

# Kutanöz T Hücreli Lenfomalarda Tedavi ve Takip

Nahide Onsun

Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği

Kutanöz T hücreli lenfomalarda tedavinin amacı malin T hücre klonunun ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Çeşitli nedenlerle (bakteriyel, viral, kimyasal irritasyon v.s) sürekli stimule edilen T hücrelerinin monoklonal proliferasyonu ve apoptozis sürecinin bozulması hastalığın temelini oluşturduğundan tedavi apoptozisi uyarmak ve malin T hücre klonunu elimine etmeye yönelik olmalıdır.

Kutanöz T hücreli lenfomalarda tedavi seçimi hastalığın bulunduğu evre göz önüne alınarak yapılır. Hastalığın evre belirlenmesi deri ve fizik muayene bulguları, kan sayımı ve periferik kanda atipik hücre araştırması, laktikdehidrogenaz (LDH) düzeyi, lenf nodu muayenesi, göğüs, karın ve pelvis bilgisayarlı tomografileri ile belirlenir.

KTHL Evrelerini saptamak için Tümör Nodül Metastaz (TNM) ve Kan profilini ayrı ayrı gözden geçirip evre saptaması yapılır.

## T Evrelemesi

T1 : Deri yüzeyinin %10' undan daha az bir bölümünde yamalar veya plaklar

T2: Deri yüzeyinin %10' undan fazla bölümünde yama-plaklar

T3: Tümörler

T4: Eritrodermi

## N Evrelemesi

N0: Palpabl nod yok

N1: Palpabl-histolojik tutulum yok

N2: Sadece histolojik tutulum var

N3: Palpabl histolojik tutulum var

## M Evrelemesi

M0: Sistemik tutulum yok

M1: Sistemik tutulum var

## B Evrelemesi

B0: Periferik kanda atipik hücre yok

B1: Periferik kanda %5 in üzerinde atipik hücre var

Evre I A	: T1 N0	}	Erken Evre
Evre I B	: T2 N0		
Evre II A	: T1-T2 N1	}	Geç Evre
Evre II B	: T3 N0-N1		
Evre III	: T4 N0-N1		
Evre IV A	: T1-T4 N2-N3 M0		
Evre IV B	: T1-T4 N0-N3,MI		

## Erken Evrede Tedavi

Erken evrede malin T hücreleri sadece deriyi invaze etmiş ve sistemik immün yanıt bozulmamış olduğundan deriyi hedef alan tedaviler seçilmelidir. Sistemik kemoterapinin bu aşamada yeri yoktur.

Erken evre tedavileri topikal potent kortikosteroidler, topikal kemoterapi (topikal nitrojen mustard %0,01-02, topikal karmustin) topikal retinoidler PUVA, yüzeysel radyoterapi (electron-beam) yöntemlerinden oluşur. Bu yöntemlerle özellikle T1 hastalarından çok iyi yanıt alınır<sup>1,2,3,4,5</sup>.

Sistemik ve lenf nodu tutulumu olmamasına rağmen yaygın infiltrate plakları olan hastalarda bu tedaviler yeterli olmayabilir. O zaman interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) veya beksaroten tedaviye eklenebilir. PUVA ya interferon eklenmesiyle tek başına PUVA dan alınan tedavi yanı-

**Yazışma Adresi:** Doç.Dr. Nahide Onsun, Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği - Adnan Menderes Bulvarı 34296 Fatih/İstanbul Tel: 0212 4911970 e-posta: semrademirel@ttnet.net.tr



tından çok daha tatminkar sonuçlar alınabilir<sup>6</sup>. INF- $\alpha$  mycosis fungoides (MF) ve Sezary Sendromunda (SS) son derece etkili biyolojik bir ajandır. INF- $\alpha$  ve beksaroten kombinasyonun da oldukça iyi sonuçlar sağlayan bir kombinasyon olduğu bildirilmektedir. INF- $\alpha$ , hücrel aracılı sitotoksitesiteyi doğrudan etkileyerek etkisini gösterir. CD8 ve NK hücreleri CD69 regülasyonu ile aktive olur. Keza Th2 sitokin yapımı da INF- $\alpha$  tarafından inhibe edilir<sup>7</sup>.

Beksaroten, yakın zamanda MF/SS tedavisi için FDA(Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış bir X-reseptör spesifik retinoiddir. Malin T hücre popülasyonunda apoptosisi indüklemeye etkisine sahiptir<sup>8</sup>. Kombinasyon tedavileri içinde kullanılacak olursa (PUVA veya interferon ile) etkisi daha da artmaktadır<sup>8,9,10</sup>.

RAR spesifik diğer retinoidler ise beksarotenin bu etkilerine sahip değildirler ancak onlar da beksarotende olmayan INF- $\alpha$  yapımını indükleyen etkilere sahiptir<sup>11</sup>.

### Geç Dönem MF/SS Tedavisi

Erken dönem olguların aksine bu hastalarda tüm immün yanıt sistemi bozulmuştur. Antitümör yanıt yetersiz hale gelmiştir. Bu yüzden de daha agresif tedavilere gereksinim vardır. Tek veya kombine kemoterapiler bu dönem hastalar için kullanılmaktaysa da tedavi yanıtı yetersiz kalmakta konağın immun statusu da olumsuz etkilenmektedir. Metotreksat, klo-rambusil, purin analogları, COPP bu tedavi seçenekleri arasında sayılabilir.

Kemoterapide kullanılan ajanların p53 ü inaktive eden etkileri apoptozise direnç geliştirdiğinden önemli bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Oysa KTHL tedavisindeki esas amaç apoptozisi uyuracak sitotoksik etkiyi sağlamaktır. Bu yüzden de geç dönemde de immünmodulatorler vazgeçilmez ajanları oluştururlar.

Periferik kanda %5 in üzerinde atipik hücre saptanan ve T4 deri tutulumu ile başvuran hastalar için en uygun yöntem ekstrakorporeal fotoferezdir (EKF). Bu tedavi SS için FDA tarafından da onaylanmıştır. Ekstrakorporeal fotoferezde hastadan alınan periferik kan hücreleri (1010 kadar) 8-metoksipso-ralenle işleminden geçirilir daha sonra fotoferez cihazında UVA ışınlanmasına tabi tutulduktan sonra hastaya geri verilir<sup>12,13</sup>.

Ekstrakorporeal fotoferez 3-4 hafta aralıkla ardışık 2 gün uygulanır. Tedavinin süresi konusunda kesin bir görüş birliği olmamasına rağmen genellikle klinik düzelme baz alınır. CD4/CD8 sayısına göre de tedavinin süresi belirlenebilir. Ekstra korporeal tedavinin yeterli düzelmeyi sağlamadığı durumlarda INF- $\alpha$  kombinasyonundan yararlanılabilir. EKF ile sadece malin T hücrelerinin apoptozisi değil monositlerin de apoptotik tümör antijenleri oluşturabilen dendritik hücrelere dönüşümü de sağlanmaktadır. EKF'i takiben granulosit-makrofaj kolon stimulan faktör içeren uygulamalarla da tedavi takviye edilebilir.

### Yeni Tedavi Yöntemleri

Monoklonal Antikorlar

Denileukin diftitox (Ontak, Onzar)

Anti CD 52 (Campath)

Yapılan çalışmalarda oldukça iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Antitümör yanıtı güçlendirirler<sup>14,15</sup>.

### Gelecek Tedaviler

Dendritik hücre aşılı

Sitokinler: IL-12, IL-15

• Granulosit makrofaj koloni stimulan faktor

• Allojenik kemik iliği transplantasyonu

Bu tedaviler henüz deneysel aşamadır<sup>16,17,18,19</sup>.

### Takip

• İyi klinik yanıt mutlaka histolojik olarak doğrulanmalıdır

• Yavaş seyirli neoplaziler olmaları nedeni ile 3 ayda bir kontrol edilmeleri yeterlidir.

• Her muayenede mutlaka lenf bezi muayenesi yapılmalı

• Gerek görülürse bilgisayarlı tomografi ile mediasten, pelvis kontrol edilmelidir.

• Anaplastik transformasyon yönünden immunhistokimyasal çalışma yapılmalıdır

• Periferik kan muayenesi gerekirse kemik iliği muayenesi ihmal edilmemelidir.

Hasta, dermatoloji-dermatopatoloji-hematoloji ekibi tarafından takip edilmelidir.

### Sonuç ve Özet

Kutanöz T hücreli lenfomaların halen küratif bir tedavileri bulunmamakla birlikte bu lenfomaların immunolojik davranış biçimleri hakkında bilgilerimiz geliştikçe yeni biyolojik tedaviler de umut olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak kesin bir tedavi bulununcaya kadar hastaya zarar vermeden etkili ve palyatif tedavileri kullanmak zorundadır.

### Kaynaklar

1. Kim Y.H, et al: Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of Stanford Experience. Arch Dermatol 2003;139:165-173.
2. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides Dermatol Ther 2003;16:299-203.
3. Zhang C, Duvic M: Retinoids; therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. Dermatol Ther 2003;16:322-330.
4. Herman JJ. Treatment of mycosis fungoides with phototherapy (PUVA): long-term follow-up. J am Acad Dermatol 1995;33:234-242.
5. Jones G, Wilson LD, Fox-Goguen L: Total Skin electron beam radiotherapy for patients who have mycosis fungoides Hematol Oncol Clin North Am 2003;17:1421-1434.
6. Mc Ginnis KS: Psoralen plus long-wave UV-A (PUVA) and bexarotene therapy: an effective and synergistic combined adjunct to therapy for patients with advanced cutaneous T cell lymphoma J am Acad Dermatol 2003;139:771-775.
7. Olsen EA, Bunn PA: Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma Hematol Oncol Clin North Am 1995;9:1089-1107.
8. Zhang C: Induction of apoptosis by bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action Clin Cancer Res 2002;8:1234-1240.
9. Budgin JB: Biological effects of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma Arch Dermatol 2005;141:315-321.
10. Knobler RM: Treatment of cutaneous T cell lymphoma with a combination of low-dose interferon  $\alpha$  2-b and retinoids. J am Acad Dermatol 1991;24:247-252.
11. Fox Fe: Retinoids synergize with interleukin Z to augment INF-gamma and interleukin-12 production by human peripheral blood mononuclear cells J Interferon Cytokine Res 1999;19:407-415.
12. Heald PW, Edelson RL: Photopheresis for T cell mediated disease Adv Dermatology 1988;3:25-40.

13. Richardson SK: Extracorporeal photopheresis and ultimodality immunomodulatory therapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma J Cutan Med Surg 2003;7:8-12.
14. Olsen E: Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma J Clin Oncol 2001;J Clin Oncol 19:376388.
15. Lundin J: CAMPATH-1 H monoclonal antibody in therapy for previously treated low-grade non-Hodkin's lymphomas: a phase II multicenter study. European Study Group of CAMPATH-1 H Treatment in Low-grade Non-Hodkin's Lymphoma J Clin Oncol 1998;16:3257-3263.
16. Zaki MH: Dysregulation of lymphocyte interleukin-12 receptor expression in Sezary syndrome J Invest Dermatol 2001;117:119-127.
17. Miller G: Endogenous granulocytemacrophage colony-stimulating factor overexpression in vivo results in the longterm recruitment of a distinct dendritic cell population with enhanced immunostimulatory function.
18. Strengell M: IL-21 in synergy with IL-15 or IL-18 enhances IFN-gamma production in human NK and T cell J Immunol 2003;170:5464-5469.
19. Soligo D: Treatment of advanced mycosis fungoides by allogeneic stem-cell transplantation with a nonmyeloablative regimen Bone Marrow Transplant 2003;31:663-666.

