

Mycosis fungoides – хистологични рискови фактори

Иван Киндеков

Клиника по Хематология, Военномедицинска академия, София

Резюме

Кожните лимфому са хетерогенна група лимфопролиферативни неоплазии. По определение, първичните кожни лимфому са екстранодални лимфому с кожно засягане и понякога системно засягане при поставяне на диагнозата. Диагностичните критерии са добре дефинирани, но понякога диференциалната диагноза е широка. Mycosis fungoides е хематологична неоплазия, произлизаща от зрели неопластични Т-лимфоцити, които имат предилекционно ангажиране на кожата. По правило лимфомът се характеризира с индолентен ход, като симптомите на заболяването могат да проявят продължително време между 2 и 10 години. Прогнозата за пациента се определя най-вече от стадия на заболяването при дебюта, възрастта, хистологично доказаната едроклетъчна трансформация, LDH, които са независими рискови фактори за лоша прогноза. Хистологичната диагностика е важна при отдиференцирането на кожния Т-клетъчен лимфом от други доброкачествени индолентни състояния.

Ключови думи: кожни Т-клетъчни лимфому, Mycosis fungoides, хистологични рискови фактори

Mycosis fungoides – histological risk factors

Ivan Kindekov

Clinic of Hematology, Military Medical Academy, Sofia

Abstract

Cutaneous lymphomas are a heterogeneous group of several lymphoproliferative neoplasms. Primary cutaneous lymphomas are extranodal lymphomas with a cutaneous manifestation and sometimes a systemic manifestation at the time of diagnosis. Diagnostic criteria are well defined, but the differential diagnosis is wide. Mycosis fungoides (MF) is a haematological neoplasia (extranodal T cell lymphoma) of malignant T lymphocytes that usually are with skin involvement. By definition, MF is indolent, and the symptoms may present for long periods, between 2 and 10 years. The prognosis is based on the extent of disease (stage) at presentation, age, large cell transformation, and levels of lactate dehydrogenase (LDH), which are independent markers for worst prognosis. The histological diagnosis is substantial for differentiation between cutaneous T cell lymphoma and others benign indolent conditions.

Keywords: cutaneous T cell lymphomas, Mycosis fungoides, histological risk factors

Кореспонденция:

Д-р Иван Киндеков, гм
e-mail: ivankindekov@gmail.com

Correspondence:

Dr. Ivan Kindekov, MD, PhD
e-mail: ivankindekov@gmail.com

Кожни лимфони

Първичните лимфони на кожата представляват самостоятелни клинични и хистологични субтипове на екстранодалните лимфони. Дефинират се като хематологични неоплазии, хактеризиращи се с пролиферация на атипични Т- или В-лимфоцити с изразен кожен тропизъм. Първичните кожни лимфони са екстранодални лимфони с кожна изява и друга системна изява в момента на поставяне на диагнозата (периферна кръв, лимфни възли, висцерални органи, рядко костен мозък). Последната ревизия от 2018 г. на World Health Organisation (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) на класификацията на кожните лимфони е основата на правилната диагноза, стадиране, основни клинично-лабораторни изследвания и образни изследвания [1-6]. Важно е да се отбележи, че правилното снемане на кожния статус на пациента, включително изследването на косата, ноктите, лигавиците, е важно при началното стадиране. Също така е важно да се документират и опишат добре типът на кожните лезии (макули, плаки, тумори, генерализирана еритродермия) и процентът на засягане на отделните региони на тялото.

За оценка на терапевтичния отговор след приложена локална терапия много често се използва *Modified Severity-Weighted Assessment Tool (mSWAT)* [7-8], който може и динамично в хода на лечението да проследи степента на кожното засягане. Някои от кожните лезии могат да конfluират и еволюират в хода на лечението, да се насложат бактериална инфекция, което да усложни протичането на заболяването и да доведе до намаляване на преживяемостта.

Хистопатологичният анализ на кожната биопсия описва степента на инфилтрирането в дермата и наличните патологични промени, имунохистологичните методи дефинират наличието на моноклонални Т-лимфоцити [9]. Реранжирането на Т-клетъчния рецептор (*TCR-gamma*) и промените в тежките вериги на имуноглобулиновите гени дава информация за клоналността на Т-, респективно В-клетъчната лимфоцитна популация. Като независими прогностични фактори се описват: възрастта на пациента при поставянето на диагнозата, повишеното ниво на LDH, едроклетъчната трансформация, повишеното ниво на В2 микроглобулина, клиничния стадий на заболяването [10-14].

При кожата, за разлика от лимфните възли, Т-лимфомите представляват основната група лимфопрлиферативни заболявания, *mucosis fungoides* (MF) е най-често срещаният кожен Т-клетъчен неходжкинов лимфом (CTCL) >50%. Във втората част на този обзор вниманието ще се фокусира върху кожната биопсия, хистология, имунохистохимия и рисковите фактори при тези пациенти.

Кожна биопсия – кога, къде, хистологични особености и прогностично значение

При пациент с кожна лезия, подозрителна за кожен лимфом, основната причина за кожна биопсия е да се докаже хистологично присъствието на лимфома. Ако пациентът има една лезия или те са няколко, но са идентични, се биопсират най-подходящата (най-новата и най-типичната диагностично). Когато има множество лезии с различна клинична и морфологична характеристика, се избира една лезия и се биопсират няколко части от нея, които се изследват хистологично. При убедителни хистологични резултати е уместно повторението на биопсията след един-два месеца, локалните кортикостероиди трябва да се спрат най-малко две седмици преди биопсията. Ексцизионните и биопсичните материали се взимат посредством Punch-биопсия, хистологичните срези са с дебелина приблизително 4 mm и се оцветяват с хематоксилин еозин, Giemsa и PAS. Важно е да се уточни, че хистологичната картина при MF варира според стадия на засягане [15-17].

В ранните лезии преобладават реактивни лимфоцити, липсват атипични лимфоцити [15-17]. Макулозните лезии показват ивицовиден инфилтрат в дермата, съставен предимно от хистиоцити и лимфоцити, често се среща хиперплазия на епидермиса. Преобладават малки до средни по размер лимфоцити, могат да се наблюдават единични атипични клетки с хиперхроматични малки до средни по размер церебриформни ядра, заобиколени от бледа цитоплазма, т.нар. хало-лимфоцити [17-18]. Наблюдава се епидермотропизъм на единични лимфоцити, често наредени поединично сред базалния слой на епидермиса. Наличие на интраепидермални лимфоцити, формиращи микроабсцеси на Pautrier, патогномоничен белег за MF, рядко се среща в ранните стадии на заболяването [18].

При плакатните лезии се наблюдава гъст инфилтрат в горната дерма. Интраепидермалните лимфоцитни колекции под формата на микроабсцеси на Pautrier се срещат относително рядко [19-22], преобладават малки плеоморфни клетки.

Туморния стадий хистологично се наблюдава гъст, нодуларен или дифузен инфилтрат, ангажиращ цялата дерма и подкожната мастна тъкан. Може да липсва епидермотропизъм, намират се по-голям брой атипични клетки с вариабелен размер на ядрата, бластни клетки и интермедиерни форми [23].

Дефинираните неблагоприятни хистологични маркери за MF са:

- Наличието на големи микроабсцеси на Pautrier и атипични лимфоцити в дермалния инфилтрат корелират с прогресия на заболяването и кратка преживяемост [19-22];

- Едроклетъчната трансформация, дефинираща се като >25% или наличие на микроскопични нодули от атипични лимфоцити, които са 5 пъти по-големи от нормалното, корелира с лоша прогноза [19-22].

Диагностичните имунохистохимични критерии са:

- Пролиферират зрели CD4+CD45RO+ тетра Т-лимфоцити;
- Типичният фенотип е CD2+/CD3+/TCRβ+/CD5+/CD4+/CD8- (233). Ретки случаи могат да бъдат с фенотип CD8+ цитотоксични/супресорни Т-лимфоцити [11,13-14] с биологично поведение на CD4+ и не се отличават по прогноза и протичане на заболяването [19-22];
- Съотношението CD4:CD8 ≥6 е често срещано, експресира се CD45RO+ типичен за тетра Т-лимфоцити [19-22];
- Загубата на повърхностните Т-клетъчни антигени CD2, CD5, CD7 е характерна за всички стадии на MF и може да се асоциира с прогресия, а загубата на експресия на CD7 се счита за специфичен маркер [19-22].

Заклучение

Кожните лимфоми са хетерогенна група неоплазии, протичащи индолентно и с разнообразна клинична картина. Хистологичната диагноза е важна, определящите риска хистологични фактори подобряват терапевтичния отговор и определят вероятността от прогресия на по-късен етап. Предстои дълбочен анализ и търсене на нови корелационни зависимости между хистологичната изява на заболяването и биохимичните промени.

Библиография

1. Fink-Puches R, Zenahlik P, Bäck 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(3):800-805.
2. Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, et al. British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guide-lines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):496-526.
3. Olsen EA, Whittaker S, Willemze R, et al. Primary cutaneous lymphoma: recommendations for clinical trial design and staging update from the ISCL, USCLC, and EORTC. *Blood*. 2022;140(5):419-437.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. IARC Press; 2017.
5. Trautinger F, Eder J, Assaf C, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;77:57-74.
6. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-1714.

7. Sanchez JL, Ackerman AB. The patch stage of mycosis fungoides. Criteria for histologic diagnosis. *Am J Dermatopathol*. 1979 Spring;1(1):5-26.
8. Scarisbrick JJ, Morris S. How big is your hand and should you use it to score skin in cutaneous T-cell lymphoma? *Br J Dermatol*. 2013;169(2):260-265.
9. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the international society for cutaneous lymphomas, the United States cutaneous lymphoma consortium, and the cutaneous lymphoma task force of the European organisation for Research and treatment of cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2598-2607.
10. Bahali AG, Su O, Cengiz FP, et al. Prognostic factors of patients with mycosis fungoides. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020 Oct;37(5):796-799.
11. Cerroni L. Skin Lymphoma – The Illustrated Guide. 5th ed. Wiley Blackwell; 2020.
12. Cetinozman F, Jansen PM, Willemze R. Expression of programmed death-1 in skin biopsies of benign inflammatory vs. lymphomatous erythroderma. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):499-504.
13. Diamandidou E, Colome M, Fayad L, et al. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Jun;40(6 Pt 1):914-24.
14. Massone C, Kodama K, Kerl H, et al. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides. A morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(4):550-560.
15. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al; International Society for Cutaneous Lymphoma. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Dec;53(6):1053-63.
16. Salhany KE, Cousar JB, Greer JP, et al. Transformation of cutaneous T cell lymphoma to large cell lymphoma. A clinicopathologic and immunologic study. *Am J Pathol*. 1988 Aug;132(2):265-77.
17. Scarisbrick JJ, Kim YH, Whittaker SJ, et al. Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sézary syndrome: where are we now? *Br J Dermatol*. 2014 Jun;170(6):1226-36.
18. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, et al. Cutaneous lymphoma international consortium study of outcome in advanced stages of mycosis fungoides and Sézary syndrome: effect of specific prognostic markers on survival and development of a prognostic model. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3766-3773.
19. Scarisbrick JJ, Quaglino P, Prince HM, et al. The PROCLIP international registry of early-stage mycosis fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients. *Br J Dermatol*. 2019;181(2):350-357.
20. Smoller BR, Bishop K, Glusac E, et al. Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol*. 1995 Dec;19(12):1423-30.
21. Stevens SR, Ke MS, Parry EJ, et al. Quantifying skin tumour burden in mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 2002;42-48.
22. Vonderheid EC, Pavlov I, Delgado JC, et al. Prognostic factors and risk stratification in early mycosis fungoides. *Leuk Lymphoma*. 2014 Jan;55(1):44-50.