

Primer Deri Lenfomaları: Güncel Sınıflama ve Tedavisi

Berksoy ŞAHİN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Lenfoma sınıflamasında immunobiyolojik ve moleküler genetik gelişmeler sonrasında değişiklikler deri lenfoma sınıflamasına da yansımakta ve WHO, EORTC¹, Fransız^{2,3} ve Dutch⁴ Sınıflaması gibi çeşitli sınıflamalar bildirilmektedir.

Avrupa ve ABD'de en fazla gündeme gelenler WHO ve EORTC sınıflamalarıdır. Aşağıdaki tabloda iki sınıflama arasındaki farklılık görülmektedir. CD30 negatif Büyük hücreli lenfoma, ayak lenfoması, Pleomorfik küçük/orta büyüklükte CTCL, ve Nazal T /NK Lenfoma örtüşmezlikleri en belirgin olanlarıdır. Terminoloji olarak "kutanöz T-hücreli Lenfoma" MF ve MF olmayanları ayırt etmediği için uygun değildir.

Primer cilt B-hücreli Lenfomalar

Eskiden pseudolenfoma, pseudo-pseudolenfoma gibi sarkoid deri lezyonların ve karmaşık klinik tabloların bugün reaktif veya neoplastik lezyonlar olduğunu biliyoruz.

Lenfoid hiperplazide germinal merkezlerin bulunması, primer ve sekonder lenfoma tutulumunun görüntüleme yöntemleri, periferik kan/kemik iliği incelemesi ile ayırt edilmesi ve MALT lenfomalarının tanımlanmasıyla B-hücreli cilt lenfomalarında tanı ve tedavide önemli gelişmeler ortaya çıkmıştır (5).

WHO sınıflamasındaki LbL (<%10), MZL (%25), FL(%39), DLBCL (%33-46) ve intravasküler (<%5) alt tiplerin hepsi primer olarak ciltten kaynaklanabilirken, SLL ve MCL primer olarak ciltten pek kaynaklanmaz (6).

Konvansiyonel histopatolojik değerlendirme yanında CD79a, CD20, CD10, CD34, TdT, CD99, CD5, hafif zincir ekspresyonu, bcl⁺, bcl⁺ belirleyicilerini akimsitometrisi, southern-blotting, PCR yöntemleri ile inceleyerek PCBCL'nin alttipleri saptanabilmektedir (6,7,8,9,10).

Tedavi

FL, DLBCL, veya MALT'ın deri metastazları standart tedavi dışında özel bir tedavi gerektirmemesine karşın PCBCL'in tedavisi konusunda görüşler Avrupa ve ABD'de farklılıklar gösterebilmektedir.

Pratik olarak WHO'ya göre Evre I (tek bir RT alanına giren sınırlı bölge) ve Evre IV (deriyi yaygın olarak tutmuş) Hastalık olarak değerlendirilerek tedaviye karar verilir.

FL/MALT

Evre I'de Lokal RT (kritik organ korunur).

Evre II'de semptom-kozmetik-istek dikkata alınarak, gözlemden sistemik kemoterapiye kadar değişen tedaviler uygulanabilir. Alkilleyici ajanlar, purin analogları ve rituxumab tedavilerine rağmen kür olası değil ama uzun süreli kontrol sağlanabilmektedir (11-14).

DLBCL

Yavaş seyirli olanlara göre daha agresif olduğu için abdomen, pelvik görüntüleme ile kemik iliği incelemesini içeren tam bir evrelendirme işlemi gereklidir.

Evre IE'de 3 kür kemoterapi (CHOP?) takiben tutulmuş alan RT önerilir.

Evre IV'de 6-8 kür kombine kemoterapi önerilir (11,12,13,14).

Sonuç olarak eğer PCBCL'nin tanısı kesin ve tutarlı bir evrelendirmesi yapıldı ise tedavisi zor olmaz.

Primer Cilt T-Hücreli Lenfomalar

Primer cilt lenfomalarının %80'ini oluşturur. Yavaş seyirli ve agresif olanları vardır. Histolojik subtipler Tablo 1'de gösterilmektedir. En sık görülen MF'ten detaylı olarak bahsedilecektir.

Mycosis Fungoides(MF)

Genellikle CD4+, CD8-, CD7- ve CD3- lenfositlerin hastalığıdır. CD25, aktivasyonu gösteren bir belirteçtir(% 60+). Genellikle birbirini izleyen evrelerden bahsedilebileceği gibi direkt ileri bir evreden de başlayabilmektedir. Tanı sırasındaki evre dağılımı, Sınırlı Plak %42, Yaygın Plak %30, tümör %16 ve eritrodermi %12 sıklıktadır¹⁸. Lenfadenopati sınırlı plak evresinde nadir iken diğer evrelerde %50'ye varan sıklıkta görülebilmektedir. Hastalığa

Sezary Hücrelerinin periferik kanda görülmesi, LAP'ın ortaya çıkması ve eritrodermi tablosunun eklenmesinden sonra lösemik MF denilmektedir. Bu dönemde ATL/L'den ayırıcı tanısının yapılması gerekir.

Prognoz ve Evrelendirme

Plak, tümör, eritrodermi, LAP ve visceral organ tutulumuna göre evrelendirme yapılır. Deri tutulumu yaygınlığı en önemli prognostik faktördür. LAP tüm olguların %42'sinde ancak tümör evresinin %80-90'ında görülen bir bulgudur. En sık tutulan organlar karaciğer ve kemik iliği iken otopside akciğer ve kemiğin %60, %40 sıklıkla tutulmuş olduğu saptanmıştır.

Plak evresindeki hastalar 15 yıldan fazla yaşayabilirler hastaların ancak %2'si 32 yıldan sonra ölürken %9'u progresyon gösterir¹⁸. Dutch retrospektif sonuçlarına göre 5 yıllık sağkalım süresi Sınırlı Evrede %80-100, LAP'lı hastada %40 iken visceral organ tutulumu olanlarda ortanca sağkalım 24-30 aydır 17. Sezary sendromunda 5 yıllık sağkalım % 33.5'tir (18).

Tablo 1. Primer Deri Lenfomalarında EORTC ve WHO Sınıflamaları

	EORTC	WHO
B-hücreli	<i>Yavaş seyirli</i> Folikül merkez hücreli MZL-İmmunositoma <i>Intermediate</i> Ayağın LCL <i>Önerilen</i> İntra-vasküler LCL Plasmasitoma	FL ve DLCL MZL FL ve DLCL İntra-vasküler LCL Plasmasitoma
T-hücreli	<i>Yavaş seyirli</i> MF MF-ilişkili foliküler musinozis Pagetoid retikulozis CD30 (+) Büyük hücreli CTCL Lenfomatoid papulozis <i>Agresif</i> Sezary Sendromu CD30 (-) Büyük hücreli CTCL <i>Önerilen</i> Granulamatöz slack skin Pleomorfik küçük/orta büyüklükte CTCL Subkutan pannikülit benzeri T- hücreli L.	MF MF-ilişkili foliküler musinozis Pagetoid retikulozis CD30 (+) Büyük hücreli CTCL Lenfomatoid papulozis Sezary Sendromu Periferik TCL, spesifiye edilemeyen Granulamatöz slack skin Periferik TCL, spesifiye edilemeyen Subkutan pannikülit benzeri T- hücreli L

Sezary Sendromunda 1) PAS+ sitoplazmik inklüzyon, 2) CD7-, 3) Büyük hücreye transformasyon prognostik faktörlerdir. 5 yıllık sağkalım, 0-1 skoru olanlarda %58 iken 2-3 skoru olanlarda %5'tir (19).

Sezary Sendromu Tanımı (19)

1. Sezary hücresi 1000/mm³
2. CD4/CD8 10 veya diğer T-hücre markerlarının kaybı
3. T-hücre'nin monoklonal lenfositozu
4. T-hücre kromozomal anormalliği

Sitolojik transformasyon

Sezary hücrelerinin, doku biyopsilerinde CD30+ büyük hücrelerin %25'in üzerine çıkmasına transformasyon denir (20, 21). Transformasyon riski %12-23 arasında değişir, tanı sonrası ortalama transformasyona kadar geçen zaman 21.5 ay ve transformasyon gelişen hastaların ortalama sağkalımı 2-22 ay arasında değişmektedir (21, 22).

Evrelendirme algoritmelerindeki en önemli parametreler cilt tutulum yaygınlığı, histolojik nodal tutulum, ve viseral tutulum durumudur (23).

Klinik Yönetim

Prencip olarak bütün hastalara cilde yönelik tedavi uygulanırken, topikal tedavilere refrakter ve ileri evredeki hastalara da sistemik tedavi uygulanmaktadır (Tablo 2).

Cilde Yönelik Tedaviler

Topikal steroidler, %63 CR ve % 31 PR (24), topikal Nitrojen mustard (25) ve BCNU (26) erken evrede %67-88 yanıt sağlarken topikal bexarotene %27 ile %63 (%21-23 CR) yanıt elde edilir.

Fototerapi (PUVA) %83 CR yanıt ve %15-20 uzun süreli DFS sağlayabilmektedir (28). Radyoterapi (RT) erken ve ileri evrede elektron beam olarak 30-36 Gy dozlarında uygulanır, %56-96 CR oranları elde edilebilir. Erken evrede (Evre IA 10 yıllık RFS %33-52 ve Evre IB'de %16'dır. RT ve kombine kemoterapi ile yanıt oranları tekbaşına RT'den daha yüksek olmasına karşın toplam sağkalım ve DFS aynıdır (29, 30).

8-MOP ve UVADEX ile immunoadjuvant olarak ekstrakorperal plazmaferez'in tekbaşına veya İFN, Retinoid, IL-2 veya oral Bexarotene ile kombine ve-

rilmesiyle en fazla eritrodermik hastalarda yararlı olunur (31, 32, 33).

Sistemik Tedaviler

Tek ajan

Tek ajan pulse steroid, alkileyici ajan veya methotrexate ile %30 yanıt(RR) sağlanırken yanıt süresi kısadır (34). Purin analogları, fludarabin ve cladribine refrakter hastalarda %20-40 RR, deoxycoformicin %60 RR (%33 CR) sağlar (35). Pegylated liposomal doxorubicin ile 9/10 RR ve ortalama TTP 15 ay elde edilir.

Kombine Kemoterapi

EPOCH, refrakter hastalarda %27 CR ve %53 PR36, VICOP-B ise %80 RR (%36CR) sağlar (16).

Sitokin Tedavileri

Sitokinler tekbaşına veya kemoterapi ile beraber verilebilir. İFN-a tedavisi %15-60 RR ve 5.4 ay ortalama RD sağlar (37). IL-12, İFN-γ'ı indükleyerek %50 RR sağlarken İFN-γ ile %31 RR elde edilir. Denileukin diftitox (ONTAK), Difteri toksini ve IL-2

Tablo 2. T-Hücreli deri lenfomalarında evreye göre tedavi seçenekleri

Evre	Klinik Özellik	Tedavi
I-A	Sınırlı Makül/Plak, <%10 BSA	Topikal Steroid, Nit.Must /BCNU, bexarotene-gel, RT
IB-IIA	Makül/Plak,>	Topikal Nit.Must%10 BSA/BCNU, PUVA, bexarotene-gel, RT, MTX, İFN, PUVA+İFN,
IIB	Tm	RT, PUVA+İFN, MTX, bexarotene-caps ONTAK
III	Eritrodermi, Sezary Hüc-	PUVA, RT, topikal NM/BCNU, bexarotene-caps, İFN, PUVA+İFN, MTX, purin analogları
III	Eritrodermi, Sezary Hüc+	Ekstakorperal fotoferez, PUVA+İFN, bexarotene-caps MTX, purin analogları, ONTAK
IV	LN+, İç Organ+	Deriye yönelik tedavi+ bexarotene-caps, İFN, ONTAK, purin analogları, sitotoksik kemoterapi

füzyonu ile elde edilen bir ajan olup % 37 RR (%14 CR) ve ortanca 6.9 ay RD sağlamaktadır (38).

Retinoid Tedavisi

13-cis retinoik asit ve Bexarotene apoptozu indukleyerek etki ederler. Bexarotene ile %50 RR ve ortanca 30 h'lık TTP elde edilir (39). Bexarotene + ONTAK ile RR % 60' çıkarılabilmektedir.

Tablo 3. CTCL'de Sistemik tedavi

Tedavi	Yanıt Oranı(CR)	Ortanca Yanıt süresi-ay
PEG-DOXO	9/10	15
RT+CAPO		13.7
VICOP-B	%80(36)	8.7
EPOCH	%80(27)	8
IFN	%15-60	5.4
YD-IFN		8
FLU	%20-40	3
2-CDA	%20-40	4.3
Pentostatin	%60	1.3-8.3
ONTAK	%37(14)	7.3
Pentostatin+IFN	%41	13.1
FLU+IFN	%51	6.5
Bexarotene-PO	%50	7.5

Diğer Çeşitli ajanlar

Alemtuzumab (CAMPATH-1H) (40), ⁹⁰Y-T101 radioimmünokonjugat (41), ⁹⁰Y- anti-CD25 Ab, anti-Tac pseudomonas exotoxin immunokonju gat (42), Temozolamide, IL-2+FK 228 (depsipeptide) ve oto/allo kök hücre transplantasyonu gelecek vaad eden aktif tedaviler olarak gözükmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Tedaviye refrakter CTCL'de yeni tedavi yaklaşımları

Alemtuzumab (CAMPATH 1-H)
EPOCH kemoterapi
Otolog/Allo Kök Hücre Transplantasyonu
FK228
Temozolamide
IL-2
IL-12+IL-2
Y anti-CD25 Ab
Anti-Tac pseudomonas immunokonjugat

KAYNAKLAR

1. Willemze R, et al. EORTC Classification for primary cutaneous lymphomas. Blood 90: 354, 1997.
2. Zackheim HS, et al. Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas. J Am Acad Dermatol 43: 793, 2000.
3. Harris NL, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms. Blood 84: 1361, 1994.
4. Petrella T, et al. Agranular CD4+ CD56 hematodermic neoplasm 'Blastic NK-cell lymphoma. Am J Surg Pathol 26: 852, 2002.
5. Truipiano JK, et al. Primary cutaneous lymphoblastic lymphoma presenting in an 8 week old infant. J Cutan Pathol 29: 107, 2002.
6. Hsi ED. A pathologist's perspective on primary cutaneous non-Hodgkin lymphomas with an emphasis on cutaneous B-cell lymphomas. ASH Education Book: 263, 2002.
7. Yang B, et al. Clinicopathologic reassessment of primary cutaneous B-cell lymphomas with immunophenotypic and molecular genetic characterization. Am J Surg Pathol 24: 694, 2000.
8. Mirza I, et al. Primary cutaneous follicular lymphoma: an assessment of clinical, histopathologic, immunophenotypic and molecular features. J Clin Oncol 20: 647, 2002.
9. De Leval L, et al. Cutaneous B-cell lymphomas of follicular and marginal zone types of Bcl-6, CD10, Bcl-2, and CD21 in differential diagnosis and classification. Am J Surg Pathol 25: 732, 2001.
10. Cerroni L, et al. Primary cutaneous follicle center cell lymphoma with follicular growth pattern. Blood 95: 3922, 2000.
11. Joly P, et al. Cutaneous lymphoma other than mycosis fungoides: follow up study of 52 patients. J Clin Oncol 9: 1994, 1991.
12. Rijlaarsdam JU, et al. Treatment of primary cutaneous lymphoma of follicular center cell origin: a clinical follow up study of 55 patients treated with radiotherapy or polychemotherapy. J Clin Oncol 14: 549, 1996.
13. Pandolfino TL, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma: a review and current concepts. Primary cutaneous B-cell lymphoma 18: 2152, 2000.
14. Sarris AH, et al. Primary cutaneous NH-lymphoma of Ann Arbor Stage I. J Clin Oncol 19: 398, 2001.
15. Foss FM. Cutaneous T-cell Lymphoma. ASH Education Book: 273, 2002.
16. Kashani-Sabet M, et al. A modified staging classification for cutaneous T-cell Lymphoma. J Am Acad Dermatol 45: 700, 2001.
17. van Doorn R, et al. MF: disease evaluation and prognosis of 309 Dutch patients. Arch Dermatol 136: 504, 2000.
18. Bernengo MG, et al. Prognostic factors in SS. Ann Oncol 9: 857, 1998.

19. Vonderheid EC, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 46: 95, 2002.
20. Dmitrovsky E. Cytologic transformation in cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 5: 208, 1987.
21. Diamandidou E, et al. Transformation of MF/SS. *Blood* 92: 1150, 1998.
22. Vergier B et al. Transformation of MF. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Blood* 95: 2212, 2000.
23. Sausville EA, et al. Histopathologic staging at initial diagnosis of MF and SS. *Ann Intern Med* 109: 372, 1988.
24. Zackheim HS. Topical steroids for MF. Experience in 79 patients. *Archives Dermatol* 138: 949, 1998.
25. Hoppe RT. MF management with topical nitrogen mustard. *J Clin Oncol* 5: 1796, 1987.
26. Zackheim HS, et al. Topical BCNU for patch/plaque MF. *Semin Dermatol* 138:328, 2002.
27. Breneman D, et al. Phase I/II bexarotene gel for skin-directed treatment for cutaneous T-cell lymphoma. *Archives Dermatol* 138: 325, 2002.
28. Kuzel TM, et al. Interferon alfa 2a combined with phototherapy in the treatment of CTCL. *J Natl Cancer Ins* 82:203, 1990.
29. Jones GW, et al. Electron beam treatment for CTCL. *Hematol Oncol Clin North Am* 9:1057, 1997.
30. Kaye FJ, et al. A randomised trial comparing combination electron beam radiotherapy and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of MF. *N Eng J Med* 321:1784, 1989.
31. Lim HW, et al. Photopheresis in the treatment of CTCL. *Hematol Oncol Clin North Am* 9: 1117, 1995.
32. Bisaccia E, et al. Extracorporeal photochemotherapy alone or with adjuvant therapy in the treatment of cutaneous TCL: a 9 year retrospective study in a single institution. *J Am Acad Dermatol* 43: 263, 2000.
33. Wollina U, et al. Survival of patients with CTCL after treatment with extracorporeal photochemotherapy. *Oncol Rep* 7: 1197, 2000.
34. Rosen ST, et al. Chemotherapy for MF and SS. *Hematol Oncol Clin North Am* 9: 1109, 1995.
35. Kurzock R, et al. Pentostatin therapy of T-cell Lymphoma with cutaneous manifestations. *J Clin Oncol* 17: 3117, 1999.
36. Akpek G, et al. Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, and oral prednisolone in patients with refractory CTCL. *Cancer* 86: 1368, 1999.
37. Olsen EA, et al. Interferon in the treatment of CTCL. *Hematol Oncol Clin North Am* 9:1089, 1995.
38. Saleh MN, et al. Anti tumor activity of DAB389IL-2 infusion toxin in MF. *J Am Acad Dermatol* 39: 63, 1998.
39. Duvic M, et al. Bexarotene is effective and safe for refractory and advanced stage CTCL. *J Clin Oncol* 19: 2456, 2001.
40. Lundin J, et al. CAMPATH-1H monoclonal antibody in therapy for previously treated LG-NHL. *J Clin Oncol* 16: 3257, 1998.
41. Foss FM, et al. Phase I study of 90Y-T101 in patients with CD5-expressing leukemia and lymphoma. *Clin Cancer Res* 4: 2691, 1998.
42. Kreitman RJ, et al. Phase I study of anti-Tac in patients with hematologic malignancies. *J clin Oncol* 18: 1622, 2000.