

PRİMER KUTANÖZ LENFOMA: EORTC SINIFLAMASINA GÖRE RETROSPEKTİF VE PROSPEKTİF DEĞERLENDİRME*

Cuyan DEMİRKESEN

Background.- Until recently, cutaneous lymphomas were evaluated according to the classification schemas used for nodal non-Hodgkin lymphomas without considering whether they are primary or cutaneous involvement of systemic lymphomas. In time, it is realized that primary cutaneous lymphomas displayed distinct biological behavior. As a result, EORTC (the European Organization for Research and Treatment of Cancer) classification, considering each lymphoma as an entity with their clinical, histological, immunohistochemical and genotypic features altogether, was offered.

Design.- In our project, 25 non-mycosis fungoides (MF)/Sezary syndrome (SS) primary cutaneous T cell lymphomas (PCTL), 13 primary cutaneous B cell lymphomas (PCBL), 35 MF and 8 pseudolymphomas whose diagnosis was established in our department, were taken into our study group and they were evaluated in a multidisciplinary approach.

Results.- Among the PCL diagnosed in our department 82.2 % showed T cell phenotype while 17.8 % were B cell phenotype. MF constituted 58.3 % of all PCTL and 47.9 % of all PCL. Besides, non-MF PCTL were 34.2 % of all PCLs. Histologically, especially the early lesions of MF caused difficulties in the differential diagnosis of benign lichenoid and spongiotic dermatitis. Out of 9 cases of lymphomatoid papulosis (LP) in our study group, 6 were LP type A while 3 were type C. Using PCR, 20 % of LP type A and 50 % of type C displayed clonal rearrangement in TCR genes. Out of 7 CD 30(+) PCTL, 3 cases arised in a background of MF, and showed an aggressive course. Only in one case, translocation(2:5) was detected. Out of 6 CD 30(-) PCTL, one developed from a preexisting pagetoid reticulosis. Progression to a systemic lymphoma in another case, as well as frequent recurrences in the other cases, pointed out the aggressive course in this type of lymphomas, as suggested by EORTC. Among the PCBL, 4 were follicle center cell lymphoma (FCCL), 8 were marginal zone lymphoma (MZL) and one was T cell rich B cell lymphoma. All FCCLs had a diffuse pattern and composed of mainly large cells. Only one case out of 4, developed systemic lymphoma. Neither of the 8 cases of MZL, had recurrence or progression to systemic lymphoma in a rather short period of follow-up. Both T and B cell pseudolymphomas in our study group, showed 50 % of clonal rearrangement in Ig heavy chain genes using PCR. During the follow-up period of 3-15 months, none of them turned out to be a frank lymphoma.

Conclusion.- Although there were some controversies in PBCL category, EORTC classification is yet found to be the best classification for primary cutaneous lymphomas.

Demirkesen C. Primary cutaneous lymphoma: A retrospective and prospective evaluation based on EORTC classification. *Cerrahpaşa J Med* 2002; 33: 145-159.

Yakın tarihlere kadar kutanöz lenfomalar primer veya sekonder olmaları göz önüne alınmaksızın nodal non-Hodgkin lenfomada kullanılan sınıflama şemaları esas alınarak değerlendirilmiştir. Ancak son yıllarda primer kutanöz

lenfomaların (PKL) karakteristik klinik ve histolojik özelliklere sahip olduğu ve biyolojik davranışlarının farklı olduğu anlaşılmıştır. 1997'de Kutanoz Lenfoma Çalışma Grubu tarafından önerilen klinik, histolojik, immunohistokimyasal ve genetik kriterlere dayalı EORTC (*Euro-*

* *Anahtar Kelimeler:* Primer kutanöz lenfoma; *Key Words:* Primary cutaneous lymphoma; *Alındığı Tarih:* 28 Ocak 2002; Doç. Dr. Cuyan Demirkesen: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı; *Yazışma Adresi (Address):* Dr. C. Demirkesen, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.

<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2002v33/s3/023a1.pdf>

pean Organisation for Research and Treatment of Cancer) sınıflaması bugün için en uygun PKL sınıflaması adayıdır.¹

Çalışmanın amacı Ocak 1995-Temmuz 2000 arasında Anabilim dalımızda Mikozis fungoides (MF) / Sezary sendromu (SS) dışı primer kutanöz T hücreli lenfoma (PKTL) ve primer kutanöz B hücreli lenfoma (PKBL) tanısı almış 38 olguyu EORTC sınıflamasına göre yeniden değerlendirmek ve histolojik, immunofenotipik, genotipik ve klinik özellikleri multidisipliner bir yaklaşımla ortaya koymaktır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma grubumuz, Ocak 1995 ila Temmuz 2000 yılları arasında bölümümüze başvuran ve lenfoproliferatif lezyon (lenfoma ve/veya psödolenfoma) kategorisinde değerlendirilen toplam 151 adet olgu arasından seçilerek oluşturulmuştur. Tüm PKL ler EORTC sınıflamasına göre değerlendirilmiştir (Tablo I).¹ Bu kapsamda öncelikle 25 adet MF/SS dışı PKTL ve 13 adet PKBL çalışma grubuna alınmıştır. Bunların dışında histolojik ve klinik özellikleri tipik olan 35 adet MF ve 8 adet psödolenfoma da diğer lenfomalarla kıyaslamak amacıyla çalışma grubuna katılmıştır (Tablo II). Hastalarla ilgili klinik bilgiler ve izleme bulguları Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalından ve Vakıf Güreba SSK Hastanesi Dermatoloji bölümünden temin edildi.

Histopatolojik incelemeler için punch ya da cerrahi biopsiler % 10 luk tamponlu formolde fikse edilerek rutin işlemlerden sonra parafine gömüldü. Parafin bloklardan hazırlanan 5-6 µ luk seri kesitler Hematoksilen eosin (H&E) ile boyandı. İmmunohistokimyasal inceleme için CD 30, CD 20, CD 45RO, CD 3, Ki-67, kappa ve lambda monoklonal antikorları (DAKO-Copenhagen) kullanıldı. MF vakalarının bir kısmında CD 4 ve CD 8 (DAKO-Copenhagen) çalışıldı.

İmmunohistokimyasal çalışma için doku

Tablo I. PKL'larda EORTC Sınıflaması

Kutanöz T hücreli lenfoma	
İyi seyirliiler:	
MF	
MF+foliküler müsinoz	
Pagetoid retiküloz	
CD 30 (+) büyük hücreli PKTL	
LP	
Agresif seyirliiler:	
SS	
CD 30 (-) büyük hücreli PKTL	
Provizyonel:	
Granüloamatöz gevşek deri	
Pleomorfik, küçük hücreli PKTL	
Subkutanöz pannikülit benzeri PKTL	
Kutanöz B hücreli lenfoma	
İyi seyirliiler:	
Primer kutanöz immunositoma/marginal zon lenfoma	
Primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma	
intermediate:	
Bacanın primer kutanöz büyük B hücreli lenfoma	
Provizyonel:	
Primer kutanöz plazmositom	
İntravasküler büyük B hücreli lenfoma	

MF: Mikozis fungoides, PKTL: primer kutanöz T hücreli lenfoma, LP: lenfomatoid papülozis, SS: Sezary sendromu,

bloklarından 5-6 µ kalınlığında alınan kesitler deparafinize ve rehidrate edildi. Yüzde 3 lük H₂O₂ ile muamele edilerek tamponlu sitrat solüsyonlarında durulandı. 650-750 W. mikrodalgada işlem yapıldıktan sonra 30 dak.-2 saat arasında değişen sürelerde primer antikorlarla inkübe edildi. Streptavidin-biotin metoduyla boyandı. Kromogen olarak 3-amino-9-ethyl karbazole (AEC) kullanıldı.

DNA analizi parafin bloklardan alınan 10-15 µm'lik kesitlerden aşağıdaki yöntem ile DNA izole edilerek yapılmıştır.

DNA izolasyonu: Doku+ 500 µl ksilen
 ↓ 15 dak., 37° C
 3 dak, 14000 rpm
 Pellet+ 500 µl ksilen
 ↓ 15 dak., 37° C
 3 dak, 14000 rpm
 Pellet+ 500 µl % 100 etanol
 ↓ 3 dak, 14000 rpm
 Pellet+ 200 µl digestion çözeltisi
 Gece boyu 55° C
 10 dak, 95° C
 ↓ 5 dak., 14000 rpm
 ↓
 Supernatant (DNA)

Tablo II. Çalışma Grubu Kapsamına Alınan Olgular

TANILAR	OLGU SAYISI	KLONALİTE GÖSTEREN OLGU SAYISI*
MF		
<i>Erken (patch) dönem</i>	12	8
<i>Plak dönem</i>	12	6
<i>Tümoral dönem</i>	3	2
<i>Granülatöz MF</i>	2	2
<i>Eritrodermik MF</i>	4	3
<i>Foliküler müsinöz ile assosiy MF</i>	2	1
MF ten CD 30(+) lenfomaya dönüşüm	3	2
Pagetoid retikülozdan CD 30(-) lenfomaya dönüşüm	1	Bakılamadı
LP	9	2/7**
CD 30 (+) PKTL (anaplastik büyük hücreli tip)	4	1
CD 30 (-) PKTL (büyük hücreli pleomorfik tip)	5	3
PKTL pleomorfik küçük/orta boy	3	2
Marginal zon lenfoma	8	7/7***
Folikül merkez hücreli lenfoma	4	2
T hücrelerinden zengin B hücreli lenfoma	1	Bakılamadı
Psödolenfoma	8	4

MF: Mikozis fungoides, PKTL: primer kutanöz T hücreli lenfoma, LP: lenfomatoid papüllozis

*Klonalite: yđ T hücre reseptörler genlerinde veya Ig ağır zincir genlerinde klonal yeniden düzenlenme

**LP tanılı 9 olgudan 7 sinde PZR ile yđ T hücre reseptörler genlerinde klonal yeniden düzenlenme araştırılabilir

***MZL tanılı 8 olgudan 7 sinde Ig ağır zincirde klonal yeniden düzenlenme araştırılabilir

İzole edilen DNA'nın 1-5 µl'si PZR reaksiyonunda kalıp olarak kullanılmıştır. Klonal yđ T hücre reseptörü olup olmadığının saptanması için iki aşamalı nested PZR yöntemi uygulanmıştır. Bu amaçla 50 mµ KCl, 10 mµ Tris-HCl (pH 9.0), % 0.1 Triton X-100, 2.5 mµ MgCl₂, 0.2 mµ dNTP ve 25 pmol her bir primerden içeren 50 µl'lik reaksiyon ortamı içerisinde 1 µg genomik DNA 1 µ Taq polimeraz ile inkübe edilmiştir.

Reaksiyon 1 dak. 94° C'ta denaturasyon, 30 san. 57° C'de primer bağlanması ve 30 san. 72° C'de sentez aşamalarını içeren 35 döngüden oluşmuştur. İkinci PZR aynı koşullarda ilk reaksiyon ürününün % 10'u kullanılarak yapılmıştır. Sadece primer bağlan-

ma aşaması 60° C'de 1 dak., sentez aşaması da 72° C'de 1.5 dak olmak üzere değiştirilmiştir. PZR ürününün 15 µl'si % 12' lik poliakrilanit jelinde yürütüldükten sonra tZBr ile boyanarak UV altında sonuçlar değerlendirilmiştir. Her PZR reaksiyonunda sağlıklı bir bireyden elde edilen DNA'yı içeren örnek negatif kontrol olarak ve TCR-δ yeniden düzenlenmesi olduğu bilinen bir DNA örneği de pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

Kullanılan primerler aşağıda verilmiştir:

Γo: 5'-CTACATCCACTGGTACCT-3'

Jo: 5'-ACCTGTGACAACAAGTGTT-3'

Γ1:5'-TAATACGACTCACTATAGGGAGCC
AGGGTTGTGTTGGAATCA-3'

J1: 5'-GACAACAAGTGTTGTTCCAC-3'

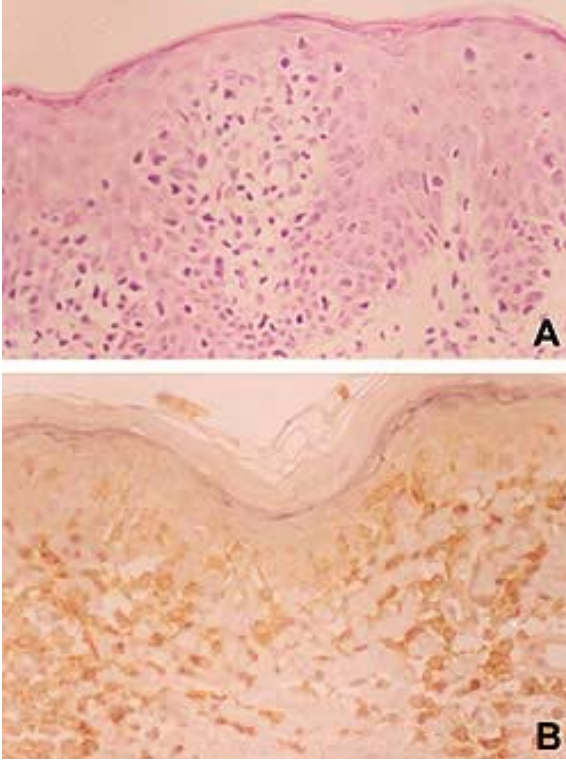
BULGULAR

PRİMER KUTANÖZ T HÜCRELİ LENFOMALAR:

Mikozis Fungoides (MF)

Klinik olarak MF lerin çoğunluğu makül, plak, ileri evrelerde nodül ve tümör şeklindeydi. Bunların dışında poikilodermi ve eritrodermi tabloları da MF lerin bir kısmında gözlemlendi. Çocukluk çağı MF lerinde nadir olmayarak bildirilen bir klinik form olan hipopigmente maküller MF li bir çocukta tespit edildi. Foliküler müsinöz (FM) ile assosiy MF lerde ise plaklar üzerinde bir kısmında foliküler nitelikleri seçilebilen papüller mevcuttu. Histolojik olarak granülatöz MF saptanan 2 hastada "gevşek deri" (*granulomatous slack skin*) tespit edildi.

Klinik olarak makül, histolojik açıdan erken dönem olarak tanımlanan MF lerde çoğunlukla papiller dermiste band oluşturan küçük ve orta boy, kıvrıntılı nüveye sahip, koyu kromatinli lenfoid hücrelerden oluşan infiltrasyon gözlemlendi (Şekil 1A, B). Nadiren papiller dermisteki infiltrasyon perivasküler ni-



Şekil 1. Erken dönem mikozis fungoides:
A. Epidermiste iri, kıvrıntılı nüveli, koyu kromatinli atipik mononükleer hücreler (HE X 200); B. Gerek epidermis içinde, gerekse dermal infiltrasyonda CD 4(+) hücre üstünlüğü (X 400).

telikteydi. Epidermiste ise benzer hücreler tek tek veya küçük gruplar halindeydi. Çarpıcı bir özellikte dermoepidermal bileşkede dizelenen lenfoid hücrelerin varlığı idi. Epidermis genelde atrofik olup papiller dermiste ondülan kollagen demetler halinde izlenen fibrozis mevcuttu. Plak dönemindeki MF lerde ise epidermis daha kalın olarak izlendi. Dermal infiltrasyon içinde eozinofil polimorflar, daha nadir olarak da plazmositler görüldü. Olguların önemli bir kısmında Pautrier mikroabseleri olarak adlandırılan, epidermis içinde lenfoid hücre grupları saptandı. Tümöral dönem MF'lerde ise dermal infiltrasyon derin olup, küçük ve orta boy hücrelerin yanı sıra iri nüveli, nispeten açık kromatinli hücreler daha yüksek oranlarda görüldü. İnfiltrasyon içinde yine sıkça

eozinofil polimorfların varlığı dikkati çekti. Tümöral dönemdeki 3 MF olgusundan sadece birinde epidermis tutulumu saptandı. İki olguda granülom formasyonu dikkati çekti. Bu olgulardan birinde çok çekirdekli dev hücrelerin sitoplazmalarında fagosite edilmiş elastik lifler (elastofaji) saptandı. İki olguda da MF infiltrasyonunun yanı sıra folikül epiteli içinde alsian mavisi ile metakromazi gösteren mukopolisakkarid birikimi görüldü. Bu olgulardan birinde infiltrasyon folikülosentrik bir dağılım göstermekteydi. Bu nedenle pilotropik MF olarak adlandırıldı.

İmmunohistokimyasal yöntemle 14 MF olgusunda epidermis ve dermiste infiltrasyonu oluşturan hücrelerde CD 4 ve CD 8 oranına bakıldı. Oran epidermis için 2:1 ila 5:1, dermis için ise 3:1 ila 10:1 arasında değişmekteydi. İnfiltrasyonu oluşturan hücrelerin hemen tamamı T hücre fenotipi (CD 45RO pozitif) göstermekteydi.

Genotipik özellikleri gözönüne alındığında PZR ile $\gamma\delta$ T hücre reseptörler genlerinde klonal yeniden düzenlenme erken dönem MF lerde 8/12 (% 66.7), plak dönemde 6/12 (% 50), tümöral dönemde 2/3 (% 66.7), granülomatöz tipte 2/2 (% 100), eritrodermik tipte 3/4 (% 75), foliküler müsinöz (FM) ile assosiyasyon tipte ise 1/2 (% 50) oranında tespit edildi.

Otuz beş MF olgusunun 24 ünün takip süresi 2 ay ila 10 yıl arasında değişmektedir. Bu hastalardan bir plak dönem MF olgusu aynı zamanda varolan malign melanoma nedeniyle 3 ay içinde kaybedildi. Bunun dışında biri granülomatöz MF, diğeri tümöral dönem MF olgusu 6. ve 2. yılda kaybedildi. Kaybedilen granülomatöz MF olgusu ilk tanı konduğunda çocuk yaşta idi ve yaklaşık 48 ay takip edildi. Çalışma kapsamına alınan diğeri 9 MF ise tamı konduk-

tan sonra kontrollere gelmemiştir.

Pagetoid retikulozis (PR)

PR tanısı alan tek olgu alt ekstremitede lokalize ülsere soliter plak lezyon ile başvurmuştu. Alınan multipl biyopsilerde psoriasiform hiperplazi gösteren epidermis içinde tek veya küçük gruplar oluşturan iri çekirdekli, koyu kromatinli hücreler gözlemlendi. Dermisin üst kısımlarında ise lenfosit, histiosit ve eozinofil polimorflardan oluşan banal bir infiltrasyon mevcuttu. Uygulanan immunohistokimyasal yöntemle epidermis içindeki atipik hücrelerde CD 45RO ve CD 30 ekspresyonu saptandı. Hastada yaklaşık bir yıl sonra multipl plak ve nodüller ortaya çıktı. Bu lezyonlardan alınan biyopsilerinde epidermiste aynı immunofenotipik özellikleri gösteren atipik hücrelerin yanı sıra dermisin derinliklerine uzanan iri çekirdekli, koyu kromatinli mononükleer hücrelerin oluşturduğu diffüz infiltrasyon gözlemlendi. Dermal infiltrasyonu oluşturan hücrelerde T hücre fenotipi gözlenmekle birlikte CD 30 ekspresyonuna rastlanmadı. Bu bulgular ışığında PR zemininde gelişen CD 30 (-) kutanöz büyük T hücreli lenfoma tanısı kondu. Bu olguda klonalite çalışılmadı. Hasta yaklaşık 1 yıl takip altında tutuldu, lezyonların ilk çıkışından 20 ay sonra kaybedildi.

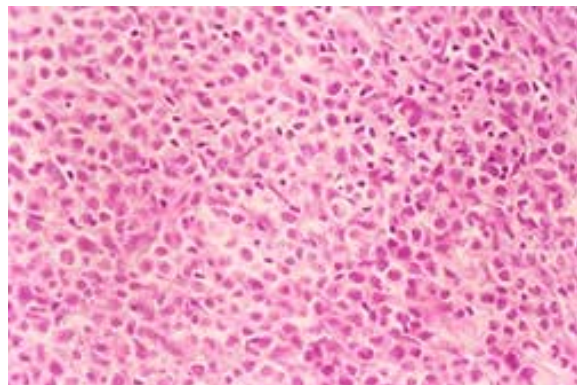
CD 30 (+) kutanöz büyük T hücreli lenfoma

Çalışma kapsamına alınan toplam 7 CD 30(+) büyük T hücreli lenfomanın 3 ünde daha önceden veya eş zamanlı MF saptandı. CD 30(+) kutanöz büyük T hücreli lenfomaya transforme MF olarak kabul edilen bu olgularda klinik prezentasyon plak ve nodül şeklindeydi. Diğer 4 olguda ise sadece multipl nodüller gözlemlendi. Nodüller 1 olguda lokalize idi.

Histolojik olarak çoğunlukla dermisin derinliklerine kadar uzanan, bazen yüzeysel subkutan yağlı dokuya da giren diffüz veya perivasküler yoğun infiltrasyon görüldü. İnfiltrasyon, iri nüveli, açık kromatinli, bir veya birkaç nükleolusa sahip belirgin sitoplazmalı hücreler ve bunlara değişik oranlarda eşlik eden lenfosit, histiosit ve eosinofil polimorflardan oluşmaktaydı (Şekil 2). Uygulanan immunohistokimyasal yöntemle CD 30 eksprese eden atipik hücreler % 75 in üzerindeydi. Olguların biri hariç diğerlerinde T hücre fenotipi gözlemlendi. Bir olgu ise T veya B fenotipi göstermediğinden "null" fenotip olarak değerlendirildi. Histolojik ve immunohistokimyasal özellikler birarada değerlendirildiğinde bu olguların tamamı CD 30(+) kutanöz büyük T hücreli lenfoma, anaplastik tip olarak yorumlandı.

MF ile birlikte gözlenen 3 olgunun 2 sinde $\gamma\delta$ TCR genlerinde klonal yeniden düzenlenme saptandı. Bu olgulardan birinde t 2:5 tespit edildi. Diğer 4 CD 30 (+) kutanöz büyük T hücreli lenfoma olgusunun sadece birinde $\gamma\delta$ TCR genlerinde klonal yeniden düzenlenme gözlemlendi.

Olgular biri haricinde 3 ay ila 10 yıl



Şekil 2. Primer kutanöz CD 30 (+) anaplastik büyük hücreli lenfoma: İri nüveli, açık kromatinli, bir veya birkaç nükleolusu bulunan atipik mononükleer hücreler, seyrek reaktif lenfositler (HE X 400)

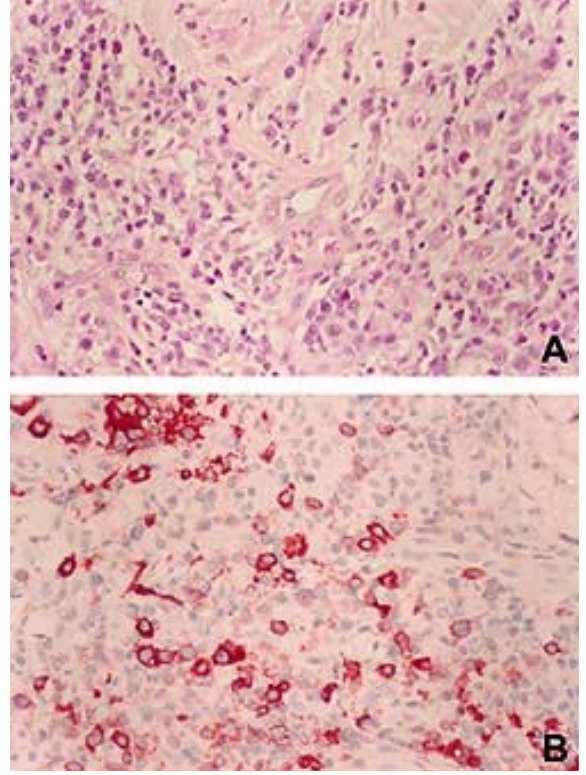
arasında takip edildi. MF ile beraberlik gösteren 3 olgudan 2 si 10 yıl ve 15 ayda kaybedildi. Üçüncü olgu 3 yıldır takip altında olup sistemik lenfomaya dönüşüm gösterdi. MF ile beraberlik göstermeyen CD 30(+) kutanöz büyük T hücreli lenfomalardan kaybedilen olmadı.

Lenfomatoid papülozis (LP)

Çalışma grubuna dahil edilen 9 LP nin klinik prezantasyonları nodül, infiltrate papül ve tek bir olguda plak şeklindeydi. Lezyonların hemen tamamı multifokaldi. Hastaların büyük çoğunluğunda lezyonlar atrofik skarlar bırakarak kendiliğinden geriliyordu.

Histolojik olarak 6 olguda dermiste damarlar etrafında lenfosit, histiosit, eozinofil polimorf ve seyrek nötrofil polimorf da içeren mikst infiltrasyon gözlemlendi. İnfiltrasyon içinde ayrıca iri nüveli, açık kromatinli, bir veya birkaç nükleolusu bulunan, belirgin sitoplazmalı atipik mononükleer hücreler mevcuttu (Şekil 3A). Bu hücreler infiltrasyon içinde tek tek veya küçük gruplar halinde seçiliyordu. İmmünohistokimyasal yöntemle uygulanan CD 30 antikoruna ile atipik mononükleer hücrelerde boyanma saptandı (Şekil 3B).

Arada az sayıda çok çekirdekli dev hücreler birkaç olguda rastlandı. Beş olgu bu bulgular doğrultusunda LP tip A olarak yorumlandı. Geri kalan 3 olguda ise lezyonların ortasında "V" şeklinde nekrotik alanlar mevcuttu. Yukarıda tanımlanan atipik mononükleer hücreler damarlar etrafında daha az sayıda lenfosit, histiosit ve eozinofil polimorfla birlikte topluluklar oluşturuyor ve bazen damar duvarları içinde de gözleniyordu. Nekroza yakın ve uzak birkaç damar duvarında da fibrinoid madde birikimi saptandı. Atipik mononükleer hücrelerde CD 30 ekspresyonu tespit edildi ve bu olgular LP tip C olarak değerlendirildi.



Şekil 3. Lenfomatoid papülozis: **A.** İri, düzensiz nüveli, açık kromatinli atipik mononükleer hücreler, lenfositler ve eozinofil polimorflardan oluşan infiltrasyon (HE X 400); **B.** CD 30 ekspresyonu gösteren atipik hücreler (X 400)

Konsültasyon için bölümümüze gelmiş ve blokları temin edilemeyen iki olgu haricinde 7 olguda $\gamma\delta$ TCR genlerinde klonal yeniden düzenlenme araştırıldı. LP tip A tanılı olgulardan sadece birinde klonal yeniden düzenlenme tespit edildi (1/5). PZR çalışılan LP tip C tanılı 2 olgudan birinde de $\gamma\delta$ TCR genlerinde klonal yeniden düzenlenme saptandı.

LP olgularının sadece 3 ü 4 ila 31 ay takip edildi. Biri haricinde hepsinde nüks saptandı. Nüks saptanan olgularda ise remisyon süresi birkaç gün ila 6 ay arasında değişmekte idi. Nüks görülmeyen olguda ise remisyon süresi 22 ay olarak saptandı. Takip edilebilen 3 olgudan sürekli nükslerle giden ve remisyon

süresi birkaç günle sınırlı olan olgu LP tip C, diğerleri ise LP tip A idi. LP tip C tanılı olguda lezyonların 4 yıldır varolduğu bildirilmekteydi.

CD 30(-) kutanöz büyük T hücreli lenfoma

CD 30(-) kutanöz büyük T hücreli lenfoma tanılı 5 olguda hastalarda görülen lezyonlar nodül şeklindeydi. Bu olgulardan birinde nodül soliter, diğerlerinde ise multifokaldi. Bazı nodüller büyük boyutlara ulaşmış (en büyük nodül çapı 12 cm) ve üzerleri ülsere idi.

Histolojik incelemede dermiste, subkutan yağlı dokuya da yayılan genellikle diffüz, bazen de damarlar etrafında yoğunlaşan infiltrasyon gözlemlendi. İnfiltrasyonu oluşturan hücreler orta boy veya iri nüveye sahip, koyu kromatinli, bazılarının nükleolusları seçilebilen hücrelerdi. Arada az sayıda reaktif lenfoid hücreler, immunoblast benzeri hücreler, birkaç olguda ise eozinofil polimorflar mevcuttu.

İmmunohistokimyasal incelemede infiltrasyonu oluşturan hücreler T hücre fenotipi (CD 45RO pozitif) göstermekte olup CD 30 eksprese etmemekteydiler.

Beş olgunun 3 ünde $\gamma\delta$ TCR genlerinde klonal yeniden düzenlenme saptandı.

CD 30(-) kutanöz büyük T hücreli lenfoma tanılı 5 olgudan 3 ü 6 ila 20 ay boyunca takip edildi. Yirmi ay takip edilen olgu hiç remisyona girmeden, tanı konulmasını izleyen 8 ay içinde tonsil, servikal bölge ve akciğerde kitleleri ortaya çıkarak sistemik lenfomaya dönüştü. Hasta lezyonların ortaya çıkışını takiben 2 yıl içinde kaybedildi. Diğer olguların birinde nüks görülmezken (remisyon süresi 9 ay, takip süresi 9 ay), diğerinde 2 aylık remisyon süresini takiben nüks gözlemlendi (takip süresi 8 ay).

Pleomorfik küçük/orta boy hücreli kutanöz T hücreli lenfoma

Klinik incelemelerinde pleomorfik küçük/orta boy hücreli kutanöz T hücreli lenfoma tanısı alan 3 olgunun 2 sinde soliter nodül, birinde lokalize multipl ülsere nodüller saptandı.

Histolojik olarak dermiste damarlar etrafında yoğunlaşan, alt kısımlarında difüz olarak izlenen çoğunluğu küçük ve orta boy, düzensiz nüveli, koyu kromatinli atipik mononükleer hücrelerden oluşan infiltrasyon gözlemlendi. İnfiltrasyon içinde sayıları yaklaşık % 30 u aşmayan iri çekirdekli atipik mononükleer hücreler, yine az sayıda reaktif lenfoid hücreler, eozinofil polimorflar seçildi. Epidermis tutulumu olguların hemen hepsinde mevcuttu.

İmmunohistokimyasal incelemede infiltrasyonu oluşturan hücreler T hücre fenotipi (CD 45RO pozitif) göstermekte olup CD 30 eksprese etmemekteydi. Bir olguda neoplastik hücreler CD2+, CD3+, CD4+,CD5+/-, granzyme B+ ve TIA-1+ olduğu, arada CD8+ hücrelerinde bulunduğu saptandı. Bu bulgular doğrultusunda bu olgunun pleomorfik küçük/orta boy hücreli kutanöz T hücreli lenfoma grubu içinde yer alan sitotoksik primer kutanöz T hücreli lenfoma olduğu yorumu yapıldı. Bu olguda $\gamma\delta$ TCR genlerinde klonal yeniden düzenlenme saptandı. Ayrıca diğer 2 olgunun birinde klonal düzenlenme tespit edildi.

PRİMER KUTANÖZ B HÜCRELİ LENFOMALAR

Primer kutanöz marginal zon B hücreli lenfoma (MZL) (sinonim: Primer kutanöz immunositoma)

MZL tanısı ile çalışma grubu kapsamı içine alınan 8 olgunun klinik prezantasyonları 2 sinde multifokal nodül, 5 inde soliter nodül, birinde ise eritemli plak lezyon olarak tespit edildi.

Histolojik incelemelerinde dermiste çoğunlukla nodüler bazı alanlarda diffüz tarzda yoğun infiltrasyon saptandı. İnfiltrasyon içinde abortif germinal merkez yapıları gözlemlendi. İnfiltrasyonu oluşturan hücreler monomorfik görünümlü küçük, soluk sitoplazmalı hücreler olup daha periferik kısımlarda lenfoplazmositer hücreler ve plazmositler mevcuttu. Arada reaktif lenfositler, az sayıda immunoblastlar ve seyrek çok çekirdekli dev hücreler görüldü.

İmmunohistokimya çalışılan olguların biri haricinde hepsinde lenfoplazmositer hücrelerde kappa hafif zincir ekspresyonuna rastlanırken lambda hafif zincir ile tek tük hücrede boyanma saptandı. B hücre fenotipi (CD 20 pozitif) gösteren hücrelerin oluşturdukları nodüler yapılar immunohistokimyasal incelemede daha belirgin olarak gözlemlendi.

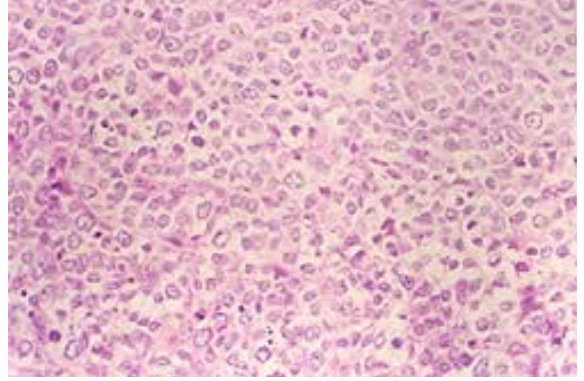
Olguların 7 sinde PZR ile Ig ağır zincir genlerinde klonal yeniden düzenlenme bakıldı. Hepsinde klonal yeniden düzenlenme saptandı.

Bu olgulardan 6 sı 1 ila 24 ay arasında değişen sürelerde takip edildi. Bu olguların hiç birinde nüks görülmedi.

Primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma (FMHL)

Primer kutanöz FMHL tanısı alan 4 olgunun 2 sinde ilk klinik prezantasyonlarında soliter nodül, birinde lokalize multipl nodül, bir diğerinde ise palpasyonla farkedilen eritemli infiltre bir plak saptandı.

Histolojik olarak olguların hepsinde epidermisin altında korunmuş bir zon bırakarak tüm dermis ve yüzeysel subkutan yağlı dokuda diffüz ve/veya yoğun perivasküler infiltrasyon gözlemlendi. İnfiltrasyonu oluşturan hücrelerin % 50 sinden fazlası büyük hücre niteliğindedi (Şekil 4). Büyük hücrelerin bazıları



Şekil 4. Primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma: Difüz infiltrasyon oluşturan iri nüveli, açık kromatinli, bir veya birkaç nükleolusu bulunan atipik mononükleer hücre infiltrasyonu (HE X 400)

çentikli (sentrosit benzeri), bazıları ise çentiksiz (sentroblast benzeri) idi. Arada multilobüle görünümde hücreler, immunoblastlar ve reaktif lenfositler yer almaktaydı.

İmmunohistokimyasal incelemede infiltrasyonu oluşturan hücrelerin hemen tamamı B hücre fenotipi (CD 20 pozitif) göstermekteydi. Seyrek T hücre fenotipi (CD 45RO pozitif) gösteren reaktif lenfositler neoplastik hücrelerin yanı sıra gözlemlendi.

Olguların tamamında PZR çalışılarak Ig ağır zincir genlerinde klonal yeniden düzenlenme araştırıldı. İkisinde klonal yeniden düzenlenme saptanırken diğer 2 olguda tespit edilmedi.

Bu olguların 3 ü 20 ay ila 3 yıl arasında değişen sürelerde takip edildi. İkisinde nüks görülmezken bir olguda multifokal dağılım gösteren nodüller ortaya çıktı ve 5 yıl içinde servikal lenf düğümü tutulumu saptandı. Lezyonların ilk çıkışından yaklaşık 15. yıl sonra karaciğer, dalak ve plevra tutulumu tespit edildi.

T hücrelerinden zengin B hücreli lenfoma

Klinikte multifokal nodülleri olan T hücrelerinden zengin B hücreli lenfoma

tanılı tek olgunun histolojik incelemesinde dermiste damarlar etrafında ve diffüz tarzda infiltrasyon saptandı. İnfiltrasyonu oluşturan hücreler tek tek veya küçük topluluklar halinde immunohistokimyasal incelemede B hücre fenotipi (CD 20 pozitif) gösteren, iri nüveli açık kromatinli atipik mononükleer hücreler ve aralarında çok sayıda T hücre fenotipi (CD 45RO pozitif) gösteren reaktif lenfositlerdi. Az sayıda eozinofil ve nötrofil polimorf da mevcuttu.

Olgu konsültasyon amacıyla bölümümüze geldiğinden PZR çalışılmadı ve takibi yapılamadı.

T HÜCRELİ PSÖDOLFOMALAR

Biri ilaca bağlı T hücreli psödolenfoma, diğerleri lenfomatoid kontakt dermatit tanısı almış 4 olgu çalışma grubumuzun kapsamına alındı. Tüm T hücreli psödolenfomalarda klinik prezantasyon multifokal plak şeklindeydi. Tek bir olguda plakların yanı sıra nodüle de rastlandı.

Histolojik incelemede ilaca bağlı T hücreli psödolenfoma olgusunda dermiste perivasküler ağırlıklı yoğun infiltrasyon gözlemlendi. İnfiltrasyonu oluşturan hücreler lenfosit, histiosit, eosinofil polimorf ve arada seyrek iri nüveli, açık kromatinli atipik mononükleer hücrelerdi. İmmunohistokimyasal incelemede infiltrasyonu oluşturan hücrelerin çoğunluğunun T hücre fenotipi (CD 45RO pozitif) gösteren hücreler olduğu, ancak arada B hücre fenotipi (CD 20 pozitif) gösteren hücrelerinde bulunduğu saptandı. CD 30 ekspresyona eden hücre görülmedi.

Lenfomatoid kontakt dermatit tanılı olgularda ise histolojik incelemede çoğunlukla psoriasiform hiperplazi gösteren, spongiotik epidermis mevcuttu. Üst dermiste damarlar etrafında lenfosit,

histiosit ve az sayıda iri, kaba kromatinli atipik hücreler gözlemlendi. Bu hücrelerden bazılarında mitotik aktivite tespit edildi. İmmunohistokimyasal incelemede ise atipik hücrelerin yanı sıra diğer lenfoid hücrelerde de T hücre üstünlüğü saptandı.

Genotipik incelemede 4 lenfomatoid kontakt dermatit tanılı olgunun ikisinde $\gamma\delta$ TCR genlerinde klonal yeniden düzenlenme gözlemlendi.

Bu olgulardan ilaca bağlı T hücreli psödolenfomada ilaç kesimini takip eden 3 ay içinde lezyon kayboldu. Onaltı aylık takip süresi içinde nüks görülmedi. Lenfomatoid kontakt dermatit tanılı olgulardan 2 si 3 ve 8 ay takip edildi. Bu süre zarfında nüks gözlenmedi.

B HÜCRELİ PSÖDOLFOMALAR

B hücreli psödolenfoma tanısı almış 4 olgunun klinik prezantasyonu multipl papül, nodül ve plak şeklindeydi. Bu olgulardan birinde lezyonlar lokalize idi.

Histolojik incelemede dermiste daha ziyade damarlar etrafında yoğunlaşan bazı alanlarda interstisyuma da yayılan yoğun infiltrasyon gözlemlendi. İnfiltrasyonu oluşturan hücreler lenfosit, histiosit, seyrek immunoblast benzeri hücreler ve seyrek eosinofil polimorflardı. İnfiltrasyonun periferik kısımlarında birkaç olguda plazmositler de gözlemlendi. Arada küçük germinal merkez yapıları çoğu olguda seçilmekteydi.

İmmunohistokimyasal incelemede ise B hücre üstünlüğü görülmekle birlikte arada T hücreleri de mevcuttu. Uygulanan kappa ve lambda hafif zincir ekspresyonuna eşit oranlarda rastlandı.

PZR ile Ig ağır zincir genlerinde klonal yeniden düzenlenme 2 olguda tespit edildi.

Bu hastalardan 3 ü 2 ila 24 ay takip edildi. İkisinde nüks görülmez iken di-

ğerinde lezyonlar aynı boyutlarını koruyarak persiste ettiler (bu olgunun takip süresi 24 aydır).

TARTIŞMA

Primer kutanöz (T hücreli) lenfoma terimi ilk kez Edelson tarafından 1975’de ortaya atılmıştır.² 1970’lerin başında yegane bilinen kutanöz lenfomalar Mikozis fungoides ve onun varyantı olarak kabul edilen pagetoid retiküloz, Sezary sendromu ve lenfomatoid papülozis idi. Diğer tüm kutanöz lenfoma olguları literatürde malign retiküloz veya retikulum hücreli sarkom olarak adlandırılmaktaydı. 1970’lerin sonunda immunohistokimyanın keşfiyle lenfomalarda B ve T hücreli ayırımı yapılabildi. O dönemde Avrupa’da T ve B hücreli kutanöz lenfomalar Kiel sınıflandırması ile daha detaylı olarak incelenmeye başlandı. Avrupa’da sentrositik ve sentroblastik lenfoma, immunositoma, pleomorfik T hücreli lenfoma gibi terimler ortaya atıldı. Bu sırada U.S.A’da hematolojilerin ortaya attıkları, T ve B hücreli lenfoma ayırımı yapmayan *Working Formulation* kullanılmaya başlandı ve bu sınıflama kısa sürede büyük popülerite sağladı. Ancak her iki kıtada farklı terminoloji ve sınıflamaların kullanımını literatürde kargaşa yaratmaktaydı. Bunun üzerine 1994’te her iki kıtadan 19 hematopatologun biraraya gelmesiyle *Revised European-American Lymphoma Classification (REAL)* adı altında yeni bir sınıflama önerildi.³ Bu sınıflama modern bir lenfoma anlayışını da beraberinde getirdi. Bu sınıflamaya göre hastalıklar birer antite olarak ele alındı ve morfolojik, immunolojik, genetik ve klinik özellikleriyle değerlendirildi. Aralık 1998’de ise yeni bilgilerin ışığında bu sınıflama modifiye edilerek önerilmiş WHO sınıflaması yayımlandı.⁴ Ancak tüm bu sınıflandırmalarda kuta-

nöz lenfomaların biyolojik davranışları, prognozları ve tedavi yaklaşımlarına değinilmemekteydi. Oysa 1990’lı yılların başından itibaren yayınlanan çalışmalarda primer kutanöz lenfomaların aynı histolojik özellikler gösteren nodal lenfomalardan farklı olarak daha iyi prognoza sahip oldukları savunulmaya başlandı.^{5,6} Bu nedenle tedavi şemalarında değişiklikler yapılması gerektiği ve agresif kemoterapiye ihtiyaç olmadığı öne sürüldü. Zaman içinde rutin histolojik incelemede gözlenen bir tablonun tek bir hastalıkta değil, birkaç hastalıkta görülebileceği ortaya kondu. Dolayısıyla primer kutanöz lenfoma tanısının tek başına histolojik bulgularla konamacağı ve tanı için klinikopatolojik korelasyonun gerekliliği vurgulandı.² Detaylı klinikopatolojik çalışmalar sonucu primer kutanöz lenfomalar için EORTC sınıflaması bir alternatif olarak önerildi. Ancak bu sınıflama başta organa spesifik bir sınıflama olması nedeniyle yoğun eleştiriler almaktadır. Aslında primer kutanöz T hücreli lenfomaların EORTC’de önerilen sınıflandırması yaygın olarak kabul görmekle birlikte B hücrelilerle ilgili kısım terminoloji ve sınıflandırma açısından kargaşaya yol açmaktadır.

Bu çalışmanın amacı özellikle MF dışı primer kutanöz lenfomaların rastlanma sıklığını, histolojik, immunofenotipik, genotipik özelliklerini ortaya koymak, biyolojik davranışlarını multidisipliner bir anlayışla incelemek ve en uygun sınıflandırmayı araştırmaktır. Bu çerçevede Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında tanı almış 9 lenfomatoid papülozis, 7 CD 30(+) anaplastik büyük hücreli lenfoma, 5 CD 30(-) primer kutanöz T hücreli lenfoma (PKTL), 3 PKTL-pleomorfik küçük-orta boy hücreli, 8 marginal zon lenfoma, 4 folikül merkez hücreli lenfoma, 1 T hücrelerinden zengin B hücreli lenfoma, 1

pagetoid retikülozdan CD 30(-) PKTL'ye dönüşüm gösteren olgu çalışma kapsamına alındı. Bunların yanısıra 35 MF olgusu (12 erken dönem, 12 plak dönem, 3 tümöral dönem, 2 granülomatöz tip, 4 eritrodermik tip, 2 foliküler musinöz ile asosiye MF) da genotipik özelliklerini incelemek açısından çalışma grubuna alındı. Primer kutanöz B ve T hücreli lenfomalarla ayırıcı tanı açısından da 8 psödolenfoma olgusu çalışma grubuna katıldı (Tablo II).

Serimizde primer kutanöz lenfomaların oranları göz önüne alındığında T hücreliler % 82.2, B hücreliler % 17.8 oranında görülmüştür. MF, T hücreli lenfomaların % 58.3 ünü, tüm PKL ların % 47.9 unu oluşturmaktadır. Serimizde tüm PKL ler içinde MF dışı T hücreli lenfomalar ise % 34.2 oranındadır. Literatürde T hücreli primer kutanöz lenfomalar % 65, B hücreliler % 20-25 oranında bildirilmektedir.^{1,7}

MF plak ve tümöral dönem lezyonları histolojik bazda önemli ayırıcı tanı problemi oluşturmazken erken dönem lezyonların çoğu zaman benign likenoid veya spongiotik dermatitlerle ayırımı zordur. Histolojik olarak epidermis içinde ve dermoepidermal bileşkede diziler halinde atipik mononükleer hücrelerin varlığı, epidermal atrofi, üst dermiste band oluşturma eğilimi gösteren bazıları atipik mononükleer hücre infiltrasyonu ve fibrozis MF erken dönem lehine önemli bulgulardır.⁸ Ancak yine de bu bulguların bazı durumlarda tek başına yardımcı olamadığı ortaya konmuştur. Bu nedenle immunohistokimyasal yöntemlerden yararlanılmaya çalışılmış ve bu doğrultuda CD4:CD8 oranları incelenmiştir. MF lehine birtakım oranlar belirlenmişse de bunların bugün için faydalı olmadığı görüşü yaygın olarak kabul görmektedir.⁹ Çalışmamızda da CD4:CD8 oranlarının değişken olduğu

saptandı. Genotipik incelemede ise tüm MF lerin % 62.86 sında PZR ile $\gamma\delta$ TCR genlerinde klonal yeniden düzenlenme saptandı. Bu oran literatürde % 50 ila 83 arasında değişmektedir.¹⁰

Çalışmamız kapsamında değerlendirilen 7 CD 30(+) PKTL'nin prognozları göz önüne alındığında MF zemininde gelişen 3 olgunun literatür bilgileriyle uyumlu olarak agresif seyir gösterdiği izlendi.¹ Olgulardan birinde t(2:5) saptandı. PZR ile $\gamma\delta$ TCR genlerinde klonal yeniden düzenlenme % 37.5 oranında tespit edildi.

Willemze tarafından tariflenen LP tip C, histolojik olarak CD 30(+) PKTL düşündürülen, ancak klinik bulgular (uzun yıllardan beri varolan, zaman zaman ortaya çıkan, spontan remisyonlarla seyreden, atrofik skarlar bırakan lezyonlar) ile birarada değerlendirildiğinde LP şeklinde yorumlanan bir antitedir.¹ EORTC sınıflandırmasında özellikle LP ve CD 30(+) PKTL ayırıcı tanısında klinikopatolojik korelasyonun önemi vurgulanmaktadır. Bu noktadan yola çıkarak 9 LP olgusundan 3 ü LP tip C olarak değerlendirildi. Geri kalan 6 olgu ise LP tip A olarak yorumlandı. PZR ile $\gamma\delta$ TCR genlerinde klonal yeniden düzenlenme LP tip A da % 20, LP tip C de ise % 50 oranında saptandı.

CD 30(-) primer kutanöz T hücreli lenfoma tanısı almış 5 olgunun 3 ü 6-20 ay takip edildi. Bu hastalardan birinde sistemik tutulum gelişmesi, diğerinin ise nükslerle seyretmesi EORTC sınıflamasında belirtildiği gibi bu lenfomaların agresif seyir gösterdiklerine işaret etmektedir.¹ Ancak olgu sayısı az ve takip süreleri kısadır. CD 30(-) primer kutanöz T hücreli lenfomalarda PZR ile saptanan $\gamma\delta$ TCR genlerinde klonal yeniden düzenlenme oranı çalışmamızda % 60'dır.

Pleomorfik küçük/orta boy hücreli kutanöz T hücreli lenfoma tanısıyla takip edilen 3 olguda ise PZR ile klonalite oranı çalışmamızda % 100 olarak tespit edildi. Ayrıca olgulardan birinde CD 8 fenotipi saptanarak sitotoksik tip olarak yorumlandı. Literatürde bu sitotoksik PKTL lerin agresif seyir gösterdiği bildirilmektedir.² Ancak olgunun takip süresi 6 ayla sınırlı olduğundan bu konuda yoruma gidilememiştir.

EORTC sınıflamasında primer kutanöz marginal zon lenfoma (MALT tipi lenfoma) bir antite olarak kabul edilmektedir. Alternatif terim olarak immunitoma önerilmektedir. REAL ve önerilmiş WHO sınıflandırmasında immunitomanın sistemik bir hastalık olduğu ve kemik iliği, lenf düğümü tutulumu, Walderström makroglobulinemisi ile kendini gösterdiği vurgulanmıştır.¹¹ EORTC içinde de primer kutanöz marginal zon lenfoma (MALT tipi lenfoma) konusunda bir konsensus yoktur. EORTC içinde yer alan Cerroni ve ark.¹² EORTC sınıflamasının yayınlanmasından hemen sonra yaptıkları bir yayında primer kutanöz marginal zon lenfoma (MALT tipi lenfoma) ile immunitomun farklı antiteler olduğuna değinmişlerdir. Ayrıca yine EORTC içinde yer alan Santucci ve ark.¹³ primer kutanöz marginal zon lenfoma (MALT tipi lenfoma) diye bir antitenin varlığına değinmişler ve SALT (Skin associated lymphoid tissue) lenfoma terminolojisini öne sürmüşlerdir. Slater,¹⁴ Bailey ve ark.¹⁵ ve Tomazewski ve ark.¹⁶ da primer kutanöz marginal zon lenfomanın (MALT tipi lenfoma) ayrı bir antite olduğunu vurgulamışlardır. Bazı yazarlar immunitomaların aslında lenfoplazmosit ve plazmosit yönünde diferansiye primer kutanöz marginal zon lenfoma (MALT tipi lenfoma) olduğunu öne sürmektedir.¹¹ Çalışmamızda yer alan primer kutanöz marginal zon lenfoma

(MALT tipi lenfoma) tanılı 8 olgudan birinde lenfoplazmosit ve plazmositlerden oluşan monoton infiltrasyon gözlemlendi. Literatür bilgileri ışığında bu tip immunitoma olarak kabul edilebileceği düşünüldü. Bu hastanın yapılan sistemik incelemesinde sistemik hastalık yönünde bulgu saptanmadı. Literatürde bu hastalarda 5 yıllık survi % 100 olarak bildirilmektedir. Olgularımızdan 6'sı 1 ila 24 ay takip edildi ve bu hastalarda sistemik lenfomaya dönüşüm veya nüks gözlenmedi. Literatürde primer kutanöz marginal zon lenfoma (MALT tipi lenfoma) da Ig ağır zincir genlerinde klonal yeniden düzenlenme saptanma oranı literatürde % 70 olarak bildirilmekte olup, bizim olgularımızda ise bu oran % 100 olarak tespit edilmiştir.¹²

EORTC'nin eleştiriye maruz kaldığı konulardan biri de primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma terimidir. Burada kastedilen diffüz veya nodüler patern sergileyen, germinal merkez hücrelerini (sentrosit, sentroblast) içeren, iyi seyirli bir lenfoma olup tüm primer kutanöz B hücreli lenfomaların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır.^{2,17} Oysa REAL sınıflandırmasında tanımlanan folikül merkez hücreli lenfomalar veya WHO sınıflandırmasında tanımlanan foliküler lenfomalar foliküler patern oluşturan, CD 10 (+), bcl-2 eksprese eden ve t(14:18) içeren lenfomalardır.^{2,11} Primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfomalar ise çoğunlukla diffüz patern oluşturup büyük hücreler içermektedir. Bunun yanısıra CD 10 (-)tir, bcl-2 ekspresyonu veya t(14:18) nadiren gözlenir. EORTC sınıflamasına göre primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfomalar erken dönemde küçük hücre hakimiyeti, geç dönemde ise büyük hücre hakimiyeti gösterirler.¹ Bu noktada yine soru işaretleri belirlemekte ve REAL/WHO sınıflamasına göre küçük hücre hakimiyeti gösterenler ekstranodal marginal zon

lenfoma, büyük hücre hakimiyeti gösterenler ise diffüz büyük hücreli tip olarak sınıflandırılmaktadır. Gerçek primer kutanöz foliküler (folikül merkez hücreli) lenfomaların ise çok küçük bir oran oluşturduğu öne sürülmektedir. Bizim olgularımız gözönüne alındığında primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma tanılı 4 olgumuzda da histolojik olarak difüz patern gözlemlendi. Bunların tamamı büyük hücrelerden oluşmaktaydı. Bu hastalardan sadece birinde 5 yıldan sonra sistemik tutulum (nodal tutulum) saptandı. Bu hasta da sistemik tutulumuna rağmen 15 yıldır takip edilmektedir. Bir diğer hasta tanı sonrası radyoterapi ile remisyona girdi. Dört yıllık takip süresince nüks görülmedi. Hastalardan birinde ise aldığı yoğun antibiyotik tedavisi sonrası lezyon geriledi ve 20 aylık takipte nüks gözlemlendi. Bu olgu düşük gradli primer kutanöz B hücreli lenfomaların etyolojilerinde rolü olabileceği öne sürülen *Borrelia burgdorferi* ilişkisini gündeme getirdi ancak bu hastada bu yönde bir inceleme yapılamadı. Literatürde primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfomalarda 5 yıllık survi % 97 olarak bildirilmektedir. Biz de az sayıdaki olgularımızda prognozun iyi olduğunu gözlemledik. Bu nedenle REAL ve WHO sınıflandırmasında primer kutanöz yerleşim için ayrıcalıklı bir yaklaşım yer almadığından EORTC sınıflamasının primer kutanöz lenfomaların prognostik değerlendirmesi açısından daha uygun bir sınıflama olduğu görülmüştür.

Klonalite tayininin önceleri lenfoma-psödolenfoma ayırımında önemli olabileceği düşünülmüş ancak daha sonra liken planus, pitriyazis likenoides, allerjik kontakt dermatit, psoriasis gibi benign dermatozların bazılarında ve psödolenfomada da klonalitenin görülebildiği saptanmıştır. Psödolenfomalarda klonalite oranı literatürde % 4 ila 50 olarak

bildirilmiştir. Klonalite saptanan olguların bazılarında zaman içinde lenfomaya dönüşüm saptanmıştır. Çalışmamızda genotipik incelemede hem T hem de B hücreli psödolenfomaların % 50sinde Ig ağır zincir veya $\gamma\delta$ TCR genlerinde klonal yeniden düzenlenme tespit edildi. Bu olgular 3-15 ay arasında değişen takip sürelerinde lenfomaya dönüşüm gözlemlenmedi.

Sonuç olarak eşdeğer nodal lenfomalardan farklı seyir gösteren primer kutanöz lenfomaların tanısında klinik, histolojik, immunohistokimyasal ve genotipik özellikler bir arada değerlendirilerek yoruma gidilmelidir. Bugün için bu yaklaşımı sağlayabilmesi açısından EORTC sınıflamasının primer kutanöz lenfomalar için en uygun sınıflama olduğu inancındayız.

ÖZET

Yakın tarihlere kadar kutanöz lenfomalar primer veya sistemik lenfomaların deri tutulumu olmaları gözönüne alınmaksızın nodal non-Hodgkin lenfomalar için kullanılan sınıflamalarla değerlendirilirdi. Zaman içinde primer kutanöz lenfomaların (PKL) biyolojik davranışlarının farklı olduğu anlaşıldı ve her bir lenfomayı klinik, histolojik, immunohistokimyasal ve genotipik özelliklere dayanarak birer antite olarak kabul eden EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) sınıflaması ortaya atıldı. Projede Anabilim dalımızda tanı almış 25 mikozis fungoides (MF)/Sezary sendromu (SS) dışı PKTL, 13 PKBL, 35 MF ve 8 psödolenfoma olgusu çalışma kapsamına alınarak multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirildi. Anabilim Dalımızda incelenen PKL'ların %82.2 si T hücreli, %17.8 i B hücreli idi. MF tüm T hücreli lenfomaların % 58.3 ünü, tüm PKL lerin ise %47.9 unu oluşturmaktay-

dı. MF dışı T hücreli lenfomaların oranı da tüm PKL'ler içinde % 34.2 idi. Histolojik olarak, MF in özellikle erken dönem lezyonlarında benign likenoid ve spongiotik dermatitlerle ayırıcı tanı zorlukları yaşandı. Çalışma grubunda yer alan 9 lenfomatoid papüloz (LP) olgusunun 6 sı tip A, 3 ü tip C olarak değerlendirildi. PZR ile $\gamma\delta$ TCR genlerinde klonal yeniden düzenlenme oranı tip A da % 20, tip C de ise % 50 olarak bulundu. Yedi CD 30(+) PKTL nin prognozları gözönüne alındığında MF zemininde gelişen 3 olgu agresif seyir gösterdi. Olgulardan birinde t(2:5) saptandı. CD 30(-) PKTL tanısı almış 6 olgunun biri pagetoid retiküloz zemininde gelişti. Bir diğer olgunun sistemik lenfomaya dönüşmesi, diğerlerinde de nükslerin görülmesi bu lenfomaların EORTC de belirtildiği gibi agresif seyirli lenfomalar olduğunu düşündürdü. PKBL ların 4 ü folikül merkez hücreli lenfoma (FMHL), 8 i marginal zon lenfoma (MZL), biri ise T hücrelerinden zengin B hücreli lenfoma idi. FMHL ların hepsi difüz ve büyük hücreli idi. Bu hastaların sadece birinde sistemik lenfomaya dönüşüm saptandı. Sekiz MZL olgusunun kısa süreli takiplerinde nüks veya sistemik tutulum rastlanmadı. Çalışmamızda T ve B hücreli psödolenfomalarda RZR ile Ig ağır zincir genlerinde klonal yeniden düzenlenme oranı % 50 olarak tespit edildi. Bu olguların 3-15 aylık takiplerinde ise lenfomaya dönüşüm saptanmadı.

Bugün için özellikle B hücreli lenfomalarda aksıyan yönleri olmakla birlikte EORTC sınıflamasının primer kutanöz lenfomalar için en uygun sınıflama olduğu inancındayız.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmamda morfolojik değerlendirmede yardımlarından dolayı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF) Patoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Nüket Tüzüner'e, genotipik çalışmada katkıları ne-

deniyle İÜ Moleküler Onkoloji ve Hematopatoloji Araştırma ve Uygulama Merkezinden Doç. Dr. Nur Sayhan'a, klinik bilgi ve izleme bulgularını temin etmemde yardımcı olan CTF Dermatoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Oya Oğuz'a ve Prof. Dr. Ertuğrul Aydemir'e, Vakıf Gureba SSK Hastanesi Dermatoloji Bölümünden Doç. Dr. Nahide Onsun ve Dr. Yasemin Kural'a teşekkür ederim.

Bu çalışma İÜ Rektörlüğü Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 1168 / 070998).

KAYNAKLAR

1. Willemze R, Kerl H, Sterry W ve ark. EORTC Classification for Primary Cutaneous Lymphomas: A Proposal From the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997; 90: 354.
2. Willemze R, Meijer CJLM. . EORTC Classification for Primary Cutaneous Lymphomas: The Best Guide to Good Clinical Management. *Am J Dermatopathol* 1999; 21:265.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H ve ark. A revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361.
4. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Health Organization of the neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues. *Am J Clin Pathol* 1999; 111 (suppl 1): S8-S12.
5. Santucci M, Pimpinelli N, Arganini L. Primary cutaneous B cell lymphoma: A unique type of low-grade lymphoma. *Cancer* 1991; 67: 2311.
6. Rijlaarsdam JU, Toonstra J, Meijer OWM ve ark. Treatment of primary cutaneous B cell lymphomas of follicle center cell origin: A clinical follow-up study of 55 patients treated with radiotherapy or polychemotherapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 549.
7. Pandolfino TL, Siegel RS, Kuzel TM ve ark. Primary cutaneous B cell lymphoma: Review and Current Concepts. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2152.
8. Sanchez JL, Ackerman AB. The patch stage of mycosis fungoides. Criteria for histologic diagnosis. *Am J Dermatopathol* 1979; 1: 5.
9. Glusac EJ, Shapiro PE, McNiff JM.

- Cutaneous T-Cell Lymphoma. Refinement in the Application of Controversial Histologic Criteria. *Dermatologic Clinics* 1999; 17: 601.
10. Bergman R. How Useful Are T-Cell Receptor Gene Rearrangement Studies as an Adjunct to the Histopathologic Diagnosis of Mycosis Fungoides? *Am J Dermatopathol* 1999; 21: 498.
 11. Norton AJ. Classification of Cutaneous Lymphoma. A Critical Appraisal of Recent Proposals. *Am J Dermatopathol* 1999; 21:279.
 12. Cerroni L, Signoretti S, Höfler G ve ark. Primary Cutaneous Marginal Zone B-Cell Lymphoma: A Recently Described Entity of Low-Grade Malignant Cutaneous B-Cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1307.
 13. Gianotti B, Santucci M. Skin-Associated Lymphoid Tissue (SALT-) Related B-Cell Lymphoma (Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma). A Concept and a Clinicopathologic Entity. *Arch Dermatol* 1993; 129: 353.
 14. Slater D. Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1604.
 15. Bailey EM, Ferry JA, Harris ML ve ark. Marginal zone lymphoma (low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type) of the skin and the subcutaneous tissue. A study of 15 patients. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1011.
 16. Tomazewski MM, Abbondanzo SL, Lupton GP. Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma of the Skin: A Morphologic and Immunophenotypic Study of 11 Cases. *Am J Dermatopathol* 2000; 22: 205.
 17. Willemze R, Rijlaarsdam JU, Meijer CJLM. Are most primary cutaneous B-cell lymphomas "marginal cell lymphomas?" *Br J Dermatol* 1995; 133: 950.
 18. Ing MR. Early surgical alignment for congenital esotropia. *Ophthalmology* 1983; 90: 132-135.
 19. Helveston EM, Ellis FD, Plager DA, Miller KK. Early Surgery for essential infantile esotropia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1990; 27: 115-118.
 20. Tolun H, Oral Y. Ambliyopi ile birlikte bulunan şaşılıklarda cerrahi tedavinin zamanlaması. *TOD XXIX. Ulusal Kong Bült* 1994; 15-17.
 21. Lam GC, Repka MX, Guyton DL. Timing of amblyopia therapy relative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1993; 100: 1751-1756.
 22. Roger GL, Chazan S, Fellows R, Tsou BH.. Strabismus surgery and its effect upon infant development in congenital esotropia. *Ophthalmology* 1982; 89: 479-483.
 23. Öztürk F. Strabismik ve anizometropik ambliyopide füzyon ve stereopsis karşılaştırılması. *Medikal Network*, 1999; 6: 69-72.