

Radyoterapiye Yanıt Veren Bir Primer Kutanöz CD30+ Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma Olgusu

A Case Report of Primary Cutaneous CD30+ Anaplastic Large Cell Lymphoma Which Responded to Radiotherapy

Meltem Türkmen, İlgen Ertam, Gülşen Kandiloğlu*, Sibel Alper
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve *Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Primer CD30+ anaplastik büyük hücreli lenfoma, mikozis fungoidesten sonra en sık rastlanan ikinci deri yerleşimli T hücreli lenfoma tipidir. Sıklıkla erişkinlerde görülür ve prognozu genellikle çok iyidir. Histolojik olarak, tümör hücreleri karakteristik morfoloji ve immünohistokimyasal özelliklere sahip olmanın yanı sıra tanı için gerekli olan %75'in üzerinde CD30 antijeni eksprese ederler. Tedavi seçenekleri arasında lokalize lezyonlarda radyoterapi ve cerrahi eksizyon yer alırken sistemik tutulum olanlarda kemoterapi tercih edilir. Burada radyoterapiye yanıt veren ve altı aylık izlemde rekürrens saptanmayan CD30+ primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma olgusu sunulmaktadır. (*Türk Dermatoloji Dergisi 2007; 1: 21-3*)

Anahtar kelimeler: Anaplastik büyük hücreli lenfoma, CD30+ lenfoma, primer kutanöz T hücreli lenfoma, radyoterapi

Summary

Primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma is the second most common type of cutaneous T cell lymphoma after mycosis fungoides. It is most frequently seen in adults and the prognosis is generally excellent. Histologically, the tumor cells have a characteristic morphology and a characteristic immunohistochemistry, with adequate diagnosis requiring CD30 antigene expression by more than 75% of the cells. While radiotherapy or surgical excision is preferred for localized skin lesions, chemotherapy is used for its systemic form. Here, a case of primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma treated with radiotherapy, and did not recur within a six-month follow-up period, is presented. (*Turkish Journal of Dermatology 2007; 1: 21-3*)

Key words: Anaplastic large cell lymphoma, CD30+ lymphoma, primary cutaneous T cell lymphoma, radiotherapy

Giriş

Derinin primer CD30+ lenfoproliferatif hastalıkları, primer T hücreli deri lenfomalarının yaklaşık %25-30'unu oluşturmakta olup, mikozis fungoidesten sonra en sık rastlanan grup olarak kabul edilmektedir. Primer CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar terimi klinik, histolojik ve immünofenotipik özellikleri açısından birbiri ile örtüşebilen CD30+ primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma (PKBL) ile lenfomatoid papülozis tablolarını kapsamaktadır (1). Burada radyoterapiye yanıt veren ve altı aylık izlemde rekürrens saptanmayan CD30+ primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma olgusu sunulmaktadır.

Olgu

Elli sekiz yaşındaki erkek hasta, üç ay önce ortaya çıkan sağ kol ve uylukta hafif kızamıklık şeklinde başlayan ve kısa sürede büyüyerek sert kıvamlı kitle haline gelen asemptomatik lezyonlar ile kliniğimize başvurdu. Hasta, bu şikayetle bir sağlık kuruluşuna başvurduğunu ve verilen oral ve topikal antibiyotiklerden fayda görmediğini belirtti. Kilo kaybı, gece terlemesi, iştah azalması, ateş gibi bulgular tariflemeyen hastanın yapılan dermatolojik muayenesinde sağ kol arka yüzde 2x1.5x2 cm ve sol femur ön yüzde 1.5x1x1.5 cm boyutlarında kahverengi-kırmızı renkte, palpasyonla sert kıvamda, üzeri ince skuamli nodüller iki adet lezyon mevcuttu (Resim 1). Hastanın klini-

ğimize yatışından birkaç gün sonra, sağ femoral dış bölgede 1x1.2x0.5 cm boyutlarında yeni lezyon çıkışı oldu ve bu lezyon üç haftalık izlemde kendiliğinden geriledi. Hastanın öz geçmişinde beş ay önce tanı alan hipertansiyon ve buna bağlı kaptopril kullanımı vardı. Fizik muayenesinde bir patoloji saptanmayan hastanın soygeçmişinde bir özellik yoktu.

Laboratuvar bulgularından sedimentasyon, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, laktik dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF), antistreptolizin-O (ASO), tümör belirteçleri (CA19-9, prostat spesifik antijen, CA125, CA 15.3) ve tam idrar tetkiki normal sınırlardaydı. Anti nükleer antikor (ANA), VDRL (venereal disease research laboratory), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) negatifti. Hastanın tam kan sayımı ve periferik yayması normaldi. Hastanın sağ kolundaki lezyonun histopatolojik ve immünohistokimyasal incelenmesi sonucunda; büyük hücrelerin diffüz dermis infiltrasyonu, oval ya da irregüler şekilli nükleusları, belirgin nükleolus ve büyük sitoplazmaları ile anaplastik morfolojide neoplastik hücreler ve mitoz gözlemlendi. CD2, CD3, CD4, CD30 pozitif; CD20, CD8, Garanzim B (apoptozu uyaran enzim), perforin, anaplastik lenfoma kinaz 1 (ALK 1), epitelyal membran antijen (EMA) negatif saptandı ve anaplastik büyük hücreli lenfoma ile uyumlu bulundu (Resim 2, 3, 4).

Hastanın sistemik tutulumu araştırmak için yapılan akciğer grafisi, boyun, aksiller, inguinal lenf ve batin ultrasonu, boyun, toraks ve batin bilgisayarlı tomografi sonucunda lenfomanın organ tutulumuna ait bir bulguya rastlanmadı. Yapılan kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu sonucunda lenfoma infiltrasyonu izlenmedi ve bulgular normosellüler kemik iliği lehine yorumlandı. Sistemik tutulum saptanmayan hastaya, primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma tanısı kondu ve sistemik tutulum olmadığı için tedavi olarak lokal radyoterapi planlandı. Günlük doz 2Gy olmak üzere, total 46Gy radyoterapi beş hafta süre ile uygulandı. Terapi sonunda lezyonun çaplarında küçülme, infiltrasyonunda azalma izlendi (Resim 5). Hastanın kan basıncı değeri takipleri normal sınırlarda seyretti ve kullanmakta olduğu kaptoprile devam edildi.

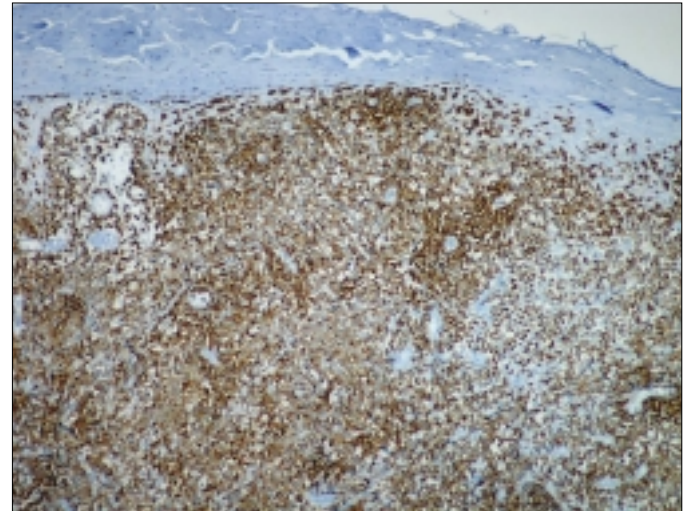
Hastanın altı ay sonra yapılan kontrol amaçlı tüm vücut bilgisayarlı tomografisi normaldi ve dermatolojik muayenesinde altı aylık izlemde yeni lezyon saptanmadı.

Tartışma

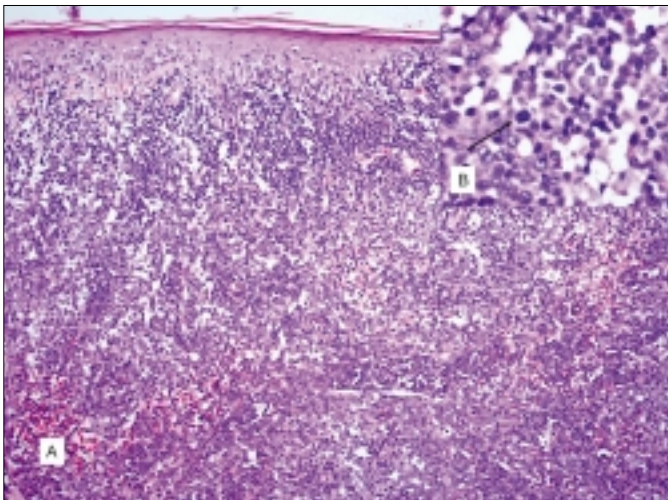
Primer deri lenfomaları, histolojik olarak benzedikleri sistemik lenfomalardan çok farklı klinik özellikler ve prognoza sahip olduklarından sistemik lenfomalardan ayrı olarak sınıflandırılmaktadır (2).



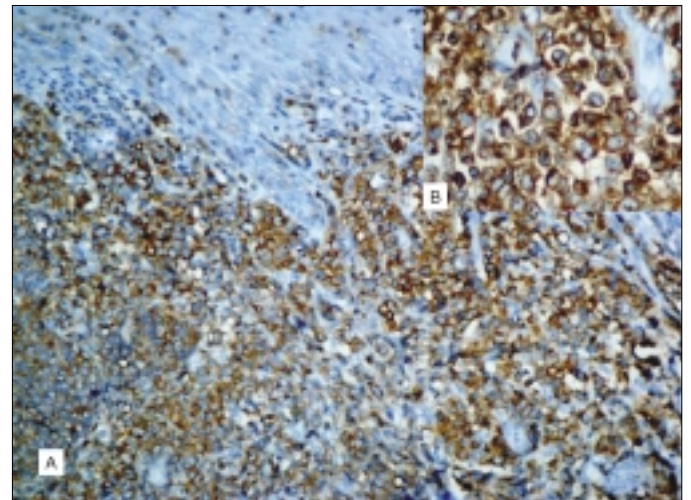
Şekil 1. Kırmızı-kahve renkte nodüler lezyon



Şekil 3. CD2 pozitifliği



Şekil 2. A: Dermisde diffüz infiltrasyon B: Büyük hücreler ve mitoz (okla işaretli)



Şekil 4. CD 30 pozitifliği

Tüm kutanöz lenfomaların yaklaşık %1 -3'ü anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL) tipindedir (3,4). CD30+ anaplastik büyük hücreli lenfomaların primer nodal ve primer deri olmak üzere iki formu vardır. Olgumuzda mevcut olan primer deri formu deriden köken alır ve 60 yaş ortalama ile erişkinlerde ve erkeklerde daha sık görülür (5,6). Primer deri formu iyi prognoza sahiptir ve 5 yıllık yaşam şansı yaklaşık %90 civarındadır. Çok az olguda lenf nodları veya kemik iliği, akciğer, santral sinir sistemi gibi deri dışındaki bölgelere yayılım bildirilmiştir (7). Bizim olgumuzda herhangi bir sistemik tutulum saptanmamıştır.

Klinik olarak ekstremitelerde ve gövde yerleşimli soliter ya da çok sayıda, merkezinde ülserleşme eğilimi olan kahverengi-kırmızı nodül ya da tümörler şeklindedir. Hastaların %25'inde ikincil olarak bölgesel lenf nodları etkilenebilir ama bu lenfadenopatiler seyri etkilemez (6). Hastaların primer deri lenfoması tanısı alabilmesi için sistemik tutulumun dışlanması gerekir. Bu nedenle hastalarda sistemik tutulum açısından ayrıntılı tetkikler yapılmalıdır.

Histopatolojisinde büyük hücrelerin nodüler ya da yaygın dermal infiltrasyonu görülür. Mikozis fungoidesten farklı olarak epidermotropizm yoktur. Neoplastik hücreler oval yada irregüler şekilli nükleusları, belirgin nükleolus ve büyük sitoplazmaları ile anaplastik morfolojidedir. Lezyonun periferinde T hücre, eozinofil yada nötrofillerden oluşan inflamatuvar hücreler bulunur (6,8). PKBL'nın immünohistokimyasal incelemesinde, büyük hücrelerin en az %75'i CD30+ saptanır. ALK (t2;5 translokasyon belirteci), EMA genelde nodal ABHL'da pozitif saptanırken, deri tutulumu olanlarda negatiftir (9,10). Bizim olgumuzda da CD2, CD3, CD4, CD30 pozitif saptanırken, CD20, CD8, ALK ve EMA negatif bulunmuştur.

Hastaların yaklaşık %25'inde spontan gerileme gözlenir (5). Bizim hastamızın da izleminde yaklaşık üç haftada spontan gerileme gösteren bir lezyon saptandı. Bazı araştırmacılar spontan gerileme olasılığından dolayı soliter yada lokalize lezyonu olanlarda 4-8 hafta beklemeyi önermektedirler (11,12). Persistan lokalize lezyonlarda ise en iyi tedavi seçeneği radyoterapi iken soliter olanlarda basit eksizyon da radyoterapiye alternatif olarak tercih edilebilir (7). Son zamanlarda kemoterapi tedavisi alan hastalarda relapsların daha sık olduğunu ve bu nedenle sadece

deri tutulumu olan hastalarda kemoterapinin ilk seçenek olarak tercih edilmemesi gerektiğini ya da alternatif kemoterapi rejimlerinin araştırılması gerektiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (13,14). Ancak sistemik tutulumun da eşlik ettiği olgularda kemoterapi yine de ilk tercih olmalıdır (7,4). PKBL sağaltımında interferon + PUVA (14), intralezyonel metotreksat (15), imikimod (16) tedavilerinden de başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Olgumuzun bir lezyonu spontan gerilemiş olup, diğer iki lezyonuna radyoterapi uygulanmıştır ve altı aylık izleminde rekürrens gözlenmemiştir.

Kaynaklar

1. Baykal C, Büyükbabani N, Yazganoğlu KD. Primer kutane CD30(+) lenfoproliferatif hastalıklar. *Türkdern* 2006;40:11-5.
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.
3. Fink-Puches R, Zenahlik P, Back B, et al. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood* 2002;99:800-5.
4. Zackheim HS, Vonderheid EC, Ramsay DL, et al. Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:793-6.
5. Stein H, Foss HD, Durkop H et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood* 2000;96:3681-95.
6. Latkowski J, Heald PW. Cutaneous T cell lymphomas. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (editors). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6th ed. New York: McGraw-Hill 2003. p. 1561-2.
7. Willemze R, Beljaards RC. Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders: a proposal for classification and guidelines for management and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:973-80.
8. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, editors. *Dermatology*, 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2000. p. 1629-30.
9. Kumar S, Pittaluga S, Rafeld M, et al. Primary cutaneous CD30-Positive anaplastic large cell lymphoma in childhood: Report of 4 cases and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2005;8:52-60.
10. Su LD, Ross CW, Vasef N, et al. The t (2,5)-associated p80 NPM-ALK fusion protein in nodal and cutaneous lymphoproliferative disorders. *J Cutan Pathol* 1997;24:597.
11. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000;95:3653-61.
12. Drews R, Samel A, Kadin ME. Lymphomatoid papulosis and anaplastic large cell lymphomas of the skin. *Semin Cutan Med Surg* 2000;19:109-17.
13. Shehan JM, Kalaaji AN, Markovic SN, Ahmet I. Management of multifocal primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:103-10.
14. Asha LK, Thomas Daisy, Biniitha MP, Nandakumar G. Primary cutaneous multifocal CD30+ anaplastic large cell lymphoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:376-8.
15. Blume JE, Stoll HL, Cheney RT. Treatment of primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma with intralesional methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:229-30.
16. Didona B, Benucci R, Amerio P, et al. Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoma responsive to topical imiquimod (Aldara). *Br J Dermatol* 2004;150:1198-201.



Şekil 5. Radyoterapi sonrası klinik görünüm