

## PRİMER KUTANÖZ LENFOMA: RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRME\*

## Primary Cutaneous Lymphomas: A Retrospective Evaluation

Ayten Ferahbaş<sup>1</sup>, Yılmaz Ulaş<sup>1</sup>, Serap Utaş<sup>1</sup>, Bülent Eser<sup>2</sup>, Özlem Canöz<sup>3</sup>,  
İsmail Sarı<sup>2</sup>, Olgun Konaş<sup>3</sup>, Mustafa Çetin<sup>2</sup>, Ali Ünal<sup>2</sup>

**Özet**

**Amaç:** Bu çalışmada primer kutanöz lenfoma tanısı ile Dermatoloji ve Hematoloji Klinikleri tarafından ortak izlenen hastaların demografik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

**Hastalar ve Yöntem:** Ocak 1989-Haziran 2004 tarihleri arasında izlenen 34 hasta retrospektif olarak tanı, evrelendirme, tedavi ve klinik seyir açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların 12'si (%35.3) erkek, 22'si (%64.7) kadın olup, yaşları tanı aldıklarında 46.6 yıl idi. EORTC sınıflamasına göre bir hasta anjiosentrik lenfoma, bir hasta CD 30 (+) anaplastik büyük hücreli lenfoma ve geri kalan 32 hasta da mikozis fungoides olarak tanı aldı. İlk tanı tarihlerinde bu hastaların 15'i (%44.1) evre IA, yedisi (%20.6) evre IB, yedisi (%20.6) evre IIA, üçü (%8.8) evre IIB ve ikisi (%5.9) evre III olarak değerlendirildi.

**Sonuç:** Primer kutanöz lenfomalı hastaların yaşam süresini ve yaşam kalitesini doğrudan etkilediği için erken tanı hastalığın progresif seyretmesinin önlenmesi ve mortalite oranının düşürülmesi açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Lenfoma, T-hücresi, kutanöz; Mikozis fungoides; Retrospektif çalışma.

**Abstract**

**Purpose:** In this study, we aimed to determine the demographic and clinical features of patients with primary cutaneous lymphoma.

**Patients and Method:** Thirty-four patients were evaluated in terms of diagnosis, staging, treatment and clinical progress retrospectively between January 1989-June 2004.

**Results:** There were 12 (35.3%) men and 22 (66.7%) women (mean age 46.6 years) at diagnosis. According to EORTC classification, 32 patients were diagnosed with mycosis fungoides, one patient was diagnosed with angiocentric lymphoma and one with CD30+ anaplastic large-cell lymphoma. Of the 34 patients, 15 (44.1%) were assessed to be at stage IA, seven (20.6%) at stage IB, seven (20.6%) at stage IIA, three (8.8%) at stage IIB and two (5.9%) at stage III at the time of diagnosis.

**Conclusion:** Early diagnosis is critical to prevent progression of primary cutaneous lymphoma and to decrease mortality rate, because it directly affects the survival and quality of life of patients.

**Key Words:** Lymphoma, T-cell, cutaneous; Mycosis fungoides; Retrospective studies.

\* Bu çalışma 23-28 Eylül 2004 tarihinde Antalya'da düzenlenen Türk Hematoloji Derneği XXXI. Ulusal Kongresi'nde sözel bildiri olarak (Bildiri:14) sunulmuştur.

<sup>1</sup>Erciyes Üni. Tıp Fak. Dermatoloji AD, Kayseri, TURKEY

<sup>2</sup>Erciyes Üni. Tıp Fak. Patoloji AD, Kayseri, TURKEY

<sup>3</sup>Erciyes Üni. Tıp Fak. Hematoloji AD, Kayseri, TURKEY

Geliş tarihi: 3 Aralık 2004

**Giriş**

Primer kutanöz lenfomalar, karakteristik klinik ve histolojik özelliklere sahip olup biyolojik davranışları nodal lenfomalardan farklıdır. Önceleri klinik olarak deriye sınırlı, tanı konulduğunda ve altı ay sonrasına kadar deri dışı belirti göstermeyen lenfositik neoplaziler olarak tanımlanırken son yıllarda iki nedenden dolayı bu görüş önemini yitirmiştir. Birincisi deride ortaya çıkan agresif lenfomalar altı aylık dönemden önce yayılım gösterebilir, ikincisi ve daha da önemlisi hastaların başvurularından itibaren tedaviye ihtiyaçları vardır ve kesin tanı hemen konulmalıdır.

Gastrointestinal lenfomalardan sonra en sık görülen ekstra nodal non-Hodgkin lenfoma olan primer deri lenfomalarının yıllık insidansı 0.5-1/100 000 olarak tahmin edilmektedir. Etiyolojide virüsler, onkojenler, kromozom anomalileri, sitokinler, mesleki ve çevresel faktörler, ailesel eğilim üzerinde durulmuşsa da etiyopatogenez hala aydınlatılmamıştır (1-6). Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC)'nin Kutanöz Lenfoma Çalışma Grubu, 1997 yılında kutanöz malign lenfomaların klinik davranışlarının histolojik karakteristikleri ile paralel olduğunu kabul ederek yaptığı sınıflandırma bugün en uygun primer kutanöz lenfoma sınıflaması olarak görülmektedir (1). Tedavi ve prognoz açısından klinik evrelendirme oldukça önemlidir. Bu çalışmada kliniğimizde primer kutanöz lenfoma tanısı ile izlenen hastaların, demografik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

#### Hastalar ve Yöntem

Kliniğimizde Ocak 1989-Haziran 2004 tarihleri arasında klinik ve histopatolojik inceleme sonucu primer kutanöz lenfoma tanısı ile takip edilen 34 olgunun verileri retrospektif olarak incelendi. Kişisel öykü, aile öyküsü, ayrıntılı fizik muayene, tam kan sayımı ve Sezary hücreyi yönünden periferik kan incelemesi, rutin biyokimyasal tetkikler, akciğer grafisi, deri biyopsisi ve gereken olgularda kemik iliği ve lenf bezi biyopsisi sonuçları; ayrıca sistemik tutulum için yapılmış olan diğer tetkik ve görüntüleme yöntemleri, tedavide kullanılan yöntemler kayıt edildi. Bu klinik, laboratuvar bulguları ve histopatolojik verilere dayanan TNM sistemine göre evrelendirmeleri yapıldı. Tedavi ve klinik seyir açısından değerlendirildi.

#### Bulgular

Bu süre içinde takip edilen hastaların 12 (%35.3)'si erkek, 22 (%64.7)'si kadın olup, yaşları tanı aldıklarında 11-81 (ort ±SD: 46.61±17.04) yaş, tanı tarihine kadar olan hastalık süreleri ise 2-360 (ort ±SD:61.41±77.86) ay arasında değişmekteydi. Bu hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. EORTC sınıflamasına göre bir hasta anjiosentrik lenfoma, bir hasta CD 30 (+) anaplastik büyük hücreli

lenfoma ve geri kalan 32 hasta da mikozis fungoides (MF) olarak tanı aldı. MF'li hastaların deri lezyonları yama, plak, poikilodermi, tümör ve eritrodermi şeklindeydi. İlk tanı tarihlerinde bu hastaların 15'i (%44.1) evre IA, yedisi (%20.6) evre IB, yedisi (%20.6) evre IIA, üçü (%8.8) evre IIB ve ikisi (%5.9) evre III olarak değerlendirildi.

Başlangıç tedavisi olarak evre IA için öncelikle topikal potent kortikosteroid ve/veya psoralen+UVA (PUVA), evre IB için öncelikle PUVA, kontrendikasyon varsa UVB veya dar bant UVB tedavisi uygulandı. Tedaviye yeterli yanıt alınamayan hastalarda fototerapi/fotokemoterapiye sistemik interferon alfa eklendi. Evre III ve daha ileri evrelerdeki hastalara, tedaviye yanıtlarına göre fotoforez ve kemoterapi yöntemleri eklendi. Ortalama 26.12± 41.75 (1-185) aylık takip süresi sonunda beş hastada tam remisyon, yedi hastada parsiyel remisyon sağlanırken, 15 hastada çok az iyileşme oldu veya değişiklik yoktu. Bir hastada ilerleme görülürken altı hasta öldü. Bu hastalardan ikisi evre IIB; biri anjiosentrik lenfoma (tanıdan dokuz ay sonra), diğeri MF tümoral dönem (tanıdan 32 ay sonra), ikisi evre III (biri tanıdan 13 ay, diğeri 68 ay sonra), biri evre IIA (tanıdan iki ay sonra kardiovasküler arrest nedeni ile), biri evre IB+meme karsinomu (tanıdan 1 ay sonra ölüm) idi.

#### Tartışma

Kutanöz lenfomaların görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermekte olup, en sık 30-70 (ortalama 50) yaşlarında ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte 20 yaş altı çocuklarda veya 80 yaş üstü çok yaşlı kişilerde de hastalık gözlemlenir. Bizim serimizde on bir yaşında bir çocuk olgu bulunmaktaydı. Erkeklerde kadınlara göre iki-üç kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. Bizim olgu serimizde, literatürle uyumlu olarak ortalama başlangıç yaşı 46 olmasına rağmen, kadınlar erkeklere göre daha fazla etkilenmişti (kadın/erkek: 22/11). Bu sonuca, olgularımızın çoğunluğunun evre IA (%44.1)'da bulunduğu göz önüne alınırsa, kadınların deri belirtilerine daha çok önem verdikleri için erken dönemde hekime başvurmalarının neden olduğunu düşünmekteyiz.

EORTC sınıflamasına göre bir hasta anjiosentrik lenfoma (%2.9), bir hasta CD30(+) anaplastik büyük hücreli lenfoma (%2.9), geri kalan 32 (%94.2) hastamız da MF tanısı aldı. Kutanöz B hücreli lenfoma tanılı hastamız bulunmamaktaydı. Zackheim ve arkadaşları, 1995-1998 yılları arasında izlemiş oldukları 755 primer kutanöz lenfomalı olguları sunmuşlar ve bu hastaların 621'i (%82.3) MF/Sezary sendromu, 71'i (%9.4) lenfomatoid papülozis, 7'si (%0.9) anaplastik CD30(+) büyük hücreli lenfoma, 22'si (%2.9) periferel T hücreli lenfoma, bir hastanın da anjiosentrik lenfoma tanısı aldığını bildirmişlerdir. Primer kutanöz lenfomalar arasında en sık gözlenen MF bir çok geniş seri çalışmalarda ortalama %50-80 oranında bildirilmiştir (1,7). Bizim olgu serimizdeki oranın daha fazla olduğu görülmüştür.

Kutanöz lenfomalarda evrelendirme hem klinik çalışmalarda hem de pratikte tedavi seçimi ve prognozu değerlendirmek bakımından faydalıdır. Günümüzde deriye uyarlanan kanser TNM sınıflaması kullanılmaktadır, bu sınıflama 1978 yılında Bunn ve Lamberg tarafından bildirilmiştir (8). Bu sisteme göre yaptığımız evrelemede olgularımızın çoğunluğunun (%44.1) evre IA olması daha erken evrelerde tanı konulduğunun bir göstergesidir.

En uygun tedavi seçeneğine karar verirken deri tutulumunun yaygınlığı, hastalığın evresi, hasta yaşı, genel durumu ve hastanın tedaviye uyumu gibi etkenler dikkate alınmalıdır (9). Bu tedavi seçenekleri başlıca deri bulgularına yönelik ve sistemik belirtilere yönelik tedaviler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. [1]- Deri belirtilerine yönelik tedaviler: Topikal potent kortikosteroidler, topikal kemoterapi (nitrojen mustard, karmustin), topikal retinoid (beksaroten), fototerapi/fotokemoterapi (UVB, dar bant UVB,

PUVA), radyoterapi (lokal, elektron beam). [2]- Sistemik belirtilere yönelik tedaviler: Retinoidler (beksaroten, izotretinoin, etretinat, asitretin), interferon alfa, ekstrakorporal fotoferez, sistemik kemoterapi (metotreksat, klorambusil/siklofosfamid, pentostatin /diğer pürin nükleosid analogları, kombine kemoterapi), *denileukin diftitox* tedavileridir. Ayrıca kemik iliği ve kök hücre nakli tedavide kullanılabilir (10). Bizim kliniğimizde başlangıç tedavisi olarak evre IA için öncelikle topikal potent kortikosteroid ve/veya PUVA, evre IB için öncelikle PUVA (kontrendikasyon varsa UVB veya dar bant UVB) tedavisi uygulandı. Tedaviye yeterli yanıt alınamayan hastalarda fototerapi/fotokemoterapiye sistemik interferon alfa eklendi. Evre III ve daha ileri evrelerdeki hastalara tedaviye yanıtlarına göre fotoferez ve kemoterapi yöntemleri eklendi. Ortalama 26 aylık takip süresi sonunda beş hastada tam remisyon, yedi hastada parsiyel remisyon sağlanırken, 15 hastada çok az iyileşme oldu veya değişiklik yoktu. Bir hastada ilerleme görülürken altı hasta öldü. Sonuç olarak hasta sayısı az olmasına rağmen erken evrede olan hastaların tedaviye yanıtlarının daha iyi olduğu ve tümör evresinden sonra hastalığın oldukça agresif seyrettiği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle primer kutanöz lenfomalı hastaların yaşam süresini ve yaşam kalitesini doğrudan etkilediği için erken tanı hastalığın progresif seyretmesinin önlenmesi ve mortalite oranının düşürülmesi açısından önemli olmakla birlikte hastalığın başlangıcında deri bulguları ve histopatolojik bulguların nonspesifik seyretmesi nedeni ile tanıda güçlük yaşanabilmektedir. Büyük taklitçi olarak da tanımlanan hastalığın genel sosyodemografik özelliklerinin, tipik klasik gidişinin ve atipik varyantlarının iyi bilinmesi erken tanı ve takip açısından önemlidir.

**Tablo 1.** Kutanöz lenfomalı 34 olgunun cinsiyete göre klinik özellikleri

	Erkek (n=12)	Kadın (n=22)	Toplam (n=34)
<b>Yaş (yıl)</b> Ort±SD (Min-Maks)	39.83±17.34 (11-75)	50.31±16.06 (23-81)	46.61±17.04 (11-81)
<b>Hastalık süresi (ay)</b> Ort±SD (Min-Maks)	30.41±22.36 (3-60)	78.31±91.73 (2-360)	61.41±77.86 (2-360)
<b>Tamı</b> MF*			
T1	6	9	15
T2	4	10	14
T3		1	1
T4		2	2
Anjiosentrik lenfoma	1		1
CD 30 (+) anaplastik büyük hücreli lenfoma	1		1
<b>Evre</b>			
IA	6	9	15
IB	3	4	7
IIA	1	6	7
IIB	2	1	3
III		2	2
2			
<b>Klinik Seyir</b>			
Tam iyileşme		5	5
Kısmi iyileşme	3	4	7
Değişiklik yok	7	8	15
İlerleme		1	1
<b>Sağ kalım</b>			
Sağ	11	17	28
Ölü	1	5	6

\*: MF: Mikozis Fungoides

## KAYNAKLAR

1. Willemze R, Kerl H, Sterry W et al. EORTC classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997;90:354-371.
2. Fink-Puches R, Zenahlik P, Back B et al. 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;99:800-805.
3. Gilliam AC, Wood GS. Primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides. *Semin Oncol* 1999;26:290-306.
4. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:325-357.
5. Demirkesen C. Primer kutanöz lenfoma: EORTC sınıflamasına göre retrospektif ve prospektif değerlendirme. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2002;33:145-159.
6. Suarez-Varela MMM, Gonzalez AL, Vila AM, Bell J. Mycosis fungoides: Review of epidemiological observations. *Dermatology* 2000;201:21-28.
7. Zackheim HS, Vonderheid EC, Ramsay DL et al. Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:793-796.
8. Bunn PJ, Lamberg S. Report of the committee on staging and classification of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Treat Rep* 1979;63:725-728.
9. Anadolu YR, Birol A, Sanli H, Erdem C, Tursen U. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: therapeutic approach and outcome in 113 patients. *Int J Dermatol* 2004; 44:559-565.
10. Vonderheid EC. Treatment planning in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16:276-282.