

KUTANÖZ LENFOMA KLASİFİKASYONU

Dr. Melih Akyol
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı
Sivas

İÇERİK

- Hikayenin başlangıcı ve farklı klasifikasyon sistemleri
 - Nereden geliyor?
- EORTC'nin doğumu
 - **Kutanöz lenfomalara yer bulmak** için gayret
- EORTC ve WHO'nun evliliği
 - **Kutanöz lenfomalarla diğerlerini organize etme** çalışması
- WHO'nun evlilik yıldönümü kutlaması
 - Evlilik tamam ama WHO da **kendini düzenlemeli**
- Mutlu sona doğru...
 - Hayat devam ediyor; **yeni klinik tablolar, yeni tanısal yöntemler...**

İdeal klasifikasyon

- 
- Açıkça tanımlanmış,
 - klinik olarak ayırt edilebilir,
 - üst üste binismeyen
 - bilinen tüm özellikleri içeren hastalıkları içeren

Neden klasifikasyon?

Aynı dili kullanan
patologlar,
dermatologlar ve
hematoonkologlar



Olabildiğince nodal
temelli lenfoma
klasifikasyonlarını
adapte etmek



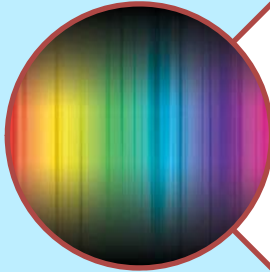
Deri spesifik nozolojik
antiteleri, organ-
spesifik
gereksinimlere göre
düzenlemek





Primer kutanöz lenfomalar [PKL],

ikinci en sık ektranodal non-Hodgkin lenfoma [NHL] formu



Geniş bir klinik, histolojik ve immünofenotipik özellik **spektrum**una sahip

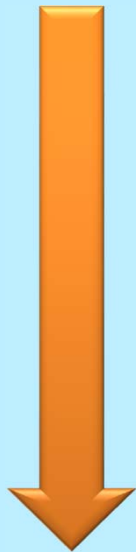


Tanıdan sonra uzunca bir süre de deriye **sınırlı**...

Tarihsel Süreç

1966	• Rappaport klasifikasyonu
1974	• Kiel klasifikasyonu, Lukes ve Collins
1981	• Kiel klasifikasyonu Lennert ve Musshoff
1982	• Working Formulation
1988	• Güncellenmiş Kiel klasifikasyonu
1994	• REAL klasifikasyonu
1997	• EORTC klasifikasyonu
2001	• WHO klasifikasyonu
2005	• WHO/EORTC klasifikasyonu
2008	• WHO klasifikasyonu

1966



2008

Morphology/clinical

Immunohistochemistry

Cytogenetics, FISH

Molecular biology

Expressional profile

KLASIFIKASYONLAR

Alibert
1806'da

- Mikozis fungoides ilk tanım

Bazin
1870

- MF'in safhaları; yama, plak ve tümör

1885'de
Vidal ve
Brocq

- "d'emblee" formun tanımlanması

1924'de
Letterer,

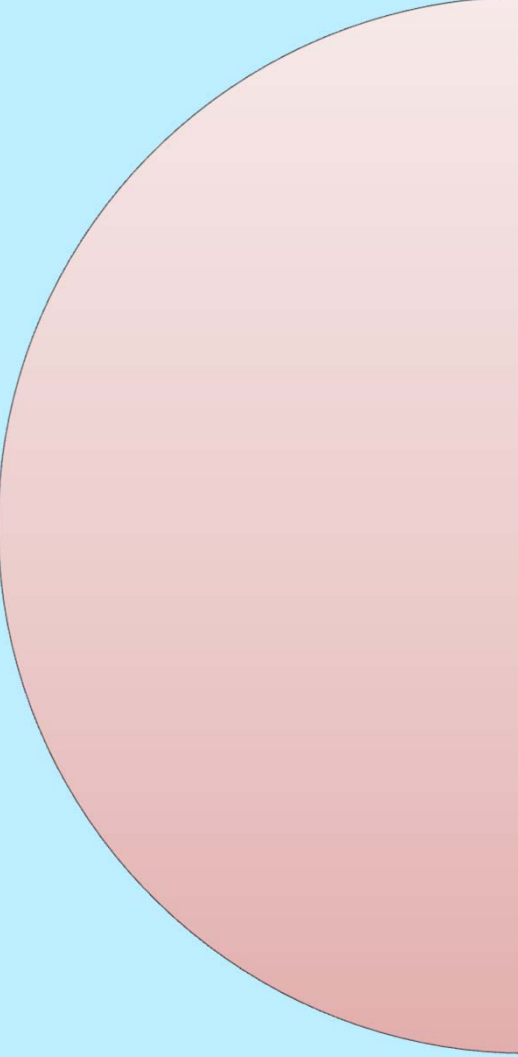
- benign ya da malign retikulum hücrelerinin proliferasyonunu tanımlayan "malign retikülozis"

1938'de
Sezary ve
Bouvrain

- Sezary sendromu

1970'e
kadar

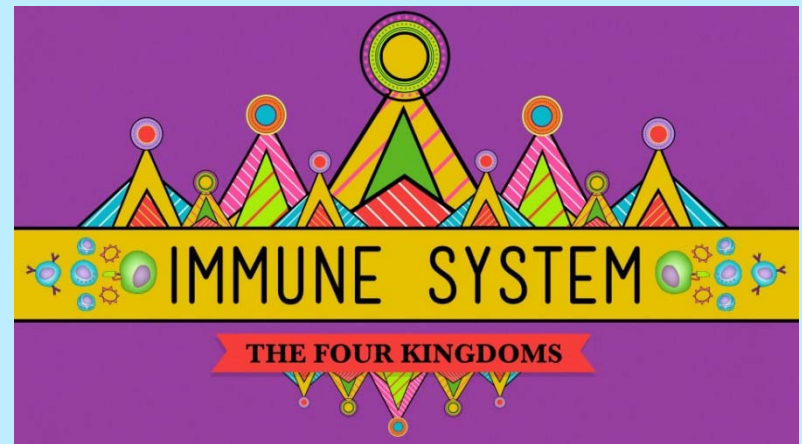
- kutanöz ve diğer lenfomalar için **malign retikülozis ya da retikulum hücreli sarkom** terimleri... (Keinig ve Braun-Falco)



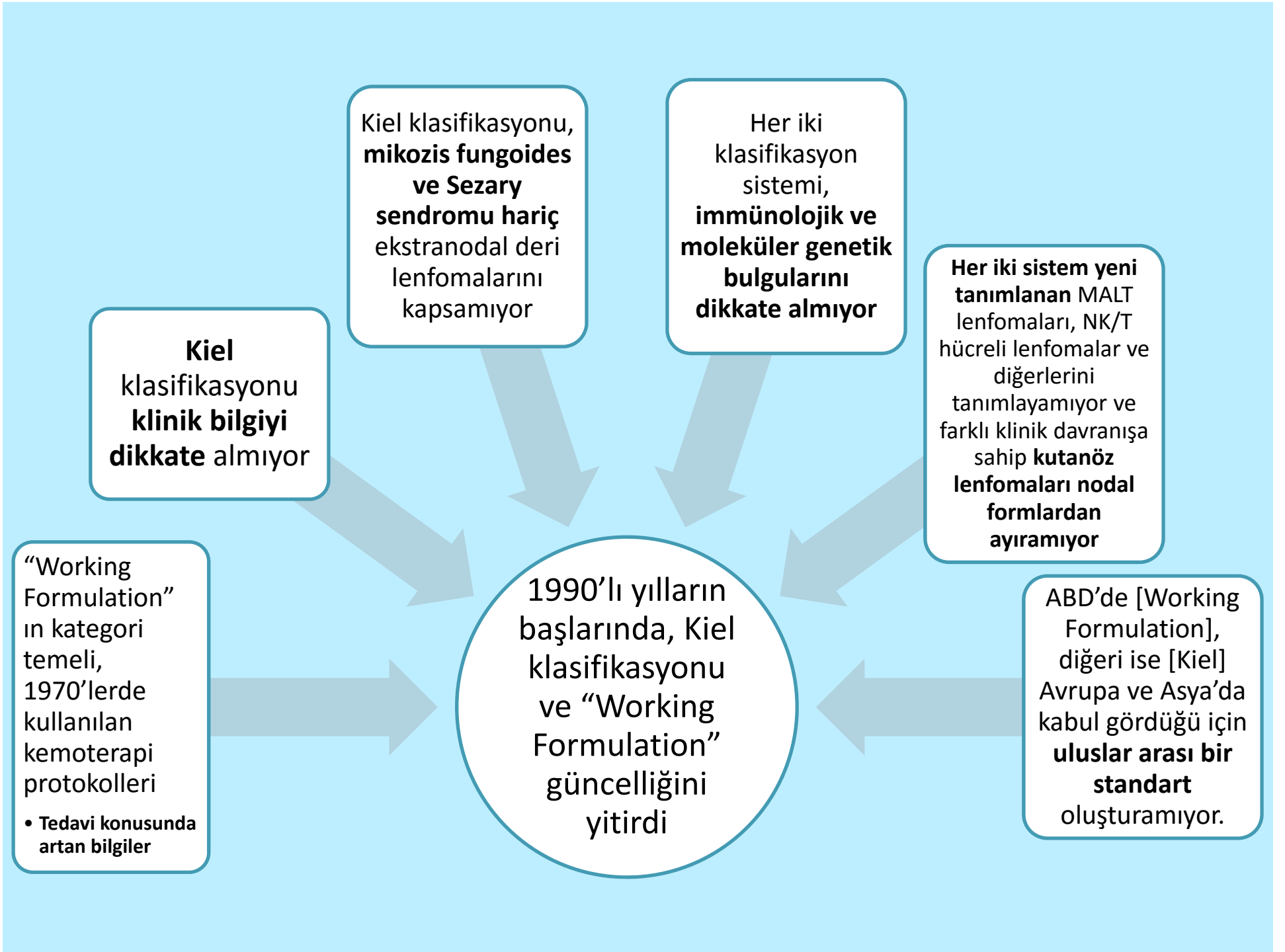
“Kutanöz Lenfoma” terimi için ilk adım

- **1975 yılında, Edelson tarafından mikozis fungoides, Sezary sendromu ve ilişkili lenfoproliferatif malignansiler arasındaki morfolojik, immünolojik ve klinik benzerlikleri kapsayacak şekilde “Kutanöz T hücreli Lenfoma” teriminin önerilmesi...**

- İmmün sistemle ilgili bilgiler artıyor
 - **Kiel** klasifikasyonu,
 - **Lukes-Collins** klasifikasyonu ve
 - **“Working Formulation”**
 - Uyuşma için çıkmışken **ABD’de fiilen kullanıldı**
 - **Düşük, orta ve yüksek grade’li lenfomalar** şeklinde sınıflama



- İmmünofenotiplemeyle birlikte **T ve B lenfositler ve histiositler arasındaki ayrım**, lenfoma klasifikasyonuna yeni bir yaklaşım...
- **Kiel klasifikasyonu Avrupa ve Asya'da** geniş bir kullanım alanı...
 - Düşük ve yüksek grade'li
 - Diferansiyasyon ve kökenine göre..
- Lenfomalar “**Working Formulation**” da **morfolojiyle, Kiel klasifikasyonu ve Lukes-Collin şeması ise morfoloji ve immünofenotip ölçütlerinin kombinasyonu**yla tanımlanıyor...



“İLK”LER KLASİFİKASYONU... REAL...

- 1994’de, Uluslar arası Lenfoma Çalışma Grubu [ILSG] tarafından “**Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms [REAL]**” adıyla yeni bir klasifikasyon
 - Lenfomaların başlı başına bir grup hastalık olarak görülmesi gerektiği
 - Her bir hastalığın morfolojik, biyolojik ve klinik özelliklerinin bir araya gelmesiyle tanımlanabileceği

***Klinikopatolojik antite zemininde
hazırlanan ilk sınıflama***

REAL'den öneriler

- Tutulum bölgesinin sıklıkla **altta yatan biyolojik farklılıkların bir işareti**
- Hematolojik malignansiler için dünyadaki ilk konsensus klasifikasyonu
- Büyüme modeli, hücre tipi ya da tümör morfolojisine göre lenfomaları sınıflandırmak yerine gerçek hastalık özelliklerini tanımlayarak
- Nozolojik özellikler **histolojik, immünofenotipik ve genetik** özelliklerle tanımlanmış
- ***Çoklu parametre yaklaşımının*** esas alındığı ilk lenfoma klasifikasyon

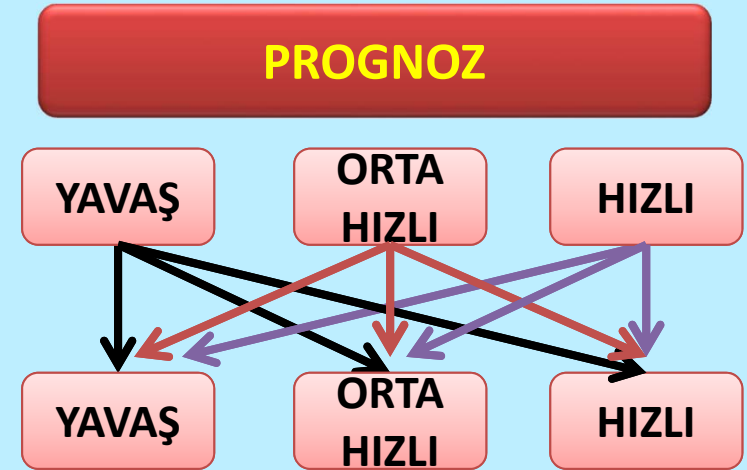
Prognozun önemi ön plana çıkıyor...

- **Primer kutanöz lenfomaların** prognozunun sıklıkla nodal taydaşlarından farklıdır ve sıklıkla **yavaş bir doğal seyre** sahip

– Bu nedenle, genellikle farklı terapötik yaklaşımlar gerektirir

1997'de gündeme gelen,
primer kutanöz lenfomalar
için

EORTC (*European
Organization for Research
and Treatment of Cancer*)
klasifikasyonunun temeli



PROGNOZ NEDEN ÖNEMLİ?

Klasifikasyonlarda lenfomalar,
geniş biyolojik davranış
ya da prognoz kategorilerine göre...

Pek çok kutanöz lenfoma, özellikle B hücreli lenfomalarda

- Ortak klinik ve prognostik özellikler gösterirken morfolojik açıdan farklı

T hücre orjinli lenfoproliferatif hastalıklarda ise

- Benzer morfoloji ama farklı prognostik ve klinik özellikler...

EORTC'de neler var?

- **Olumlu özellikleri**

- Klinisyenler için önemli **prognostik bir ayrım yapabilme...**



- **Yavaş, orta düzeyde ve agresif**



- Klinik, histolojik, immünohistokimyasal ve genetik **ölçütlerin kombinasyonu** ile...

- EORTC klasifikasyonu (1997); **primer kutanöz lenfomalar** için ilk **konsensus** klasifikasyonu



- **Olumsuz özellikleri**

- **EORTC**, klinik özelliklere vurgu yapma açısından REAL klasifikasyonuna benzer ama

- Tanım olarak **yalnızca primer kutanöz lenfomaları dikkate** alır

- Derinin sekonder tutulumunu dışarıda kalır

- Patologlar ve onkologlar tarafından geniş kabul görmemiş





- 2001 yılı güncellenmiş REAL ve WHO klasifikasyonları ve mevcut EORTC'de çatışma
 - Özellikle B hücreli lenfoma grubundaki örtüşmeler
 - EORTC klasifikasyonundaki primer **kutanöz follikül merkez hücreli lenfoma**, REAL ve WHO klasifikasyonlarındaki **folliküler lenfoma ve difüz büyük B hücreli lenfoma** ile örtüşme...
 - EORTC'deki **follikül merkez hücreli lenfoma ve primer kutanöz immünohistiyositomaya ayrımı** varken, WHO'da lenfoma grubundaki [Mucosa associated lymphoid tissue [MALT] type] ile ayrı bir sistemik lenfoma olarak...

**YENİ BİR
SINIFLAMA
GEREKSİNİMİ**

WHO-EORTC EVLİLİĞİ

- Temel önerme
 - Primer kutanöz lenfomalar, histolojik olarak benzer nodal lenfomalara göre çoğunlukla farklı klinik davranış ve prognoza sahiptir
 - Dolayısıyla farklı takip ve tedavi gerektirirler.

Slater DN. The WHO-EORTC: a practical marriage of two giants. Br J Dermatol 2005; 153: 874-80.



WHO-EORTC KLASİFİKASYONU

Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas

Mycosis fungoides

MF variants and subtypes

Folliculotropic MF

Pagetoid reticulosis

Granulomatous slack skin

Sézary syndrome

Adult T-cell leukemia/lymphoma

Primary cutaneous CD30⁺ lymphoproliferative disorders

Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

Lymphomatoid papulosis

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified

Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8⁺ T-cell lymphoma
(provisional)

Cutaneous γ/δ T-cell lymphoma (provisional)

Primary cutaneous CD4⁺ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma
(provisional)

Cutaneous B-cell lymphomas

Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma

Primary cutaneous follicle center lymphoma

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other

Intravascular large B-cell lymphoma

Precursor hematologic neoplasm

CD4⁺/CD56⁺ hematodermic neoplasm (blastic NK-cell lymphoma)†

WHO-EORTC classification	Disease-specific 5-year survival, %
Kutanöz T hücreli lenfoma	
Yavaş seyir	
Mycosis fungoides	88
Folliculotropic MF	80
Pagetoid reticulosis	100
Granulomatous slack skin	100
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	95
Lymphomatoid papulosis	100
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	82
Primary cutaneous CD4 ⁺ small/medium pleomorphic T-cell lymphoma†	75
Agresif seyir	
Sézary syndrome	24
Primary cutaneous NK/T-cell lymphoma, nasal-type	NR
Primary cutaneous aggressive CD8 ⁺ T-cell lymphoma†	18
Primary cutaneous γ/δ T-cell lymphoma†	NR
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified‡	16
Kutanöz B hücreli lenfoma	
Yavaş seyir	
Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma	99
Primary cutaneous follicle center lymphoma	95
Orta şiddette seyir	
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	55
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other	50
Primary cutaneous intravascular large B-cell lymphoma	65

WHO-EORTC'de önemli bazı özellikler...

Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas

Mycosis fungoides

MF variants and subtypes

Folliculotropic MF

Pagetoid reticulosis

Granulomatous slack skin

Sézary syndrome

Adult T-cell leukemia/lymphoma

Primary cutaneous CD30⁺ lymphoproliferative disorders

Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

Lymphomatoid papulosis

Genelde
yavaş seyir

>%90

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified

Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8⁺ T-cell lymphoma
(provisional)

Cutaneous γ/δ T-cell lymphoma (provisional)

Primary cutaneous CD4⁺ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma
(provisional)

Genelde
agresif seyir

<%10

Cutaneous B-cell lymphomas

Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma

Primary cutaneous follicle center lymphoma

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other

Intravascular large B-cell lymphoma

Precursor hematologic neoplasm

CD4⁺/CD56⁺ hematodermic neoplasm (blastic NK-cell lymphoma)†

PROGNOZ SINIFLANDIRMADA ÖNEMLİ...

- EORTC'de
 - Subkutanöz pannikülitis benzeri T hücreli lenfomanın $\alpha\beta$ T hücreli ve $\gamma\delta$ T hücreli fenotipleri var.
- WHO-EORTC'de subkutanöz pannikülitis benzeri T hücreli lenfoma, $\alpha\beta$ T hücreli fenotiple sınırlı çünkü
 - $\gamma\delta$ T hücre fenotipli subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma agresif

Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas	
Mycosis fungoides	
MF variants and subtypes	
Folliculotropic MF	
Pagetoid reticulosis	
Granulomatous slack skin	
Sézary syndrome	
Adult T-cell leukemia/lymphoma	
Primary cutaneous CD30 ⁺ lymphoproliferative disorders	
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	
Lymphomatoid papulosis	
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*	Yalnızca $\alpha\beta$ T hücre orjinli
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified	
Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8 ⁺ T-cell lymphoma (provisional)	
Cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma (provisional)	
Primary cutaneous CD4 ⁺ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma (provisional)	
Cutaneous B-cell lymphomas	
Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma	
Primary cutaneous follicle center lymphoma	
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other	
Intravascular large B-cell lymphoma	
Precursor hematologic neoplasm	
CD4 ⁺ /CD56 ⁺ hematodermic neoplasm (blastic NK-cell lymphoma)†	

B hücreli grupta da bir şeyler oldu...

Önemli bir tartışma

EORTC

klasifikasyonundaki
primer **kutanöz
follikül merkez
hücreli lenfomanın**
REAL ve WHO
klasifikasyonlarındaki
**folliküler lenfoma ve
difüz büyük B hücreli
lenfoma** ile
örtüşmesi konusu...

EORTC-WHO KLASİFİKASYONUNDAKİ DURUM

MATÜR B HÜCRE NEOPLAZMLARI

Kutanöz marjinal zon B hücreli lenfoma [MALT tip] Indolent

Primer kutanöz follikül merkez lenfoması Indolent

Büyüme modelleri

Folliküler

Folliküler ve difüz

Difüz

Kutanöz difüz büyük B hücreli lenfoma, bacak tipi Intermediate

Kutanöz difüz büyük B hücreli lenfoma, diğerleri Intermediate

İntravasküler büyük B hücreli lenfoma Intermediate

- WHO'nun follikül merkez hücreli kutanöz B lenfomaya bakış açısı farklı

- Kısmi folliküler büyüme modeli gösterenler primer kutanöz follikül merkez hücreli lenfoma iken
- ***Difüz büyüme modeli gösterenler genellikle difüz büyük B hücreli lenfoma grubunda***

WHO-EORTC'de follikül merkez hücreli lenfomaların difüz formları "yavaş ilerleyen" grupta yer alıyor.

GEREKSİZ AGRESİF TEDAVİ

- "Tamam ama sorun ne?"

- Sorunun yanıtı.....

Primary cutaneous follicle centre lymphoma

Mantle cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS

T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma

Primary DLBCL of the CNS

Primary cutaneous DLBCL, leg type

EBV-positive DLBCL of the elderly*

2008 WHO'daki yerleri

Üzerinde çalışılması gerekenler-1

- **Yeni klinik tablolar**
 - Kulağın indolent CD8+ lenfoid proliferasyonu ileri çalışmalar gerekli
- **Bilinen tabloların bazılarında yeni ayırım yöntemleri**
 - T hücreli psödolenfomadan primer kutanöz CD4+ small/medium çaplı pleomorfik T hücreli lenfomayı [SMPTL] ayırmak için ölçütler gerekli
- **Yeni tekniklerin kullanılması**
 - kromozomal anormalliklerin tespiti için in situ hibridizasyonda floresans
 - RNA ya da DNA microarray ile moleküler profil çıkarılması büyük olasılıkla, immünofenotipleme ya da polimeraz zincir reaksiyonu

Üzerinde çalışılması gerekenler-2

- **Tanısal ve prognostik ölçüt testlerinin standardizasyonu**
 - İmmünohistokimya ve genetik profilin temelini teşkil ettiği protokollerdeki ince farklılıklar, farklı laboratuvar ve araştırmacılardan elde edilen anlamlı derecede karşıt sonuçlara neden olabilir
- **İmmün hücrelerin yeni ve alt tiplerinin tanımlanması**
 - Örneğin, anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma ve periferik T hücreli lenfoma, folliküler helper T hücrelerine ait folliküler tipteki tümör hücrelerinin CXCL13 ve PD-1 ekspresyonlarını esas aldıklarını

**BAZI TABLOLAR İÇ İÇE GEÇMİŞTİR.
FARK BAZEN BİR KAÇ RENKTEN
İBARETTİR...**

