

Deri Kanseri ve Lenfoproliferatif Hastalık Birlikteliği: Bir Olgu Nedeniyle Literatürün Gözden Geçirilmesi

Co-existence of Skin Tumor and Lymphoproliferative Disease: A Case Report and Review of the Literature

Yavuz DEMİR¹, İhsan USLAN², Meral MARALCAN², Çiğdem TOKYOL³,
Fatma AKTEPE³, Nurten Turhan HAKTANIR¹

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD, Afyonkarahisar

²Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Afyonkarahisar

³Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji AD, Afyonkarahisar

ÖZET: Bazal hücreli karsinoma derinin en sık görülen tümörüdür ve uzun süreli Ultraviyole-B ışınına maruz kalma bu tümörün gelişiminde en önemli faktör olarak kabul edilmektedir. Deri kanserleri ile lenfoproliferatif hastalıklar birlikteliği ile ilgili literatürde yayınlanan olgular nedeniyle bu iki tümoral olayın ortak bir etyolojiye sahip olabilecekleri görüşü ortaya atılmıştır ve bununla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle Ultraviyole-B ışınının yarattığı lokal ve sistemik immunosupresyonun etken faktör olabileceği görüşü ağırlık kazanmaktadır. Bu yazıda multipl bazal hücreli karsinoma nedeniyle takip edilen ve takip sürecinde yaygın lenfadenopati gelişen ve Hodgkin Lenfoma tanısı alan bir olgu sunulmaktadır. Bu olgu nedeniyle bu iki tümoral olayın birlikteliği ile ilgili olarak literatürde öne sürülen muhtemel etiyolojik mekanizmalar tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Bazal hücreli karsinoma, Lenfoproliferatif Hastalık, Hodgkin lenfoma, immunosupresyon, Ultraviyole-B

ABSTRACT: Basal cell carcinoma is the most common skin tumor and long-term exposure to Ultraviolet-B radiation is accepted to be the most important factor in its development. Due to the recent reports in the literature on the co-existence of skin tumors and lymphoproliferative diseases, it was suggested that these tumors may have shared etiology and studies are currently conducted to disclose this association. Local and systemic immunosuppression caused by Ultraviolet-B radiation is especially stated to be the main factor. In this report we present a case with multiple basal cell carcinomas who later developed multiple lymphadenopathies and got the diagnosis of Hodgkin Lymphoma. Here, we present possible etiological mechanisms for the co-existence of these two tumors reported in the literature.

Key Words: Basal cell carcinoma, Lymphoproliferative disease, Hodgkin disease, Immunosuppression, Ultraviolet-B

GİRİŞ

Bazal hücreli karsinom sıklıkla epiderminin basale tabakasındaki pluripotansiyel hücreler ve daha az sıklıkla kıl folikülleri ve sebace glandların dış kıllarından gelişim gösteren en sık görülen deri tümörüdür (1). Etiyolojisi ve patogenezi tam aydınlatılmamış olmakla beraber Ultraviyole (UV)-B'ye maruz kalma gelişimindeki en önemli predispozan faktör olarak tanımlanmıştır (2). Diğer risk faktörleri radyasyon ve arsenik gibi kimyasal ajanlara maruz kalma, yaş, ırk, cinsiyet ve önceden varolan non-melanoma deri kanseri öyküsü ve nevoid bazal hü-

creli karsinom sendromu (Gorlin syndrome) ve xeroderma pigmentosum gibi doğumsal hastalıklardır (1). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda sporadik bazal hücreli karsinoma olgularının %33-58'inde p53 tümör süpresör-gen mutasyonu olduğu bildirilmiştir (3). Daha önceleri nevoid bazal hücreli karsinomlu hastalarda gösterilmiş olan PTCH gen mutasyonu, sporadik bazal hücreli karsinomlu hastaların da %20 ila 40'ında mevcut olduğu saptanmıştır (4,5). UV ışınının her iki tümör süpresör-gende mutasyona yol açabildiği ve böylece bazal hücreli karsinoma gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmiştir (3).

Over karsinomaları, medullablastoma gibi iç organ malignansileri ile nevoid bazal hücreli karsinoma sendromu arasında ilişki olduğu görüşü daha önceki yayınlarda desteklenmiştir (6). Hodgkin Lenfoma (HL) tedavisini takiben multipl bazal hü-

reli karsinoma gelişimi meydana gelen iki nevoid bazal hücreli karsinoma sendromlu olgu bildirilmiştir (7,8). Ayrıca yine HL sonrası sporadik bazal hücreli karsinoma gelişimi ve çok yakın zamanda yapılan bir yayımda non-sendromik hastalarda multipl bazal hücreli karsinoma gelişimi gözlenen olgular da bildirilmiş ve bu hastalarda BCC oluşumunun HL tedavisinde kullanılan kemoterapi ve radyoterapiye ikincil geliştiği iddia edilmiştir (9). HL tedavisine ikincil BCC gelişimi bildirimlerine rağmen multipl BCC gelişimini takip eden HL gelişimi literatürde bildirilmemiştir. Bu yazıda multipl bazal hücreli karsinoma nedeniyle tedavi edilen sonrasında HL gelişimi gösteren bir olgu sunulmakta ve bu olgu nedeniyle iki tümöral oluşumun birlikteliğine ilişkin muhtemel etyolojik mekanizmalar tartışılmaktadır.

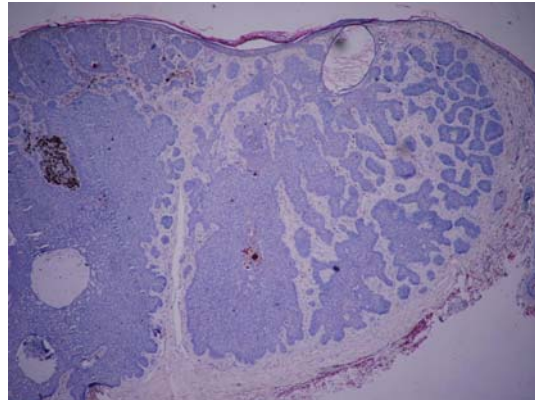
OLGU SUNUMU

65 yaşında erkek hasta vücudunun değişik bölgelerinde ortaya çıkan bir çok pigmente lezyon nedeniyle başvurdu. Lezyonlar ilk olarak 3 yıl kadar önce ortaya çıkmış ve sayısı giderek artmış. Ailede deri kanseri öyküsü yoktu fakat hastanın uzun süreli güneş ışığına maruz kalma öyküsü mevcuttu. Her gün insülin tedavisi almasını gerektiren diyabetes mellitusu da mevcuttu. Fizik muayenesinde yüz, saçlı deri, ve gövdesinde 0.5-1.5 cm arasında değişen boyutlarda, bir kısmı ülserasyon ve kabuklanma gösteren multipl pigmente maküler ve nodüler lezyonlar mevcuttu (Şekil 1). Preoperatif olarak yapılan rutin laboratuvar inceleme sonuçları normaldi. Sol alt göz kapağı, sağ temporal bölge, ve gövdeden boyutları büyük olan 5 adet lezyon bazal hücreli karsinoma öntanısıyla en az 3 mm güvenlik sınırı ile eksize edildi. Lezyonların histopatolojik incelemesinde epidermin basal tabakasından köken alarak dermise doğru uzanan bazal hücreli tümör ile uyumlu epithelial tümör varlığı saptandı (Şekil 1). Bu tanı sonrası hastanın daha ileri düzey incelemesinde nevoid bazal hücreli kanser (Gorlin sendromu) ile uyumlu olabilecek çenede kistler, falx cerebri kalsifikasyonu, palmar pitler, kosta anomalileri gibi bulgulara rastlanmadı. Takibinde hasta değişik bölgelerden tümünün patolojik olarak BCC tanısı aldığı lezyon eksizyonları yapıldı. Bize ilk başvurusundan 6 ay sonra hastada vücudunda değişik bölgelerde şişlikler ve gastrointestinal yakınmalar ortaya çıktı. Fizik muayenede splenomegali, inguinal ve aksiller LAP saptandı. Laboratuvar incelemede karaciğer enzimlerinde hafif yükselme ve trombositopeni vardı. Abdominal ultrasonografi ve abdominal tomografi sonrası paraaortik LAP ve toraks tomografisi ile

mediastinal LAP saptandı. Kemik iliği aspirasyon biyopsisinde infeksiyon veya lenfadenopatiye ikincil reaktive değişiklikler vardı. Bunun üzerine yapılan aksiller lenf nodu biyosisinde lenfositten zengin HL tanısı kondu. Hasta ileri tedavisi amacıyla medikal onkoloji kliniğine sevk edildi.



Şekil 1. Hastanın (A) nasal dorsum, medial kantus ve (B) sol temporal bölgesindeki yaygın tümöral lezyonlar



Şekil 2. Bazal hücreli karsinomanın histopatolojik görünümü (H&E, X40)

TARTIŞMA

UV sonrası gelişen deri kanserlerinin immunojenisiteleri çok yüksektir ve bu kanser hücreleri immun sistemi normal olan hastalarda kolaylıkla yok edilebilirken UVB'nın sebep olduğu immunsupresyon bu tümörlerin immunolojik yıkımını engellemektedir (9). Immunsupresyonlu hastalarda tümöral gelişimin artmasına sebep olarak onkojenik virus enfeksiyonlarının kolaylaşması ve malign transformasyona uğrayabilecek mutant hücrelerin yok edilmesini sağlayan immunkoruma mekanizmalarının süpresyonu muhtemel mekanizma olarak ileri sürülmüştür (10). Son yapılan çalışmalar deri kanseri gelişiminde rol oynadıkları ileri sürülen histamin ve mast hücrelerinin lokal ve sistemik immünsüpresyon yaratma etkileri üzerine yoğunlaşmıştır (11). BCC öyküsü olan hastalarda yaşuyumlu kontrol gruba göre dermal mast hücre düzeylerinde artış olduğu bulunmuş (11). UVB'nin duysal sinirler, DNA'ları hasara uğramış keratinositler veya fibroblastlardan salınan lokal ürünler yardımıyla mast hücrelerini aktive ettiği ve bu aktivasyon sonrası mast hücre degranülasyonu olduğu ileri sürülmüştür. Mast hücrelerinden salınan ve lokal immunsüpresyon yaratan ürünün TNF-alpha ve sistemik immünosüpresyon sağlayan ürünün de histamin olduğu belirtilmiştir (11). UV-ışınının lokal ve sistemik etkileri ile ilgili başka bazı mekanizmalar da ileri sürülmüştür. UV-ışınının Langerhans hücrelerinin antigen sunma kapasitelerini azaltarak lokal ve sistemik immunitiyi azalttıkları; bunun da makrofaj veya keratinositlerden salınan sitokinler aracılığıyla gerçekleştiği de iddia edilmiştir (12). UV ışınlarının ayrıca yardımcı-T hücrelerini süprese ederek, süpresör-T hücreleri ise aktive ederek sistemik immunsupresyon yaptığı ileri sürülmüştür (13). DNA hasarının da immunsupresif sitokinlerin salınımına yol açarak T-hücre aracılı sistemik immunsupresyonda tetikleyici olay olduğuda düşünülmektedir (13,14). Dolayısıyla hem UV kaynaklı DNA harabiyeti hem de immunmodulasyonda bozulmaların deri karsinogenezinde etkin rol oynadıkları görülmektedir. Risk güneş ışınına maruz kalmanın süresi ve miktarına maruz kalmayla doğru orantılı olarak artmaktadır (1).

Lenfoproliferatif hastalıklarda deri kanseri riskinin arttığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur (15,16). Kronik immunsüpresyon hem lenfoid malignansilerde hem de deri kanseri gelişiminde ö-

nemli bir etkidir. Lenfoid tümörler, organ transplantasyonu yapılan hastalarda immunsupresyon ve yoğun antijen yüklenmesine bağlı olarak çok sık görülürler. BCC popülasyonda en sık görülen deri kanseri olmasına rağmen, immunsuprese hastalarda skuamöz hücreli karsinoma gelişimi, BCC gelişimine göre daha sık görülür. Lenfoproliferatif hastalıklar sonrası bu deri tümörlerinin gelişiminde asıl etken faktörün bu hastalıkların tedavisinde kullanılan kemoterapi ve radyoterapi olduğu iddia edilmiştir. Bu hastalıklarda sadece tedaviye bağlı değil, hastalığın kendisine bağlı da immunsupresyon gelişmektedir. Son zamanlarda deri tümörleri sonrası artış gösteren lenfoproliferatif hastalıklar üzerinde de çalışmalar yapılmaya başlanmıştır fakat bu ilişki yalnızca malign melanoma için gösterilebilmiştir (16). NHL gelişiminde kronik immunsupresyon iyi bilinen bir risk faktörüdür (16). Kronik güneş ışığına maruz kalmanın yarattığı immunsüprese durum sonucu NHL gelişiminin arttığına dair düşünceler vardır (17). Levi, geniş hasta serilerinde yaptığı bir çalışmada NHL ve kronik lenfositik lösemi sonrası BCC gelişiminin arttığını ve BCC sonrası da NHL gelişiminin arttığını göstermiştir (15). Bu sebepten dolayı BCC ve lenfoproliferatif hastalıklar arasında açığa çıkarılması gereken bir ortak etyoloji olabileceğini iddia etmişlerdir. Literatürde lenfoproliferatif hastalıklar sonrası sendromik BCC gelişimi bildirilen iki olgu mevcuttur (6,7). Ayrıca HL tedavisi sonrası multiple BCC gelişimi gösteren bir kaç yayın daha vardır fakat sendromik olmayan multipl BCC sonrası HL gelişimi daha önceleri bildirilmemiştir. Olgumuzda BCC tedavisi amacıyla hastada sistemik immunsüpresyon yaratarak HL gelişimine neden olacak kemoterapi veya radyoterapi uygulanmadı. Bu hastada BCC gelişimine sebep olmuş olabilecek UVB ışınının yarattığı immunsupresyon HL gelişiminde de etyolojik faktör olabilir.

Bu olgumuz HL ile BCC gelişimi arasında bir ilişki olabileceği yönündeki görüşleri desteklemektedir. Muhtemel çevresel ve genetik faktörlerin rolünün ortaya konabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Fakat multipl BCC ve HL birlikteliği çok nadirdir ve çok az bildirildiğinden bu ilişkinin ortaya konabilmesi çok zor görülmektedir. BCC nedeniyle takip edilen hastaların ek deri kanseri gelişimi yönünden takiplerinin yanısıra lenfoproliferatif hastalıklar yönündende değerlendirilmeleri gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Lear JT, Smith AG. Basal cell carcinoma. *Postgrad Med J*, 1997; 73:538-542.
2. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. *Arch Dermatol*, 2001; 137:1162-1168.
3. Weihrauch M, Bader M, Lehnert G, Wittekind C, Tannapfel A, Wrbitzky R. Carcinogen-specific mutation pattern in the p53 tumour suppressor gene in UV radiation-induced basal cell carcinoma. *Int Arch Occup Environ Health*, 2002; 75:272-276.
4. Gailani MR, Stahle-Backdahl M, Leffell DJ, et al. The role of the human homologue of *Drosophila* patched in sporadic basal cell carcinomas. *Nat Genet*, 1996; 14:78-81.
5. Lacour JP. Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanism. *Br J Dermatology*, 2002; 146:17-19.
6. Potaznik D, Steinherz P. Multiple nevoid basal cell carcinoma syndrome and Hodgkin's disease. *Cancer*, 1984; 53: 2713-2715.
7. Zvulunov A, Strother D, Zirbel G, Rabinowitz LG, Esterly NB. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Report of a case with associated Hodgkin's disease. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1995; 17:66-70.
8. Stante M, Salvini C, DiGiorgi VD, Carli P. Multiple synchronous pigmented basal cell carcinomas following radiotherapy for Hodgkin's disease. *Int J Dermatol*, 2002; 41:208-211.
9. Hart PH, Grimaldeston MA, Finlay-Jones JJ. Sunlight, immunosuppression and skin cancer: role of histamine and mast cells. *Clin Exp Pharm Physiol*, 2002; 28:1-8.
10. Walder BK, Robertson MR, Jeremy D. Skin cancer and immunosuppression. *Lancet*, 1971; 2:1282-1283.
11. Grimaldeston MA, Skov L, Baadsgaard O, et al. High dermal mast cell prevalence is a predisposing factor for basal cell carcinoma in humans. *J Invest Dermatol*, 2000; 115:317-320.
12. Grabbe S, Bruvers S, Lindgren AM, Hosoi J, Tan KC, Granstein RD.. Tumor antigen presentation by epidermal antigen-presenting cells in the mouse: modulation by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, tumor necrosis factor alpha, and ultraviolet radiation. *J leukoc Biol*, 1992; 52:209.
13. Strickland FM, Kripke ML. Immune response associated with nonmelanoma skin cancer *Clin Plast Surg*, 1997; 24:637-647.
14. Kripke ML. Ultraviolet radiation and immunobiology: something new under the sun-presidential address. *Cancer Res*, 1994; 54:6102-6105.
15. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Non-hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers. *Br J Cancer*, 1996; 74:1847-1850.
16. McKenna DB, Stockton D, Brewster DH, Doherty VR. Evidence for an association between cutaneous malignant melanoma and lymphoid malignancy: a population-based retrospective cohort study in Scotland. *Br J Cancer*, 2003; 88:74-78.
17. Goldberg LH. Basal-cell carcinoma as predictor for other cancers. *Lancet*, 1997; 349:664-665.