



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

HematoLog

2013: 3•2

Dr. Mustafa Çetin¹, Dr. Ayten Ferahbaş², Dr. Çiğdem Pala¹

Dr. Özlem Canöz³

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
e-posta: mctin2000@yahoo.com

Anahtar Sözcükler

Deri lenfomalari, Mikozis fungoides, Sezary sendromu

PRİMER DERİ LENFOMALARI

ÖZET

Primer Deri Lenfomalari esas olarak deriyi tutan ancak ileri evrede kan, lenf nodu ve iç organlara yayılabilen derinin neoplastik hastalığıdır. 2005 yılında yapılan DSÖ/EORTC sınıflaması ile T hücreli ve B hücreli deri lenfomalari olarak tanımlandı. Bu sınıflamaya esas teşkil eden klinik, histopatolojik, immünofenotipik özellikleri deri lenfomalariinin tedavisinde izlenecek yolda rehberlik etmesi nedeniyle araştırmacılar ve klinisyenler tarafından bugün dahi kabul görmektedir. Çoğu erken evre olguların tedavisinde deriyeye yönelik ve sitotoksik olmayan uygulamalar (kortikosteroid, interferon, PUVA, retinoik asit, vs) ile yüksek cevap oranları ve uzun süre hastaliksız yaşam rapor edilmektedir. İleri evre ve dirençli deri lenfomalari ağır sitotoksik tedavilere rağmen düşük cevap ve kısa süre sağkalım sonuçları ile hekimlere meydan okumaya devam etmekte ve geliştirilecek yeni ilaçlar ve tedaviler için araştırma alanı sunmaktadır.

PRİMER DERİ LENFOMALARI

Primer deri lenfomalari (PDL) farklı klinik, histopatolojik ve immünofenotip özellikler ile seyreden T ve B lenfositlerinden köken alan heterojen bir grup hastalıktır. Klinik olarak deriyeye sınırlı, tanı konduğunda ve 6 ay sonrasına kadar deri dışı belirti göstermeyen lenfositik neoplaziler olarak tanımlanır. 2005 yılında WHO-EORTC (Dünya Sağlık Örgütü-Avrupa Kanseri Araştırma ve



Tedavi Komitesi Deri Lenfomaları Proje Grubu) tarafından sınıflandırılmıştır (Tablo 1) (1). Tüm Hodgkin dışı lenfomaların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Olguların %75'ini T hücreli, %25'ini ise B hücreli deri lenfomaları oluşturur. Primer olarak deriden gelişen lezyonlar zamanla kan, lenf nodu ve iç organlara yayılır. Mikozis fungoides (MF) en yaygın görülen PDL'dir.

Tablo 1. Primer Deri Lenfomaların DSÖ-EORTC Sınıflaması 1

Kutanöz	Mikozis fungoides	
T Hücreli		
Lenfomalar		
	Mikozis fungoides varyant ve subtipleri	Folikülotropik MF Pagetoid retikülozis Granülamatöz gevşek deri sendromu
	Sezary sendromu	
	Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma	
	Primer CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar	Lenfomatoid papülozis Primer anaplastik büyük hücreli lenfoma
	Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma	
	Ekstra nodal NK/T hücreli lenfoma nazal tip	
	Deri kütanöz periferik T-hücreli lenfoma non-spesifik	Deri kütanöz agresif epidermotropik CD8+ T hücreli lenfoma Kutanöz gama/delta T hücreli lenfoma Deri kütanöz CD4+ küçük/orta pleomorfik T hücreli lenfoma
Kutanöz	Deri kütanöz marjinal zon B hücreli lenfoma	
B Hücreli		
Lenfomalar		
	Deri kütanöz folikül merkez lenfoma	
	Deri kütanöz difüz büyük B hücreli lenfoma, bacak tipi	
	Deri kütanöz difüz büyük B hücreli lenfoma, diğer	İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
Öncü	CD4+/CD56+ hematodermik neoplasm (blastik NK-hücreli lenfoma)	
Hematolojik		
Tümör		

DERİNİN T HÜCRELİ LENFOMALARI

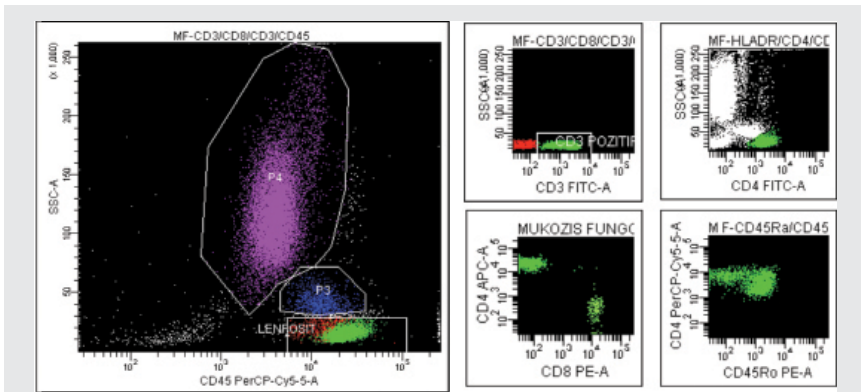
(MİKOZİS FUNGOİDES VE DİĞERLERİ)

Tüm PDL'larının yaklaşık %40'ını MF oluştururken bu olguların %3-5'inde Sezary Sendromu (SS) gelişir. İnsidansı 0,3-1.0/100.000 dir. Hastaların çoğu erişkindir ve ortalama 40 yaş civarında başlar. Ancak çocuk ve adolesan grubunda da başlayabilir. Erkekler daha fazla etkilendir, E/K =1,6-2/1. Klinik olarak yama, plak, tümör ve eritrodermi olmak üzere 4 evrede izlenen klasik Alibert-Bazin tipi veya atipik deri belirtileri gösteren farklı klinik formları da görülebilmektedir. En önemli prognostik faktör hastanın yaşı, deri tutulumunun tipi ve yaygınlığı, evresi, deri dışı tutulumun varlığı ve çevresel kanda patolojik hücre grubu olmasıdır. Yama ve plak evresinde prognoz mükemmel iken, tümöral lezyon ve eritrodermik deri tutulumu kötü prognoz işaretidir. Bir çalışmada deri tutulumunun evresi, çevre kanında tutulum yanı sıra yüksek LDH düzeyi ve folikülotropik histoloji sağkalım ve prognozu etkileyen en önemli faktörler olarak rapor edilmiştir (2).

Tanısal Çalışmalar ve Evreleme

Deri lezyonunun tanımlanması (yama/plak, tümör ve eritrodermi), lenf nodlarının ve diğer organların muayenesi temel yaklaşımdır. Tam kan muayenesi ve çevresel kan yaymasında Sezary hücrelerinin tanınması, akış sitometrik olarak CD4+ hücrelerinin artışı ve CD4/CD8 oranının yükselmesi gibi anormal immünofenotip ortaya çıkarılmalıdır. Biyokimyasal (LDH, v.s.) ve metabolik belirteçlerin çalışılması, TCR gen düzenlemesinin araştırılması (gerekli olgularda), tomografi ve PET çalışmaları ile evrelemeye esas teşkil edecek doku ve organ tutulumlarının görüntülenmesi, gerekli olgularda histopatolojik doğrulama (özellikle folikülotropik histoloji ve büyük hücreli transformasyonun rapor edilmesi) gerekir.

Şüpheli deri lezyonlardan (varsa > 1,5 cm, sert, düzensiz, kümelenme gösteren lenf bezlerinden) alınan biyopsi materyalinde histopatolojik ve immünojenik çalışmalar tanı için esastır. MF/SS hücreleri immünohistokimyasal olarak T hücre belirteci CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CCR4+, CD45RO+ ve CD7, CD8, CD26 ve CD30 negatiftir. Anormal artmış CD4/CD8 paterninin önemli tanısal



Resim 1. Akış sitometride anormal artmış CD4/CD8 paterni ve aynı hücre grubunda CD45RO+

değeri vardır (Resim 1). Nadiren CD8+ alt tipler izlenebilir. Büyük hücreli transformasyon durumunda CD30+'dır (3). T hücreler deri lenfosit antijeni (CLA) ve TH2 sitokin eksprese ederler. Çoğu olguda TH1 ve IL-12 sitokin ekspresyon kaybı saptanır. Erken yama dönemi dâhil çoğu olguda T-hücre-reseptör gen (THRG) yeniden düzenlemesi vardır.

MF/SS hastalarında TNM Evreleme sistemi (Tablo 2) kullanılmaktadır (4). Buna göre; T1 Hastalık: Toplam vücut yüzeyinin %10'dan azını yama veya plak lezyonların kaplamasıdır, T2 Hastalık: Toplam vücut yüzeyinin %10'dan fazlasını yama veya plak lezyonların kaplamasıdır, T3 Hastalık: Tümöral deri lezyonlarını, T4 Hastalık: Toplam vücut yüzeyinin %80'dan fazlasını eritemli skuamli (eritrodermik) lezyonların kaplamasıdır. Lenf nodu muayenesi çapı 1,5cm'den fazla lezyonlar için önerilir ve tutulum paternine göre (N0: lenf nodu yok, N1, N2, N3: histolojik doğrulanmış patolojik lenf nodu, tutulum derecesi >1, >2, >3 ve Nx: histolojik doğrulanmamış patolojik lenf nodu) olarak evrelenir. İç organ tutulumu ise (M0: tutulum yok, M1: histolojik doğrulanmış tutulum ve Mx: histolojik doğrulanmamış tutulum) olarak raporlanır. Çevre kanında Sezary hücrelerinin oranı \leq %5 ise B0, \geq %5 ise B1, Sezary hücrelerini sayısı \geq 100/mm³ ise B2 olarak tanımlanır. TNM değerlerine göre sistematik evre belirlenir.

Tablo 2. MF/SS hastalarında TNM evreleme sistemi

EVRE I: Deriyi sınırlı yama ve plak tarzı lezyonların toplam vücut yüzeyinin <%10 ise; (Evre: IA), >%10 ise; (Evre: IB).

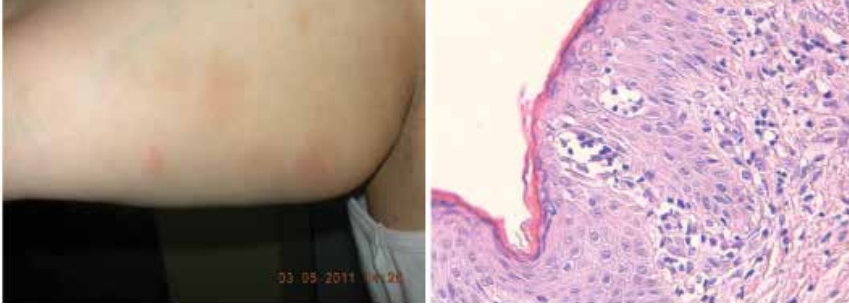
EVRE II: Herhangi oranda deriyi tutan hastalık yanı sıra kanseröz olmayan Lenf nodu tutulumu; (Evre: IIA), deri lezyonları tümöral karakterde ve varsa kanseröz olmayan Lenf nodu tutulumu; (Evre: IIB).

EVRE III: Toplam vücut yüzeyinin %80'dan fazlasını eritrodermik lezyonlar kaplamakta varsa kanseröz olmayan lenf nodu tutulumu (SS riski yüksektir, kan muayenesi dikkatli yapılmalı).

EVRE IV: Herhangi oranda deriyi tutan hastalık yanı sıra kanseröz lenf nodu ve/veya kan tutulumu (Evre: IVA), herhangi iç organ tutulumu (Evre: IVB).

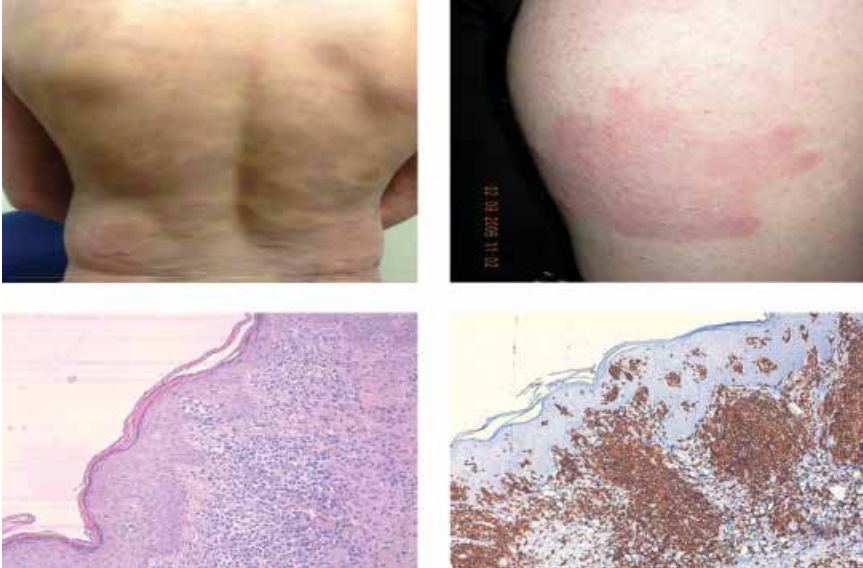
KLASİK ALİBERT-BAZİN TİPİ MİKOZİS FUNGOİDES

A-Yama Evresi: Erken yama evresinde tek veya çok sayıda, eritemli skuamli maküller izlenir. Boyutları değişmekle birlikte sınırları belirgindir. Rengi turuncudan morumsu-kırmızıya kadar değişebilir. Genellikle vücudun kapalı yerlerinde yerleşir. Hafif kaşıntılı veya kaşıntısız olabilir (Resim 2A). Zaman zaman kendiliğinden kaybolup, yeniden çıkabilir. Yama veya erken plak döneminde FM'in klinik tanısı oldukça güç olabilir. Bu evrede deri lezyonlarının başlangıcından tanı kesinleşene kadar geçen süre ortalama 4-6 yıldır, bu süre birkaç aydan 5 dekata kadar değişebilir. Tedaviye dirençli dermatozlu hastalarda tanı kesinleşene kadar üçer aylık aralarla çoklu deri biyopsileri alınmalıdır. Histolojik bulgular her zaman tanısaldır (Resim 2B).



Resim 2. A) Hafif eritemli skuamli deri seviyesinde maküler lezyonlar. B) MF yama evresi; epidermiste atipik, serebriform, konvüle, hiperkromatik nukleuslu, büyük lenfositler (Hematoksilen-eozin, x200)

B- Plak Evresi: Yama döneminden aylar veya yıllar sonra başlayabileceği gibi, doğrudan plaklar ile de başlayabilir. Plaklar keskin sınırlı deriden hafif kabarık, kırmızıdan mor, kahverengine değişen renkte, infiltrasyon gösterir (Resim 3A,B). Dağılım yine yama evresinde olduğu gibidir, yaygın plaklı hastalarda baş, boyun ve ekstremitelerde de lezyonlar bulunabilir. Hastaların büyük bir çoğunluğunda şiddetli kaşıntı vardır. Plakların büyüklüğü ve kalınlığı yavaşça artış gösterir, bu plakların ortasında yer yer keskin sınırlı normal deri adaları bulunabilir. Spontan gerileme görülebilir. Lezyonlar anüler, polisiklik ve at nalı şeklini alabilir. Nadiren bakteriyel enfeksiyonun eşlik etmesiyle plaklar erode veya ülser olabiliyor ve ağrı eşlik edebilir. Bu dönemde lenfadenopati bulunabilir, fakat çoğunlukla dermatopatiktir. Histoloji oldukça tanısaldır (Resim 3C,D).



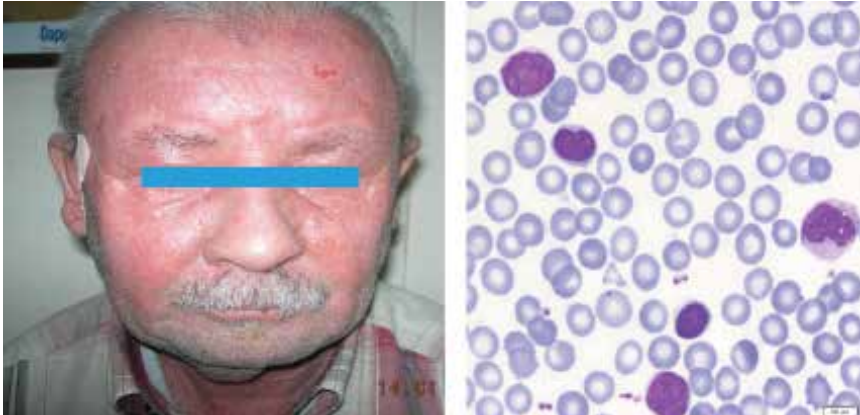
Resim 3. A) Gövdede yaygın hiperpigmente yama lezyonlar üzerinde lumbal bölgede deriden kabarık eritemli infiltrate plaklar, B) Bacakta eritemli skuamli plak C) Bant benzeri veya yama şeklinde, yüzeysel, T lenfositlerden oluşan infiltrasyon, birlikte peutrier mikroapsesi (Hematoxylin-eozin, x200) D) MF, CD3 immünreaktivitesi (İmmünoperoksidaz, x100) (Hematoxylin-eozin, x200)

C-Tümör Evresi: Plaklar üzerinde gelişebildiği gibi doğrudan tümör olarak da başlayabilir. Tümöral evre lezyonları herhangi bir vücut bölgesinde bulunmasına rağmen en sık yüz ve kıvrım bölgelerinde yerleşir (Resim 4A). Nodüller kırmızı kahve veya morumsu kırmızı renkte düz yüzeyledir. Değişik büyüklükte olabilirler. Çoğu hastada sistemik belirtiler eşlik eder. Çok seyrek de olsa spontan gerileme görülebilir. Tümöral dönemde prognoz yama ve plak evrelerine göre oldukça kötüdür, bu nedenle melanomanın Breslow kalınlığı gibi infiltrasyonun kalınlığının prognostik faktör olabileceği düşünülmektedir (Resim 4B). Geniş bir seride yapılan çalışmada kalın plaklı hastaların ince plaklı veya yama evresindeki hastalara göre prognozunun daha kötü olduğu ve evreleme sisteminin modifiye edilmesi önerilmiştir.



Resim 4. A) Deriden kabarıklık, infiltrat yumuşak kıvamlı tümöral lezyon, **B)** MF tümöral evre; yüzeysel ve derin yoğun lenfosit infiltrasyonu (Hematoksilen-eozin, x40)

D-Eritrodermi Evresi: Doğrudan başlayabileceği gibi MF'in diğer lezyonlarından da gelişebilir. Vücudun %80'inden fazlası parlak kırmızı eritem ve skuamla kaplıdır. Karakteristik olarak simetrik sağlam deri adacıkları bulunur. Yüz tutulumu aslan yüzü görünümüne neden olur (Resim 5A). Ateş, titreme, iştahsızlık, kilo kaybı ve çok şiddetli kaşıntı vardır. El-çi, ayak-tabanında da eritem, skuam ve fissürler bulunabilir. Lenfadenopati



Resim 5. A) Sezary Sendrom'lu yaygın eritem skuamla karakterize yüz görünümü **B)** Periferik kanda atipik serebriform görünümlü ve yarık çekirdekli Sezary hücreleri

genellikle vardır. Alopesi, ektropion, tırnak distrofisi olabilir. Bu dönemin histolojisi oldukça değişkendir. Eritrodermiye neden olan diğer dermatozlar ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

SEZARY SENDROMU: Tarihsel olarak eritrodermi, periferik lenfadenopati, çevre kanında %5'den daha fazla atipik mononükleer hücre (Sezary hücresi) bulunması olarak tanımlanmaktadır (Resim 5B). Uluslararası Deri lenfomaları Topluluğu 2012 yılında SS tanısı için aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasının bulunması gerektiğini bildirmektedir (5);

- 1) Total lenfosit sayısının %20'sinden fazlasının veya mm^3 'te >1000 Sezary hücresinin bulunması
- 2) CD4/CD8 oranının 10'dan fazla olması ve/veya pan T-hücre antijenleri (CD2, CD3, CD4, CD5)'den biri veya hepsinin kaybının akış sitometrisi ile gösterilmesi
- 3) Artmış lenfosit sayısı ile birlikte moleküler veya sitogenetik metotlar ile çevre kanında T-hücre klonunun gösterilmesi
- 4) Kromozomal olarak anormal bir T-hücre klonu.

Tüm KTHL'ların %5'inden daha azını oluşturur, hemen tamamı erişkinlerde görülür.

Prognoz oldukça kötü olup tanıdan itibaren ortalama yaşam süresi 2-4 yıl olarak bildirilmektedir, 5 yıllık yaşam şansı %10-20 arasındadır. Ölüm nedeni genellikle şiddetli fırsatçı enfeksiyonlar veya hastalığın daha agresif anaplastik büyük hücreli lenfomaya dönüşmesidir.

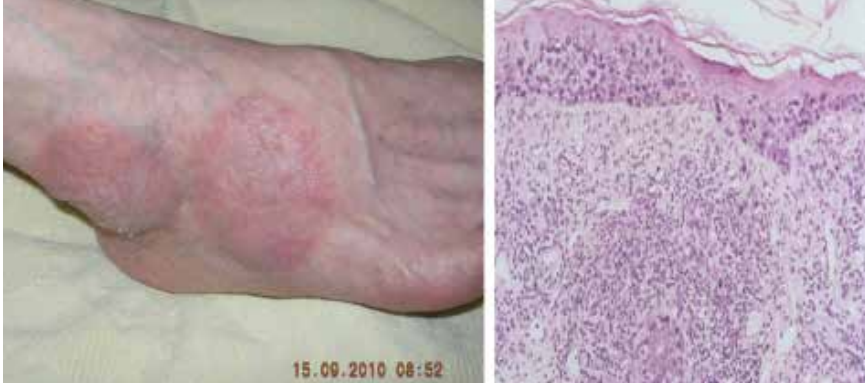
MF'İN KLİNİK VARYANTLARI

Klinik davranışları klasik MF'e benzediği için varyant olarak kabul edilmektedir. Hastaların vücutlarının diğer alanlarında aynı zamanda klasik MF özelliklerini taşıyan lezyonlar bulunur. Literatürde MF tarafından taklit edilen 25 farklı deri hastalığı olduğu bildirilmiştir (6). Klinikopatolojik olarak farklı özelliklere sahiptirler, bu nedenle ayrı değerlendirilmelidir.

Foliküler musinozis: Folikülotropik MF (en uygun terim olarak tercih edilmektedir), belirgin olarak erkeklerde sıktır, E/K=4-5/1. Klinik olarak akneiform lezyonlar, komedon benzeri tıkaç formasyonu, epidermal kistler, foliküler papüller, foliküler keratoz, eritematöz yama ve plaklar ve etkilenen alanlarda kıl kaybı vardır. Bazı hastalarda musinore gelişir. Yüz, gövde ve üst gövde en sık etkilenen alanlardır. Şiddetli kaşıntı eşlik eder. Alman lenfoma grubunun son çalışmasına göre foliküler MF'in klasik MF'e göre daha agresif davrandığı ve prognozunun daha kötü olduğu belirtilmiştir. Tümör ve eritrodermi gelişimi daha sıktır. Alman grubu klinik görünümüne rağmen bu hastaların evrelemede tümöral evre gibi değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Neoplastik infiltrasyonun derinliği, peri veya interfoliküler lokalizasyonundan dolayı klasik MF hastalarında kullanılan standart tedavi metodlarına yanıt daha az olabilir. Folikülotropizmin tam nedeni bilinmiyor. Foliküler MF idiyopatik foliküler musinozisten ayırt edilmelidir (7).

Pagetoid retikülozis: Neoplastik T hücrelerinin intraepidermal proliferasyonu ile lokalize yama ve plaklar ile karakterize MF formudur. Tipik lezyonlar vücudun %5'inden daha azını tutan tek, belirgin keskin sınırlı lokalize skuamli

psöriasisiform veya hiperkeratotik plaktır, genellikle ekstremitelerin distaline yerleşir, yavaş büyüme gösterir ve ekstrakutanöz tutulum yoktur (Resim 6A). Prognoz oldukça iyidir (8).



Resim 6. A) Sağ ayak dış malleol üzerinde sınırlı eritemli skuamli plak.
B) Geniş sitoplazmalı CD4-, CD8+ hücreler sadece epidermisi infiltrate etmektedir.

Granülomatöz gevşek deri sendromu: KTHL'ların oldukça nadir görülen bir alt tipidir ve majör deri kıvrımlarında kıvrılma veya gevşek deri gelişimi ile karakterizedir. En sık aksilla ve inguinal bölgede görülür. Bildirilen vakaların 1/3'ünde Hodgkin lenfoma ve MF ile birliktelik rapor edilmiştir. Hastaların çoğu iyi seyir gösterir. Orta yaşlı erişkin kadınlarda daha sık görülür. Hastalarda poikiloderma ile büyük infiltrate alanlar gelişir, atrofik hal alır ve atrofik deri kıvrımlarında elastik liflerin kaybı ile sonuçlanır. Deride yer yer gevşeklik ve sarkıklıklar, yer yer fibrotik bantlar vardır.

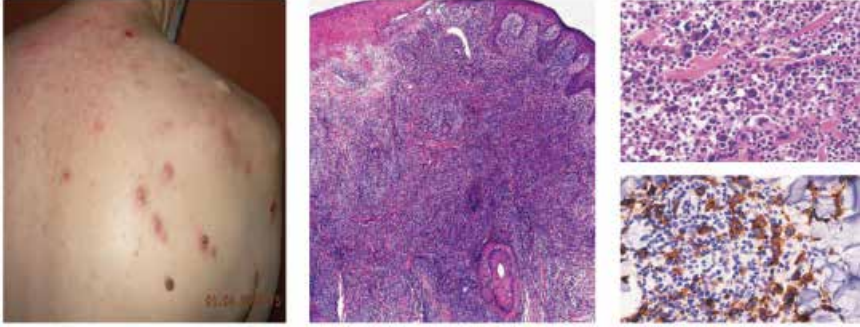
ERİŞKİN T HÜCRELİ LÖSEMİ/LENFOMA

HTLV-1 virüsün eşlik ettiği T hücreli bir neoplazmadır. Sadece deri lezyonu ile seyreden oldukça yavaş ilerleyen bir tipi tanımlanmıştır. Bu yavaş ilerleyen tipte klinik seyir oldukça uzun olabilir ve MF için kullanılan deriye yönelik tedavilere yanıt verebilir. Tümöral lezyonlar lokal radyoterapi veya total vücut elektron beam tedavisi ile tedavi edilebilir.

CD30+ LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR

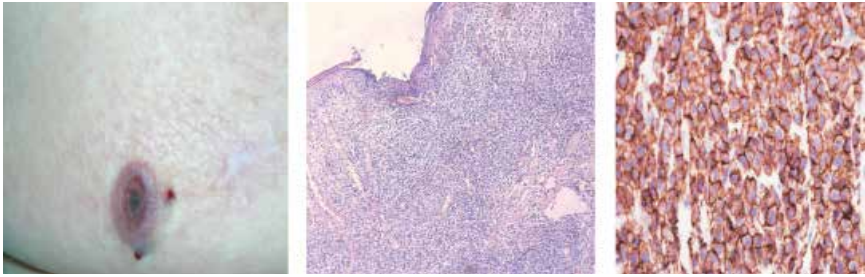
İkinci en sık Derinin T Hücreli Lenfoma formunu oluştururlar. Bu grupta lenfomatoid papülozis, deri kütanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma (PKABHL) ve sınırdaki olgular yer alır (9).

Lenfomatoid papülozis: Kronik seyirli aynı anda papüller, papülonekrotik ve nodüler lezyonlar bir arada bulunabilir (Resim 7A). Lezyonlar kendiliğinden skar bırakarak iyileşip nüksedebilir. Klinik tablo oldukça iyi huylu görünmesine rağmen histolojik olarak büyük hücreli anaplastik lenfoma, MF veya Hodgkin hastalığına benzeyen üç farklı tipi bulunur. Hastaların %10-20'si kötü huylu lenfomaya dönüşebilir (Resim 7B, C, D).



Resim 7. A) Sırtta çok sayıda krutlu papüler lezyonlar **B)** Ülser epidermis altında kama şeklinde perivasküler infiltrasyon izleniyor (Hematoksilen-eozin, x40) **C)** Büyük büyütmede küçük lenfoid hücreler arasında seyrek büyük ve pleomorfik hücreler (Hematoksilen-eozin, x400) **D.)** LP tip A'da CD30 pozitif büyük hücreler (İmmünoperoksidaz, x400)

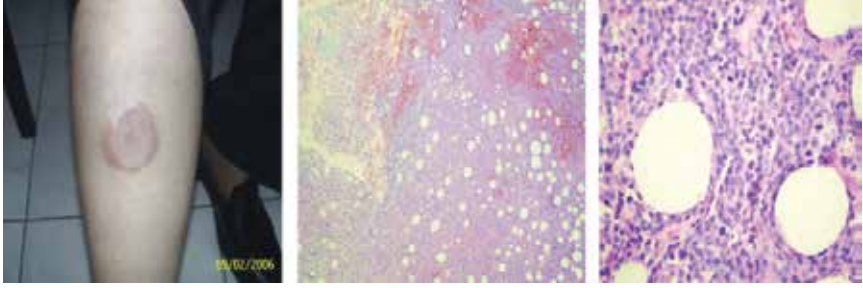
Deri kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma (PKABHL): Daha çok erişkinlerde görülür, MF'e göre daha lokalizedir. Çoğu hastada tek veya çok sayıda ülser olabilen kırmızı kahverengi nodüler bulunur (Resim 8A, B, C). Bölgesel lenf nodu tutulumu olsa bile 5 yıllık yaşam şansı %95 dir. Eksizyon ve radyoterapi tek lezyonlar için ilk seçenektir. Düşük doz metotreksat grup oluşturan veya çoklu lezyonlar için etkilidir.



Resim 8. A) Sağ abdominal bölgede oratası nekrotik kurutlu indürasyon gösteren nodülo-ülseratif lezyon **B)** Dermisi difüz olarak infiltre etmiş neoplastik hücreler (Hematoksilen-eozin, x100) **C)** CD30 immünoreaktivitesi (İmmünoperoksidaz, x400)

SUBKUTAN PANNİKÜLİT BENZERİ KTHL

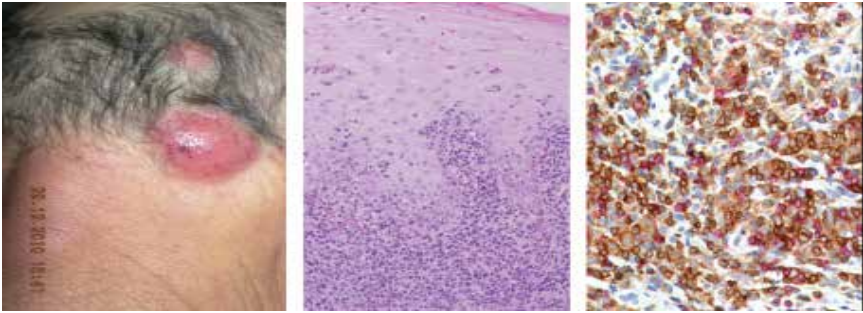
Kutanöz lenfomaların %1'ini oluşturur. Alt ekstremitte, kollar, gövde, nadiren yüzde lokalize subkutan derin yerleşimli kırmızı mor renkli tümöral nodüller ile karakterizedir (Resim 9A, B, C). Nadiren kendiliğinden gerileyebilir veya genç hastalarda sebat eder. Sistemik semptomlar eşlik edebilir. Prognoz iyi, 5 yıllık yaşam şansı %80 dir (10).



Resim 9. A) Tibia üzerinde eritemli derin yerleşimli nodülo-plak görünümlü lezyon. B) Subkütan pannikülit benzeri T hücreli lenfomada yağ doku merkezli difüz lenfoid infiltrasyon (Hematoksilen-eozin, x100). C) Yağ hücresini çevreleyen atipik lenfoid infiltrasyon (rimming) (Hematoksilen eozin, x400)

PRİMER DERİ PERİFERAL T HÜCRELİ LENFOMA NON SPESİFİK

Deri kütanöz periferal T hücreli lenfoma nonspesifik diğer tanımlanmış alt tiplerin hiç birine uymayan T hücreli deri neoplazmalarının heterojen bir grubunu oluşturur. Değişken tipleri tanımlanmıştır. Agresif tipler deri kütanöz agresif epidermotropik CD8+ T hücreli lenfoma ve kütanöz γ/δ t hücreli lenfomadır. Bunlar agresif klinik seyir gösterir ve prognozları kötüdür. Hastalar yalnızca palyatif amaçla çoklu ajan kemoterapi ile tedavi edilirler. Deri kütanöz CD3+ küçük/orta pleomorfik T hücreli lenfomalar tek küçük plak veya tümörler karakteristiktir ve daha iyi bir prognoza sahiptir (Resim 10 A, B, C). Radyoterapi ile tedavi edilebilmektedir.



Resim 10. A) Tüylü deride canlı eritemli infiltrate nodüler lezyonlar
B, C) Epidermotofizm gösteren atipik CD3+ lenfositlerin nodüler infiltrasyonu
(Hematoksilen-eozin, x100)

DERİNİN B HÜCRELİ LENFOMALARI

Derinin B hücreli lenfomaları (DBHL) primer deri lenfomalarının %20–25’ini oluşturur. DSÖ/EORTC sınıflamasına göre 3 tipe ayrılır (11):

- i) Marjinal Zon Lenfomalar (MZL),
- ii) Folikül Merkez Hücreli Lenfomalar (FML),
- iii) Difüz Büyük Hücreli Lenfomalar, bacak tipi (BHL, bt).

Derinin en sık görülen B hücreli lenfomaları FML’dir. Bir çalışmada (300 vakalık) FML, MZL ve DBHL sırası ile %57, %24 ve %19 olarak saptanmıştır (11). Derinin BHL’larının histopatolojik tipi ve tümörün yayılımı prognoz ve tedaviyi yönlendirmede önemlidir. Folikül merkez hücreli Lenfomaları diğerlerinden sık görülmesine karşın oldukça yavaş seyirlidir. Bacak tipi BHL’ları nadir olmasına karşın agresif seyirli ve prognozu kötüdür. Bazı vakalarda MZL ve FML ile B Burgdorferi arasında ilişki gösterilmiştir. Araştırmacılar MZL vakalarına ait tümöral doku örneklerinde PCR ile %42 Borellia antijeni saptarken, antibiyotik tedavisinin etkinliği bu ilişkiyi doğrulamıştır (12).

Tanısal Çalışmalar ve Evreleme

Histopatolojik tanı için mümkünse 4 mm’den az olmayan eksizyonel-insizyonel veya punch deri biyopsisi tercih edilir. İmmünohistokimyasal boyama panelleri doğru tanımlama ve tiplendirme için B ve T hücre belirteçlerini (CD20, CD79a, CD3, CD5, CD10, BCL2, BCL6, Ki-67 ve IRF4/MUM1) içermelidir. Çoğu FML hastaları germinal merkez yapısında iken, bacak tipi BHL’lar diğerine göre prognostik olarak daha kötü seyreden aktive B hücre fenotipi gösterir. Her iki lenfomada CD20 ve BCL6 pozitifdir. BCL2 ekspresyonu ise FML’de genellikle negatif iken BHL’larda yüksek oranda izlenir. Folikül merkez hücreli Lenfomalarda MUM/IRF4 negatif, BHL’larda FOXP1 ile kuvvetli pozitifdir. Derinin BHL’larında t (14;18) translokasyonu nadiren izlenir ve sistemik hastalığın belirtisidir (Tablo 3).

Tablo 3. Derinin B Hücreli Lenfomalarının fenotipik ayrımı

	Bcl-2	Bcl-6	CD10	t(14;18)	MUM1/IRF4
MZL	+	-	-	-/+	-
FML	-	+	+/-	-	-
BHL	++	+	-	-/+	+

Histopatolojik incelemeye ek olarak iyi bir fizik muayene yapılmalı, tam kan, tam biyokimya tahlil edilmeli, alt-üst batin ve göğüs tomografileri incelenmelidir. Derinin B hücreli lenfomalarında başlangıçta esas olan hastalığın deriye sınırlı olduğu ve deri dışı tutulumların olmadığı gösterilmiştir. PET çalışmaları gizli sistemik tutulumu göstermede yüksek duyarlılık göstermesine karşın yüksek oranda yalancı pozitiflik nedeniyle kullanımı tartışmalıdır. Kemik iliği biyopsisi saldırgan DBHL olgularında mutlaka yapılmalı ancak yavaş seyirli MZL ve FML’de kullanımı tartışmalıdır. Yavaş seyirli gruptan 275 hastalık bir seride kemik iliği infiltrasyonu FML (n=193) olgularında %11, MZL (n=82) olgularında ise sadece %2 saptanmıştır. Folikül merkez hücreli Lenfoma olgularında kemik iliği tutulumu kötü prognostik bir faktör olarak rapor edilmiştir (5 yıllık toplam yaşam %44’e karşın %84 idi) (13).

Uluslararası Deri lenfomaları Derneği ve EORTC 2007 yılında MF/SS dışındaki deri lenfomaları için farklı bir TNM sınıflaması tanımladı (14). Tümöral deri lezyonlarının sayısı, büyüklüğü ve bölgesel dağılımı esas alan yeni sistem özellikle DBHL'larında çok sayıda araştırmacı tarafından benimsenerek sıklıkla kullanılmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. MF/SS dışındaki deri lenfomaları için farklı bir TNM sınıflaması

T

T1: Deriye sınırlı tek lezyon

T2: Deriye sınırlı bir alanda çok veya komşu iki alanda lezyon

T3: Deriye sınırlı yaygın (ikiden fazla alanda ve çok sayıda) lezyonlar

N

N0: Klinik ve histopatolojik lenf nodu tutulumu yok

N1: Tek lenf nodu bölgesi tutulumu var

N2: İki veya daha fazla lenf nodu bölgesi tutulumu var

N3: Merkezi lenf nodu tutulumu var

M

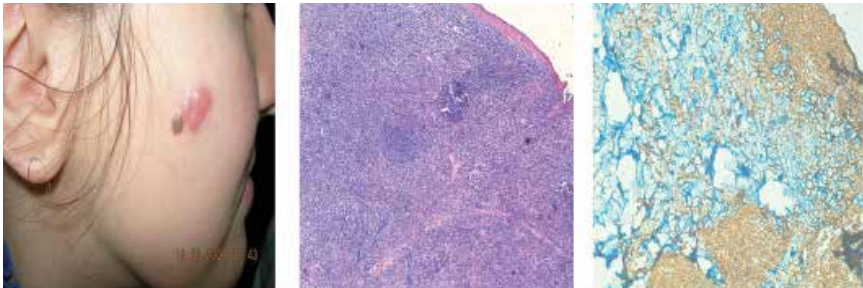
M0: Deri dışı hastalık yok

M1: Deri dışı hastalık var

PRİMER DERİ MARJİNAL ZON LENFOMALARI

Sıklıkla 50-60 yaşlarda, kadınlarda biraz daha fazla gözlenir. Menekşe kırmızı papüller, plaklar ve tümöral nodüler tarzı lezyonlar tipiktir (Resim 11A). Sistemik bulgular (ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı) genellikle yoktur. Lezyonlar çoğunlukla gövdede (%46), az olmayarak kollarda (%17) ve başta (%13) yer almaktadır. Sıklıkla tek lezyon (%58), bölgesel (%24) ve bir kısım vakada yaygın (%17) lezyonlar olarak izlenmektedir. Deri lezyonlarının hikâyesi tanıdan yıllar öncesine dayandığı gibi, tanımlanan lezyonlarda spontan iyileşmeler rapor edilmiştir.

Histopatolojik incelemede epidermis genellikle normal iken cilt altı yağ dokusu küçük marjinal zon B hücreleri (sentrosit benzeri), lenfoplazmosoid

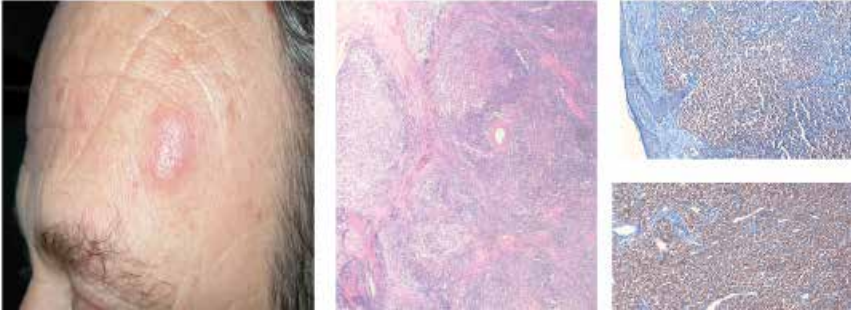


Şekil 11. A) Yüzde lokalize eritemli indüre plak . **B)** Dermiste yama tarzında, nodüler veya difüz infiltrasyon görülüyor (Hematoksilen-eozin, x40) **C)** CD20 immünreaktivitesi (immünoperoksidad, x100)

hücreler, plazma hücreleri, az sayıda sentroblast ve reaktif T hücreleri tarafından infiltre edilmiştir (Resim 11B). Marjinal Zon Lenfoma hücreleri CD20, CD22, CD79a, ve BCL-2 eksprese ederken FML'den de ayırmakta faydalı olan markerler CD5, CD10, ve BCL-6 negatiftir (Resim 11C). İmmünglobin ağır zinciri (IgH) genlerinin klonal yeniden düzenlenmesi hemen her vakada gösterilebilir. Önemli bir kısım hastada 14. kromozom üzerindeki IGH geni ve 18. kromozom MLT geni [t (14; 18)(q32; q21)] ile IGH ve FOXP1 genlerinin t (3; 14)(p14.1; q32) klonal yeniden düzenlenmesi saptanabilir (15).

PRİMER DERİ FOLİKÜL MERKEZ HÜCRELİ LENFOMALARI

B hücreli deri lenfomaları içinde en sık görülen tiptir. Beşinci ve altıncı dekatta daha sık rastlanır. Tümöral ve nodüler lezyonları sıklıkla baş, boyun olmak üzere tüm vücutta izlenebilir. Kırmızı -kahverengi papül, plak ve çoğu zaman annuler tarzda eritem gösteren lezyonlar tipiktir (Resim 12A). Histopatolojik incelemede ciltaltı doku ve retikuler dermiste monomorfik folikül merkez hücreleri, yer yer sentroblastlar izlenir. CD19, CD20, CD22 ve CD79a, BCL- 6 ve sıklıkla CD-10 (+)'dir. BCL-2 proteini negatif olması ve t (14: 18) translokasyonu olmaması sistemik nodal foliküler lenfomalardan ayırt ettirici özelliğidir (Resim 12B, C, D). Aktive B hücresi belirteçleri olan MUM- 1/IRF4 ve FOXP1 ile boyanma olguların çoğunda negatiftir.

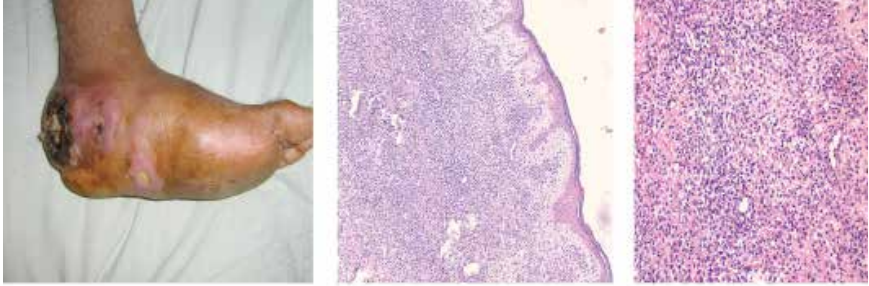


Şekil 12. A) Frontal bölgede sınırları net olmayan eritemli plak **B)** K-FL; dermiste foliküler ve difüz paternde yerleşim gösteren lenfoid infiltrasyon (Hematoksilen-eozin, x100) **C)** K-FL; CD20 ile difüz kuvvetli pozitiflik izleniyor (İmmünoperoksidaz, x100). **D)** K-FL'da BCL6 ekspresyonu (İmmünoperoksidaz, x100)

PRİMER DERİ DİFÜZ BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMALARI

Derinin iki farklı BHL (bacak tipi ve diğerleri olarak) tanımlanmıştır. Bacak tipi genellikle yaşlı kadınlarda, bacağın alt kesimlerinde görülür. Diğer B hücreli deri lenfomaları ile karşılaştırıldığında prognoz oldukça kötüdür (5 yıllık yaşam %20-25) ve lenf nodları ve deri dışı organlara yayılma eğilimi gösterir.

Kırmızı-kahverengi-mavimsi tonlar içeren tekli veya yaygın plak ya da nodul tarzı ülserleşebilen tümöral lezyonlar tipiktir (Resim 13A). Histopatolojik olarak cilt altında sentroblast ve immünoblastlardan oluşan infiltrasyonlarla karakterizedir (Resim 13B, C). B hücre antijenleri CD19, CD20, CD22 ve CD79 ekspres edilir. Derinin FML aksine Bcl- 2, MUM- 1/IRF- 4 ve FOX-P1 daima pozitifdir. Vakanın çoğunda Myc, Bcl- 6 ve IgH, Bcl- 6 pozitifliği, CD10, CD5 ve siklin D1 negatifliği izlenmektedir (11).



Resim 13. A) Ayakta infiltrate nekrotik nodule-ülseratif lezyon B) Difüz büyük B hücreli lenfoma; tüm dermisi infiltrate eden difüz infiltrasyon (Hematoksilen-eozin, x100) C) Difüz büyük B hücreli lenfoma; veziküler nukleuslu büyük transforme hücreler izleniyor (Hematoksilen-eozin, x200)

DERİNİN T HÜCRELİ LENFOMALARINDA TEDAVİ

Derinin T hücreli lenfomaları tedavisinde NCCN 2013 tedavi rehberi esas alınarak incelenmiştir (Tablo 5).

Deriye Yönelik Tedaviler

Plak veya yama tarzı deriye sınırlı lezyonlarda "Deriye Yönelik Tedavi (DYT)'ler" ön plana çıkarken ilerlemiş ve dirençli olgular sistemik ve biyolojik tedavilere adaydır. Lokal DYT'ler [kortikosteroidler, meklorektamin hidroklorid, karmustin, topikal retinoidler (bexaroten, v.s.) topikal imiquimod veya lokal radyoterapi] sınırlı deri lezyonlarında, yaygın DYT'ler [fototerapi [UVB, UVA] veya fotokemoterapi [PUVA (psoralen-UVA)] ve total deri elektron beam tedavi (T-EBT)] ise yaygın deri lezyonlarda kullanılır.

Topikal kortikosteroidler özellikle yama tarzı MF tedavisinde etkili olup %90 üzerinde cevap elde edilmektedir (16). Nitrojen Mustard ve Karmustin ile evre I-II MF vakalarında (n=203) yapılan geriye dönük çalışmada %83 toplam cevap (%50'si tam cevap) rapor edilmiştir. Tam cevap veren olgularda 5 yıllık nüks oranı %42 bildirilmiştir (17). Sentetik retinoidler (bexaroten ve tazaroten) ve imiquimod MF/MS'nin topikal tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. Erken evre dirençli MF olgularında retinoidler ve imiquimod ile %67 ve 44 toplam cevap (%21 ve 8'i tam cevap) bildirilmiştir (18). Bexaroten jel MF ve SS'da kullanımı FDA tarafından onaylanan tek topikal retinoid'tir.

Lokal yüzeysel radyoterapi (RT) özellikle erken evre (evre IA) MF tedavisinde adjuvan tedavi ajanına gerek duymaksızın tek başına yüksek başarı göstermektedir. Yirmi bir olguluk erken evre MF çalışmasında tek başına RT

ile 5 yıllık %75, 10 yıllık %64 hastalısız yaşam bildirilmiştir. Erken evre (T1 ve T2) MF olgularında Total-EBT ile %95 toplam cevap ve %87,5 tam cevap, 5 yıllık %50 hastalısız yaşam ve %90 sağkalım rapor edilmiştir(19). Kalın yaygın plak (T2) ve tümöral (T3) olgularda EBT etkinliği gösterilmiştir. Chinn ve arkadaşları [T2 ve T3 olgular, n=148] tek başına T-EBT veya mekloretramin hidroklorid kombinasyonu ile tek başına mekloretramin hidroklorid'in karşılaştırdıkları bir çalışmada tam cevap oranını (T2 olgularda %76'ya karşın %39, T3 olgularda %44'e karşın %8) rapor ettiler(20). Yakınlarda, Harrison ve arkadaşları [T2-T4 lezyon, n= 102, geriye dönük] bir çalışmada %96 toplam cevap ve %31 tam cevap bildirdiler. Tam cevap oranı T2 (%41) vakalarda T3 (%17) vakalardan daha yüksek idi (21). Erken evre MF tedavisinde fototerapi (P-UVA ve dar-bant-UVB) etkin bir tedavi seçeneğidir. Erken evre [evre IA veya IB] her iki yaklaşımda %60-80 tam cevap oranları bildirilmektedir. Geriye dönük bir çalışmada PUVA tedavisi ile tam cevap elde edilen (n=66) erken evre IA ve IB-IIA olgularda 10 yıllık takip sonrasında %30 ve %50 hastalısız yaşam, %82 ve %69 sağkalım bildirilmiştir (22). Ancak olguların önemli bir kısmında tedaviden yaklaşık 12-14 ay sonra nüks izlenmektedir. İlginç olarak sağkalım ve hastalısız yaşam arasında ilişki saptanmazken, evre ve sağkalım arasında ilişki belirgindi. Takip sonrasında azımsanmayacak olguda kronik fotodermal hastalıklar ve çeşitli cilt kanserleri gelişmiştir. Bu nedenle Skuamöz, bazal hücreli deri kanserleri ve melanoma öyküsü olanlarda fototerapiden uzak durulmalıdır.

Sistemik Tedaviler

Erken evre DYT'lere cevapsız veya nüks olgular sistemik tedaviler için adaydır. Ekstra korporeal fotoferez (EKF), İnterferonlar, sistemik retinoidler ve histon deasetilaz inhibitörleri (HDI) tek başlarına kullanılmalıdır. Çoklu sistemik tedaviler tekli tedavilere cevap vermeyen ve lenf nodu organ tutulumu olan olgulara saklanmalıdır. MF vakalarının histopatolojik deri biyopsilerinde iri hücrelerin tümöral lenfoid infiltrasyonun %25'inden fazlasını oluşturması durumunda "büyük hücreli transformasyon (BHT)"söz konusudur. Transformasyon tanısı sırasında hastalığın evresi ile yakından ilişkilidir (Erken evre olgularda %1,4, IIB olgularda %27 ve evre IV olgularda %56-67). Çalışmalar BHT ile sağkalım ve tedavi cevabının sıkı ilişkisini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle MF olgularında BHT tedavi kararını etkilemekte ve erken evre vakalarda DYT'ler yetersiz kalmaktadır. Derinin T hücreli Lenfomalarında BHT çoğunlukla CD30 ekspresyonu göstermesi nedeniyle bu grup olgular hedefe yönelik tedavi şansı elde edebilmektedirler. Folikülotropik MF olguları aynı şekilde kötü prognoza sahip olup erken evrelerde dahi tek başına DYT'ler yetersiz kalmakta ve tanıdan itibaren sistemik tedavinin eklenmesi gerektirmektedir.

EKF tedavisi özellikle eritrodermik MS ve kan tutulumu ile seyreden SS'da standart tedavi yaklaşımı olmakla beraber erken evre DYT'lere cevapsız MF olgularında kullanılmaktadır. Bir çalışmada Eritrodermik (T4) olgularda %58 toplam cevap (%15 tam cevap), SS olgularda ise %43 toplam cevap (%9.59 tam cevap) sağlanmıştır (23) . On dokuz çalışmalık (n=400) bir meta analiz sonucu (5 çalışma monoterapi - 14 çalışma kombinasyon tedavisinin parçası olarak) toplam cevap %56 (%18 tam cevap), tek başına EKF %55,5 toplam cevap (%15 tam cevap) elde edilmiştir (24). Histon Deasetilaz İnhibitörleri



vorinostat dirençli ve cevapsız DTHL'lerinde (evre IB-IVA MF/SS) %30 toplam cevap ve progresyona kadar geçen süre ortanca 5 ay, evre IIB olgularda ortanca 9.8 ay bildirilmiştir (25). Vorinostat nüks- dirençli ve en az 2 sıra sistemik tedaviye cevapsız DTHL'lerinin tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Romidepsin ile evre olgularda %38 objektif cevap (%7 tam cevap) sağlarken, cevap paterni ortanca 2 ayda ortaya çıkmakta ve cevap süresi ortanca 15 ay sürmektedir(26). Romidopsin önceden sistemik tedavi almış DTHL'lerinin tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Denileukin diftitos (IL_2 ve difteri toksini füzyon proteini) CD 25 ekspresye eden B ve T hücreli malinitelerin hedeflenmiş tedavisinde kullanılmaktadır.

Geleneksel sistemik kemoterapötikler (metotreksat, gemesitabin, nükleozid analogu pentostatin, oral alkilleyici temozolomid, proteazom inhibitörü bortezomib, doksorubisin, folat analogu pralatrexate) erken evre DYT'lere ve sistemik biyolojik tedavilere cevapsız DTHL'leri tedavisinde tek başlarına veya sistemik biyolojik ajanlarla (interferon, retinoidler, v.s.) yerini almaktadır. Erken ve dirençli ve cevapsız olgularda ve ileri evre MF/SS olgularında pegile doksorubisin ile yaklaşık %55 toplam cevap (%20 tam cevap), ortanca 2 yıl yaşam bildirilmiştir(27) . Sitotoksik kemoterapötiklerin birbirine üstünlüğü konusunda yeterince bilgi olmamakla beraber; erken evre olgularında ilk sıra sitotoksik tedavilerin prognozu olumsuz etkilediği bilinmektedir.

Kombinasyon Tedavileri

Kombinasyon tedavileri sitotoksik olmayan biyolojik tedavi denemeleri ve tekli ajan sitotoksik tedaviye dirençli ve ilerleyici olgularda kullanılmaktadır. En sık kullanılan kombinasyon grupları (fototerapi-IFN veya retinoid) ve (EKF-IFN veya retinoidler veya her ikisi)'dir. Bir çalışmada Evre IB - IVB olgularda (n=15) PUVA-IFN kombinasyonu ile %93 toplam cevap (%80 tam cevap) ve ortanca 23 ay cevap süresi elde edilmiştir. Tüm evrelerde (MF/SS) beksaroten PUVA kombinasyonu ile %93 toplam cevap ve %47 tam cevap rapor edilmiştir (28) . Biyolojik tedavi ajanları (IFN, sistemik retinoidler, sargramostim, vs.) ile kombine edilen EKF ile yaklaşık %80 toplam cevap (yaklaşık %30 tam cevap), 5 yıllık sağkalım ortanca %65 izlenmiştir (29). Total -EBT uygulamaları özellikle kalın plak ve tümöral kitlerle seyreden vakalarda kombinasyon tedavilerine eklenmekte ve lokal veya yaygın lezyonlara uygulanmaktadır.

Nüks-dirençli ileri evre olgularda tedavi sitotoksik kemoterapötik ilaçların geleneksel kombinasyonları, otolog ve allojenik kök hücre nakli tedavileri ile sınırlı sayıda başarılı sonuçlar rapor edilmekle beraber, DTHL'lerinin tedavisinde klinik araştırma protokolleri kapsamında geliştirilmesi gereken tedavi yaklaşımları olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tablo 5. Mikozis Fungoides /Sezary Sendromu Tedavisi*

Evre/Başlangıç Tedavisi	Takip Eden Tedaviler ve Önemli Noktalar	Tedavi Modaliteleri
<p>Yama</p> <p>Evre IA: T1, N0, M0</p> <p>T: DYT tek başına veya kendi içinde kombinasyon</p> <p>Sınırlı yama-plak</p> <p>Evre IA: T1, N0-1, M0</p> <p>T: DYT tek başına veya kendi içinde kombinasyon</p>	<p>*Başlangıç tedavisi CR ise idame (IFN veya bexaroten idamesi yaygın olarak kullanılmaktadır), PR ve yetersiz cevap ise DYT grubunda başka bir veya kombine ilaçla topikal tedavi.</p> <p>*Başlangıç tedavisine uzun süre cevap veren olgular aynı ilaca nükste de iyi cevap verebilmektedir.</p> <p>*Başlangıç tedavisine dirençli veya progresif ise DYT+ALT</p> <p>*Başlangıçta Folikülotrop ve büyük hücreli histoloji varsa direk Evre IIB hastalık tedavisi</p> <p>* Başlangıçta Sezary hücresi</p> <p>Evre III hastalık tedavisi başla</p>	<p>Deriye Yönelik Tedaviler [DYT]</p> <ul style="list-style-type: none"> · Topikal kortikosteroidler · Topikal kemoterapi (mechlorethamine) [nitrogen mustard], (carmustine) · Lokal radyoterapi · Topikal retinoidler (bexarotene), (tazarotene) · Fototerapi · Topikal imiquimod
<p>Yaygın yama-plak (semptom yok, kalınlık az)</p> <p>Evre IB, IIA: T1, N0, M0</p> <p>T: DYT±ALT</p> <p>Yaygın yama-plak (semptomatik, endure plak)</p> <p>Evre IB, IIA: T2, N0, M0</p> <p>T: DYT±ALT</p>	<p>*Başlangıç tedavisi CR ise idame (IFN ve bexaroten idamesi yaygın olarak kullanılmaktadır), PR ve yetersiz cevap ise DYT+ALT grubunda başka bir veya kombine ilaçla topikal tedavi uygulanır.</p> <p>*Başlangıç tedavisine cevap uzun süre veren olgular aynı ilaca nükste de iyi cevap verebilmektedir.</p> <p>* DYT+ALT grubu tedavisine dirençli veya progresif ise sistemik biyolojik ilaç (KAT-A) tedavisi düşünülmelidir</p> <p>*Başlangıçta Folikülotrop ve büyük hücreli histoloji varsa direk Evre IIB hastalık tedavisi</p> <p>* Başlangıçta Sezary hücresi varsa (B1) tedaviye direk Evre III hastalık tedavisi başla</p>	<p>Deriye Yönelik Tedaviler ± Adjuvan Lokal Tedaviler [DYT ± ALT]</p> <ul style="list-style-type: none"> · Topikal kortikosteroidler · Topikal kemoterapi (mechlorethamine) [nitrogen mustard], (carmustine) · Topikal retinoidler (bexarotene), (tazarotene) · Fototerapi · Lokal/ Total EBRT



Tablo 5. Devamı

Tümöral lezyon

Evre IIB: T3, N0-1, M0

T: DYT+Sistemik

(EBRT ± DYT+ KAT-A)

*Evre IIB, tümöral, transforme [büyük hücreli dönüşüm] ve folikülotropik olgular için sınırlı lezyonda L/EBRT ± DYT ± KAT-A tedavisi; yaygın lezyonlarda T/EBRT ± KAT-A, DYT ± KAT-B kombinasyonları uygulanır.

*Agresif olgularda [özellikle büyük hücreli dönüşüm] direk KAT-C kombinasyona eklenebilir.

*Başlangıç tedavisi CR ise idame ile cevabı sağlamıştır, PR ve yetersiz cevap i ise farklı sistemik tedavi seçeneklerini tekli veya kombine uygula

*Başlangıç tedavisine uzun süre cevap veren olgular aynı ilaca nükste de iyi cevap verebilmektedir

Eritrodermi

Evre III : T4, N0-1, M0

T: [DYT±ALT] ± Sistemik

(Fototerapi ± Fotoferez

B1 varsa + KAT-A)

* Evre III (Eritrodermi) DYT ± Fotoferez tedavisi uygulanır, kan tutulumu olan (B1,B2) olgularda sistemik tedavi (KAT-A) eklenmesi uygun olur

*Evre III' de kortikosteroidler dışında yaygın DYT'ler iyi tolere edilmeyeceği için dikkatle kullanılmalı, PUVA ve EBRT iyi tolere edilmektedir

Nodal / İç organ tutulumu

Evre IV : T1-4, N1-4, M1-2

T: Sistemik Tedaviler

(Tekli veya kombine)

(KAT-B/ KAT-C)

*Evre IV (Sezary olmayan/ iç organ tutulumu) ile giden agresif olgularda direk KAT-C grubu ilaçlar seçilebilir. Agresif olduğuna ait bulgular yoksa KAT-B ile başlamak yerinde olabilir.

*Kemoterapiye cevap alınan olgularda cevabı koruma ve sağlamlaştırma adına sistemik biyolojik tedavi (KAT-A) ile uzun süreli idame yerinde olur.

*Yukarıda tanımlanan modalitelere cevapsız ve ilerleyici olgularda klinik çalışma protokolleri ve allojenik kök hücre nakli değerlendirilmelidir.

*Yoğun kullanılan PUVA ve UVB' ye bağlı başta cilt olmak üzere geç dönemde kanserleri tetikleyebileceği için doz dikkate alınmalıdır.

* Yaygın lezyonlarda deriye yönelik tedavide yüksek sistemik emilim dikkate alınmalı (örn: Kortikosteroid yoğun kullanımı sistemik yan etkiler ve enfeksiyona yol açabilir)

Sistemik Tedaviler

Kategori A (KAT-A)

- Retinoidler (bexarotene, all-trans retinoik acid, isotretinoin [13-cis-retinoik acid], acitretin)
- Interferonlar (IFN-α, IFN-γ)
- HDAC-inhibitörleri (vorinostat, romidepsin)
- Extracorporeal photopheresis
- Methotrexate

Kategori B (KAT-B)

· İlk sıra tedaviler

- > Liposomal doxorubicin
- > Gemcitabine
- İkinci sıra tedaviler
- > Chlorambucil
- > Pentostatin
- > Etoposide
- > Cyclophosphamide
- > Temozolomide
- > Methotrexate
- > Bortezomib
- > Düşük doz pralatrexate

Kategori C (KAT-C)

- Liposomal doxorubicin
- Gemcitabine
- Romidepsin
- pralatrexate

Kombinasyon Tedaviler

DYT + Sistemik

- Fototerapi+ Retinoid
- Fototerapi+ IFN
- Fototerapi+ Fotoferez
- Total SEBT + Fotoferez

Sistemik + Sistemik

- Retinoid + IFN
- Fotoferez + Retinoid
- Fotoferez + IFN
- Fotoferez + Retinoid + IFN

*MF/SS TEDAVİ İLKELERİ ÖZETLENMİŞTİR. BASMAKLI TEDAVİ ALGORİTMASI İÇİN NCCN TEDAVİ REHBERİ DİKKATE ALINMALIDIR.

Kısaltmalar: T; tedavi, DYT; derite yönelik tedavi, L/ EBRT; lokal totalelektron beam radyoterapi, T/ EBRT; totalelektron beam radyoterapi, ALT; adjuvan Lokal tedavi, KAT; kategori

DERİNİN B HÜCRELİ LENFOMALARINDA TEDAVİ

Nodal karşılıklarından tamamen farklı klinik seyir ve prognoz nedeniyle derinin BHL'larının tedavileri histolojik tip ve hastalığın yayılma evresine göre tedavi edilir (Resim 14). Cerrahi çıkarma, radyoterapi, rituksimab ve sistemik kemoterapi sıklıkla kullanılan tedavi modaliteleridir. Büyük bir İtalyan çalışmasında (n=467) Zinzani ve arkadaşları derinin FML ve MZL grubunda ilk tedavide radyoterapi (%52), kemoterapi (%25) ve cerrahi (%23) seçenekleri ile tedavi sonrası 5-10 yıllık sağkalım oranlarını sırası ile %92-95, %96-97, ve %89-90.5 olarak rapor ettiler. Derinin DBHL'larında ise tam cevap, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırası ile %82, %73 v3e %47 idi. Bu grupta nüks (%55) ve deri dışı yayılma (%17) yüksek oranda saptandı (30). Araştırmacılar derinin BHL'larında oldukça yavaş klinik seyir nedeni ile lokal tedavinin uygun olabileceği ancak kötü prognostik DBHL bacak tipi olgularında nodal karşılığı gibi kombine tedaviler gerektirdiği konusunda hemfikirdir. Bu çalışmada NCCN 2013 tedavi rehberi kapsamında derinin BHL'ları tek ve/veya bölgesel lezyon (T1-T2 deriye sınırlı), deriye sınırlı yaygın lezyonlar (T3) ve deri dışı yayılım olarak ele alınacaktır.

PRİMER DERİ FML VE MZL TEDAVİLERİ

Başlangıç Tedavisi

Tek ve/veya bölgesel lezyonlar (T1-T2 deriye sınırlı) için tercihen Lokal RT ve eksizyon önerilir. Hastanın tercihi de önemli olup RT veya Eksizyon (örneğin tüylü deride kayba yol açacaksa, gibi.) yerine topikal yaklaşımlar (steroidler, nitrojen mustarda, imiquimod ve bexaroten) veya intralezyoner steroid uygulaması ve hatta tedavisiz takip önerilir. Başlangıç tedavisine cevapsız ise başlangıçta uygulanmayan ilk sıra tedaviler biri birinin yerine uygulanabilir.

Deriye sınırlı yaygın lezyonlar (T3) Klorambusil, Rituksimab (T1 olgularda etkisiz olduğu için kullanımı önerilmez), çoklu kemoterapi veya RT multifokal lezyonlarda eşit olarak etkilidir. Morales ve arkadaşları 16 hastalık bir seride tek başına rituksimab ile %87,5 tam cevap elde etmişlerdir (31). Bu grup hastalarda topikal yaklaşımlar (steroidler, nitrojen mustarda, imiquimod ve bexaroten, gibi.), lokal RT, intralezyoner kortikosteroid, intralezyoner interferon (özellikle tüylü deri için) veya rituksimablı veya rituksimabsız sistemik tekli veya çoklu kemoterapiler (klorambusil, siklofosamid, vinkristin, prednisolon, CVP, gibi.) kullanılmaktadır (32).

Nüks/Dirençli Olgularda Tedavi

Başlangıç tedavisine dirençli grubun yanı sıra cevap veren vakaların hemen yarısı takip eden süreçte nüks edebilir. Lokal ve bölgesel nükslerde topikal yaklaşımın bir diğeri ile değişimi uygulanır. Lokal hastalıkta (T1-2) deriye sınırlı yaygın (T3) nüks izlenmesi durumunda T3 hastalık tedavisi verilir. İkinci sıra tedavisine kısmi cevap alınan ve progresyon gösteren deriye sınırlı yaygın hastalık taşıyan tüm olgular nodal foliküler lenfoma tedavisi uygulanır.

Başlangıçta deri dışı yaygın (sistemik) hastalıkta veya tedavi altında deriye sınırlı hastalığın deri dışında nüksü veya yayılması durumunda nodal foliküler lenfoma tedavisi uygulanır.

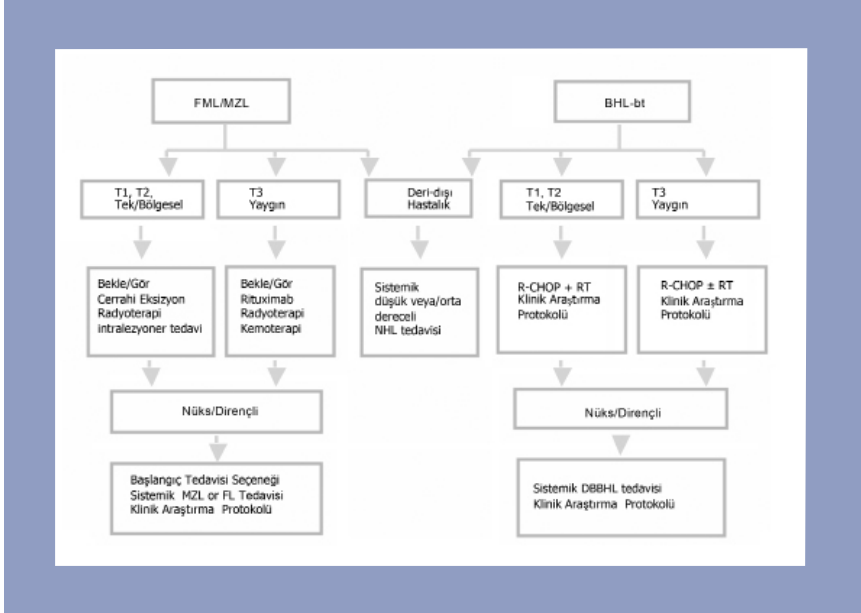
PRİMER DERİ DİFÜZ BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMALARI

Başlangıç Tedavisi

Tek başına RT deneyimleri sonucu kısa süren düşük cevap oranları yanı sıra yüksek oranda deri dışı (sistemik) yayılma izlenmiştir. Bugün itibarı ile deriye sınırlı lokal ve yaygın hastalıkta antrasiklin tabanlı çoklu kemoterapötik şemaları (özellikle CHOP-R) altın standart yaklaşımdır. Altmış olguluk bir çalışmada antrasiklin tabanlı tedavi şemasına eklenen rituksimab diğer tedavileri alan (RT veya çoklu kemoterapi ± rituksimab) ile karşılaştırıldığında toplam cevap oranları sırası ile %92'ye karşın %62, 2 yıllık sağkalım%81'e karşın %59 idi(33). Tek başına RT kemoterapiyi tolere edemeyen yaşlı hastalarda verilebilir. Ancak deriye sınırlı yaygın hastalıkta radyoterapi standart tedaviye (R-CHOP) eklenebilir. Deri dışı (sistemik) yayılım gösteren vakalarda nodal DBBHL tedavisi uygulanır.

Nüks/Dirençli Olgularda Tedavi

Başlangıçta antrasiklin tabanlı immüno-kemoterapi almayan deriye sınırlı



Şekil 1. Derinin B hücreli lenfomalarında tedavi algoritması

nüks olgularında R-CHOP, aldı ise radyoterapi verilmelidir. Diğer vakalarda nüks/dirençli nodal DLBCL tedavi akışı izlenmelidir (34).

Kaynaklar

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005;105:3768-3785.

2. Ferahbaş A. Mikozis fungoides, klinik varyantları ve subtipleri. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2007;17(4):242–51.
3. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest* 2005;115:798–812.
4. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713–1722.
5. Thomas BR, Whittaker S. A practical approach to accurate classification and staging of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Skin Therapy Lett.* 2012Dec;17(10):5–9.
6. Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:397–415.
7. van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2002;138:191–198.
8. Cribier B, History: Frederic Woringer (1903–1964) and Woringer–Kolopp Disease. *Am J Dermatopathol* 2005;27:534–545.
9. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC 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; 3653–3661.
10. Eser B, Altuntas F, Er O, Kontas O, Ferahbas A, Cetin M, Unal A. A case of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with haemophagocytosis developing secondary to chemotherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004 Nov;18(6):713–5
11. Garbe C, Stein H, Dienemann D, Orfanos CE. *Borrelia burgdorferi*-associated cutaneous B cell lymphoma: clinical and immunohistologic characterization of four cases. *J Am Acad Dermatol.* Apr 1991;24(4):584–590.
12. Roggero E, Zucca E, Mainetti C, et al. Eradication of *Borrelia burgdorferi* infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. *Hum Pathol* 2000;31:263–268.
13. Senff N, Kluijn–Nelemans H, Willemze R. Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008;142:52–56.
14. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of ISCL and EORTC. *Blood.* 2007; 110(2):479–484.
15. Deutsch AJ, Fruhwirth M, Aigelsreiter A, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphomas are targeted by aberrant somatic hypermutation. *J Invest Dermatol* 2008.
16. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther* 2003; 16:283–287.
17. Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol* 2003;139:165–173.
18. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, et al. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2002;138:325–332.



19. Ysebaert L, Truc G, Dalac S, et al. Ultimate results of radiation therapy for T1-T2 mycosis fungoides (including reirradiation). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1128-1134.
20. Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:951-958.
21. Harrison C, Young J, Navi D, et al. Revisiting low-dose total skin electron beam therapy in mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:651-657.
22. Diederer PV, van Weelden H, Sanders CJ, et al. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:215-219.
23. Edelson R, Berger C, Gasparro F, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987;316:297-303.
24. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther* 2003;16:337-346.
25. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIB multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:3109-3115.
26. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:4485-4491.
27. Quereux G, Marques S, Nguyen JM, et al. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 2008;144:727-733.
28. Rupoli S, Pimpinelli N, Goteri G, et al. Low Dose Bexarotene and Ultraviolet A Photochemotherapy (PUVA) In a Prospective Phase II Clinical Study for Refractory and/or Resistant Cutaneous T Cell Lymphomas (CTCL) [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 3953.
29. Rupoli S, Pimpinelli N, Goteri G, et al. Low Dose Bexarotene and Ultraviolet A Photochemotherapy (PUVA) In a Prospective Phase II Clinical Study for Refractory and/or Resistant Cutaneous T Cell Lymphomas (CTCL) [abstract]. *Blood* 2010;116:Abstract 3953.
30. Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N, et al. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J Clin Oncol* 2006;24:1376-1382.
31. Morales AV, Advani R, Horwitz SM, et al. Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:953-957.
32. Bachmeyer C, Orlandini V, Aractingi S. Topical mechlorethamine and clobetasol in multifocal primary cutaneous marginal zone-B cell lymphoma. *British Journal of Dermatology* 2006;154:1207-1209.
33. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol* 2007;143:1144-1150.
34. Grange F, Maubec E, Bagot M, et al. Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab. *Arch Dermatol* 2009;145:329-330.