

Primer Kutanöz Lenfomalarda Tanı ve Evreleme

Diagnosis and Staging in Primary Cutaneous Lymphomas

 Esra PANCAR YÜKSEL^a

^aOndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, Samsun, TÜRKİYE

ÖZET Primer kutanöz lenfomalar, kutanöz T hücreli ve B hücreli lenfomaların heterojen bir grubudur. Tanı aldıklarında çoğunlukla deriye lokalizedirler. Yaklaşık %80'ini kutanöz T hücreli lenfomalar, %20'sini kutanöz B hücreli lenfomalar oluşturmaktadır. Tanı için klinik, histopatoloji, immünohistokimya ve gen rearranjman analizleri birlikte değerlendirilmelidir. En sık görülen kutanöz T hücreli lenfoma mikozis fungoidesdir. Klinik olarak yama, plak ve tümöral lezyonlar görülür. Histopatolojik incelemede atipik lenfositler, epidermotropizm, Pautrier mikroapseleri tespit edilir. Fakat histopatolojik bulgular ve immünohistokimya karakteristik olmadığında, erken evre mikozis fungoideste tanı zorlukları yaşanmaktadır. Eritrodermi ile karakterize Sezary sendromunda, Sezary hücreleri deride, lenf nodunda ve periferik kanda görülür. Primer kutanöz CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar ise kutanöz T hücreli lenfomaların 2. büyük grubunu oluşturur. Bunlar dışında nadir görülen diğer primer kutanöz T hücreli lenfomalar için klinik, histopatolojik, immünohistokimya özellikleri ile ayırıcı tanıya gidilir. Primer kutanöz marjinal zon lenfoma, primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma, primer kutanöz diffüz büyük B hücreli lenfoma, bacak tipi ise başlıca 3 primer kutanöz B hücreli lenfomadır. Primer kutanöz lenfoma hastalarında evreleme yapılması hastaların takibi, prognozu ve tedavisi için önemlidir. Mikozis fungoides ve Sezary sendromu için TNMB sınıflandırması kullanılır. Derinin değerlendirilmesi için lezyonların klinik özellikleri ve kapladıkları yüzey alan önemlidir. Anormal lenf nodlarının incelenmesi için eksizyonel biyopsi önerilir. Lenf nodlarında, prognoz nodal yapının silinmesi ile ilişkilidir. Diğer primer kutanöz lenfomaları evrelendirmek için TNM sınıflandırması kullanılır ve santral lenf nodları değerlendirilir.

ABSTRACT Primary cutaneous lymphomas are a heterogeneous group of cutaneous T and B cell lymphomas. They present in the skin with no evidence of extracutaneous disease at the time of diagnosis. Cutaneous T cell lymphomas represent approximately 80% and cutaneous B cell lymphomas represent approximately 20% of all primary cutaneous lymphomas. Clinical properties, histopathology, immunophenotyping and gene rearrangement analyzes are evaluated for the diagnosis. Mycosis fungoides represents the most common type of cutaneous T cell lymphomas and presents in the skin as patches, plaques and tumors. Histopathological examination reveals atypical lymphocytes, epidermotropism and Pautrier microabscesses. However, when histopathological findings and immunophenotyping are not characteristic, diagnosis of early mycosis fungoides could be difficult. Sezary syndrome is characterized by erythroderma and Sezary cells are present in the skin, lymph nodes and peripheral blood. Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders represent the second most common group of cutaneous T cell lymphomas. For other rare primary cutaneous T cell lymphomas, differential diagnosis is made with clinical, histopathological and immunophenotyping features. Primary cutaneous marginal zone lymphoma, primary cutaneous follicle center lymphoma, and primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type are 3 types of primary cutaneous B-cell lymphomas. Staging is important for the follow up, prognosis and treatment of the patients with primary cutaneous lymphomas. Staging of mycosis fungoides and Sezary syndrome is based on TNMB classification. Clinical features and surface area of the lesions are important for the evaluation of the skin. Excisional biopsy is recommended for examination of abnormal lymph nodes. Prognosis regarding lymph nodes is related to effaced nodal architecture. TNM classification is used for staging other primary cutaneous lymphomas and central lymph nodes are also evaluated.

Anahtar Kelimeler: Kutanoz B hücreli lenfoma; kutanoz T hücreli lenfoma; primer kutanoz lenfoma

Keywords: Cutaneous B-cell lymphoma; cutaneous T-cell lymphoma; primary cutaneous lymphoma

Primer kutanöz lenfomalar, kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL) ve kutanöz B hücreli lenfoma (KBHL)ların heterojen bir grubudur. Tanı aldıklarında çoğunlukla deriye lokalizedirler. KTHL'ler yaklaşık %80'ini, KBHL'ler ise %20'sini oluştur-

maktadır.^{1,2} Farklı klinik ve prognostik özelliklere sahip primer kutanöz lenfomaların tanısı için klinik, histopatoloji, immünohistokimya ve gen rearranjman analizleri beraber değerlendirilmelidir.²⁻⁴ Bu özellikleri göz önünde bulundurularak, primer kuta-

Correspondence: Esra PANCAR YÜKSEL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD, Samsun, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: esrapancar@yahoo.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology.

Received: 05 Dec 2019

Received in revised form: 21 Jun 2020

Accepted: 23 Feb 2020

Available online: 21 Sep 2020

2146-9016 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

nöz lenfomalar DSÖ-Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu [European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)] klasifikasyonuna göre isimlendirilmiş ve bu klasifikasyon en son 2018 yılında revize edilmiştir.¹ Bu derlemede, KTHL ve KBHL'nin tanı ve evrelemesi hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

KUTANÖZ T HÜCRELİ LENFOMALAR

MİKOZİS FUNGOİDES

Mikozis fungoides (MF), en sık görülen KTHL'dir ve tüm primer kutanöz lenfomaların yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır.¹⁻⁶ Klasik MF'de yama evresi, farklı büyüklüklerde ince skuamli, eritemli yamalar ile karakterizedir. Hafif bir kaşıntı bulunabilir. Bu lezyonların, kalçalar gibi güneş görmeyen bölgelerde olması önemli bir klinik ipucudur.^{4,5} MF, yıllar boyunca uzamış bir klinik seyir ile yama, plak ve tümöral evreye progresyon gösterebilir. Tümör evresinde yama, plak ve tümör lezyonları bir arada bulunur. Tek başına tümör görüldüğünde, öncesinde yama, plak ve lezyon tariflenmiyor ise tanı için diğer kutanöz lenfomaların düşünülmesi gerekmektedir.^{7,8} MF tanısı için klinik-histopatolojik korelasyon gerekir. Histopatolojik incelemede tanıya götüren bulgular atipik lenfosit, epidermotropizm ve Pautrier mikroapselerinin görülmesidir. Atipik lenfositler küçük-orta büyüklükte hiperkromatik, serebriform nükleuslu, etraflarında halo bulunan lenfositlerdir. Epidermiste lokalize olmaya meyilli olmaları epidermotropizm, intraepidermal kümeleşmeleri ise Pautrier mikroapseleri olarak adlandırılır. Klasik yama-plak MF lezyonlarında lenfositlerin likenoid paternde dizilmesi, atipik lenfositlerin epidermotropizm göstermesi tipiktir. Pautrier mikroapselerinin görülmesi karakteristik olmakla beraber, olguların çok az bir kısmında görülebilmektedir.⁷⁻⁹ Tümöral lezyonlarda ise atipik lenfositler daha büyüktür; nükleusları orta-büyük olarak isimlendirilir. İnfiltratın retiküler dermis ile beraber tüm dermisi kapladığı görülür.^{5,7}

İmmünohistokimyasal boyama ile T hücre antijen ekspresyonunun değerlendirilmesi tanıya yardımcıdır. İmmünofenotiplendirmede MF'de atipik lenfositler CD3+,CD4+ve CD8-hafıza T hücreleridir.

CD2, CD5 ve/veya CD7 kaybı da görülür. CD4/CD8 oranı artmıştır. Bunun yanı sıra MF'de nadiren CD3+,CD4-CD8+fenotipi de olabileceği unutulmamalıdır.¹⁰⁻¹²

MF'de T hücre reseptör (THR) gen reorganizasyon analizi, klonaliteyi tespit etmek için kullanılır. Sıklıkla gama ve beta THR gen reorganizasyonları bildirilmiştir.¹³ Polimeraz zincir reaksiyonu [polymerase chain reaction (PCR)] ile tespit edilen klonalite tanıya yardımcıdır, fakat klonalitenin tespit edilmemesi de tanıyı ekarte ettirmez.^{5,14,15} Özellikle erken evre MF'de yaklaşık %40 oranında yanlış-negatiflik bildirilmiştir.⁷

Histopatolojik bulgular ve immünofenotiplendirme karakteristik olmadığında, özellikle erken evre MF'de tanı zorlukları yaşanmaktadır. Bu durumdaki lezyonlara yaklaşımın nasıl olacağını belirlemek için Uluslararası Kutanöz Lenfoma Derneği (ISCL) tarafından sponsor olunan 5 toplantının sonuçları editöryal derleme olarak yayınlanmış ve erken evre MF'de bir tanı algoritması belirlenmiştir. Bu algoritma klinik prezentasyonun, histopatolojinin, immünoopatolojinin, T hücre klonalitesinin beraber değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Bu algoritmaya göre, MF tanısı koymak için toplam 4 puan gereklidir; fakat klinik ve histopatolojik kriterler yeterli ise moleküler ve immünoopatolojik kriterlerin tanı için gerekli olmadığı belirtilmiştir (Tablo 1).¹⁶ Araştırmacılar, ayrıca persistan poikilodermatoz yamaların güneş görmeyen yerlerde, özellikle kalçalarda, biyopsi ile aksi ispat edilmedikçe MF olarak değerlendirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir.¹⁶

Tüm bu çalışmalara rağmen MF'li hastalara tanı konulmasında gecikmeler olmaktadır. Erken evre MF'li hastaların verilerinin değerlendirildiği çalışmada, ilk semptom ile tanı konulması arasında ortalama 3 yıl olduğu bildirilmiştir.¹⁷ Bu süreyi kısaltmak için özellikle gen çalışmaları yapılmaktadır. KTHL'lerde disregüle genler tespit edilmiştir.¹⁸ CADM1'in erken evre MF için tanı belirteci olabileceği bildirilmiştir.¹⁹ Bunların yanı sıra THR gen analizinde "high-throughput" sekanslamanın, PCR'ye göre daha sensitif ve spesifik olduğu tespit edilmiştir.²⁰ Fakat bunlar klinik pratikte uygulamaya geçirilebilmiş değildir.

TABLO 1: Erken evre MF puan tablosu.¹⁶

Kriter	Skorlama 2 puan	Skorlama 1 puan
Klinik	Ana kriter+diğer 2 kriter	Ana kriter+diğer 1 kriter
Ana kriter		
• Persistan ve/veya progresif yama/inçe plaklar		
Diğer kriterler		
• Güneş görmeyen yerlerde lokalizasyon		
• Şekil/büyüklük farkı		
• Poikiloderma		
Histopatolojik	Ana kriter+diğer 2 kriter	Ana kriter+diğer 1 kriter
Ana kriter		
• Yüzeysel lenfosit infiltrasyonu		
Diğer kriterler		
• Spongiöz olmadan epidermotropizm		
• Lenfoid atipi		
Moleküler Biyoloji		Klonalite var ise 1 puan
• Klonal TCR gen rearranjman		
İmmünopatoloji		Bir veya daha fazlası varsa 1 puan
• <%50 CD2+, CD3+, ve/veyaCD5+ T hücreleri		
• <%10 CD7+ T hücreleri		
• CD2, CD3, CD5 veya CD7'nin epidermal/dermal uyumsuzluğu		

MF'nin farklı alt tipleri mevcuttur. Folikülotropik MF'de lezyonlar baş-boyun bölgesinde görülme eğilimlidir ve alopesik alana neden olabilirler. CD4+ boyanan T lenfositler, foliküler epitele infiltrate olarak folikülotropizm gösterir. Foliküler müsinöz tespit edilebilir. Pajetoid retikülozda ise lezyonlar genellikle ekstremitelerde. CD3+ T hücreleri, CD4+ veya CD8+ olabilir. Tüm epidermiste atipik lenfositlerin görüldüğü pajetoid görünüm mevcuttur. Granülomatöz gevşek deride lezyonlar, aksilla ve inguinal bölgede yer alır. CD4+ boyanan T lenfositler görülür. Histopatolojisinde çok çekirdekli dev hücrelerin görülmesi tanıda yardımcıdır.^{6,7}

SEZARY SENDROMU

Klinik olarak, vücudun %80'inden fazlasını kaplayan eritrodermi ile karakterizedir. Diğer eritrodermi nedenleri ile ayırıcı tanı yapmak önemlidir.⁶ Histopatolojisi MF'ye benzemekle birlikte epidermotropizm görülmeyebilir. Burada önemli olan deride görülen Sezary hücrelerinin, lenf nodunda ve yoğun olarak periferik kanda görülmesidir.^{8,10,21} Neoplastik T hücreleri CD3+, CD4+ ve CD8- fenotipindedir. CD7 ve CD26 kaybı görülür. Atipik lenfositler PD1 boyanır.²²⁻²⁴

Tanısı için periferik kanda T hücre klonalitesinin gösterilmesi şarttır. Bununla birlikte ≥ 1.000 Sezary hücresi/mm³ veya CD4/CD8 > 10 veya anormal fenotipli CD4+T hücre sayısında artmadan birinin (≥ 40 CD4+/CD7- veya ≥ 30 CD4+/CD26-) olması ile beraber tanı konulur.²⁵

PRİMER KUTANÖZ CD30+ LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR

Kutanöz T hücreli lenfomaların 2. büyük grubudur ve yaklaşık %25'ini oluştururlar. Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma ve lenfomatoid papülozis bu grubun içerisinde yer alır. İkisinin birbirinden ayırımı için klinik görüntü ve seyir önemlidir.¹

PRİMER KUTANÖZ ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA

Lokalize veya multifokal nodüller ile karakterizedir, ülserasyon görülebilir. Histopatolojisinde büyük atipik hücreler tüm dermisi kaplayan, yoğun nodüler veya difüz infiltrat oluşturur. Neoplastik hücreler CD4+ T hücreleridir, %75'inden fazlası CD30+'tır.^{7,26,27} Bu hastalarda ayırıcı tanı yapmak önemlidir. Sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma (sABHL) farklı kli-

TABLO 2: Primer KTHL'ler için klinik, histopatolojik, immünofenotiplendirme özellikleri.

	Klinik	Histopatoloji	İmmünofenotip
Subkütan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma	Nodül üzeri hafif eritemli	İnfiltrat subkütan dokuda dermis epidermis tutulmamış	CD8+ TCRα/β
Primer kutanöz akral CD8+ T hücreli lenfoma	Nodül akral tutulum	Dermal infiltrat	CD8+
Primer kutanöz agresif epidermotropik CD8+ sitotoksik T hücreli lenfoma	Nodül ülser	Pagetoid epidermotropizm likenoid patern	CD8+ (granzim B+, perforin+, TIA-1+)
Kutanöz adult T hücreli lösemi/lenfoma	MF benzeri	Epidermotropizm	CD4+
Primer kutanöz CD4+ küçük/orta T hücreli lenfoproliferatif hastalık	Nodül	Fokal epidermotropizm dermal infiltrat	CD4+
Ekstranodal NK hücreli lenfoma, nazal tip	Nodül	Dermal infiltrat	CD 56+ NK-cell (granzim B+, perforin+, TIA-1+)
Primer kutanöz gama/delta T hücreli lenfoma	Yama plak nodül sıklıkla ekstremitelerde	Epidermotropik, dermal, subkütanöz	CD4-, 8-, 56+ gama/delta

nik özellikleri, prognozu ile primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma (pkABHL)'dan ayrılır. sABHL'de sıklıkla epitelyal membran antijen (EMA) pozitif iken; pkABHL'de kutanöz lenfosit antijen [cutaneous lymphocyte antigen (CLA)] pozitifdir.²⁸ Ayırıcı tanıda yer alan diğer bir hastalık olan hücrelerin CD30+ boyandığı MF hastasında gelişen büyük hücre transformasyonunda, öncesinde MF'nin klasik yama, plak lezyonları görülmektedir.²⁸ Ayrıca bu iki hastalığın ayırıcı tanısında CDKN2A/CDKN2B delesyon varlığı transforme MF tanısını desteklerken; perforin ekspresyonu ise kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma lehinedir.^{29,30}

LENFOMATOİD PAPÜLOZİS

Eritemli 3-10 mm çaplı papüler ile karakterizedir. Lezyonların 2-8 hafta içinde kendiliğinden gerilemesi, tanı için önemli bir klinik ipucudur. Altı histolojik alt tipi tanımlanmıştır. Kama şeklindeki lenfositik infiltrat tipiktir. Lenfomatoid papülozis CD30+ T lenfositlerden oluşsa da tip B'de atipik lenfositlerin CD30- olabileceği unutulmamalıdır.^{7,30-32} Ayırıcı tanıda PLEVA yer alır. Böcek ısırığı veya ilaca bağlı hipersensitivite reaksiyonlarında da CD30+ hücreler görülebilir. Fakat lenfomatoid papülozise göre sayıları daha azdır.⁷

DiĞER KUTANÖZ T HÜCRELİ LENFOMALAR

Yenilenen DSÖ-EORTC klasifikasyonunda, KTHL'ler arasında "kronik aktif Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu" başlığı da yer almaktadır. Hidroa vaksin-

forme benzeri lenfoproliferatif bozuklukları ve sivrisinek ısırıklarına karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içerir, sıklıkla çocuklukta görülür. Hidroa vaksiniforme benzeri lenfoproliferatif bozukluklar, çoğunlukla CD8+T lenfosit fenotipinde; sivrisinek ısırıklarına aşırı duyarlılık reaksiyonları ise çoğunlukla doğal öldürücü hücre fenotipindedir. Sistemik lenfomaya ilerleme riski taşındıkları belirtilmiştir.¹

Nadir görülen diğer primer KTHL'ler için klinik, histopatolojik, immünofenotiplendirme özellikleri ile ayırıcı tanıya gidilir (Tablo 2).^{7,33}

PRİMER KUTANÖZ B HÜCRELİ LENFOMALAR

Primer KBHL'ler, tanı aldıklarında ekstrakutanöz hastalık bulgusu göstermeyen, deriden kaynaklanan non-Hodgkin B hücreli lenfomalardır. Primer kutanöz marjinal zon lenfoma, primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma, primer kutanöz diffüz büyük B hücreli lenfoma, bacak tipi 3 başlıca primer KBHL'dir.³⁴ Yenilenen DSÖ-EORTC klasifikasyonunda KBHL'ler arasında EBV pozitif mukokutanöz ülser de yer almaktadır. Yaş ile veya iyatrojenik immünsuprese olan hastalarda deri, orofarengeal mukozaya veya gastrointestinal sistemde tek, keskin sınırlı ülser lezyon olarak tanımlanmıştır. Lezyon büyük Hodgkin benzeri EBV pozitif B hücrelerini içerir.¹

Primer Kutanoz Marjinal Zon B Hücreli Lenfoma

Soliter veya kümelenmiş derin yerleşimli, eritemli, endüre plak, nodül veya tümörler görülür. Histopato-

lojisinde; nodüler veya diffüz subkütan dokuya uzanan, epidermisin genellikle tutulmadığı dermal infiltrat ile karakterizedir. Neoplastik lenfositler CD 20+, BCL2+, BCL6+'dır.³⁵

Primer Kutanöz Folikül Merkez Hücreli Lenfoma

Soliter veya grube papüler, plak veya nodüller ile karakterize, lezyonların daha çok skalp, alın, boyun ve gövdede, nadiren bacakta görüldüğü, tüm primer KBHL'nin %55'ini oluşturan derinin primer tümörüdür.³⁶ Histopatolojik olarak dermiste subkütan dokuya uzanabilen yoğun nodüler-diffüz lenfositik infiltrat bulunur. Dermal infiltratı epidermisten ayrıran grenz zon görülür. Neoplastik lenfositler CD 20+, BCL2-, BCL6+'dır.³⁶

Primer Kutanöz Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma, Bacak Tipi

Bacaklarda görülen eritemli, viyolase nodül veya tümörler ile karakterizedir. Primer KBHL'nin agresif alt tipidir. Histopatolojisinde infiltrat tüm dermisi kaplar, subkütan dokuyu tutabilir, nadiren ülser epidermise uzanabilir. Neoplastik hücreler CD20+, BCL2+'dır.^{34,36,37}

EVRELEME

Primer kutanöz lenfoma tanısı alan hastalara evreleme yapılması hastaların takibi, prognozu ve tedavisi için önemlidir. En sık görülen MF ve Sezary sendromu için TNMB sınıflandırması kullanılır.

Derinin değerlendirilmesi için lezyonların klinik özellikleri ve kapladıkları yüzey alan önemlidir. Yama, papül ve/veya plaklar deri yüzeyinin %10'undan az bir alanda ise T₁, kapladıkları yüzey alanı %10'dan fazla ise T₂ olarak sınıflandırılır. En az 1 tane çapı 1 cm'den fazla tümörün görülmesi ile hastalar T₃, vücut yüzey alanının %80'inden fazlasında yer alan eritrodermi ile T₄ olarak değerlendirilir. Güncellenmiş Uluslararası Kutanöz Lenfoma Derneği (ISCL)/EORTC evreleme ve klasifikasyonuna göre fizik muayene veya görüntüleme yöntemleri ile büyümüş lenf nodu tespit edilmediği sürece lenf nodu biyopsisine gerek yoktur. Klinik olarak anormal lenf nodu ise uzun transvers çapı 1,5 cm ve üzerinde olan ya da büyüklüğü ne olursa olsun fizik muayenede palpe edilen sert, düzensiz, kümelenmiş veya fiske olarak tanımlanmıştır. Biyopsi öncesi klinik

olarak büyümüş veya anormal lenf nodları bir görüntüleme yöntemi ile doğrulanmalıdır. Lenf nodlarında ise prognoz nodal yapının silinmesi ile ilişkilidir. MF ve Sezary sendromunda, anormal lenf nodlarının incelenmesi için eksizyonel biyopsi önerilir. Viseral tutulum demek için deri, lenf nodu veya kan dışında bir organın tutulumunun gösterilmesi gerekir. Fakat lenf nodu ve kan tutulumu olmadan viseral tutulumun olması da beklenen bir bulgu değildir. Kan tutulumu ise ISCL/EORTC tarafından B₀₋₂ olarak tanımlanmıştır. MF ve Sezary sendromu TNMB'ye göre evrelendirilir (Tablo 3).^{25,38,39}

Diğer primer kutanöz lenfomaları evrelendirmek için TNM kullanılmaktadır. T lezyonların yaygınlığını belirlerken, tanı aldıklarında N₀ ve M₀ kabul edilen hastaların, hastalık ilerlediğinde lenf nodu tutulumu ve iç organ tutulumuna göre evrelendirilmesi yapılmaktadır. Santral lenf nodları da değerlendirilir.⁴⁰

TABLO 3: MF/Sezary sendromu sınıflandırılması ve evreleme (ISCL/EORT).²⁵

Deri
<ul style="list-style-type: none"> • T₁ yama, plak; kapladığı alan <%10 • T₂ yama, plak; kapladığı alan >%10 • T₃ 1 veya daha fazla tümör (≥ 1 cm çap) • T₄ vücut yüzeyinin ≥%80 eritrodermi
Lenf nodları
<ul style="list-style-type: none"> • N₀ klinik anormal periferik lenf nodu yok • N₁ klinik anormal periferik lenf nodu, histopatoloji Dutch grade 1 veya NCI LN₀₋₂ • N₂ klinik anormal periferik lenf nodu, histopatoloji Dutch grade 2 veya NCI LN₃ • N₃ klinik anormal periferik lenf nodu, histopatoloji Dutch grade 3-4 veya NCI LN₄
Metastaz
<ul style="list-style-type: none"> • M₀ iç organ tutulumu yok • M₁ iç organ tutulumu var
Kan
<ul style="list-style-type: none"> • B₀ atipik hücre <%5 • B₁ atipik hücre >%5, B2 kriterlerini taşıyor • B₂ ≥ 1.000 Sezary hücresi/mm³+klonalite
Evreleme
IA T1 N0 M0 B0-1
IB T2 N0 M0 B0-1
IIA T1-2 N1-2 M0 B0-1
IIB T3 N0-2 M0 B0-1
III T4 N0-2 M0 B0-1
IVA T1-4 N0-3 M0 B0-2
IVB T1-4 N0-3 M1 B0-2

Primer kutanöz lenfomalar, farklı klinik ve histopatolojik özelliklere sahip geniş bir hastalık grubunu kapsamaktadır. Bu hastalıkların tanısı için klinik, histopatoloji, immüfenotiplendirme ve klonalite beraber değerlendirilmelidir. Genetik çalışmalarla birlikte primer kutanöz lenfomaların genetik yönleri de belirlenmeye çalışılmaktadır. Evreleme ise ekstrakutanöz tutulumu tespit etmek ve hastaların tedavisini planlamak için önemlidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından tıbbi alet, gereç ve

malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili ve-rilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin, çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-14. [Crossref] [PubMed] [PMC]
2. Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, Scarisbrick JJ, Illidge TM, Parry EJ, et al. British association of dermatologists and U.K. cutaneous lymphoma group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):496-526. [Crossref] [PubMed]
3. Cerroni L. Past, present and future of cutaneous lymphomas. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34(1):3-14. [Crossref] [PubMed]
4. Willemze R. Cutaneous T-Cell Lymphoma. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. China: Elsevier; 2018. p.2127-47.
5. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):205.e1-16. [Crossref] [PubMed]
6. Larocca C, Kupper T. Mycosis fungoides and sézary syndrome: an update. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(1):103-20. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Junkins-Hopkins JM, Busam KJ, Myskowski PL, Pulitzer MP. Hematopoietic neoplasms. In: Busam K, Goldblum JR, eds. *Dermatopathology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016.p.595-653.
8. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768-85. [Crossref] [PubMed]
9. Burg G, Kempf W, Cozzio A, Feit J, Willemze R, S Jaffe E, et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol*. 2005;32(10):647-74. [Crossref] [PubMed]
10. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1085-102. [Crossref] [PubMed]
11. Ormsby A, Bergfeld WF, Tubbs RR, Hsi ED. Evaluation of a new paraffin-reactive CD7 T-cell deletion marker and a polymerase chain reaction-based T-cell receptor gene rearrangement assay: implications for diagnosis of mycosis fungoides in community clinical practice. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3):405-13. [Crossref] [PubMed]
12. Michie SA, Abel EA, Hoppe RT, Warnke RA, Wood GS. Discordant expression of antigens between intraepidermal and intradermal T cells in mycosis fungoides. *Am J Pathol*. 1990;137(6):1447-51. [PubMed]
13. Wood GS, Tung RM, Haeflner AC, Crooks CF, Liao S, Orozco R, et al. Detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements in early mycosis fungoides/sezary syndrome by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis (PCR/DGGE). *J Invest Dermatol*. 1994;103(1):34-41. [Crossref] [PubMed]
14. Posnett DN, Sinha R, Kabak S, Russo C. Clonal populations of T cells in normal elderly humans: the T cell equivalent to "benign monoclonal gammopathy". *J Exp Med*. 1994; 179(2):609-18. [Crossref] [PubMed] [PMC]
15. Guitart J, Magro C. Cutaneous T-cell lymphoid dyscrasia: a unifying term for idiopathic chronic dermatoses with persistent T-cell clones. *Arch Dermatol*. 2007;143(7):921-32. [Crossref] [PubMed]
16. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeflner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(6):1053-63. [Crossref] [PubMed]
17. Scarisbrick JJ, Quaglino P, Prince HM, Papadavid E, Hodak E, Bagot M, et al. The PRO-CLUPI international registry of early-stage mycosis fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients. *Br J Dermatol*. 2019;181(2):350-7. [Crossref] [PubMed]
18. Dulmage BO, Geskin LJ. Lessons learned from gene expression profiling of cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1188-97. [Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Yuki A, Shinkuma S, Hayashi R, Fujikawa H, Kato T, Homma E, et al. CADM1 is a diagnostic marker in early-stage mycosis fungoides: Multicenter study of 58 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(6):1039-46. [Crossref] [PubMed]
20. Kirsch IR, Watanabe R, O'Malley JT, Williamson DW, Scott LL, Elco CP, et al. TCR sequencing facilitates diagnosis and identifies mature T cells as the cell of origin in CTCL. *Sci Transl Med*. 2015;7(308):308ra158. [Crossref] [PubMed] [PMC]
21. Kohler S, Kim YH, Smoller BR. Histologic criteria for the diagnosis of erythrodermic mycosis fungoides and Sézary syndrome: a critical reappraisal. *J Cutan Pathol*. 1997;24(5):292-7. [Crossref] [PubMed]

22. Harmon CB, Witzig TE, Katzmann JA, Pitterkowitz MR. Detection of circulating T cells with CD4+CD7- immunophenotype in patients with benign and malignant lymphoproliferative dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(3 Pt 1):404-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Klemke CD, Booken N, Weiss C, Nicolay JP, Goerdts S, Felcht M, et al. Histopathological and immunophenotypical criteria for the diagnosis of Sezary syndrome in differentiation from other erythrodermic skin diseases: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force Study of 97 cases. *Br J Dermatol.* 2015;173(1):93-105. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Boonk SE, Zoutman WH, Marie-Cardine A, van der Fits L, Out-Luiting JJ, Mitchell TJ, et al. Evaluation of immunophenotypic and molecular biomarkers for Sézary syndrome using standard operating procedures: a multicenter study of 59 patients. *J Invest Dermatol.* 2016;136(7):1364-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, 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(6):1713-22. [[PubMed](#)]
26. Brown RA, Fernandez-Pol S, Kim J. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* 2017;44(6):570-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Beljaards RC, Meijer CJ, Scheffer E, Toonstra J, van Vloten WA, van der Putte SC, et al. Prognostic significance of CD30 (Ki-1/Ber-H2) expression in primary cutaneous large-cell lymphomas of T-cell origin. A clinicopathologic and immunohistochemical study in 20 patients. *Am J Pathol.* 1989;135(6):1169-78. [[PubMed](#)]
28. Kartan S, Johnson WT, Sokol K, Alpdogan O, Gru AA, Nikbakht N, et al. The spectrum of CD30+ T cell lymphoproliferative disorders in the skin. *Chin Clin Oncol.* 2019;8(1):3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Nicolae-Cristea AR, Benner MF, Zoutman WH, van Eijk R, Jansen PM, Tensen CP, et al. Diagnostic and prognostic significance of CDKN2A/CDKN2B deletions in patients with transformed mycosis fungoides and primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disease. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):784-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Fauconneau A, Pham-Ledard A, Cappellen D, Frison E, Prochazkova-Carlotti M, Parrens M, et al. Assessment of diagnostic criteria between primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma and CD30-rich transformed mycosis fungoides; a study of 66 cases. *Br J Dermatol.* 2015;172(6):1547-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Sauder MB, O'Malley JT, LeBoeuf NR. CD30+ Lymphoproliferative Disorders of the Skin. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(2):317-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Chen C, Gu YD, Geskin LJ. A review of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(1):121-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Damasco F, Akilov OE. Rare Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(1):135-48. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Goyal A, LeBlanc RE, Carter JB. Cutaneous B-Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(1):149-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Cerroni L. B-Cell Lymphomas of the Skin. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology.* 4th ed. China: Elsevier; 2018. p.2113-26.
36. Suárez AL, Pulitzer M, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C, Myskowski PL. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part I. Clinical features, diagnosis, and classification. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(3):329.e1-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, Meijer CJ, Cerroni L, Bernengo M, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):3602-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Larocca CA, LeBoeuf NR. Overview of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(4):669-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Olsen EA. Evaluation, diagnosis, and staging of cutaneous lymphoma. *Dermatol Clin.* 2015;33(4):643-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than 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(2):479-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]