

Derinin T Hücreli Lenfomaları: Tanı ve Sınıflama

Rıfkiye Küçükoğlu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Uzun yıllar derideki malin lenfositik infiltrasyonlar klinik ve histolojik olarak Mikozis Fungoides (MF) ve kutane retiküloz terimleri kullanılarak tanımlanmışlardır. Son 20 yıldır, lenfoid hücre sınıflamasındaki gelişmeler, deri lenfomalarına bakışı da etkilemiştir.

İlk olarak 1980'de ortaya atılan Kiel sınıflaması, lenfomaları lenf noduna göre tanımlamakta olup daha sonra 1988'de bu tablo yeniden gözden geçirilmiştir¹. Ancak bu sınıflamada klinik bulgulardan çok lenf nodlarının patolojik değerlendirmesi ön plandadır. Yeni yaklaşıma göre deri lenfomaları klinik, patolojik, immunopatolojik, moleküler ve sitogenetik bulgular değerlendirilerek tedavi yaklaşımını kolaylaştıracak şekilde sınıflanmaktadır.

Edelson 1975' te derideki lenfoid infiltrasyonların büyük çoğunluğunun T hücre tipinde olduğunu göstermiş ve ilk olarak kutane T hücre lenfoması (CTCL) terimini ortaya atmıştır². Avrupa'da "Dutch Cutaneous Lymphoma Working Party (DCLWP)" derinin T hücre ve primer B hücre lenfomalarında farklı alt gruplar bulunduğunu göstermiştir³. Bu veriler Avrupa Kanseri Tedavi Araştırma Organizasyonunun (EORTC) 1997'de bildirdiği deri lenfoma sınıflamasının temelini oluşturmuştur⁴. Bu sınıflama deri lenfomalarının klinik, patolojik, immunopatolojik, moleküler ve sitogenetik bulguları göz önüne alınarak yapılmıştır (Tablo I).

Primer deri lenfomaları, histolojik olarak benzerlik gösteren sistemik lenfomalardan, klinik bulgular ve prognoz açısından farklıdır. Sistemik lenfomalarda deri sekonder olarak tutulur, bu nedenle farklı tedaviler uygulanır. Bu yüzden non-Hodgkin lenfomalar için yapılan yeni sınıflamalarda primer deri lenfomaları ayrı bir başlık olarak yer almaktadır^{4,5}.

EORTC sınıflamasında, primer deri lenfomaları sessiz, orta ve agresif klinik seyre göre ayrılmıştır. Bu sınıflamanın klinik değeri, geniş çalışmalar sonucunda değerlendirildi^{4,6,7}. EORTC ve WHO sınıflamaları, T hücreli deri lenfomaları için bir görüş birliği sergilemekle birlikte B hücreli deri lenfomalarının tanımlaması ve terminolojisinde ortak bir dil kullanmadığı için karışıklığa neden olmuştur^{8,9,10}. Bunun üzerine 2003 ve 2004 yıllarında yapılan iki toplantı ile her iki sınıflamanın birleştirilmesiyle yeni bir sınıflama geliştirildi ve WHO-EORTC 2005 sınıflaması olarak sunuldu¹¹, (Tablo II).

Mikozis fungoides, Sezary sendromu ve primer kutane CD 30+ lenfoproliferasyonları, T hücreli deri lenfomalarının % 90' ından fazlasını oluşturur. Bunun dışında kalan grup ise agresif seyirli ve sistemik kemoterapinin gerektiği, heterojen ve nadir görülen tümörlerden oluşur^{4,7}. Bu tip lenfomaların çoğu, EORTC sınıflamasında CD30- büyük T hücreli lenfoma grubunda ya da primer kutan küçük/orta pleomorfik T hücreli lenfoma grubunda yer almışlardır. Bu iki grup büyük neoplastik T hücrelerinin % 30' dan fazla veya az olmasına göre ayrılmıştır ve gerçekten bu iki grupta yaşam süreleri birbirinden çok farklı bulunmuştur^{4,7,12}.

Ancak yeni çalışmalar ile primer kutan küçük/orta pleomorfik lenfomada prognozun CD4+ T hücre fenotipinde, CD8 + T hücre fenotipine göre daha iyi olduğu gösterilmiştir¹³.

EORTC sınıflamasında CD30- büyük hücreli lenfomalar, yeni tanımlanan, subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma (THL), ektranodal NK/T hücreli lenfoma'nın nazal tipi, CD4+/CD56+ hematodermik neoplazm, agresif epidermotropik CD8+ THL, gama/delta THL gibi heterojen bir grubu içermekte idi⁴. WHO sı-

nıflamasında yukarıdaki lenfomaların ilk üçü farklı antiteler olarak yer almakta olup diğerleri periferik T hücreli lenfomalar içinde geçirilmiştir⁵.

WHO-EORTC sınıflamasında ise ektranodal NK/T hücreli lenfoma nazal tipi ve blastik NK hücreli lenfoma ayrı başlıklar olarak verilmiştir¹¹. Subkutan pannikülit benzeri THL terimi ise α/β T hücre fenotipi için kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda, WHO sınıflamasında yer alan periferik T hücreli lenfoma grubu içinde bazı hastalıkların ayrılması gerektiği gösterilmiştir. Bunlar, agresif epidermotropik CD8+THL, gama-delta THL ve primer küçük orta CD4+THL'dir. WHO-EORTC sınıflamasında periferik T hücreli lenfoma grubunda yer alan bu hastalıklar, geçici olarak ayrı gruplanmıştır.

Deri lenfomalarında WHO-EORTC sınıflaması ile terminoloji-

deki karışıklık son bulmuş ve tartışmalar sona ermiştir. Deri lenfomalı hastalarda tek tip tanı ve tek tip tedavi uygulamasına yol açılmış görünmektedir. Mikozis fungoides, Sezary sendromu ve primer CD30+THL dışında kalan tartışmalı gruplar daha iyi sınıflanmıştır. Ancak yapılacak yeni çalışmalarla bu sınıflamaların ileride değişeceği açıktır.

Kaynaklar

1. Stansfield AG, Diebold J, Kapanci Y et al: Updated Kiel classification for lymphomas Lancet 1988; 1: 292-3.
2. Edelson RL: Cutaneous T cell lymphoma: mycosis fungoides, Sezary syndrome, and other variants. J Am Acad Dermatol. 1980 Feb;2(2):89-106.
3. Willemze R, Meijer CJLM, Sentis HJ et al : Primary cutaneous large

Tablo I: EORTC Sınıflaması

	T hücreli lenfomalar		B hücreli lenfoma
Yavaş Seyirli	Mikozis fungoides (MF) MF + Foliküler müsinöz Pagetoid retiküloz CD 30(+) büyük hücreli lenfoma Lenfomatoid papüloz		Foliküler merkez hücreli lenfoma Marjinal zon lenfoma (immünositoma)
Hızlı Seyirli	Sezary sendromu CD 30 (-) büyük hücreli lenfoma	Orta hızlı seyirli	Bacağın büyük B hücreli lenfoması
Sınıflandırılmamış	Granülomatöz gevşek deri Küçük/ orta büyüklükte pleomorfik hücreli lenfoma Subkutan pannikülit benzeri lenfoma		Intravasküler B hücreli lenfoma Plazmositoma

Tablo II: WHO-EORTC Sınıflaması

DERİNİN T HÜCRE VE NK HÜCRELİ LENFOMALARI

- Mikozis fungoides
- MF varyantları ve alt grupları
 - Folikülotropik MF
 - Pajetoid retiküloz
 - Granulomatöz gevşek deri
- Sezary sendromu
- Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma
- Primer kutanöz CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar
 - Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
 - Lenfomatoid papüloz
- Subkutan pannikülit tipi T hücreli lenfoma
- Ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip
- Primer kutanöz periferik T hücreli lenfoma
 - Primer kutanöz agresif epidermotropik CD8+ T hücreli lenfoma (geçici)
 - Kutanöz γ/δ T hücreli lenfoma (geçici)
 - Primer kutanöz CD4+ küçük/orta pleomorfik T hücreli lenfoma (geçici)

DERİNİN B HÜCRELİ LENFOMALARI

- Primer marjinal zon B hücreli deri lenfoması
- Primer folikül merkezli deri lenfoması
- Primer diffüz büyük B hücreli deri lenfoması, bacak tipi
- Primer diffüz büyük B hücreli deri lenfoması
- Diğer İnvasküler büyük B hücreli lenfoma

HABERCİ HEMATOLOJİK NEOPLAZM

- CD4 +/- CD56 + hematodermik neoplazm (blastik NK hücre lenfoması)

- cell lymphomas of follicular centre cell origin. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 16: 518-26
4. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Geerts ML, Goos M, Knobler R, Ralfkiaer E, Santucci M, Smith N, Wechsler J, van Vloten WA, Meijer CJ: EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood.* 1997 Jul 1;90(1):354-71.
 5. Jaffe ES, Haris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds). *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, France: IARC Pres; 2001
 6. Grange F, Hedelin G, Joly P, Beylot-Barry M, D'Incan M, Delaunay M, Vaillant L, Avril MF, Bosq J, Wechsler J, Dalac S, Grosieux C, Franck N, Esteve E, Michel C, Bodemer C, Vergier B, Laroche L, Bagot M: Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sezary syndrome. The French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Blood.* 1999 Jun 1;93(11):3637-42.
 7. Fink-Puches R, Zenahlik P, Back B, Smolle J, Kerl H, Cerroni L: Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood.* 2002 Feb 1;99(3):800-5.
 8. Sander CA, Flaig MJ, Jaffe ES: Cutaneous manifestations of lymphoma: a clinical guide based on the WHO classification. *World Health Organization. Clin Lymphoma.* 2001 Sep;2(2):86-100.
 9. Russell-Jones R: World Health Organization of Hematopoietic and lymphoid tissues: implications for dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48:93-102.
 10. Willemze R, Meijer CJLM: EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: the best guide to good clinical management. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Am J Dermatopathol.* 1992; 21: 265-73.
 11. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Pimpinelli N, Sander C, Santucci M, Sterry W, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005 May 15;105(10):3768-85.
 12. Beljaards RC, Meijer CJLM, van der Putte SCJ, et al: Primary cutaneous T-cell lymphomas: clinicopathologic features and prognostic parameters of 35 cases other than mycosis fungoides and CD30-positive large cell lymphoma. *J Pathol.* 1994; 172:53-60.
 13. Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM, van Marion AM, Cannings-van Dijk MR, Kluin PM, Geerts ML, Meijer CJ, Willemze R: Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood.* 2003 Sep 15;102(6):2213-9.