REFERENSER

1. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, et al. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv30–40.
2. Regionala cancercentrum i samverkan. Hudlymfom. Nationellt vårdprogram. Version 1.1. 16 jun 2020. Lund: Regionalt cancercentrum Syd; 2020.
3. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703–14.
4. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, 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.
5. Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, et al. British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):496–526.
6. Trautinger F, Eder J, Assaf C, et al. European Orga-
7. Scarisbrick JJ, Quaglino P, Prince HM, et al. The PROCLIFI international registry of early-stage mycosis fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients. *Br J Dermatol*. 2019;181(2):350–7.
8. Grange F, Joly P, Barbe C, et al. Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. *JAMA Dermatol*. 2014;150(5):535–41.

SUMMARY

New national treatment guidelines for primary cutaneous lymphoma

Primary cutaneous lymphoma is a heterogeneous group of diseases where the malignant lymphocytes are primarily present in the skin at the time of diagnosis. The most common type of primary cutaneous lymphoma is mycosis fungoides. Early stages of mycosis fungoides present with flat or slightly elevated red skin lesions and can resemble eczema or psoriasis. In advanced stages erythrodermia or skin tumors can develop. For many patients with mycosis fungoides effective albeit not curative treatment is available. Large randomized treatment studies for mycosis fungoides are largely lacking, which makes decisions on treatment strategy difficult. The new national clinical guidelines will hopefully enable more equal care for patients with mycosis fungoides and other types of primary cutaneous lymphoma in Sweden.