

DAHİLİ TIP BİLİMLERİ

Onkoloji

Cildin T Hücreli Lenfoması

*Hakkı POLAT**
*Orhan Seyfi ŞARDAŞ**
*Haluk KOÇ**

Uzun **yıllar** immünolojik inceleme yöntemlerinin yeterli olmaması nedeni ile T hücreli neoplazmların ayırıcı tanısı ancak klinik özellikleri ile yapılabilmektedir. İmmünolojideki gelişmeler artık bu ayırımın hücresel düzeyde yapılabilmesine olanak tanımaktadır. Son yıllarda insan T-lenfotropik virüsünün (HTLV) keşfi ile T hücre neoplazilerine ilgi artmıştır (2). Genelde Mycosis Fungoides (MF) ve Sezary Sendromu (SS) olmak üzere 2 ana başlık altında incelenen cildin T hücreli malign lenfomalarında yapılan son çalışmalarda farklı davranış gösteren yeni tiplerin olduğu öne sürülmektedir. T hücreli lenfomaların diğer lenfomalardan iki özellik ayırır:

1. Yardımcı T hücre (helper T celi) serisine dönüşen hücrelerin farklılaşmaları sırasında herhangi bir dönemde duraklayan malign hücrelerin monoklonal olarak çoğalması söz konusudur.

2. Deri tutulumu hastalığın değişmez, bazen tek belirtisidir.

1972 yılında Edelson, deriyi tutan T hücreli maligniteleri "Cutaneous T Celi Lymphoma" terimi altında toplamayı düşündü. Bundan amaç, doğal seyri sırasında bir klinik evreden değerine progresyon gösteren aynı hastalığın bir spektrumunu teşkil eden Mycosis Fungoides, Sezary Sendromu, Dermal T Celi Lenfoma, Cutaneous Reticulum Celi Sarcoma gibi hastalıkları bir başlık altında toplamaktır.

Kütaneöz T hücreli lenfoma "CTCL" terimi, uluslararası sempozyumda (1979) Lamberg ve Bunn tarafından teklif edildi. Bundan sonra da bu terim kullanılmaya başlandı (1,13,19,22).

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Hemotoloji-Onkoloji Bilim Dalı.

CTCL'nin insidansı tam olarak bilinmemektedir. CTCL'nin en eski bilinen ve tanımlanan varyantı olan Mycosis Fungoides, Sezary Sendromu ile ilgili geçmişte yapılmış epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Bu iki varyant total CTCL'ların %30'unu teşkil etmektedir. Günümüzdeki veriler CTCL'ların beklenenden daha sık olduğunu göstermektedir. Hatta sıklığın Hodgkin nastalığınıninkine yakın olduğu sanılmaktadır (9,13,19,22).

CTCL bir yaşlı hastalığı olup, 40-60 yaşlarında ve kadınlarda daha çok görülmektedir. CTCL'ya sebep olan gerçek ajan ve faktörler arasında birçok çevre, genetik ve infeksiyöz ajan suçlanmasına rağmen yeterli destek henüz yoktur. Bazı hastalarda RNA ve HTLV viruslarının izole edilmesi hastalıkların oluşmasında virusların rolü olabileceğini düşündürmektedir (1,12,19,22).

Yapılan çalışmalarda vakaların %30'u tahriş edici kimyasal maddelere maruz kalmışlardır. HLA antijenlerin bazı olgulardaki sıklığına dayanarak HLA antijenlerinin dağılımı ile tümörün ilgisi olduğu düşünülmektedir (5,17).

T hücreli lenfomalardaki hücre popülasyonunun Helper T orijinli olduğuna dair kanıtlar vardır:

1. İnvitro helper aktivite gösterilmiştir.
2. Helper T'lere özgül OK T4 monoklonal işaretleyici ile lenfositlerin orijini saptanabilir.
3. MF'li olgularda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları ve Ig düzeylerinde artış gösterilebilir.
4. MF'deki hücrelerin karakteristik dağılımı epidermotropizm gösterir ve kemik iliği genellikle

korunur ki bu da T hücrelerin normal dağılımına uyar.

KLİNİK BULGULAR

A-Cilt Belirtileri

CTCL'nin kütaneöz evrelerinin klasik tanımı, halen de kullanılmakta olan, 1%2'de Alibert-Bazin tarafından yapılmış olanıdır (1,4,19,22).

1. Premikotik dönem,
2. Plak dönemi
3. Tümör dönemi, olmak üzere üç dönemde incelenir.

1. Premikotik dönem: Bu dönemde gövdede ve ekstremitelerde pembe, kahverengi hafif kepekli, non-spesifik sınırları belirgin olmayan plaklar ortaya çıkar. Başlangıçta bu hastalar "kronik non-spesifik dermatitis" teşhisi ile uzun süre takip edilebilirler. Genellikle kesin tanı konulana kadar 6 yıl kadar bir süre geçer (19,22). Klasik olarak birçok ayrı klinik antite premikotik dönemde bulunabilir. Bunlar bir süre sonra belirgin CTCL'ya dönüşürler. Bunların başlıcaları şunlardır:

— Poikilo Atrofika Vaskuläre: Bu klinik antitenini üç komponenti vardır: Ağ şeklinde ve hiperpigmentasyon, telenjektazi ve cilt atrofisi. Lezyonlar sıklıkla simetriktir. Daha çok vücudun göğüs kalça ve büyük fleksör katlantıları da dahil, kapalı yerlerinde meydana gelir. Tipik olarak güneş ışığı ile kaybolur, kışın tekrar ortaya çıkar. Belirgin CTCL'ya progresyonu cildin indürasyonu ve plak gelişimi ile olmaktadır (1,19,22).

— Parapsoriasis variegata: Seyrek görülen bu klinik antitenin görünümü tipiktir. Erüpsiyonlar zebraı andıran pul pul noktalı eritemlerden oluşmaktadır. Daha çok gövdededir. Bu tip erüpsiyonlar sonunda CTCL'ya dönüşüm gösterirler (1,19,22).

— Alopesia Müsinoza: Bu inflamatuvar süreç kıl foliküllerinin dış kısmında ve yağ bezlerinde mukopolisakkarid asit birikimiyle karakterizedir. Kıl meydana getiren vücut bölgelerinde alopesi başlıca bulgudur. CTCL'li hastaların %15'inde görülür (1,19,2,23,24).

2. Plak dönemi: Bu dönem keskin kenarlı, diskoid yapıda plaklar ile karakterizedir. Lezyonların birbirleriyle birleşmesiyle harita gibi

bir görünüm ortaya çıkar. Renk olarak kahverengiden menekşe rengine kadar değişebilir. Kaşıntı genellikle bu dönemde vardır. Plak dağılımına göre evrelere ayrılırlar:

A Evresi: Plaklar tüm vücut yüzeyinin %10'unu kaplamıştır.

B Evreski Plaklar tüm vücut yüzeyinin %10'da fazlasını kaplar. Bu dönemde tanıda zorluk olup ekzama, psöriazis veya nörodermitisden ayırmak zordur. CTCL lokal steroid uygulamasına yanıt vermez, üstelik parapsöriasisdeki sedef şeklindeki kabuklardan yoksundur (1,14,19,22,30,31).

3. Tümör dönemi: Genellikle plakların nodul veya tümöre progresyonu ile karakterizedir. Bu dönemde neoplazik hücreler hayli malign olup deriye olan afinitesi kaybolmuştur. Bu afinitesini kaybolması yeni karakterde malign T hücrelerinin meydana gelmesi ile açıklanmaktadır. Olgun T hücre markerleri de kaybolmaktadır. Tümörler ekseri kubbe şeklinde ve serttirler. Vücudun herhangi bir yerinde meydana gelmekle beraber, yüz, saçlı deri, cildin katlantı yerlerinde daha çok olmaya eğilimlidirler. Tümörler kötü prognoz için bir belirti olarak kabul edilirler. Nadiren ağrılı olurlar (1,10,19,22,30).

VARYANT TİPLER

1, Mycosis Fungoides: Bu klinik varyant 1892 yılında ilk defa Besnier ve Hallopeau tarafından tarif edilmiştir. Bu form doğrudan doğruya eritrodermi ile başlayan, yaygın eritem vedeskuamasyonun görüldüğü CTCL tipidir. Çok kaşıntılıdır. Eritrodermiye ilaveten avuç içi ve ayak tabanında lissürler, ekrodermiye ilaveten avuç içi ve ayak tabanında fissürler, ekrodermiye ilaveten avuç içi ve ayak tabanında fissürler, ektripion, termoregülasyon bozukluğu ile kilo kaybı da bulunabilir. Hastalık internal yaydım gösterdiğinde lenfadenopati, alopesi, hepatosplenomegali ortaya çıkabilir (1,4,6,7,19,22).

2. Sezary Sendromu: 1938 yılında Sezary ve Bourrain, jeneralize ekfoliyasyon, eritrodermi, yaygın lenfadenopati ve kaşıntı ile deride ve kanda hiperkromatik, sercbriforni mononükleer hücrelerin bulunduğu lösemik bir klinik tabloyu tarif etmişlerdir. Buna Sezary Sendromu adı verilmiştir (1,4,7,15,19,22).

B.Cilt Dışı Tutulum

CTCL'nın epidermotropik şeklinin non-epidermotropik sekile dönüşmesi, hastalığın yayılımı ve diğer organ ve sistemlerin tutulumu ile karakterizedir. Bu durum tedaviye cevabın azaldığı ve prognozun kötüleştiği bir safhadır. Periferik lenf bezlerinin olaya katılması, diğer dokuların olaya katıldığı nigöstermektedir.

Tüm hastaların %50'sinde Mycosis Fungoides'li hastaların %85'inde lenfadenopati mevcuttur. En sık tutulan cilt dışı organ karaciğerdir. Histopatolojik olarak pulmoner tutulum cilt dışı organ karaciğerdir. Histopatolojik olarak pulmoner tutulum %50 oranında olup, radyolojik olarak non-Hodgkin lenfomalarındaki gibidir (19,22).

Kemik iliğinin olaya iştiraki CTCL'da oldukça sınırlıdır. Eğer ilikte tutulum varsa, malign helper T hücrelerinin ekstramedüller yapımını yansıtır (19,22). Hiperkalsemi sıktır. Bu muhtemelen malign T lenfositlerinin osteoklast aktive edici faktör yapmalarındandır. Uzun kemikler başlıca osteolitik ve patolojik kırıkların görüldüğü yerlerdir (3,23). Yaygın artrit, göz, santral ve periferik sinir sistemi tutulumu bildirilmiştir. Gastrointestinal, kalp ve böbrek organ tutulumları oldukça sık görülmektedir (1,4,19,22).

Hematolojik olarak dolaşan kanda malign hücreler, mutlak lenfopeni, eozinofli, artmış serum IgA ve IgE seviyesi bulunabilmektedir (15,19,22). CTCL'da sekonder neoplazmlar ve monoklonal gammapatinin sıklıkla beraber bulunabileceği literatürde kaydedilmiştir (22,28).

TANI VE SINIFLAMA

Epidermotropik CTCL tanısı klinikopatolojik kriterlere dayanmaktadır. Birçok hastada erüpsiyonları histolojisi patognomonik değildir. Başlangıçtan kesin histopatolojik belirtiler çıkıncaya kadar birkaç yıl geçen latent bir süre mevcuttur.

Uzun yıllar hastalar nonspesifik dermatit tanısı alırlar. Kesin tanı için tekrarlanan cilt biyopsileri gerekebilir. Diğer metodlar; sitofotometri, elektron mikroskopi, T hücre sitolojisi, kanda ve deride infiltran hücrelerin morfolojik incelenmesidir (1,19,22).

Patolojik olarak CTCL'da tesbit edilen hücreler hem fenotip hem de fonksiyonel olarak

Tablo -1

Cildin T Hücreli Lenfomalarında Evreleme

Evre	Özellik
0	Hdekamigr (lenfoid papulomatozis)
I	Eritematöz plak; yaygın eriteni
II	Indurasyonlu plak; exfoliasyon
III	Cilt tümörleri
IV	Lenf düğümlerinde tutulma
V	Organ tutulması:
	A-Kanda hücre yok
	B-Lösemik faz

Helper T lenfositlerdir. Bu hücreler ekseri dar sitoplazmalı, irregüler nükleusları olan hücrelerdir.

Premikotik dönemde histolojik yapı non spesifiktir. Plak döneminde üst histolojik yapı non spesifiktir. Genellikle dermisde, band şeklinde polimorfik bir infiltrasyon vardır. Bu infiltrasyon histiyosit, eozinofil, normal lenfosit, plazma hücreleri ve değişik sayıda CTCL hücrelerinden oluşmaktadır (1,19,22,31). Tümör döneminde iki tip histolojik yapı vardır. Bazı hastalarda plak döneminde polimorfik infiltrasyon vardır. Bazılarında ise infiltrasyon monomorfik olup, yaygın tümör hücrelerinden oluşmaktadır.

Elektron mikroskopik incelemede Sezary Sendromunda görülen lösemik hücreler 15-40 mikron çapında, nükleusu serebriform özellik gösteren, kromatin yapısı kondanse ve nükleolleri belirgin olan hücrelerdir (1,19,22,31).

Ayırıcı tanıda psoriasiform dermatit, tinea corporis, parapsoriasis, kronik dermatitler, cildin primer kanseri ve B-hücreli lenfomalar düşünülmelidir.

EVRELEME

Çeşitli evreleme yöntemleri öne sürülmüştür. Hastalığın evresi arttıkça yaşam süresi kısalmaktadır. Ancak uygulanacak tedavi Hodgkin hastalığında olduğu gibi önemli etkisi yoktur.

TEDAVİ

Günümüzde CTCL'li hastalarda remisyon sağlayan sınırlı sayıda klasik tedavi metodu mevcuttur. Birçoğu araştırma ve deneme safhasındadır. Başlıca tedaviye usullerini şu başlıklar altında toplamak mümkündür.

1. Topikal Tedavi

a. Nitrojen Mustard: ileri dönemdeki Mycosis Fungoidesli hastalar için başarılı olarak kullanılan bir ajandır. 1/5 lik solüsyonları klinik remisyona temin edilinceye kadar hergün, sonra haftada iki gün olmak üzere haricen kullanılır. Allergic dermatit anafilaktik reaksiyon reversibl hipercigmentasyon başlıca yan etkileri arasındadır (16,22).

c. Carmustin (BCNU:1,3 bis 2 kloroetil-1 Nitrosürea): Lezyonların vücudun %10'dan azına yayıldığı hastalarda topikal olarak kullanılan etkili bir tedavi yöntemidir. Başlıca yan etkileri; erkem, telenjektazi, orta derecede kemik iliği depresyonu, pulmoner ve renal toksisitedir (11,16,22).

d. 'BCG Uygulaması: Yapılan çalışmalarda plak ve tümör döneminde Mycosis Fungoides'li hastalarda intralezyoner veya topikal olarak kullanılan etkili bir tedavi yöntemidir. Ancak sistemik ve lokal komplikasyonlar rastlanılabılır (16,22).

2. Radyoterapi

CTCL lenfositleri radyoterapiye çok hassas olduklarından tedavide bu yöntemin yeri büyüktür (22,27).

a. Lokalize Soft X-Ray Tedavisi: Eğer tek tip deri lezyonu varsa bu tedavi tavsiye edilir. Multipl lezyonlarda ise ek tedavi olarak düşünülmelidir. 100-200 rad fraksiyone dozlar halinde toplam 1000-2000 rad olacak şekilde uygulanır. Agranülositoz, radyasyon dermatiti gibi yan etkileri vardır (18,19,22,26).

b. İyonlayıcı Radyoterapi (Electron beam): Bundaki prensip, X-ray deki fotonun yerine 2,5 meV elektron kullanılmasıdır. Bu sadece dermişe kadar ilerlediğinden iç organlara zarar vermeden tüm vücut ışınlanması mümkün olmaktadır (16,22).

3. Fotokemoterapi: (PUVA): Bu tedavide prensip, oral olarak verilen "Methoxypsoralen" (biyolojik olarak inaktif bir madde) deride ultraviyole ışını ile aktif hale geçip DNA yapısını bozmaktır. Böylece sadece deriye geçen ultraviyole derideki neoplastik hücreleri etkilemiş olmaktadır.

Plak döneminde etkili bir tedavi metodudur (18,19,22).

4. Sistemik Kemoterapi: CTCL'da bir kere lenf nodülü ve viseral tutulum ortaya çıktıktan sonra, sistemik olarak kullanılacak bir takım alternatif ilaçlar mevcuttur. Tek bir ajanla kemoterapi hastalığın sınırlı kalmasında yetersiz kalmaktadır. Yapılan çalışmalarda CHOP-Bleo (Siklofosfamid, Adriamisin, Onkovin, Prednizon, Bleomisin) tedavi şeması en iyi ilk tedavi şeması olarak değerlendirilmiştir.

Siklofosfamid	(C)	750 mg/m ² 1. gün iv
Adriamisin	(H)	50 mg/m ² 1. gün iv
(Hidroksil Daunorubicin		
Onkovin	(O)	1,4 mg/m ² 1. gün iv
Prednizon	(P)	100 mg/m ² 1-2-3-4-5. günler po.
Bleomisin	(B)	4 mg/m ² 1. gün iv

Bu tedavi protokolü üç haftada bir gerekli kontroller yapıldıktan sonra ortalama 13 hafta uygulanır.

5. Deneysel Tedavi Metodları: Lökoferezis, ekstrakorporal fotoferezis, etretinate tedavisi, retionik asit tedavisi, simetidini, deoksikoforimin gibi.

KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ

Hastanın yaşı, mutlak lenfosit sayısı, helper T lenfositlerin süpressör T lenfositlere dönüşüm oranı, hastalığın ve semptomlarının yaygınlığı gibi birçok faktör değişik derecelerde prognozu etkilemektedir. Başlıca ölüm sebebi enfeksiyonlar ve organ disfonksiyonlarıdır. en önemli komplikasyonlar ve organ disfonksiyonlarıdır. En önemli komplikasyonlar elite kaşıntı, şekil bozukluğu ve ağrılı ülserlerdir. Ciltte stafilokok enfeksiyonları ve gram negatif enfeksiyonlar görülebilir. Cilt dışı komplikasyonlardan meningeal ve gastrointestinal tutulma önemlidir.

Deri belirtilerinin başlamasından sonra ortalama yaşam 8.8 yıl, cilt biopsisi ile tanı konulduktan sonra ise 5 yıllık yaşam süresi %50 bulunmuştur. Yaşı 50'nin altında olanlarda prognoz daha iyi görülmektedir (5,8,19,22,25)

KAYNAKLAR

1. Arthur j. Sober Y: The year book of dermatology Chicago 1986.
2. Blattner WA et al: The human type-Cretrovirus, HTLV in blacks from the Caribbean and relationship to T cell leukemia, lymphoma. Int J Cancer 30:257-264, 1980.
3. Brigham BA, Burin PA et al: Skeletal manifestation of mycosis fungoides. Arch Dermatol 118:461-467, 1982.
4. Camey DN, Bunn PA: Manifestation of cutaneous T cell lymphoma, J Dermatol 6:5, 1980.
5. Cohen SR: Mycosis Fungoides, Clinico-pathologic relationship survival and therapy in 59 patients with observation on occupation as a new prognostic factor. Cancer 46:2654, 1980.
6. Edelson RL: Cutaneous T cell lymphoma. Update-Dermatology in general medicine, Mc Graw-Hill ed PP 143-158 New York 1983.
7. Edelson RL: Cutaneous T cell lymphoma, Mycosis Fungoides, Sezary syndrome and other variants, J Am Acad Dermatol 2:89-106, 1980.
8. Epstein EU et al: Mycosis fungoides; Survival, prognostic features, response to therapy and autopsy findings. Medicine 51:61-72, 1972.
9. Greene MB, Dluger NA, Lamberg SI: Mycosis fungoides; epidemiological observation. Cancer Treat Rep 63:597-606, 1979.
10. Horning SJ et al. Clinical and phenotype diversity of T cell lymphomas. Blood 67:1578. 1986.
11. Hoppe RT et al: The rational curative therapy in mycosis fungoides. Int J Radiat Oncol Bio Phys 2:843-851, 1977.
12. Jones IJ, Grozka PN, Metz NE: Superiority of Adriamycin containing combination chemotherapy in the treatment of diffuse lymphoma. Cancer 43:417-425, 1979.
13. Lamberg SI, Bunn PA: Proceeding of the workshop on cutaneous T cell lymphoma. Mycosis fungoides and Sezary Syndrome. Cancer Treatm Rep 63:561-763, 1979.
14. Lamberg SI, Green SB, Byar DP: Clinical Staging for cutaneous T cell lymphoma. Ann Intern Med 100:187-192, 1984.
15. Lutzner MA, Jordan HW: The ultrastructure of an abnormal cell in Sezary syndrome Blood 31:719-726, 1968.
16. Maddin S: Mycosis fungoides, Current Dermatologic Therapy WB Saunders Company 1982.
17. Man DI, Popovic M, Sarin P: Cell lines producing human T cell lymphomavirus show altered HI A expression, Nature 305:55-60, 1983.
18. Mayo Clin Proc: PUVA Therapy of parapsoriasis and mycosis fungoides. V: 59 August 1984.
19. Moschella SL, Pilisburny DM, Hurly DJ: Dermatology, pp: 1039-1671 WB Saunders company Philadelphia 1985.
20. Miyamoto K, Tomita N et al: Chromosom abnormalities of leukemic cells in adult patient with T cell leukemia. J N C I 73: 353-362 1984.
21. Munro DD, Darley CR et al: Dermatology in general medicine pp:410-411 Mc Graw-Hill edit. New York 1979.
22. Patterson JA, Edelson RL: Cutaneous T cell lymphoma, Med Clin of North Am V: 70 No:1 1986.
23. Plolnich H, Abbrecht M: Alopecia mucinosa and lymphoma. Arch Dermatol 92:137-141, 1965.
24. Price NM, Pucks ZY, Hoolman TE: Hyperkeratotic and verrucous feature of mycosis fungoides. Arch Dermatol 113:57-59. 1977.
25. Sandbank M et al: Mycosis fungoides of prolonged duration in sibilings. Arch Dermatol 98:620-627, 1968.
26. Sommervill J: Mycosis fungoides treated with general x-Raybalh. Br J Dermatol 151:323-324, 1939,
27. Trowel OA: The sensitivity of lymphomas to ionizing irradiation. J Pathol Bacteriol 64:687-704, 1952.
28. Verenie PY, Winkelman RK, Paussant A et al: Monoclonal gammopathy in Sezary syndrome. Arch Dermatol 120:605-608, 1984.
29. Vonderheid EC: Topical Mechlorctamine chemotherapy. Consideration on its use in mycosis fungoides. Int J Dermatol 23:180-186, 1984.
30. Winkler CF, Bunn PA: Cutaneous T cell lymphoma. A review CRC. J Rev oNCOLOG hKMATOI, 1:48-92. 1983.
31. Yamamura T, Aozasa K, Sano S: The cutaneous lymphoma with convoluted nucleous. J Am Acad Dermatol 10:796-803. 1984.