



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL FATİH KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

**MİKOZİS FUNGOİDES HASTALARININ DEMOGRAFİK,
KLİNİK, HİSTOPATOLOJİK, LABORATUVAR, TEDAVİ
ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ VE PROGNOSTİK
ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sevgi MERCAN

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Vefa Aslı ERDEMİR

İSTANBUL – 2017



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL FATİH KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

**MİKOZİS FUNGOİDES HASTALARININ DEMOGRAFİK,
KLİNİK, HİSTOPATOLOJİK, LABORATUVAR, TEDAVİ
ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ VE PROGNOSTİK
ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sevgi MERCAN

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Vefa Ash ERDEMİR

İSTANBUL – 2017

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel, yenilikçi ve analitik yaklaşım becerisini bize kazandırmaya çalışan, bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, eğitimimizde her türlü teknolojik imkana ulaşmamız için çaba gösteren, düşüncelerimizin değerli olduğunu bize hissettiren, mesleğine olan saygısını, çalışma prensiplerini, disiplinini, sorunlara yaklaşımını örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel'e;

Değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, olaylar karşısında güçlü duruşu ile bize örnek olan Uzm. Dr. Ümmühan Kiremitçi'ye;

Uzmanlık eğitimim süresince gerek bilimsel gerek manevi anlamda her zaman desteğini gördüğüm, çalışkanlığı, azmi, alçak gönüllülüğü, yüksek insani vasıflarıyla örnek alacağım ve bu araştırmanın her aşamasında desteğini arkamda hissettiğim değerli danışmanım Doç. Dr. Aslı Vefa Turgut Erdemir'e;

Akademik bilgisi, eğitici kişiliği, deneyimleri, olaylar karşısındaki soğukkanlı tutumu ile dermatoloji eğitimime yol gösteren vepozitif düşünce anlayışı ile her zaman destekte bulunan Doç. Dr. Ayşe Esra Koku Aksu'ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım klinik uzmanlarımız Uzm. Dr. Sevgi Erdoğan, Uzm. Dr. Füsun Bilgin Karahallı, Uzm. Dr. Mustafa Yıldırım, Uzm. Dr. Ebru Sarıkaya, Uzm. Dr. Ayşe Nigar Durmuş Uçar, Uzm. Dr. Asude Kara Polat'a;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım, sevgi ve dostluk ortamı içerisinde verimli çalışmamı sağlayan asistan arkadaşlarım Dr. Tuğba Falay, Dr. Duygu Erdil, Dr. Sevil Savaş, Dr. Ezgi Özkur, Dr. Fatma Dicleli, Dr. Sümeire Seda Ertekin, Dr. Yasin Sarı, Dr. Müge Göre, Dr. Ozan Erdem ve Dr. Ecem Zeliha Ergün'e;

Hastane yöneticimiz Doç. Dr. Özgür Yiğit'e;

Rotasyonlarım süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İç Hastalıkları Kliniği, Patoloji Bölümü ekibi ve Uzm. Dr. Cem Leblebici'ye; Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve hastanemiz Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği ekibine;

Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniğimizin sevgili tüm hemşireleri, sekreterleri ve personellerine;

Araştırmaya olan katkılarından dolayı Göz hastalıkları asistanı arkadaşım Dr. Belma Karini'ye;

Bu güne gelmeme kadar yoluma döşenen taşlarda emeği geçen diğer tüm hocalarım, arkadaşlarım ve yakınlarıma;

Hayatımın her anında sonsuz sevgi, güven ve destekleriyle her zaman yanımda olan ve olacağını hissettiren, hakkını asla ödeyemeyeceğim biricik annem, babam, kardeşime;

Sonsuz şükranlarımı sunarım.

Sevgi MERCAN

İSTANBUL - 2017

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	I
II. İÇİNDEKİLER	III
III. TABLOLAR.....	V
IV. ŞEKİLLER.....	VII
V. KISALTMALAR.....	VIII
VI. ÖZET	IX
VII. SUMMARY	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TANIM.....	4
2.2. TARİHÇE	5
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	6
2.4. ETİYOLOGENEZ.....	7
2.4.1. Genetik Faktörler	7
2.4.2. Çevresel Faktörler	9
2.4.3. İmmünolojik Faktörler	10
2.5. KLİNİK.....	11
2.5.1. Klasik MF (Alibert-Bazin Tipi)	11
2.5.1.a Yama evresi	11
2.5.1.b Plak evresi.....	12
2.5.1.c Tümör evresi	12
2.5.2 Diğer Alt Tipler	14
2.5.3 MF Varyantları	18
2.5.4. MF'nin Deri Dışı Tutulumu	20
2.5.5 MF'ye Eşlik Edebilen Hastalıklar	21
2.6. TANI	22

2.6.1. Histopatoloji.....	23
2.6.2. İmmüfenotipleme	28
2.6.3. İmmüngenotipleme	29
2.6.4. Laboratuvar bulguları.....	30
2.7. AYIRICI TANI.....	30
2.8. EVRELEME	31
2.9. TEDAVİ	34
2.9.1. Topikal Tedavi.....	34
2.9.2. Fototerapi	37
2.9.3. Radyoterapi	44
2.9.4. Sistemik Tedavi.....	45
2.10. PROGNOZ.....	53
2.10.1. Prognoz ve Hastalık Progresyonunu Etkileyen Faktörler	54
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	60
4. BULGULAR	64
5. TARTIŞMA	94
6. SONUÇLAR.....	126
7. KAYNAKLAR	131

III. TABLOLAR

Tablo 1: Primer deri lenfomalarının WHO-EORTC sınıflaması (7).....	5
Tablo 2: NCI/VA evrelemesi (86)	21
Tablo 3: Hollanda sistemi (88).....	21
Tablo 4: Erken evre MF tanısı için puanlama (98)	23
Tablo 5: Histopatolojik tanıda kategorizasyon önerileri (99)	24
Tablo 6: ISCL/EORTC (2007) tarafından revize MF'nin TNMB sınıflaması (89).....	33
Tablo 7: ISCL/EORTC (2007) tarafından düzenlenen MF'nin klinik evrelemesi (89)..	34
Tablo 8: MF'de evrelere göre tedavi basamakları (126).....	52
Tablo 9: KTHL'nin güncel tedavi yaklaşımı (2016) (205)	53
Tablo 10: ISCL/EORTC nin MF/SS'de prognostik verileri (117).....	55
Tablo 11: Kutanöz lenfoma prognostik indeksi (CLiPi) (210).....	56
Tablo 12: Mikozis fungoides hastalarının demografik özellikleri	65
Tablo 13: Coğrafi bölge dağılımı.....	65
Tablo 14: Meslek grubuna göre hastaların dağılımı	66
Tablo 15: Başvuru anında deri lezyon özellikleri ve MF tipine göre hasta sayıları	67
Tablo 16: Lenf nodu tutulumu, sistemik tutulum, LyP ve parapsöriasis öyküsü	68
Tablo 17: TNM-B evrelemesine göre hasta sayıları	68
Tablo 18: Evre I ve Evre II-III-IV gruplarının yaş ve takip özelliklerine göre oranları .	69
Tablo 19: Evre I ve Evre II, III, IV grubunda MF tiplerinin karşılaştırılması	70
Tablo 20: Hastaların histopatolojik özellikleri.....	71
Tablo 21: Evre I ile evre II-III-IV grubunda histopatolojik özellikler karşılaştırılması .	71
Tablo 22: TNM-B evresine göre hastaların aldıkları tedavi seçenekleri	73
Tablo 23: Hastalığın başlangıcında (başvuruda) tercih edilen tedavi seçenekleri	74
Tablo 24: Tedavi seçeneklerine göre başlangıç tedavisine yanıt oranlarının karşılaştırılması.....	74
Tablo 25: Tedavi seçeneklerine göre başlangıç tedavisine yanıt sonrası özellikler	75
Tablo 26: Hastalarda görülen tedavi yan etkileri	76

Tablo 27: Evre I-Evre II, III, IV gruplarının başlangıç tedavisine yanıt ve son durum özelliklerinin karşılaştırılması.....	77
Tablo 28: Evre I- Evre II, III, IV gruplarının vücut tutulum özellikleri	78
Tablo 29: Evre I- Evre II, III, IV hastalarında özellikli bölge tutulumları.....	79
Tablo 30: Evre I- Evre II, III, IV gruplarının lenf nodu tutulumu, sistemik tutulum, LyP ve parapsöriasis öyküsüne göre karşılaştırması	80
Tablo 31: Evre I ile evre II-III-IV gruplarında başvuru anındaki laboratuvar değerleri.	81
Tablo 32: Başlangıç tedavisine olan yanıtın demografik özellikler ve eğitim durumuna göre değerlendirilmesi	82
Tablo 33: MF tipine göre başlangıç tedavisine yanıt oranları	83
Tablo 34: Başlangıç tedavisine yanıt ile hastalık son durumu yanıt özelliklerinin karşılaştırılması.....	83
Tablo 35: Özellikli bölge tutulumuna göre başlangıç tedavi yanıtı	84
Tablo 36: Başvuru laboratuvar değerleri ve başlangıç tedavisine yanıt oranları	85
Tablo 37: Başlangıç tedavisine yanıt sonrası nüks olan ve olmayan grupların yaş özellikleri, başvuru ve takip süreleri.....	86
Tablo 38: Stabil tam yanıt ve nüks olan grubun vücut tutulum özellikleri.....	87
Tablo 39: Stabil tam yanıt ve nüks olan grubun histopatolojik özellikleri	88
Tablo 40: Hastalık son durumunun yaş, cinsiyet, takip süresine göre karşılaştırılması .	88
Tablo 41: Evrede ilerleme olan MF hasta sayıları ile ilerlediği evre	89
Tablo 42: MF tipine göre hastalık son durum yanıt özelliklerinin karşılaştırılması	89
Tablo-43: Lenf nodu tutulumu, sistemik tutulum, LyP eşlik etme, parapsöriasis öyküsü ile hastalık son durumu	91
Tablo 44: Hastalık son durumu ile histopatolojik özelliklerin ilişkisi	92
Tablo 45: Hastalık son durumu ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	92
Tablo 46: Erken evredeki hastalarda CLIPİ prognostik faktörlerinin hastalık son durumu ile karşılaştırılması.....	93

IV. ŞEKİLLER

Şekil 1: Evre I-Evre II, III, IV grupları arasında başlangıç tedavisine yanıt oranları... 777	777
Şekil 2: Evre I-Evre II, III, IV grupları arasında hastalık son durum özellikleri 788	788
Şekil 3: Evre I- Evre II, III, IV gruplarında tutulum yüzdelerine göre hasta oranları .. 799	799
Şekil 4: Evre I- Evre II, III, IV gruplarında kaşıntı görölme oranları..... 80	80
Şekil 5: Başlangıç tedavisine yanıt ile lenf nodu tutulum oranının karşılaştırması.....85	85
Şekil 6: Vücut tutulum yüzdesi ile hastalık son durum ilişkisi..... 90	90
Şekil 7: Vücut tutulum özellikleri le hastalık son durum ilişkisi..... 90	90

V. KISALTMALAR

MF	: Mikozis fungoides
KTHL	: Kutanöz T hücreli lenfoma
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
EORTC	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
KBHL	: Kutanöz B hücreli lenfoma
NHL	: Non- Hodgkin lenfoma
SS	: Sezary Sendromu
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HTLV-1	: İnsan T lenfotropik virüsü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
FMF	: Anti nükleer antikor
IFN	: İnterferon
PPD	: Pigmente purpurik dermatoz
PLK	: Pityriasis likenoides kronika
VYA	: Vücut yüzey alanı
TNM-B	: Tümör-Lenf nodu-Metastaz-Kan
mSWAT	: Modifiye hastalık şiddet skorlaması
LyP	: Lenfomatoid papülozis
ABHL	: Anaplastik büyük hücreli lenfoma
ISCL	: Uluslararası Kutanöz Lenfoma Topluluğu
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
PUVA	: Psoralen-Ultraviyole A
EKF	: Ekstrakorporeal fotokemoterapi
MTX	: Metotreksat
CLIPi	: Kutanöz lenfoma prognostik indeksi
CLIC	: Kutanöz Lenfoma Uluslararası Konsorsiyumu
PROCLIPi	: Uluslararası prospektif kutanöz lenfoma prognostik indeksi

VI. ÖZET

Kutanöz T hücreli lenfomaların en sık görülen tipi olan Mikozis Fungoides, çoğunlukla yavaş bir klinik seyre sahiptir. Hastalığın etiopatogenezi, klinik ve uygulanan tedavinin prognoza olan etkisi hakkında bilgiler netlik kazanmamıştır. Ayrıca histopatolojik özelliklerin tanısal değeri açısından veriler yeterli düzeyde değildir. MF ile ilgili geniş hasta gruplarını içeren çalışmaların çok fazla olmadığı görülmektedir. Bu durum dünyada ve ülkemizde hastalığın tanısı, tedavisi ve prognostik faktörlerini belirlemede geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğunu ve bu çalışmaların artması gerektiğini göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı, lenfoma polikliniğimizde takip edilen MF hastalarının demografik, klinik, histopatolojik, laboratuvar, tedavi ile seyir özelliklerini belirlemek ve bu özelliklerin hastalık prognozuna olan etkilerini değerlendirmektir.

Çalışmamızda, Ocak 2008-Haziran 2016 tarihleri arasında, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği lenfoma polikliniğinde MF tanısı ile takip edilen 192 hastadan çalışma kriterlerini karşılayan 173 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

Hastaların 83'ü (%48) kadın, 90'ı (%52) erkek olup erkeklerin kadınlara oranı 1,1'dir. Hastaların yaş ortalaması 58,3 olup, en genç hasta 20, en yaşlı hasta ise 94 yaşındaydı. Başvuru yaşına baktığımızda bir pediatrik MF vakamız mevcuttu. Başvuru anında hastaların 96'sı (%55,5) evre IA, 44'ü (%25,4) evre IB'de olmak üzere evre I toplamda %81'ini oluşturmuştur. Evre IIA'da 25 hasta (%14,5) varken, ileri evrede; evre IIB'de 4, evre IIIA'da 3 ve evre IVB'de 1 hasta olmak üzere 8 hasta (%4,6) tespit edilmiştir.

Evre I grubunda başlangıç tedavisinde tam yanıt oranı (%68), evre II-III-IV grubundan (%40) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hastalığın değerlendirildiği son durumda 61 hasta tam yanıtta (%35,2), 86 hasta (%49,7) kısmi yanıtta kalırken tedaviye yeterli yanıt alınamayan ve progrese olan hastaların sayısı ise 26 (%15)

bulunmuştur. Yaygın vücut tutulumu, lenf nodu tutulumu, eritrodermik dönem, mukoza ve sistemik tutulum (kemik iliği tutulumu) gibi faktörler çalışmamızda evreyi etkileyerek, tedavi yanıtı ve prognozla anlamlı ilişki göstermiştir.

Çalışma grubumuzdaki hastalarda evrelemenin prognostik önemi yanında, yaşın 60'ın üzerinde olması, erkek cinsiyet, plak lezyonların varlığı, folikülotropik MF, LDH ve β -2-mikroglobulin seviyelerinin yüksekliği, eozinofili, büyük hücre transformasyonu ve evre IV hastalığın prognoz açısından önemli olduğu bulunmuştur. Hipopigmente MF ve LyP'nin eşlik ettiği MF'de ise hastalık iyi seyretmiştir.

Sonuç olarak; MF'nin nispeten sessiz seyirli, sık nükslerle seyreden ve nadiren progresyon gösteren bir hastalık olduğu görülmüştür. Erken evredeki hastaların, ileri evredeki hastalara göre tedaviye olan yanıtı ve hastalık seyri daha iyi bulunmuş olup, bu nedenle agresif tedavi uygulamalarından kaçınılması gerektiği desteklenmiştir. MF'nin etiyolojik, tanı ve tedavi özellikleri değerlendirilerek hastalık prognozuna olan etkilerinin yorumlandığı, ülkemizden bildirilen geniş serili bir çalışma olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca ortaya çıkan sonuçlar daha ileri çalışmalara zemin hazırlayacak önemli noktaları ortaya koymuştur.

VII. SUMMARY

Mycosis Fungoides, the most common type of cutaneous T-cell lymphomas, usually has a slow clinical course. The etiopathogenesis of the disease and the information related to the clinical and therapy prognostic effect are not clear. In addition, the histopathological features are not sufficient enough in terms of diagnostic value. Studies involving large groups of patients with MF appear to be less frequent. This suggests that in the world and in our country studies of large series are needed to determine the diagnosis, treatment and prognostic factors of the disease, and these studies should be increased.

The purpose of this study is to determine the demographic, clinical, histopathological, laboratory, treatment and course characteristics of MF patients followed up in our lymphoma polyclinic and to evaluate the effects of these features on the prognosis of the disease.

The data of 173 patients who met the study criteria out of 192 patients who were followed-up with MF in the polyclinic of the Dermatology Clinic of Istanbul Training and Research Hospital were analyzed retrospectively between January 2008 and June 2016.

At the end of the study, 83 (48%) of the patients were female and 90 (52%) were male and the ratio of male to female was 1,1. The mean age of the patients was 58,3, the youngest patient was 20 years old and the oldest patient was 94 years old. When we looked at the age of admission, there was a pediatric MF case. At the time of admission, 96 of the patients (55,5%) were found in stage IA, 44 (25,4%) in stage IB; in total stage I constituted of %81 of the patients. There were 25 patients (14,5%) in stage IIA; 8 patients (4,6%) were diagnosed in advanced stage; respectively 4 patients in stage IIB, 3 patients in stage IIIA and 1 patient in stage IVB.

The overall response rate (68%) for initial treatment in stage I group was significantly higher than in stage II-III-IV group (40%). In the final evaluation of the

disease, 61 patients were in complete response (35,2%), 86 patients (49,7%) were in partial response and 26 patients (15%) had inadequate response to the treatment and were progressive. Factors such as widespread body involvement, lymph node involvement, erythrodermic phase, mucosa and systemic involvement (bone marrow involvement) affecting the stage were found highly correlated with treatment response and prognosis.

In the patients of our study group, in addition to the prognostic significance of the stage also age over 60, male gender, presence of plaque lesions, folliculotropic MF, LDH and β -2-microglobulin high levels, eosinophilia, large cell transformation and stage IV disease were found to be significant factors in terms of prognosis. Hypopigmented MF and MF accompanied by LyP have a good course.

As a result; it has been seen that MF has a relatively quiet course, frequent relapses and rarely behaves like a progressive disease. Early-onset patients had better treatment response and disease course than patients with advanced disease. Therefore, it has been supported that aggressive treatment practices should be avoided. We think that this is a large series study reported from our country, which evaluates the etiologic, diagnostic and treatment features of MF and also the effects on the prognosis of the disease are interpreted. In addition, the results revealed the important points which prepare the ground for further study.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Deri lenfomaları ikincien sık görülen ektranodal non-Hodgkin lenfomalardır. Bu grup içinde bulunan mikozis fungoides, en sık rastlanan kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL) tipidir ve primer deri lenfomalarının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. Küçük-orta serebriform nükleuslu CD4+ T lenfositlerin klonal proliferasyonu ile oluşur. Hastalık çoğunlukla sessiz seyirli olup, deriye sınırlı kalmakla beraber, nadiren iç organlara da yayılabilir. Kesin bir etyolojik faktör gösterilememiş olmakla birlikte genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin etkisinin olduğu düşünülmektedir. Elliyaş ve üzeri erkeklerde sık görülen hastalık çocukluk döneminde de ortaya çıkabilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) arasında 2003 ve 2004 yıllarında yapılan toplantılardan sonra görüş birliği sağlanmış ve 2005 yılında WHO-EORTC primer deri lenfomaları sınıflaması oluşturulmuştur. MF'de tümör (T), lenf nodu (N), metastaz (M) ve periferik kan (B) evreleme sistemi kullanılmaktadır. Tedavi hastalığın evresine göre değişmektedir. Erken evrelerde topikal kortikosteroid, fototerapi gibi deriye yönelik tedaviler tercih edilirken, ileri evrelerde interferon, retinoidler, radyoterapi, kemoterapi gibi çeşitli sistemik tedaviler kullanılmaktadır. Hastalığın evresine göre prognoz ve tedavi etkinliği değişmektedir. MF'de mortalite oranı ise oldukça azdır.

Tüm bu bilinenlere rağmen, hastalığın epidemiyolojik, klinik, patogenetik faktörleri, laboratuvar özellikleri ve uygulanan tedavinin progresyona etkisi ve düzeyi hakkında bilgiler netlik kazanmamıştır. Histopatolojik özelliklerin tanusal değerleri

açısından veriler yeterli düzeyde değildir. Tüm bu durumlar çok sık görülmeyen MF’de deneyimlerin ve bunların bildiriminin önemini göstermektedir. MF ile ilgili geniş hasta gruplarını içeren çalışmaların çok fazla olmadığı görülmektedir. Bu durum dünyada ve ülkemizde hastalığın tanısı, tedavisi ve prognostik faktörlerini belirlemede geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğunu ve bu çalışmaların artması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamız Ocak 2008-Haziran 2016 tarihleri arasında, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği lenfoma polikliniğinde takip edilen MF tanılı hastaların dosyaları incelenerek yapılmıştır. Çalışmanın amacı hastaların demografik, klinik, histopatolojik, laboratuvar, tedavi ile seyir özelliklerini belirlemek ve bu özelliklerin hastalık prognozuna olan etkilerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Lenfoma, lenf nodu ve/ veya doku infiltrasyonu yapan T, B ya da prematür hücrelerinin neoplastik proliferasyonudur(1). Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) lenf nodları ya da ektranodal lenfatik dokudan köken alan B veya T hücrelerinin klonal proliferatif hastalığıdır (2). Yıllık insidansı 1/100000 olarak bilinen primer deri lenfomaları gastrointestinal sistem tümörlerinden sonra en sık görülen ektranodal non-Hodgkin lenfomalarıdır(3). Primer kutanöz T hücreli lenfomalar; klinik, histolojik ve immunfenotipik farklılıklarına göre çeşitli alt gruplara ayrılan, primer olarak deride bulunan malign klonal T lenfositlerden oluşan lenfoproliferatif hastalık grubudur (3). KTHL'ler tüm primer deri lenfomalarının %75-80'ini oluştururken kutanöz B hücreli lenfomalar %20-25'ini oluşturmaktadır. KTHL'lerin yıllık insidansı 2007 yılında yayınlanan Amerika Ulusal Kanser Enstitüsünün sonuçlarına göre milyonda 6,4 olgu olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada KTHL'lerin epitelyal deri karsinomları dışındaki tüm kanserlerin %0,14'ünü ve tüm Hodgkin dışı lenfomaların da %3,9'unu oluşturduğu saptanmıştır (4).

MİKOZİS FUNGOİDES

2.1. TANIM

KTHL'ler içinde en sık görülen lenfoma tipi olan mikozis fungoides, küçük-orta boyutlu, serebriform nükleuslu T lenfositlerin klonal proliferasyonu ile karakterize epidermotropik, sessiz seyirli lenfoma tipidir.

Deri lenfomalarının ilk tanım ve sınıflamaları, sistemik lenfomaların morfolojik özelliklerinin esas alındığı Avrupa'da Kiel, Amerika'da Rappaport, Lukes, Collins ve Çalışma Formülasyonu sınıflamalarıdır. Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu tarafından 1994 yılında yayınlanan yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma (REAL) sınıflaması klinik, histolojik, immünofenotipik ve moleküler genetik bilgilerin dikkate alınarak yapıldığı ilksınıflamadır (5). Deri lenfomalarının histolojik ve immünofenotipik yönden benzeri olan sistemik lenfomalardan daha farklı klinik özelliklere ve prognoza sahip olduğunun gözlenmesi üzerine, 1997 yılında Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) tarafından "primer kutanöz lenfoma" tanımlaması ve bu başlık altında yeni bir sınıflama yapılmıştır. Primer deri lenfoması, evrelemeye yönelik değerlendirme işlemleri eksiksiz yapılarak lenfoma tanısı konulduğu sırada ve sonrasında 6 ay içinde deri dışı tutulumla ilişkin kanıt olmayan, derinin Hodgkin dışı lenfoması olarak tanımlanmıştır (6). WHO tarafından 1999 yılında yapılan lenfoid ve hematopoetik doku tümörlerinin sınıflamasında da primer deri lenfomaları ayrı bir antite olarak kabul edilmiştir (1). Bununla birlikte, hem EORTC hem de WHO sınıflamalarında tartışma yaratan eksiklikler saptanmıştır. Bu nedenle WHO ve EORTC arasında Eylül 2003'te Lyon'da ve Ocak 2004'te Zürih'te yapılan konsensus toplantılarından sonra ortak bir sınıflama oluşturulmuştur (tablo 1) (7). Son WHO sınıflaması 2016 yılında revize edilmiş olup, 2018 yılında deri tümörleri için yeni bir sınıflama yayınlanması planlanmıştır. Revize edilen sınıflamada primer kutanöz periferik T hücreli lenfoma grubuna, primer kutanöz akral CD8+ T hücreli lenfoma dahil edilmiştir. Ayrıca primer kutanöz marjinal zon B hücreli lenfomanın spesifik klinik özellikleri tanımlanmış olup, bu özellikli durumlar ayrı olarak sınıflandırılmamıştır (8).

Tablo 1:Primer deri lenfomalarının WHO-EORTC sınıflaması(7)

Primer Deri Lenfomalarının WHO-EORTC Sınıflaması	Sıklığı (%)
Kutanöz T Hücreli ve NK Hücreli Lenfomalar	
Mikozis fungoides (MF)	44
MF varyantları ve alt tipleri	
• Folikülotropik MF	4
• Pajetoid retiküloz	<1
• Granümatöz gevşek deri	<1
Sezary sendromu	3
Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma	<1
Primer kutane CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar	
• Primer kutane anaplastik büyük hücreli lenfoma	8
• Lenfomatoid papülloz	12
Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma	1
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip	<1
• Primer kutane periferik T hücreli lenfoma	2
• Primer kutane agresif epidermotropik CD8+ T hücreli lenfoma (şimdilik geçerli)	<1
• Primer kutane CD4+ küçük/orta büyüklükte pleomorfik T hücreli lenfoma (şimdilik geçerli)	2
Kutanöz B Hücreli Lenfomalar	
Primer kutane marjinal zon B hücreli lenfoma	7
Primer kutane foliküler merkez hücreli lenfoma	11
Primer kutane difüz büyük B hücreli lenfoma, diğer	4
• İntravasküler B hücreli lenfoma	<1
Haberci Hematolojik Neoplazi	
• CD4+/CD56+ hematodermik neoplazi (blastik NK hücreli lenfoma)	<1

2.2. TARİHÇE

Fransız hekim Jean Louis Alibert 1806 yılında ilk MF hastasını tanımlamıştır. Alibert'in 1806-1827 yılları arasında yayınladığı "Monographie de Dermatoses" isimli atlasının 9. cildinde hastalığı tanımlandığı ve betimlendiği kısım "Description des Maladies de la Peau observees a l'Hopital Saint Louis et Exposition des Meilleures Methodes de les Guérir" başlığı altında yer almaktadır (9). İlk yayında "pian fungoide" olarak tanımlanan bu olgu, 1835 yılında yapılan ikinci basımda mantara benzeyen bazitümörler nedeniyle "mycosis fungoide" olarak isimlendirilmiştir.

Sonradan fungal biretkenle ilişkisi olmadığı ve bir deri lenfoması olduğu anlaşılmasına rağmen bu yanlış isimlendirmenin kullanımı devam etmektedir.

Alibert'in öğrencisi olan Bazin tarafından 1870 yılında hastalığın premikotik, plak ve tümör evreleri tanımlanmıştır. Bu aynı zamanda malignitenin farklı gelişim aşamalarının tanımlandığı ilk "çok aşamalı model" örneğidir. Bazin'in tanımladığı klasik seyirden farklı olarak ani oluşan tümöral kitlelerle karakterize olan "mycosis fungoides d'emblee" 1885 yılında Vidal ve Brocq tarafından tanımlanmıştır (10). Günümüzde böyle bir tablonun olmadığı ve bu olguların KTHL'nin diğer formları ya da kutane B hücreli lenfomaların yanlış adlandırılması olduğu düşünülmektedir.

MF'nin eritrodermik formu ise 1892 yılında Besnier ve Hallopeau (11) tarafından tanımlanmıştır. Hastalığın ana klinik formlarından birinin daha tarifini takiben 1938 yılında Sezary ve Bouvrain (12) tarafından kaşıntılı eritrodermi, jeneralize lenfadenopati ve periferik kanda aşırı kıvrımlı çekirdekli Sezary hücreleri varlığından oluşan triad ile Sezary sendromu (SS) tanımlanmıştır.

Edelson ve Lutzner (13) 1975 yılında özellikle MF ve SS'yi kastederek kutanöz T hücreli lenfoma tanımını ilk olarak kullanmışlardır. KTHL'lerin artık primer deri lenfomalarının geniş bir grubunu oluşturduğu bu dönemde bilinmektedir.

WHO-EORTC tarafından 2005 yılında yapılan ortak sınıflamada SS ayrı klinik özellikleri olan ayrı bir hastalık olarak yer almıştır(7).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

KTHL'lerin yıllık insidansı 2007 yılında yayınlanan Amerika Ulusal Kanser Enstitüsünün sonuçlarına göre bir milyonda 6,4 olgu olarak bulunmuştur. 1973 ile 2002 yılları arasındaki olguların dahil edildiği bu değerlendirmede Amerika nüfusunun %14'ünü temsileden 13 merkezin verileri kaydedilmiştir. Buna göre KTHL'ler epitelyal deri karsinomlarındaki tüm kanserlerin %0,14'ünü ve tüm Hodgkin dışı lenfomaların da %3,9'unu oluşturmaktadır. MF, 29 yıllık bu süreçte KTHL'ler arasında

%72 oranla en fazla görülen lenfoma tipi olmuştur. Öte yandan SS'nin bu tümörler içindeki oranı %2,5'tur. KTHL'lerin insidansının 1973'ten beri yıllık milyon başına 6,4-9,6 vaka artışı ile yükselmekte olduğu saptanmıştır. Bu durum bölgesel özelliklere göre incelendiğinde hekim yoğunluğunun fazlalığı ve sosyoekonomik düzeyin yüksekliği ile anlamlı bir korelasyon göstermiştir(4).

MF her iki cinsiyette de ortaya çıkabilir. Erkeklerde kadınlardan 2:1 oranla daha sık görülür(4,14). Amerika'da hastaların %70'i beyaz, %14 ü ise siyahilerden oluşmasına rağmen siyah ırkta 1,5 kat daha fazla görülür(15). En sık 55-60 yaş aralığında görülmekte olup yaşlı hastalarda siktir. Bununla beraber Crowley ve ark.'larının bir çalışmasında benzer klinik ve seyre sahip 35 yaş altında olan hastalar bildirilmiştir. Yirmi yaş altında 7 olgunun tanımlandığı bir yayına ek olarak uluslararası kutanöz lenfoma çocukluk çağı kayıtları incelenerek belirlenen 22 pediatrik MF olgusunun sunulduğu bir çalışma da vardır(16-18).

2.4. ETİYOLOGENEZ

MF'nin deride hafıza T helper (Th) hücrelerinin birikimi ve kontrolsüz klonal çoğalmasına yol açan kronik antijenik uyarı sonucu geliştiğine inanılmaktadır(19). Etiyolojik faktörler ile gelişiminde ve progresyonunda rolü olan patogenetik mekanizmalar büyük oranda bilinmemektedir. Çeşitli genetik, çevresel ve immünolojik faktörler suçlanmaktadır.

2.4.1. Genetik Faktörler

MF genetik olarak kalıtsal bir hastalık değildir. MF'li hastaların kardeşleri ve çocuklarında MF gelişim riskinin önemli ölçüde artmadığı bilinmektedir. Literatürde tekli ailesel MF olgu bildirimleri olmakla birlikte İsrail'den MF'nin ailesel kümelenmesiyle ilgili tek bir rapor yayınlanmıştır (20). Bu çalışmada 300 MF hastası değerlendirilmiş ve 6 aileyi içeren 12 ailesel MF olgusu saptanmıştır. Ailesel veya kalıtsal MF'nin var olup olmadığını doğrulamak için tüm genom analizi yapmak ve

insan lenfotropik virüs-1 (HTLV-1) ile ilişkili erişkin T hücre lösemi/lenfomanın dışlanması gerekmektedir vurgulanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda bazı insan lökosit antijen(HLA) alellerinin normal populasyona göre daha sık saptanması ve ailesel MF olgularının varlığı genetik faktörlerin MF gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir(20,21).

MF etyopatogenezinde kronik anijenik uyarıya bağlı T hücre yanıtı nedeniyle HLA sınıf II, özellikle de HLA-DR allelinin sıklığı araştırılmıştır. Çalışmaların çoğunda MF hastalarında HLADR5 allelinin ekspresyonunda artış saptanmıştır (22). Ayrıca Hodac ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ailesel MF olgularında DRB1* ve DQB1 çalışılmış olup, HLA-DQB1*03 sıklığının arttığı bulunmuştur(20).

Hücresele düzeyde DNA onarım genleri, onkojenler ya da tümör supresör genlerinde oluşan mutasyonların tümör gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. JUNB'nin amplifikasyonu gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunun artması hastalık progresyonunda etkili olabilmektedir (23). Benzer şekilde STAT transkripsiyon faktörü artmıştır ve terapötik hedeflerden birini oluşturmaktadır (24). Genetik yapı bozulan bu lenfositler viral ya da başka bir antijen tarafından uyarılır ve bölünmeye başlar.

MF'nin özellikle ileri evrelerinde birçok yapısal ve sayısal kromozomal anormallikler tanımlanmakla birlikte, MF'ye spesifik kromozomal translokasyonlar tanımlanmamıştır. MF hastalarında sık olarak 10q lokasyonunda kromozomal kayıp ve p15, p16 ve p53 tümör supresör genlerinde anormallikler bildirilmiştir (7). Hastalık seyrinde genetik farklılıkların rolünü araştıran çalışmalarda p15 ve p16 gen mutasyonlarının olduğu MF hastalarındaki lezyonların tedaviye direnç ya da progresyon gösterme olasılığının yüksek olduğu saptanmıştır(25,26). Ayrıca CDKN2a, NAV3, PTEN gibi gen mutasyonları da ileri evre MF'de artmıştır (27,28).

MF hastalarından izole edilen spesifik mikroRNA profilinin KTHL'leri benign deri lezyonlarından ayırmada yardımcı olduğu gösterilmiştir(29).

2.4.2. Çevresel Faktörler

MF etyolojisine yönelik ilk epidemiyolojik çalışmalarda cam, çömlek, seramik işçiliği ile petrokimya, tekstil, makineve metal sanayisinde çalışanlarda MF sıklığında artış olduğu ileri sürülmüş, ancak bu durum daha sonraki geniş vaka kontrollü çalışmalarda desteklenmemiştir(16,30). Yapılan bir çalışmada çiftçi, boyacı, ağaç işçisi, marangoz olanlarda MF daha fazla oranda görülmüştür(31).Herbisid/pestisidlere maruz kalanlarda non-Hodgkin lenfoma gelişimi bağlantılı bulunmasına rağmen MF ile ilişkisi netleştirilememiştir (16,30,32,33).

Hastalığı başlatmada kronik antijenik uyarının rolü olduğu düşünülen MF’de viral etkenlerden *HTLV-1* üzerinde durulmuştur. En sık ilişkili olduğu KTHL olan erişkin T hücreli lösemi/lenfomanın aksine polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile virüs tespit edilememiştir(34,35). *Staphylococcus aureus* ve ilişkili enterotoksinlerin MF’nin etyopatogenezinde potansiyel bir rol aldığı, ancak karsinogenezi ilk tetikleyen faktörler olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca eritrodermik MF’de antibiyoterapi sonrası klinik düzelme görülen bir çalışmada *S.aureus* kolonizasyonu yüksek saptanmıştır (36). *Sitomegalovirüs (CMV)*, *Epstein-Barr virüs (EBV)* ve *herpes simpleks virüs (HSV)*’ün MF etyolojisindeki rolleri minimal kanıt düzeyindedir. (37-39). *HIV* enfekte hastalarda ve ayrıca organ transplantasyonu sonrası birkaç vakada bildirilen KTHL’nin gelişimi immunsupresyon ya da immunsupresif tedavinin bu duruma katkıda bulunabileceği ile ilişkilendirilmiştir.(38,40,41).

Aschebrook-Kilfoy ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 40 yıldan fazla bir süre sigara içimi, vücut kütle indeksi (VKİ)’nin 30’un üzerinde olması, ailede multipl myelomvarlığı MF içinrisk faktörü olarak bulunmuştur (31). Bazı çalışma ve vaka bildirimlerinde de ilaçlardan özellikle antiepileptik, antidepresan, tiazid grubu anti hipertansifler veTNF- α inhibitörleri ile MF benzeri döküntü geliştiği rapor edilmiştir (42-45).

Atopik diatez ile KTHL birlikteliğini rapor eden olgu sunumları olmasına rağmen, ilişki hala belirsizliğini sürdürmektedir(46).

2.4.3. İmmünolojik Faktörler

MF etyopatogenezinde rol olan T hücreleri efektör hafıza T hücreleri (CCR4 ve CLA ekspresyonu) iken, SS'densoruumlu T hücreleri ağırlıklı olarak merkezi hafıza T hücrelerinden (CCR7, L-selektin ekspresyonu) oluşmaktadır. B7 ve CD40 gibi antijen sunucu hücre ligandları ve bu ligandların T hücredeki karşılığı olan CD28 ve CD40L'nin MF lezyonlarında artış gösterdiği saptanmıştır (47,48). Ayrıca MF hastalarında keratinositler tarafından eksprese edilen Toll-like reseptör (TLR) 2, 4, 9'da artış bulunmuştur (49). TLR stimülasyonu psöriazis ve alerjik kontakt dermatit gibi inflamatuvar deri hastalıklarında da artar (50). Kontakt hipersensitiviteye sebep olan lenfomatoid reaksiyon bazı MF hastalarında rapor edilmesine rağmen MF ile ilişkisinin olmadığı kabul edilmektedir (51,52).

MF'nin neoplastik hücreleri olan hafıza tipi matür yardımcı Th hücrelerinin fenotipi CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8- özellik gösterir. Bazı formlarda klonal CD4-, CD8+ matür sitotoksik T hücre fenotipi görülebilir (7). CD8+ sitotoksik T hücrelerinin MF'ye karşı antitümör yanıtta önemli rol oynadığını ve dermal infiltrasyonda CD8+ sitotoksik T hücrelerinin yoğun olmasının daha iyi prognozla ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (53,54). CD8+ T hücreleri antitümör etkilerini direkt sitotoksik etki ve özellikle interferon gama (IFN γ) gibi sitokinler üzerinden gösterirler. Tümör hücre lizisine perforin, granzim ve T hücre kontrollü intraselüler antijen içeren sitotoksik granüllerin salınımı ve Fas ligand ekspresyonu aracılık eder. Her iki yol da kaspaz 3 aktivasyonuna ve tümör hücrelerinin ölümüne neden olur (54). Bu nedenle azalmış/etkinliği kaybolmuş Fas ekspresyonuna sahip neoplastik T hücrelerinin varlığı ileri/agresif hastalıkla ilişkili bulunmuştur (55).

Tümör yükünün artışıyla paralellik gösteren yüksek CTLA-4 ekspresyonu Th1 sitokinler tarafından inhibe edilir. Bu nedenle geliştirilen monoklonal CTLA-4 antikorları (ipilimumab) immunoterapi olarak kullanılmaya başlanmıştır (56,57).

Hastalık progresyonuyla sitokin ekspresyon profilinde değişiklikler olduğu bilinmektedir. Erken dönem MF'de Th1 sitokinler, IFN γ ve IL-12, IL-2

sitokinleriüstünken, ileri dönem MF ve SS'de ise neoplastik Thücrelerinin Th2 sitokin profiline (IL-4, IL-5 , IL-10, IL-13) sahip CD4+ T hücrelerdenköken aldığı gösterilmiştir. Yani MFplaklarında baskın olan tip 1 sitokin profilinden, MF tümörlerinde baskın olan tip 2 sitokinprofiline bir geçiş olduğu ifade edilmektedir. Bu durumla uyumlu olarak eozinofili, eritrodermi, Ig E artışı, immünsüpresyon ve bakteriyel enfeksiyonlara artmış eğilim görülmektedir (58).

2.5. KLİNİK

Çoğunlukla sessiz bir seyir gösterenMF,çoğu zamansadece deriye sınırlı kalmakla birlikte bazı olgularda lenf nodu ve sistemik tutulum da gösterebilir (7).MF'nin yama, plak ve tümör evrelerinin bulunduğu klasik tipi dışında bazı alt klinik tipleri de tanımlanmıştır. Hastalar sınırlı yama ve plak evresinden yaygınplaklara, tümörlere ve eritrodermiye progresyon gösterebilir. Bununla beraberolguların çoğunda progresyon görülmez.

2.5.1. Klasik MF (Alibert-Bazin Tipi)

MF'nin en sık görülen tipidir. Hastalığı tanımlayan hekimlerin (Alibert ve Bazin)adıyla da anılır. Yama, plak ve tümör olmak üzere 3 klinik evresi vardır(7). Farklı tipte lezyonlar bir arada bulunabilir. Makül ve plaklar birliktebulunuyorsa plak evresi, plak ve tümörler bir arada ise tümör evresi olarak kabul edilir(2).

2.5.1.a Yama evresi

Çoğu zaman hastalığın başlangıç lezyonu olan yamalar,sıklıkla kıvrım bölgeleri ve glutea başta olmak üzere gövde, meme ve ekstremitte üst kısımlarigibi vücudun güneş görmeyen bölgelerinde izlenir(7). Genital bölge ve mukozalar genellikle tutulmaz. Yama lezyonlar çok ince skuamlı, sıklıkla hafif atrofik ve eritematöz yüzeyle, keskin sınırlı,yuvarlak, oval ya da polisiklik şekilde olup, infiltrate değildir. Hafif birkaçıntı eşlik edebilse de genellikle asemptomatiktir. Kaşıntı varsa yerel ve sistemik tedavileredirençlidir (2).

Erken dönemde parapsöriazis olarak adlandırılan ve “digitate” patern olarak bahsedilen parmaksı, ince uzun birbirine paralel lezyonlar, tek başına ya da daha büyükdağınık yamalarla birlikte görülebilir. Daha önce “büyük plak parapsöriazis” olarak adlandırılan dermatoz artık MF’nin yama evresi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca son zamanlarda küçük plak parapsöriazisin de erken dönem MF olduğu tartışılmaktadır(59).

2.5.1.b Plak evresi

Plak lezyonlar, yama lezyonların üstünden ya da direkt olarak sağlam deridengelişebilir. Eritemli, skuamlı, kahverengi-kırmızı, deriden hafif kabarık, kolaylıkla palpeedilebilen keskin sınırlı lezyonlardır (2). Yama lezyonlarla benzer dağılım ve yerleşimgösterir. Ancak vücudun %10’unundan fazlasının etkilendiği durumlarda baş, boyun ve ekstremiteler de sık tutulur. Plaklar çok büyük olabilir ve bu durumda lezyon içinde iyileşme alanları görülebilir. Böylece kavisli veya at nalı şeklinde, renk, sınır ve yüzeyindeki skuam açısından çeşitlilik gösteren plaklar oluşabilir. Lezyonlara yoğun kaşıntı eşlik edebilir veya asemptomatik olabilir. İnfiltrate plaklar yüzde yerleştiğinde “aslan yüzü görünümü” ortaya çıkabilirken, kıllı alanlarda ise plaklara alopesi ve kistler eşlik edebilir (3).

2.5.1.c Tümör evresi

MF’nin tümör evresi yama ve plaklara göre daha nadirdir. Olguların çoğu hiçbir zaman tümör evresine geçmez. Tümörler eski bir yama veya plak tipi lezyonun üzerinden ya da doğrudan sağlam deri üzerinde gelişebilir(2). Bu lezyonlar makül ve plaklardan farklı olarak ensık yüz ve kıvrım yerlerinde görülür, ancak vücudun herhangi bir yerinde de ortaya çıkabilir. Tipik olarak birkaç cm çapında, deriden kabarık, yumuşak, morumsu kırmızı veya kırmızı kahverenginde, yarım küre ya da hastalığa ismini veren mantar şeklindedir. Tümörlerin merkezinde çöküklük olabilir ve bu bölgeden ülser ve nekroz gelişebilir. Bu evrede kaşıntı yoğundur. Tümör bulunan hastalarda lenf nodu ve iç organ tutulum oranı önemli ölçüde artmıştır (5). Sekonder bakteriyel infeksiyonlar ve sepsis bu evrenin en önemli komplikasyonlarıdır (3).

Geçmişte “tumeur d’emblem” olarak tanımlanan (60), yama ve plaklezyonlar olmadan hızlı gelişen nodül ve tümörlerle karakterize olan formun artık büyükoranda MF dışı KTHL ya da KBHL’ler olduğu kanıtlanmıştır. Dolayısıyla sadece tümörlezyonlarla başlangıç MF tanısından uzaklaştırır. Bu tip lezyonlarda dikkatli birhistolojik ve immünofenotipik inceleme yapılmalıdır.



Resim 1: Sırtta klasik MF'nin eritemli yama ve plakları



Resim 2: Gluteal bölgede tümöral evre ile uyumlu lezyonlar

2.5.2 Diğer Alt Tipler

MF'nin bazısı nadir görülen, bazısı belirgin klinik farklılık gösteren klasik tip dışında alt tipleri de vardır. Ayrıca tanımlanmış üç adet klinik varyantı mevcuttur(61).

MF alt tipleri seyir ve klinik özellikleri yönünden klasikMF'ye benzerlik gösterdiklerinden dolayı WHO-EORTC sınıflamasına göre ayrı başlık altında tanımlanmamışlardır(7).

a. Eritrodermik MF

Vücut yüzeyinin %80'inden fazlasının eritem ya da skuamla kaplı olmasına eritrodermi denir. MF'de eritrodermi doğrudan ya da yama ve plak lezyonların progresyonuyla gelişir. Ayrıca plak ve tümöral lezyonlar eşlik edebilir. Likenifiye eritemli, deskuamasyongösteren, ödem ve atrofinişlik edebildiği bir kliniğe sahiptir. Hastalar hemen daima yoğun bir kaşıntıdan yakınır (62). Başarılı bir tedavi ile geriledikten sonra nüks ortaya çıkarsa MF'nin klasik yama, plak ya da tümör lezyonları şeklinde olabileceği gibi yeni bir eritrodermi atağı da görülebilir (2).

Önceleri MF'nin bir varyantı olarak kabul edilen Sezary sendromu(SS) WHO-EORTC kutanöz lenfoma sınıflamasına göre artık ayrı bir hastalık olarak kabul edilmektedir (7). İnsidansı %3 olup, prognozu eritrodermik MF'ye göre daha kötüdür. Ortalama survey 3 yıldan az olup, 5 yıllık sağkalım %20 oranındadır. Eritrodermik MF'ye benzer şekilde klinikte ekfoliyasyon, ödem ve likenifiye eritrodermi görülür. Ayrıca alopesi, onikodistrofi ve palmoplantar hiperkeratoz sıklıkla eşlik eder. Öyküde öncü MF lezyonları tanımlanmaz. Şiddetli kaşıntı çoğu hastada mevcuttur. Temelde eritrodermi, jeneralize lenfadenopati ile deri, lenf nodları ve periferik kanda kıvrımlı nükselusa sahip CD4+ T hücreleri (sezary hücreleri) triadı ile tanımlanmış olan(63) SStanısı için artık eritrodermiyle beraber şu kriterlerden; 1- periferik kanda en az 1000/mm³ sezary hücresi, 2- immunofenotipik özellikler (CD4/CD8≥10, CD7 kaybı>%40, CD26 kaybı >%30) ya da 3- periferik kanda moleküler ya da sitogenetik

yöntemle gösterilen T hücre klonalitesinden bir ya da daha fazlasının görülmesi gerekmektedir. Jeneralize lenfadenopati eşlik edebilir ama kesin kriter değildir (64).

b. Hipopigmente-Hiperpigmente MF

Hipopigmente MF, siyah ırkta ve pediatrik yaş grubunu da içeren genç yetişkinlerde daha sık görülür (65). Keskin sınırlı, ince skuamlı yama lezyonlar genellikle gövde ve özellikle pelvik kıvrımlarda yerleşir. CD8+ olan olgularda lezyonların vitiligo ile benzer patogenetik mekanizmalarla geliştiği öne sürülmüştür. Başarılı tedavi sonucunda lezyonlar repigmente olabilir(2,66).

Mikozis fungoides çok ender de olsa sadece hiperpigmente lezyonlarla karşımıza çıkabilir. Jeneralize hiperpigmente lezyonlar görüldüğü zaman tabloya “melanoeritrodermi” adı verilir (2).



Resim 3: Sırt ve omuzda hipopigmente MF makül ve yamaları

c. Poikilodermik MF

Poikiloderma vaskülare atrofikans, benekli desendehipo ve hiperpigmentasyon, telanjiektazi ile sigara kağıdı benzeri atrofi gösteren yamaları tanımlar (62). Poikilodermik lezyonlar yaygın ya da izole olabilir ve MF'nin tipik yama ve plak

lezyonlarına eşlik edebilir. Genellikle gövdede yerleşmekle beraber meme ve pelvik kıvrımlarda da ortaya çıkabilir.

d. Pigmente purpurik dermatoz (PPD) benzeri MF

Bazı MF olgularında lezyonların etrafında purpurik bir gölge izlenir. Bu purpurik görünüm ekstrasvaze olmuştur. Eritrositlerden kaynaklanmaktadır. Histopatolojik olarak likenoid purpura ve liken aureusdan ayırmak çok güç olabileceğinden klinik korelasyon son derece önemlidir (67).

e. Vezikobüllöz (dizhidrotik) MF

MF'de görülen vezikül ve büllerin nedeni bilinmemektedir. Bazı hastalarda klasik MF lezyonlarının hemen yanındavezikül ve büller görülürken bazı hastalarda da dizhidrotik lezyonlar MF lezyonları gelişmeden önce tedaviye yanıt vermeyen öncü lezyonlar olarak ortaya çıkar ve zaman içinde MF yama ve plakları görüntüye eklenir. Geniş yüzeyel erozyonlar görülebilir. Öne sürülen görüşlere göre ya mevcut lezyonlar neoplastik hücreler tarafından istila edilerek oluşmakta ya da sitotoksik etkiyle epidermin dermisten ayrılmasıyla veziküller ortaya çıkmaktadır. Uzun süren spongiyozun da vezikülasyona yol açabileceği öne sürülmüştür(68,69).

f. İktiyoziform MF

İktiyozisi taklid edebilecek şekilde gövde ve ekstremitelerde tipik kuru, skuamlı bazen hafif eritrodermik olabilen lezyonlar izlenir. İktiyozis ve foliküler MF'nin beraber görüldüğü vakalar da bildirilmiş olup bu durum diğer lenfomaların aksine paraneoplastik değildir (70,71).

g. Siringotropik MF

Genellikle deri renginden kırmızıya değişen yama ve küçük papüllerin birleşmesiyle oluşmuş plaklar ile karakterizedir. Foliküler hiperkeratoz, poikiloderma, eritroderma ve palmoplantar hiperkeratoz eşlik edebilir. Lezyonlarda alopesi ve anhidroz görülebilir(72).

h. Granüloamatöz MF

Çoğunlukla ileri evrede plak ve tümör olarak görülür. Histopatolojik incelemede dermiste atipik lenfosit, epitelooid histiyositler ve multinükleer dev hücrelerden oluşan granülomlar izlenir. Granüloamatöz gevşek deriden farklı olarak elastik lif kaybı görülmez. Granüloamatöz MF progresyonu yavaş olup, tedavilere dirençlidir(73).

i.Papüler MF

Bu MF tipinde klasik yama lezyonlar değil küçük papüller görülür. Öncesinde MF'ye ait yama ve plak yoktur. Oysaki yama ve plak ardından papüler lezyonların gelişmesi MF'nin progresyon işareti olabilir.Görünümü itibariyle lenfomatoid papülozisin B tipinden ayırmak oldukça güçtür. Lenfomatoid papülozisin aksine MF'de lezyonlardasontan gerileme olmaz.Papüler MF'nin prognostik önemi bilinmiyor (74).

j.Pityriasis likenoides kronika (PLK) benzeri MF

Kronik seyirlidir ve daha çok çocuklarda görülür. Olguların çoğu CD8+ T hücre ağırlıklıdır. Bazı olgu sunumlarında MF öncesinde PLK varlığı bildirilmiştir(75,76). Diğer yandan daPLK olgularında artmış oranda klonalite saptanmıştır(77,78).

k. Mukozal (Oral) MF

MF'de mukoza tutulumu nadir görülmekte olup,kötü prognoza sahiptir. Oral lezyonları olan hastaların yarısı ilk yılda olmak üzere tamamı 3 yılda kaybedilmiştir. En sık dil, daha az sıklıkta damak, jinjiva ve bukkal mukoza tutulumuş ve kutanöz tutulumdan ortalama 8 yıl sonrasında görüldüğü bildirilmiştir. Histopatolojide MF'nin tipik özellikleri görülmektedir. Tedavide lokal radyoterapi ya da kemoterapi tercih edilmektedir (79,80).

Literatürde sayılı olgularla bildirilenverrüköz ya da hiperkeratotik MF, püstüler MF gibidiğer nadir formlar da mevcuttur(61,80).



Resim 4: Dilde MF ile uyumlu morumsu renkte infiltrate papüller

2.5.3 MF Varyantları

Klinikopatolojik olarak farklı özelliklere sahiptirler. Bu nedenle ayrı değerlendirmeleri önerilmiştir.

a. Folikülotropik MF (FMF)

En sık görülen MF varyantı olan folikülotropik MF’de epidermis sıklıklıkla korunmuş olup folikülotropik infiltrasyonla seyreder. Olguların çoğunda kıl folikülünde müsinöz dejenerasyonu (foliküler müsinöz) bulunur. WHO-EORTC sınıflamasında en uygun terim olarak “folikülotropik MF” kabul edilmiştir. Bu olguların önemi neoplastik infiltrasyonun dahaderin, foliküler ve perifoliküler yerleşiminden dolayı deriye yönelik tedavilere daha az yanıt vermeleridir (7).

Sıklıkla genç erişkinlerde görülür ancak çocukluk döneminde de ortaya çıkabilir. Küme oluşturan foliküler papüller, akneiform ve komedonal lezyonlar, indüre plaklar ve bazen tümörlerle karakterize olan hastalık özellikle baş ve boyun bölgesinde yerleşir. Alopesi areata benzeri yamasal lezyonlar sıklıkla deri lezyonlarına eşlik ederken, özellikle kaş bölgesini etkileyen kalın plaklarla birlikte olan alopesi oldukça karakteristik bir görünüm oluşturur. Klasik MF’den farklı olarak kaşıntı şiddetlidir ve hastalık progresyonunun önemli bir göstergesidir. Klinikopatolojik olarak klasik

MF'den farklı olmakla birlikte daha agresif ve kötü prognoza sahiptir. Hastalarda sekonder bakteriyel infeksiyonlar da sık görülür (7).

b. Pagetoid retiküloz

Pagetoid retiküloz tanımlaması 1973 yılında Otto Braun-Falco ve arkadaşları tarafından kullanılmakla beraber hastalığı ilk olarak 1939 yılında Woringer ve Kolopp, izoleeritemli skuamöz polisiklik plakla karakterize bir hastalık olarak tarif etmişlerdir. İsmindeki "paget" terimi, hastalığıdaki epidermotropik atipik hücrelerin memenin paget hastalığındaki hücrelere benzemesi nedeniyle kullanılmıştır (81).

Neoplastik serebriform nükleuslu, geniş sitoplazmalı, CD3+, CD8+ orta boy T lenfositlerin intraepidermal proliferasyonu ile oluşan, genellikle ekstremitelerde lokalize yama ve plak lezyonlarla karakterizedir. Yavaş progresyon göstermekte olup, klasik MF'nin aksine deri dışı yayılım ve hastalığa bağlı ölüm bildirilmemiştir (7). Pagetoid retiküloz terimi sadece lokalize tip (Woringer-Kolopp tipi) için kullanılmalıdır. Jeneralize tipi (Ketrin-Goodman tipi) artık günümüzde agresif epidermotropik CD8+ KTHL, kutanöz gama/delta-pozitif T hücreli lenfoma ya da tümör evre MF olarak kabul edilmektedir. İki tablonun ayrımı klinik seyir ile mümkündür (82).

Unilezyonel (Soliter) MF ise; VYA (vücut yüzey alanı)'nın %5'in altındaki tutulumlu tek lezyonlar için kullanılan bir MF tanımlamasıdır. CD4+ neoplastik T hücrelerden oluşmakta ve iyi bir prognoza sahiptir. Pagetoid retikülozun ileride unilezyonel MF sınıflaması altında anılabileceği belirtilmiştir (83).

c. Granümatöz gevşek deri

Granümatöz gevşek deri KTHL'lerin oldukça nadir bir formudur. Vücudun aksilla ve inguinal bölge gibi kıvrım yerlerinde, yavaş gelişen deri gevşekliğinin olması tipiktir. Hastaların 1/3'ünde Hodgkin lenfoma ile, bir kısmında da klasik MF ile birlikte görüldüğü görülebilmesi önemli bir özelliğidir. Olguların çoğunda hastalık yavaş bir seyir gösterir (7,84).

2.5.4. MF'nin Deri Dışı Tutulumu

Deri dışı tutulumu lenfnodları ve/veya iç organların tutulumunu içerir. Özellikle yaygın lezyonları bulunan deri bölgelerinin drenajı yönünde başlayan bölgesel lenfadenopati(22), hemen her zaman deri dışı tutulumunun başlangıç şeklidir.

Len nodu tutulumu dermatopatik ya da neoplastik olabilir. MF hastalarından alınan 96 lenf nodu (LN) biyopsisinin değerlendirilmesi sonucu histolojik bulguları temel alan ve daha önce önerilen (85) sınıflama geliştirilerek yeni bir sınıflandırma oluşturulmuştur (tablo 2)(86). Bu sınıflama "National Cancer Institute / Veteran's Administration (VA)" sınıflaması olarak bilinmektedir. Histolojik olarak LN0-4 arasında yapılan skorlamada LN3, tümör-nod-metastaz-periferik kan (TNM-B) evrelemesine göre nod-2 (N2) evre ve LN4 ise nod-3 (N3) evre kabul edilmektedir (87). Scheffer ve arkadaşları (88) tarafından 30 LN biyopsisinin histolojik bulguları ve sonrasındaki takibi ile "Hollanda sistemi" olarak adlandırılan bir sınıflama yapılmıştır (tablo 3) (89). Bu iki sistem arasındaki temel fark "anormal lenfosit" tanımındaki kriterlere dayanmaktadır. NCI/VA sisteminde anormal neoplastik hücre küçük (6-10 µm) ya da büyük (>11,5 µm), serebriform, düzensiz nükleuslu hücrelerdir. Hücrelerin boyutundan ziyade LN'nin parakorteksinde bu tip hücrelerin oranı önemlidir. Öte yandan Hollanda sisteminde anormal neoplastik hücre tanımı için serebriform hücrenin çapı (>7,5 µm) kriter olarak alınır.

Dermatopatik lenfadenopati kaşıntılı dermatozların çoğunda görülebilen reaktif bir tablodur (87). Bu bulgu gerçek bir deri dışı tutulum şekli olmadığından hastalığın prognozunu etkilemez. Hastaların bir bölümünde geç dönemde, neoplastik T hücre infiltrasyonu sonucunda neoplastik lenfadenopati gelişerek hastalığın prognozu kötüleşir.

Kemik iliği tutulumu hastalığın ileri evrelerinde görülür (5). İç organlardan ise en sık akciğer, dalak, karaciğer ve gastrointestinal sistem tutulur(62).

Tablo 2:NCI/VA evrelemesi(86)

	LN Yapısı	Parakortikal T Zonunda Atipik Lenfositler	Dermatopatik Değişiklikler
LN0	Korunmuş	Yok	±
LN1	Korunmuş	Tek, nadir	±
LN2	Korunmuş	Küçük kümeler	±
LN3	Korunmuş	Büyük kümeler	±
LN4	Atipik lenfositlerin etkisi ile kısmi ya da tam bozulma		

Tablo 3:Hollanda sistemi(88)

	LN Yapısında Değişiklikler
Grade 1	Dermatopatik lenfadenopati
Grade 2	Dermatopatik lenfadenopati, erken MF tutulumu (>7,5 µm boyutunda serebriform nükleus)
Grade 3	LN yapısında kısmi bozulma, silinme; çok sayıda atipik mononükleer hücreler
Grade 4	LN yapısında tam bozulma

2.5.5MF'ye Eşlik Edebilen Hastalıklar

Lenfomatoid papülozis (LyP) ve CD30+ anaplastik büyükhücreli lenfoma (ABHL)'yı kapsayan CD30+ lenfoproliferatif ve Hodgkin lenfoma gibi hematolojik hastalıklarla birlikte görülebilir(90). Bu hastalıklarMF ile eş zamanlı ortaya çıkabileceği gibi MF tanısından daha sonra da gelişebilir. Bazıolgularda MF ve eşlik eden hastalıkta aynı neoplastik T hücre varlığı gösterilmiştir(91).

a. Lenfomatoid Papülozis (LyP)

Kronik seyirli olup, aynı anda papüler, papülonekrotik venodüler lezyonlar bir arada bulunabilir. Lezyonlar kendiliğindenskar bırakarak iyileşip nüksedebilir. En sık

görülen alt tip A'dır. Klinik tablo oldukça iyi huylu görünmesine rağmen histolojik olarak ABHL, MF veya Hodgkin hastalığına benzeyen üç farklı tipi bulunur. Hastaların %10-20'sinde bu bahsedilen lenfomalara dönüşüm görülebilir (92).%5-20 oranında da MF'ye LyP eşlik edebilir (93). LyP-MF birlikteliği olan olgularda prognoz daha iyi olduğunu bildiren çalışmalar artmaktadır (94,95).

b. Derinin kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoması (KABHL)

Daha çokerişkinlerde görülür.MF'ye eşlik edebileceği gibi MF'nin KABHL'ya transformasyonu da görülebilir. Bu iki durumu birbirinden ayırt etmek zor olabilir. KABHL, MF'ye göre daha lokalizedir. Çoğu hastada tek veya çok sayıda ülser olabilen kırmızı kahverengi nodüller bulunur. Bölgesel lenf nodu tutulumu olsa bile 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %95 dir.

Hematolojik hastalıklar dışında malign melanom, seboreik keratoz ve melanositiknevüslerle birliktelik de bildirilmiştir (96).

2.6. TANI

MF tanısını koymada klinik bulguların yanı sıra histopatolojik incelemenin önemi büyüktür ve tanının netleştirilemediği durumlarda T hücre reseptör gen rearanjmanı bu kombinasyona dahil edilebilir (97). Histopatolojik değişiklikler özellikle başta yama dönemi lezyonları olmak üzere klinik olarak MF'yi taklit edebilen inflamatuvar dermatozlarla karışabilir ve tanı ancak iyi bir klinikopatolojik koreleasyonla konabilir. Tanıdaki bu zorluğu kolaylaştırmak adına Uluslararası Lenfoma Birliği (Pimpinelli ve ark.) 2005 yılında erken dönem MF tanısını koyabilmek için bir puanlama sistemi oluşturmuştur (tablo 4)(98).

Tablo 4:Erken evre MF tanısı için puanlama(98)

ERKEN EVRE MF TANISI: 4 PUAN ŞARTI		
Kriter	Majör (2 puan)	Minör (1 puan)
Klinik Ana kriter: Persistan/progresif yama veya ince plaklar + 1) Güneş görmeyen bölge lokalizasyonu 2) Şekil ve büyüklük farkı 3) Poikiloderma	Ana kriter + Herhangi ikisi (2 Puan)	Ana kriter + Herhangi biri (1 puan)
Histopatoloji Ana kriter: Yüzeysel lenfosit infiltrasyonu + 1) Epidermotropizm 2) Atipi	Ana kriter + Her iki bulgu (2 puan)	Ana kriter + Herhangi biri (1 puan)
Moleküler Biyoloji 1) Klonal PCR gen rearanjmanı İmmunopatoloji 1) CD2,3,5<%50 2) CD7<%10 3) Epidermal-dermal diskordans	- -	Varsa Herhangi biri 1 puan

2.6.1. Histopatoloji

Guitart ve arkadaşları tarafından patoloji raporlarının standardize edilmesini amaçlayan MF'nin histolojik kriterleri (majör ve minör) üzerinden bir puanlama sistemi oluşturulmuştur (99). Bu çalışmada dört patolog tarafından MF kuşkusu olan 50 biyopsi örneği bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Major kriterler; küçük büyütmede infiltrasyon yoğunluğu (0-3 puan), orta büyütmede epidermotropizmtipi ve yoğunluğu (0-3 puan), büyük büyütmede lenfosit atipisinden (0-3 puan) oluşmaktadır. Minör kriterler ise; intraepidermal atipik lenfositlerin varlığı (1-2 puan), inflamatuvar özellikler (papiller dermis ödemi, miks inflamatuvar infiltrasyon, spongiozis, endotel şişkinliği ve nötrofil marginasyonu) olmaksızın lenfositik infiltrasyon (1 puan), papiller dermiste retiküler/telimsi fibroplazi (1 puan)'den oluşmaktadır. Toplam puan hesaplanarak tablo 5'de gösterilmiş olan histopatolojik tanı önerilerinde bulunulmuştur.

Tablo 5:Histopatolojik tanıda kategorizasyon önerileri(99)

Önerilen Tanı Skorlaması (Guitart)	
Tanı kriterleri	Total skor
I. Perivasküler /interfaz dermatit ya da diğer spesifik tanılar (MF değildir)	0-2
II. Atipik lenfosit infiltrasyonu (MF dışlanamaz)	3-4
III. Atipik lenfosit infiltrasyonu (şüphe uyandırmaktadır)	5-6
IV. MF ile uyumludur	7+

MF'nin ana patolojik bulgusu lenfositik deri infiltrasyonu olup, klinik evresine göre farklılıklar gösterebilir.

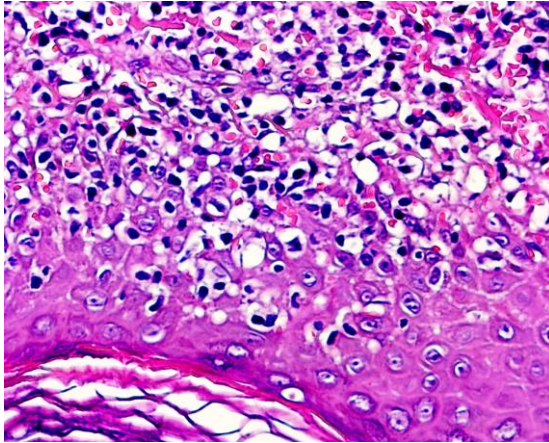
a. Yama evresi

Bu evrede histopatolojik değişiklikler klinik olarak da MF'yi taklit edebilen inflamatuvar dermatozlarla karışabilir ve tanı ancak iyi bir klinikopatolojik korelasyonla konabilir(98). Olguların çoğunda papiller ve retiküler dermiste perivasküler veya difüz lenfositinfiltrasyonu bulunur ve epidermis içine fokal uzantılar vardır. Epidermotropizm; epidermiste zeminde spongiözün olmadığı ya da hafif düzeyde izlendiği tekli-ikili lenfositler, bazal tabakada lenfositler dizelenme görülmesi (bazal tabakada etrafında halo bulunan en az dört lenfosit), pagetoid lenfosit ya da pautrier mikroabselerinin (en az üç lenfosit içeren küme) varlığını kapsamaktadır. Massone ve arkadaşlarının (100) değerlendirdiği erken dönem MF tanısı konulan 745 biyopsi spesmeninde epidermotropizm %4 vakada görülmemiştir. Hiperkromatik, kıvrıntılı nükleuslu, sıklıkla etrafında bir halo bulunan küçük-orta boy, 7-9 µm çapında, dermisteki lenfositlerden daha büyük olan intraepidermal atipik lenfositler %9 oranında bulunmuştur(101).Epidermal değişiklikler vakaların yarısında görülmemişken. görülenler de ise psöriaziform/düzensiz hiperplazi, atrofi, belirgin spongiöz (%4), fokal interfaz değişiklikler ve nekrotik keratinositler izlenebilir. Üst dermiste lenfosit infiltrasyonu band tarzında, yama-likenoid tarzında ya da perivasküler yerleşimli olabilir. Papiller dermal fibrozisin telimsi, ince ondulan kollajen demetler halinde görülmesi önemlidir. Geç yama/plak dönemde dermal infiltrasyonda eozinofil ve

plazma hücreleri görülebilir. Bunların dışında görülen melanofajlar, ekstravaze eritrositler, dilate damarlar MF'nin çeşitli klinik alt tiplerini yansıtabilir. Poikilodermik MF'de yama evresine benzer özellikler olmakla birlikte, epidermis çoğunlukla atrofik olup, dermistedaha fazla damar ektazisi ve pigment birikimi vardır(102,103).

b. Plak evresi

Bu evrede olguların çoğunda MF tanısı için yeterli histopatolojik değişiklikler mevcuttur. Epidermiste genellikle psöriaziform hiperplazi görülür. Atipik lenfositlerin epidermis içine uzanmasıyla belirgin bir epidermotropizm görülür. Dermoepidermal bileşkede lenfosit infiltrasyonu yoğun izlenmekte olup, lenfositlerde perinükleer halo belirgindir. Pautrier mikroabseleri karakteristik bir bulgudur ama vakaların azında görülebilmektedir. Spongioz hafiftir. Üst dermiste band tarzında atipik lenfositlerden oluşan infiltrasyona sıklıkla rastlanır ve derin retiküler dermise uzanabilir. İnfiltrasyon içinde eozinofil ve plazmositler izlenebilir. Kroniklezyonlarda genellikle papiller dermiste bir miktar fibrozis görülebilir(102,103).



Resim 5: Epidermotropizm gösteren ve Pautrier mikroabsesi oluşturmuş atipik lenfositler

c. Tümör evresi

Lenfoma tanısını koymak bu dönemde zor olmamakla birlikte asıl sorun diğer kutanöz lenfomalarla ayırımıdır. Klinik olarak uzun süreli öncü yama/plak lezyonun varlığı tanıya yardımcı olabilir. Epidermotropizm kaybolur. Dermisin üst yarısında infiltrasyon daha yoğun izlenmekle birlikte sıklıkla dermal difuz infiltrasyon vardır ve subkutan yağ dokusuna uzanım gösterebilir. Bu evrede her büyüklükte olmakla birlikte daha çok büyük boyutlu ve veziküler nükleusa sahip neoplastik hücreler artmış sayıda izlenir (pleomorfik görünüm). Mitoz sıklıkla vardır ve atipik özellik gösterir. Bu evrede T hücre yüzey antijenlerinde kayıp ya da CD30 antijen ekspresyonu olabilir. Bu durumda ABHL ile ayırıcı tanı önemlidir. Öte yandan MF'li hastaların bir bölümünde CD30+ veya CD30- difüz büyük hücreli lenfomaya transformasyon görülebilir ve bu kötü prognozla ilişkilidir(104,105).

d. Transforme MF

MF hastalarındaki difüz büyük hücreli lenfomaya dönüşümü ifade eder. Büyük hücreler; immunoblast, büyük pleomorfik veya büyük anaplastik hücrelerden oluşur. Bu hücreler CD30+ veya CD30- olabilir. Transformasyon olasılığı %8-39'dur. Her dönemde görülebilmekle beraber ileri evrelerde dönüşüm daha sıktır. Hastalık sağ kalımı 2-36 ay olup CD30- liği daha agresif seyir göstermektedir (104,106).

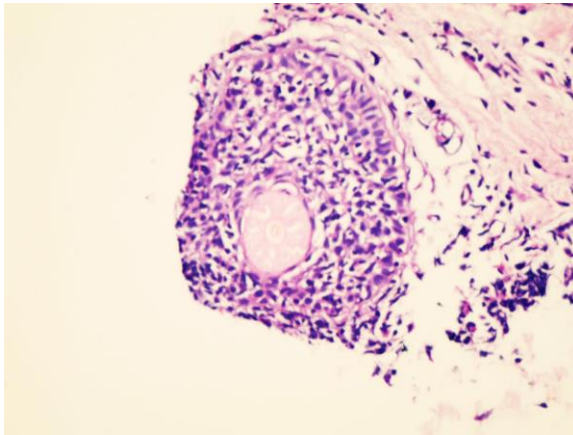
Vergier ve arkadaşları 2000 yılında transformasyon kriterlerini yayınlamışlardır. Bu kriterlerden ilki küçük lenfositlerin 4 katı büyüklüğündeki atipik lenfositlerin infiltratta %25'den fazla olması veya bu hücrelerin mikroskopik nodüller oluşturmasıdır. İkincibir kriter büyük hücreler görüldüğünde 'histiyositten zengin MF'yi dışlamak için CD3 ve CD68 çalışılmasının gerekliliğidir. Başka önemli bir bulgu, CD30+ ABHL ile ayırımında transforme MF'de büyük hücrelerle karışık halde küçük-orta boy serebriform hücrelerin eşlik etmesidir. Klinik olarak klasik MF tanısı için gerekli olan yama/plak lezyonlar bulunmalıdır. CD20+ B hücrelerinin (küçük lenfositlerde ve/veya büyük neoplastik hücrelerde) (CD3 ve CD20 ko-ekspresyonu) de görülebilmesi son kriterdir(106).

e. Eritrodermik MF

Histopatolojik görünüm çok değişkendir ve diğer eritrodermilerden ayırım güç olabilir. Kesin tanı için çok sayıda biyopsi alınmalıdır. Perivasküler lenfosit infiltrasyonu belirgindir. Kronik kaşıntıya bağlı psöriaziform epidermal hiperplazi olabilir (5).

f. Folikülotropik MF

Neoplastik infiltrasyon epidermisten ziyade deri eklerinde izlenir. Küçük, ortave bazen büyük boyutlu serebriform nükleuslu hiperkromatik hücrelerin erken evrede daha hafif olmak üzere farklı oranlarda karakteristik olarak perivasküler ve perifoliküler dermal infiltrasyonu tipiktir. Epidermotropizm yerine folikülotropizm görülür. Olguların çoğunda Alcian mavisi boyası ile boyanan foliküler epitelin müsinoz dejenerasyonu saptanır. Bu dejenerasyonda erken evre ve ileri evre MF arasında bir fark saptanmamıştır. Diğer yandan klinikte alopesi olarak gördüğümüz foliküler müsinoz vakaları folikülotropik MF'ye ilerleyebilir. Bu nedenle eşlik eden atipik folikülotropik T hücre varlığı 'malign lenfoma' olarak düşünölmelidir. Perifoliküler epiteldeki infiltrasyonda özellikle ileri evrede olmak üzere sıklıkla eozinofiller ve bazen de plazma hücreleri bulunur. Neoplastik T hücreleri çoğunlukla klasik MF fenotipi (CD3+, CD4+, CD8-) gösterir (7).



Resim 6: Folikülotropik MF

Bazı olgularda foliküler epitel ve ektrin ter bezlerinde belirgin infiltrasyon saptanır. Klinikte alopesinin eşlik edebileceği bu olgular siringotropik MF olarak adlandırılır(107).

2.6.2. İmmünofenotipleme

Monoklonal antikolar kullanılarak lenfomaların sınıflandırılması açısından önemli olan lenfoid antijen ekspresyonunun tipi belirlenir (103). MF'nin neoplastik hücreleri hafıza tipi matür Th lenfositlerin fenotipolan CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8- özellik gösterir. Nadiren CD4-, CD8+ matür sitotoksik T hücre fenotipi (CD3+, CD4-, CD5+, CD8+) görülebilir. CD4+ ya da CD8+'lığının klinik ve seyir üzerine anlamlı farklılığının olmadığı kabul edilir. Bunun dışında diğer tipik olmayan fenotipler görülebilir (7).

Nuckols ve arkadaşlarının çalışmasında (108) MF hastalarında CD4/CD8 oranı 4:1 MF lehine, 10:1 kesin tanı kriteri olarak yorumlanmıştır. Ortonne'nin 2003 yılındaki yayınında (109) ise CD8/CD3 oranının 1:7 olması MF yönünden anlamlı kabul edilmiştir.

Geç evre lezyonlarda daha fazla olmak üzere T hücre antijen ekspresyon kaybı görülebilir. T hücrelerinde %50 oranında CD2, CD3, CD5 ekspresyon kaybı görülmesi (sensitivite %10, spesifite %100) spesifik bir bulgudur. Yani parapsöriazis ve benign inflamatuvar durumlarda. CD2, CD3, CD5 ekspresyonunda belirgin kayıp görülmemiştir. T hücrelerinin %10'undan azında CD7 ekspresyonunun olması (sensitivite %41, spesifite %80-100) da yüksek spesifiteye sahiptir. CD2, CD3, CD5 ve CD7 ekspresyonunda epidermis/dermis uyumsuzluğu (epidermiste azalma) %100 spesifik ve %10 sensitif bulunmuştur(98).

Özellikle plak ve tümöral lezyonlarda olmak üzere MF'nin tüm evrelerindeki neoplastik T hücreleri CD30 antijen ekspresyonu görülebilir, ancak yama/plak lezyonlarda kötü prognoz işareti olarak değerlendirilmiştir(110). Tersine

CD30+'lığı tümör evrede gerçekleşen transforme MF'de sağkalımı arttıran güçlü bir prognostik gösterge olarak bulunmuştur(111).

2.6.3. İmmüngenotipleme

T hücre reseptörü (THR) dört alt parçası (α , β , γ ve δ) olan birglikoproteindir. THR gen analizinde, doku örneklerinden DNA analizi yapılarak monoklonal T hücre topluluğunun işareti olan THR gen rearanjmanı (klonal yeniden düzenlenme) aranır. Klonalenoid topluluk genellikle neoplastik proliferasyonun işaretidir. Bu amaçla daha önceden southern blot metodu kullanılsa da artık yerini daha duyarlı, hızlı, göreceli olarak ucuz ve güvenli olan PCR tekniklerine bırakmıştır. Southern blot ile β THR gen analizi, PCR teknikleri ile ise γ THR gen analizi yapılır. MF tümör hücreleri genellikle $\alpha\beta$ THR ekspresyonu yapar, ancak γ THR geni lenfositlerde hem $\gamma\delta$ hem de $\alpha\beta$ THR ekspresyonu için yeniden düzenlenir. Ayrıca γ THR gen analizi β THR gen analizine göre daha kolaydır (3,112).

MF'de toplam klonalite %50-88, erken dönem MF'de ise %52-75 oranında saptanır(113). Böylece bu yöntemle erken evre MF hastalarının klinik ve histopatolojik olarak ayırıcı tanıya giren inflamatuvar dermatozlardan ayırt etme mümkün olabilir. Geç evredeki MF'de teknik problemlerden dolayı ya da THR gen kaybına bağlı yanlış negatiflikler dışında hastaların tamamında monoklonalite görülür.

MF şüphesi olan hastada iki farklı deri alanından alınan biyopsi örneklerinde aynı T hücre klonunun gösterilmesi tanı açısından yüksek spesifite göstermiştir (sensitivite %83, spesifite %97)(114).

Micro RNA ekspresyonu erken evre MF ve diğer inflamatuvar deri hastalıklarında karşılaştırılmıştır. MF için mikro RNA (miR203, miR205) panelinin sensitivitesi %92, spesifitesi %100 saptanarak ayırıcı tanıda yardımcı olabileceği düşünülmüştür (29).

2.6.4. Laboratuvar bulguları

MF'de hastalığa özgü ve tanı açısından değer taşıyan bir laboratuvar bulgusu bulunmamakla birlikte, özellikle Th 2 ilişkili interlökinlerin artışına bağlı olarak periferik kanda eozinofili ve Ig E artışı, LDH yüksekliği görülebilir (2). Yapılan çalışmalarda bu değerlerin prognostik önemi gösterilmiştir(115-118). Ayrıca birkaç çalışmada da artmış beta 2 mikroglobulin seviyeleri düşük ortalama sağkalım süresi ve hastalık progresyonuyla korele bulunmuştur (94,118).

2.7. AYIRICI TANI

Dermatolojide büyük taklitçi olarak adı geçen birkaç hastalıktan biri olan MF, hem klinik hem de histolojik olarak birçok hastalık ile ayırıcı tanıya girer.

Klinik olarak yama evresinde başlıca pityriasis roze, dermatofitozlar, pityriasis versikolor, ekzema ve psöriazisin atipik formları ile; plak evresinde sıklıkla psöriazis vulgaris, numuler ekzema ve tinea korporis ile; tümöral evrede lenfositoma kutis, psödolenfoma, KBHL'ler, kutanöz lösemi, kutanöz metastaz, derin mikozlarve atipik mikobakteri infeksiyonları ile; eritrodermik evrede SS, psöriazis, pityriasis rubra pilaris, atopik dermatit, ilaç reaksiyonu gibi diğer eritrodermi yapan hastalıklar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır(2). Diğer nadir görülen MF alt tiplerinden hipopigmente MF başlıca pityriasis versikolor, pityriasis alba, vitiligo ve lepra ile; poikilodermik MF dermatomiyozit ve Civatte'ın poikiloderması gibi edinsel poikiloderma tablolarıyla karışabilir. Bunun dışında MF'de postinflamatuar hiper-hipopigmentasyon, PLK, PPD, palmoplantar hiperkeratoz, LyP, püstülozlar ve büllöz otoimmün hastalıklara benzer tablolar da görülebilir (61).

Histolojik olarak ise granuloma anulare, figüre eritemler, liken planus, PLK, sarkoidoz ve morfea benzeri görünüm izlenebilir ve bu nedenle bazen MF tanısı atlanabilir (61) Ayrıca böcek ısırıkları, psödolenfoma, kronik aktinik dermatit, nodüler skabiyez ve sekonder sifiliz gibi tabloların biyopsisi de MF benzeri patolojik özellikler gösterebilir.

2.8. EVRELEME

Klinik seyri belirleme, tedavi yaklaşımlarını saptama ve hastalık takibinde yol gösterici olan evreleme ilk olarak Bunn ve Lamberg tarafından 1979 yılında önerilen, ‘Kuzey Amerika MikozisFungoides İşbirliği Grubu’ tarafından geliştirilmiştir(119). Tümör-nod-metastaz (TNM) olarak yapılandırılmaya çeşitli revizyonlar sonrasında periferik kan (B) incelemesi de eklenmiştir. Bu evreleme sisteminin yaygınlaşmasından sonra moleküler biyoloji, immünohistokimya ve görüntüleme yöntemlerinde MF ve SS evrelemesinde prognozu etkileyecek önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Ayrıca MF ve SS dışı KTHL’lerin MF ve SS’den daha farklı T, N evrelerine ve prognoza sahip oldukları da görülmüştür. Bu nedenlerle Uluslararası Kutanöz Lenfoma Topluluğu (ISCL) ve EORTC İşbirliği ile MF/SS sınıflaması ve evrelemesinde düzenlemeler yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda oluşturulan yeni sınıflama ve evrelemede eski sınıflamadaki ana bileşenler korunmuş ancak MF/SS’ye spesifik hale getirilmiştir. Bu sınıflandırma deri, lenf nodu, metastaz ve kan tutulumuna ek olarak kan ve lenf nodunda klonal analizi de içermektedir. (tablo 6-7) (89,120).

Evrelendirme için öncelikle dikkatli bir öykü alınmalı ve tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayenede deri tutulumunun tipi ve yaygınlığı değerlendirilir. Lenf nodu ve batın muayenesi yapılmalıdır. Lenf nodu muayenesinde palpe edilen nodlar sert, fikse veya 1,5 cm üzeri ise drene olunan bölgedeki en büyük lenf nodundan eksizyonel biyopsi yapılmalıdır. Ayrıca hastaların batın muayenesi yapılır. Histopatoloji, immünofenotipleme ve moleküler çalışmalarla tanıyı doğrulamak gerekirse çok sayıda deri biyopsisi alınmalıdır. Tam kan sayımı, periferik yayma, serum biyokimyası (böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, laktat dehidrogenaz düzeyi) incelenir. İki yönlü (arka-ön) akciğer grafisi çekilmelidir. Evre IIA, IIB, III ve IV için göğüs, abdomen ve pelvis bilgisayarlı tomografi ile değerlendirme yapılır. Evre IIB, III ve IV MF’lerde kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. Kan ya da kemik iliğinden akım sitometri çalışılır(3,121-123).

Deri tümör yükü evrelemede yoktur. Birkaç çalışmada multipl tümörü olan hastaların tek tümöral lezyonu olan hastalardan daha kötü prognoza sahip olduğu

gösterilmiş ve bu nedenle vücut yüzey alanını (VYA)'nın tutulum oranı kullanılarak mSWAT (modifiye hastalık şiddet skorlaması; tümör yükü indeksi) prognostik araç olarak geliştirilmiştir. Hesaplama tümör ve ülser lezyonlar en yüksek katsayıya sahipken, ardından plak ve yama lezyonlar gelmektedir. Hesaplama, (yama %VYA X 1)+(plak %VYA X 2)+(tümör veya ülser %VYA X 4) formülü ile yapılır ve toplam değer 0,5-400 arasında değişmektedir. Objektif, duyarlı, her hasta için uygun bir yöntem olup klinik çalışma ve takiplerde kullanılabilir, ancak prognostik önemi belirlenememiştir(124,125).

Tablo 6: ISCL/EORTC (2007) tarafından revize edilen MF'nin TNMB sınıflaması(89)

Deri Tutulumu (T)	
T1	Deri yüzeyinin %10'undan azını kaplayan papül, yama ve plaklar. Ayrıca T1a (sadece yama) ve T1b (plak ± yama) olarak da sınıflandırılabilir.
T2	Deri yüzeyinin %10'undan fazlasını kaplayan papül, yama ve plaklar. Ayrıca T2a (sadece yama) ve T2b (plak ± yama) olarak da sınıflandırılabilir.
T3	Bir yada daha çok deri tümörü (≥1 cm çap)
T4	Eritrodermi
Lenf nodu tutulumu (N)	
N0	Klinik olarak lenfadenopati yok, biyopsi gerekli değil
N1	Klinik olarak anormal periferik lenf nodu, histoloji Hollanda grade 1 ya da NCI LN0-2
N1a	Klon negatif*
N1b	Klon pozitif*
N2	Klinik olarak anormal periferik lenf nodu, histoloji Hollanda grade 2 ya da NCI LN3
N2a	Klon negatif*
N2b	Klon pozitif*
N3	Klinik olarak anormal periferik lenf nodu, histoloji Hollanda grade 3-4 ya da NCI LN4; klon pozitif ya da negatif
Nx	Klinik olarak anormal periferik lenf nodu, histolojik kanıt yok
İç organ tutulumu (M)	
M0	İç organ tutulumu yok
M1	İç organ tutulumu var (Patolojik olarak kanıtlanmalı ve tutulan organ tanımlanmalı)
Periferik kan tutulumu (B)	
B0	Periferik kan tutulum bulgusu yok: ≤ %5 Sezary hücresi. Klinik çalışmalarda, ayrıca B0 <250/microL Sezary hücresi; flow sitometride < %15 CD4+CD26- ya da CD4+CD7- hücre ya da CD4+CD26- ve CD4+CD7- hücre varlığı olarak tanımlanır.
B0a	Klon negatif*
B0b	Klon pozitif*
B1	Periferik kanda düşük tümör yükü: B0 ya da B2 kriterlerini karşılamaz.
B1a	Klon negatif*
B1b	Klon pozitif*
B2	CD4/CD8 ≥10; CD4+CD7- hücre ≥ %40; ya da CD4+CD26- hücre ≥ %30. Klinik çalışmalarda, ayrıca B2 >1000/microL CD4+CD26- ya da CD4+CD7- hücre varlığı olarak tanımlanır.

* T hücre klonu T hücre reseptör genin PCR ya da Southern blot analizi ile tanımlanır.

Tablo 7:ISCL/EORTC (2007) tarafından düzenlenen MF'nin klinik evrelemesi(89)

Evre	T	N	M	B
1A	1	0	0	0,1
1B	2	0	0	0,1
2A	1-2	1,2	0	0,1
2B	3	0-2	0	0,1
3A	4	0-2	0	0
3B	4	0-2	0	1
4A1	1-4	0-2	0	2
4A2	1-4	3	0	0-2
4B	1-4	0-3	1	0-2

2.9. TEDAVİ

MF'de tedavi seçimi hastalığın evresine, hastanın yaşına ve genel durumuna bağlıdır (126). MF, nadiren kür sağlanabilen bir hastalık olduğu için tedavinin amacı toksik etkileri en düşük düzeyde olan seçeneklerle hastalığın kontrolünü sağlamak olmalıdır. Erken evrede beklentiler, uzun süreli tam remisyon sağlamak ve yaşam kalitesini düzeltmek olmalı ve bu nedenle deriye yönelik tedaviler kullanılır.İleri evrede, progresyon ve refrakter hastalık varlığında ise tedavi amacı tümör yükünü, hastalığın ilerlemesini azaltmak ve yaşam kalitesini düzeltmek olmalı ve bu nedenle sistemik ve daha agresif tedaviler seçilebilir(127,128).

Etkinliği gösterilmiş deriye yönelik tedaviler; topikal kortikosteroidler,topikal kemoterapi (nitrojen mustard, karmustin), topikal beksaroten, radyoterapi (totalvücut elektron ışınlama, yüzeysel x-radyasyon) ve fototerapi/fotokemoterapidir (129).

2.9.1. Topikal Tedavi

a. Topikal kortikosteroidler

Erken evre ve yaygın olmayan MF lezyonlarında 1960'lı yıllardan beri kullanılmaktadır (5). Ayrıca herhangi bir evrede izole lezyonların tedavisine de yardımcı olur. Eritrodermik hastalarda eritem, skuam ve kaşıntı giderici olarak diğer tedavilerle kombine edilebilmektedir. Kortikosteroidler, lenfositlerin endotele bağlanmasını ve hücreler arası adhezyonunu inhibe eder. Apoptoz yoluyla neoplastik lenfoid hücre ölümünü indükler. Ayrıca langerhans hücre sayısını azaltır ve bu hücrelerin malign T hücrelerince kronik stimülasyonunu engeller(130). 2003 yılında, 200 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada(131), topikal potent kortikosteroidlerle (çoğunlukla klobetazol propionat %0,05 merhem) haftalık 50 gr dozu aşmayacak şekilde günde 2 kez ve sadece lezyon üzerine uygulama önerilmiştir. Üç aylık kullanımdan sonra tedaviye yanıtız vakalarda tedavi değışikliği yapılmış, yanıt veren olgularda ise klinik iyileşme sonrası tedaviye 1 ay daha devam edilmiştir. T1 evrede %94 (%63 tam yanıt), T2 evrede ise %82 (%25 tam yanıt) yanıt oranı elde edilmiştir. Erken evre MF'deki yaygın kullanımına rağmen, kortikosteroidlerle uzun izlem süresine sahip, tedavi yanıtının stabilitesi ve nüks oranlarını bildiren karşılaştırmalı çalışmalar mevcut değildir.

b. Topikal nitrojen mustard (HN2, mekloreタミン hidroklorid)

Alkile edici bir ajan olan nitrojen mustard hücre replikasyonunu inhibe eder ve apoptozisi indükler. Topikal uygulamada bu etkisi sınırlı olup tedavi edici etkisini immün mekanizmaları harekete geçirerek ya da epidermal hücre-langerhans hücresi- T hücre aksını etkileyerek olabileceği düşünölmektedir. Su ve yağbazlı olarak hazırlanabilir. Ayrıca %0.02'lik bir jel formu da piyasaya sürölmüştür. Lessin ve arkadaşlarının mekloreタミン jel ile merhemi karşılaştıran çalışmalarında jel formun etkili ve güvenli olduğunu bulmuşlardır (132). Etkinlik yönünden su ve yağ bazlı arasında fark olmamakla beraber su bazlı preparatlarla daha sık olmak üzere iritasyon ve hipersensitivite reaksiyonları %30-80 oranında görölmektedir(5). Bunu azaltmak ve etkinliği arttırmak için topikal kortikosteroidlerle kombine kullanımını öneren çalışmalar da mevcuttur (133). Evre I-II-III'deki 203 MF hastasının değeriendirildiği bir

çalışmada T1 evrede toplam yanıt oranı %93, tam yanıt oranı %65, T2’de ise bu oranlar sırasıyla %72 ve %34 bulunmuştur. Remisyon süresinin ortanca değeri 12 ay bulunmuştur(134). Sekonder kanser gelişimi konusunda Vonderheid ve arkadaşları (135) skuamöz hücreli karsinom riskinde artış saptamışken, 30 yıllık popülasyon bazlı kohort bir araştırmada(136) sekonder kanser ve komorbidite risk artışı gösterilmemiştir.

c. Topikal karmustin (bis-kloroetil-nitrözüre = BCNU)

Uzun yıllardır topikal kemoterapötik bir ajan olarak tercih edilen karmustin alkol ya da yağ bazlı olarak güneşirici ya da günlük kullanılır (137). BCNU solüsyonu yama ve plak MF lezyonlarında etkili bir tedavidir ve en fazla 2-4 hafta kullanımı önerilir. Zackheim ve arkadaşları (138) tarafından 1990 yılında yapılan çalışmada T1 evrede %86 tam yanıt, %12 kısmi yanıt, T2 evrede %47 tam yanıt, % 37 parsiyel yanıt elde edilmiştir. %10’un altında iritasyon ya da alerjik reaksiyon potansiyeli vardır. Apisarnthanarax ve arkadaşları karmustinin maksimum tolere edilebilen dozunu değerlendirmek için 21 hastaya intravenöz O6-benzylguanine sonrası yerel karmustin uygulamış ve %76 genel klinik yanıt gözlenmiştir (139). Sistemik yan etki olarak miyelosupresyon yapabilir. BCNU uygulanan 188 MF hastasının %3,7’inde tedaviyi sonlandırmayı gerektirmeyecek hafif lökopeni saptanmıştır.

d. Topikal beksaroten

Retinoid X reseptörlerine (RXR) etkisi olan 3. jenerasyon bir retinoiddir(140). Beksaroten %1 retinoid jel (Targretin), Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından 1999 yılında diğer topikal tedavilere dirençli evre IA-IIA MF hastalarında kullanım onayı almıştır. Breneman ve arkadaşları (141), evre IA-IIA aralığındaki 67 MF hastasında uygulanan beksaroten jel ile %21 tam yanıt, %42 kısmi yanıt izlemiştir. Günde 4 kez uygulama ile deri iritasyonu sık görülürken günde iki defa yapılan uygulamanın iyi tolere edildiği görülmüştür. Tedaviye yanıtın başlangıç süresinin ortalama 20 hafta olduğu ve ortalama yanıt süresinin 99 hafta olduğu bildirilmiştir.

e. İmikumod

Toll-like reseptör agonisti olup TNF- α ve IFN- α ekspresyonunu sağlar. İmikumod %5 krem şeklinde verrü ve epitelyal malign tümörlerin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. İmmün yanıtı düzenleyici ve anti tümör etkileri nedeniyle MF’de kullanımı gündeme gelmiştir. Deaths ve arkadaşları (142) tarafından evre IA-IIB aralığındaki 6 MF hastasında en fazla 5 adet olarak seçilen MF lezyonlarına haftada üç defa olmak üzere 12 haftalık uygulama sonunda 3 hastada klinik ve histolojik olarak tam yanıt, 1 hastada kısmi yanıt elde edilmiştir. Bu 3 hastanın 2’sinde takip eden iki sene içinde imikumod ile tedavi edilen lezyon yerinde nüks görülmediği belirtilmiştir. Sınırlı sayıda yama ve plak üzerinde klinik ve histolojik iyileşme sağlayabileceği belirtilen imikumodun geniş serili çalışmalarla bu etkisi desteklenmelidir.

2.9.2. Fototerapi

MF’de fototerapinin tedavide kullanımı ilk olarak Gilchrest ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Psoralen+UVA (PUVA) tedavisi uyguladıkları 9 hastanın 4’ünde tam yanıt alınmakla birlikte diğer hastalarda yaklaşık %95 oranında lezyonlarda gerileme izlenmiş (143). Bugüne kadar yapılan çalışmalarla PUVA tedavisinde yeni modaliteler geliştirilmekle birlikte geniş ve dar bant UVB de MF tedavisinde yerini almıştır. Bu tedavilerin yanısıra periferel kandaki lökositlerin 8-metoksipsoralen ve UVA’ya maruz bırakılması tekniğine dayanan ekstrakorporeal fotokemoterapi (fotoferez, EKF), eritrodermik MF ve SS’nin tedavilerinde kullanılmaktadır(144,145). Küçük olgu serileri halinde bildirilen diğer tedavi modaliteleri; fotodinamik tedavi, ekzimer lazer ve UVA-1’dir.

UVB Fototerapisi

MF tedavisinde kullanılan ilk yapay ışıktır. Etkinliğine dair olası mekanizmalar; deriyi infiltre eden T hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonunu engellemesinin yanı sıra epidermallangerhans hücre fonksiyonlarında bozulma, keratinositler tarafından sitokin üretimi ve adezyon moleküllerinin ekspresyonundaki değişikliklerdir(146). Yakın zamanlı çalışmalarda dar bant UVB’nin T lenfositlerin apoptozunu arttırmak suretiyle etkinliğe katkıda bulunduğu gösterilmiştir(147). UVB tedavisi ile ilgili ilk çalışma

1982'de yayınlanmıştır(148). Çalışmaya alınan31 hastanın %61'inde tam remisyon sağlanmış olup, uzun dönem takiplerde %23'ünderelaps gelişmediği bildirilmiştir (149).

Teknik olarak fototerapide önemli gelişmelerden biri TL-01 floresan lambaların geliştirilmesidir. Bu lambalar 311-313 nm kadar dar spektrumda yayılım yapmaktadır.Psoriazisdeki kullanımlarına bakıldığında; minimal eritem gelişme riski ile geniş bantUVB'ye göre daha avantajlı olması ve etkinliğinin PUVA ile benzer olması sebebiyle yaygın kullanım alanı bulmuştur. Günümüzde MF'nin T1 (45) döneminde (deri tipi 1-2) tedavide daha çokdar bant UVB tercih edilmektedir (150).

Dar bant UVB tedavisini diğer tedavi modaliteleri ile karşılaştıran çalışmalar sınırlı sayıda olup etkinliklerin karşılaştırılması ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Buna rağmenDiederer ve ark.(151) dar bant UVB (n=21) ve PUVA (n=35) tedavileri uyguladıkları 56hastayı retrospektif olarak değerlendirdiklerinde; tam yanıt oranları arasında anlamlıfarklılık saptamamışlardır (%81 dar bant UVB, %71 PUVA). Nükse kadar geçen ortalama süre de benzer bulunmuştur (24.5 ay dar bant UVB ve 22.8 ay PUVA). Sonuçta pratik uygulama avantajlarından dolayı erken evre MF'de dar bant UVB ile tedaviye başlanabileceği; progresyon veya cevapsızlık durumunda PUVA tedavisine geçilebileceği belirtilmiştir. Parapsoriasis de nüks olduğunda dahi tedavi olarak aynı yöntem tekrarlanabilir. Tedaviye direnç durumunda PUVA denenebilir(151).

Dar bant UVB tedavisinde önerilen tedavi sıklığı; haftada 3 kez olacak şekildedir. Bu uygulama sıklığı ile tam remisyon yanıtları çalışmalarda %54-91 arasında değişmektedir(152).Uygulama dozu; başlangıçta minimal eritem dozunun %50'si olacak şekilde önerilmektedir vesonrasında kademeli doz artışı ile tedavi sürdürülmelidir.Başlangıç tedavisinde planlanan süre hastaya göre değişmekle birlikte çalışmaların çoğunda bu süre 3-4 ayı içermektedir. Bu konudaki en belirleyici unsur, tedavi hedefi olarak seçilen, deri lezyonlarındaki %90-100 oranındaki gerilemenin izleniyor olmasıdır (153,154).İdame tedavi konusu ise oldukça tartışmalıdır. Teorik

olarak bakıldığında UVB idameye uygun bir tedavi değildir, çünkü intervaller açıldıkça koruyucu pigmentasyon hızla azaldığından eritem ve yanık riski artmaktadır (155).

a. PUVA (Psoralen + Ultraviyole A)

Otuz yılı aşkın süredir kullanılmakta olan PUVA tedavisi, geliştirilen pek çok yeni tedaviseçeneğine rağmen MF’de halen yerini korumaktadır.

PUVA’nın MF tedavisindeki etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Epidermis ve yüzeysel dermisi infiltre eden T hücrelerinde sitotoksik etki ve apoptozun indüklenmesi majör rolleridir (156) Bunun yanısıra epidermal sitokin üretimini ve direkt olarak epidermotropik malign T hücrelerde adezyonu sağlayan reseptörlerde down regülasyonu sağlamaktadır. PUVA, epidermal T hücre infiltrasyonunun sürekliliğini sağlamada önemli rolleri olan CD1a+ langerhans hücrelerinde de fonksiyonel kayba sebep olmaktadır (146).

İlk olarak Gilchrist ve ark. (143) MF’de doğal güneş ışığının yararlı etkilerinden yola çıkarak, PUVA’nın başarılı bir tedaviseçeneği olabileceği hipotezini ortaya atmışlardır. Diğer tedavilere yetersiz yanıt alınan vehistopatolojik olarak MF tanısı doğrulanan plak, tümör veya eritrodermik dönem MF hastalarında PUVA’yı kullanmışlardır.

Nüks oranları ve hastalıksız geçen süreye bağlı olarak uzun dönem sonuçlar değişmektedir. Herrmann ve ark.’nın (157) 82 hastayı ortalama 43 ay izledikleri çalışmalarında; evre IA’daki %53, evre IB’deki %37, evre IIA’daki %50 ve evre IVA’da bulunan 1 hastada (%100) tam iyileşme sonrası nüks izlenmemiştir. Evre IIB ve III hastalarında ise nüks izlenmiştir.

Çalışmalarda uygulama sıklığı haftada 2-4 seans arasında değişmekte olup, başlangıç tedavisi için net bir tedavi protokolü belirlenmemiştir. Uygulama sıklığı ve tam iyileşme oranlarına bakıldığında 2-3/hafta uygulamalarda alınan cevap %58-88, 3/hafta uygulamada %42-86 ve 2-4/hafta uygulamada %64-89 olarak belirtilmiştir. PUVA tedavisinde başlangıç sıklığının belirlenmesinde hastanın tedavi

merkezine uzaklığı, deri fototipi, tedavi toleransı gibi özellikleri dikkate alınmalıdır (152).

Dar bant UVB tedavisine benzer şekilde çalışmaların çoğunda belirlenen başlangıç tedavi rejimi 3-4 ay kadar sürdürülmüştür. Bu süre tamamen veya tama yakın temizlenme ya da maksimum klinik gerilemenin elde edildiği zamana dayandırılarak belirlenmiştir (152).

İdame tedavisi ile ilgili ortak bir protokol yoktur. Sanchez ve ark.'nın 40 hastanın (evre 1A= 20, evre 1B= 20) 28 aylık izlemine dayanan çalışmalarında, 12 hastada relaps izlenirken, 28 hastada ise izlenmemiştir. İzlemede relapsı belirleyen en önemli faktörün geçmişte relaps öyküsü olduğunu saptamışlardır. İdame tedavinin gelecekteki nüksleri engellemediğini belirtmişlerdir (158). EORTC görüşü; idame, nüksü önlemediği için toplam UVA dozunu düşük tutmak, melanom ve melanom dışı deri kanseri riskini azaltmak için uygulanmamalıdır şeklindedir (129).

PUVA tedavisinin akut ve kronik yan etkileri olabilir. Akut yan etkiler daha çok UVA'nın yüksek dozları ve psoralen intoleransı ile ilişkilidir. Bulantı, eritem, yorgunluk ve baş ağrısı, fototoksik reaksiyon, pigmenter değişiklikler, lezyonlarda alevlenme ve tırnak değişiklikleri akut yan etkileri oluşturmaktadır. Kronik dönem yan etkilerinden ise toplam kümülatif UVA dozu sorumludur. Bunlar başlıca diffüz hiperpigmentasyon, pigmente maküller (lentiginöz), fotokarsinojenite, prekanseröz deri lezyonları, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom olarak sıralanabilir (159-161). Fotoyaşlanma, hipertrikoz, katarakt görülebilecek diğer kronik yan etkilerdir (162). Özellikle karsinojenite riski açısından toplam tedavi 200 seans veya kümülatif doz 1200J/cm² ile sınırlandırılmalıdır.

Topikal PUVA ise lokalize hastalıkta kullanılabilir. Psoralen krem, merhem ya da losyon direkt lezyonlu deriye uygulanır. Bu tedavi ile bullöz fototoksik reaksiyonlar daha sık görülmektedir. Banyo PUVA da tüm vücut ya da lokalize deri bölgesine 0,5-3 mg/L dozunda psoralen solüsyon uygulandıktan 15-30 dakika sonra fototerapi uygulanır. Bu nedenle sistemik yan etki riski daha azdır.

b. Kombinasyon tedavisi

Yüksek deri tipi, yaygın lezyonlar ya da kalın plaklar, saçlı deri ya da intertrijnoz bölgelerde yerleşim, tek başına uygulanan UV tedavisine yanıtızsızlık varsa kombinasyon tedavisi düşünülmelidir. Fototerapi seçeneği olarak çoğunlukla PUVA kullanılmakta olup, eklenen ajanlar retinoid, INF α -2a, topikal nitrojen mustard, elektron bombardımanı, beksaroten ve topikal kortikosteroidleri içerir.

Retinoidler (etretinat, beksaroten); MF tedavisinde, immünmodulatör, anti-inflamatuvar, antiproliferatif ve antineoplastik özellikleri üzerinden etki göstermektedir. Retinoidlerin etkisi ile epidermisteki incelme, UVA'nın etkin penetrasyonu için de imkan sağlamaktadır. Retinoidlerin MF ve SS'deki etkinliğine yönelik pek çok klinik çalışmayapılmıştır (163,164). Monoterapi olarak kullanıldıklarında nadiren de olsa remisyon sağlasalarda, KTHL'deki asıl kullanım yeri adjuvan ajan olarak kullanılmalarıdır. Retinoid ve PUVA kombinasyonunu monoterapi olarak PUVA tedavisiyle kıyaslayan çalışmalar vardır. İskandinav MF çalışmagrubunun 69 hasta ile yaptıkları çalışmada, kombinasyon tedavisinin monoterapiye üstünlüğü saptanmamış, ancak kümülatif PUVA dozu belirgin olarak retinoid alan hastalarda düşük bulunmuş ve retinoidlerle idame ile remisyon süresinde uzama saptanmıştır(165).

PUVA ve INF- α 'nın dirençli KTHL tedavisindeki başarılı kullanımı ile ilgili 1984'de yayınlanan ilk çalışmadan bugüne tedavideki etkinliğini doğrulayan pek çok çalışmayapılmıştır. IFN'nin monoterapi olarak umut vadeden etkilerinden yola çıkarak MF tedavisinde etkinliğini arttıracığı düşünülerek PUVA ile kombine tedavi çalışmaları damevcuttur. Bunlardan biri Kuzel ve arkadaşlarının 15 hastada (evre IB-IVB) haftada 3 seans PUVA ve IFN α -2a (6-30x10⁶IU) ile yaptıkları çalışmadır(166). Bu çalışmada, tam remisyon oranı %80 olup, bunun yanı sıra kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre daha hızlı ve uzun süreli remisyon sağladığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada, PUVA monoterapisine dirençli 5 hastada PUVA ve IFN α -2a (3-6x10⁶ IU) kombinasyonu ile tam remisyon elde edilmekle birlikte; daha düşük kümülatif UVA dozusağlanmıştır (167). Bazı hastalarda IFN tedavisi sırasında tedavi cevabını da olumsuz etkileyen anti-

IFN antikorgelişimi izlenebilmektedir. PUVA tedavisinin bu antikor gelişimini baskıladığı bildirilmiştir (168).

c. UVA-1 Fototerapi (340-400 nm)

UVA-1'in atopik dermatit tedavisinde etkinliğine yönelik yapılan çalışmalarda deriyi infiltre eden Th hücrelerde iki farklı yolla apoptozu indüklediğinin gösterilmesi, bu tedavinin KTHL'de de etkin olabileceğini düşündürmüştür. Daha fazla T hücre apoptozisi yapması, dermisin daha derin tabakalarına ulaşması, ve psoralen kullanılmadığı için olası yan etkilerinin görülmemesi UVB ve UVA'ya göre teorik avantajlarıdır. Erken ve ileri evre MF hastalarında kullanımı ile başarılı olgu bildirimleri bulunmakla beraber geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır. Daha az karsinojenik görünmekle birlikte uzun dönem güvenliği bilinmeyen pahalı bir tedavi yöntemidir(169,170).

Geniş band UVA'nın ise %80'i UVA-1'den oluşur. Mekanizması benzer olan bu tedavinin erken evre MF'de PUVA'ya üstünlüğü yoktur(161).

d. Excimer Lazer (308 nm)

Geleneksel UV tedavilerinin yerini alabilecek bir tedavi modalitesi olarak önerilmese de lezyona hedef uygulamalarla morbiditeyi azaltan etkisi ile kullanılabilir(171). Excimer lazer, hem adjuvan hem de monoterapi olarak (erken evrede), özellikle de lokalize ve palmoplantar MF'de ya da anatomik olarak zor lokalizasyonlardaki hastalıkta (gluteal kıvrım, inguinal bölge gibi) kullanılabilir(172). Potansiyel avantajları; kısa tedavi süresi (daha düşük kümülatif doz) ve hastalısız deri bölgelerinde düşük karsinogenez riskidir. Bir diğer önemli avantajı ise inguinal, aksiller bölgeler ve yüz gibi lokalizasyonlarda kullanım imkanı sağlamasıdır.

e. Ekstrakorporal fotokemoterapi (EKF)

EKF immünmodülatör bir tedavi yöntemidir. İlk kez 1987 yılında Edelson ve ark. (173) tarafından eritrodermik KTHL tedavisinde kullanılmıştır. 1988'de FDA tarafından ileri KTHL tedavisinde kullanımı onaylanmıştır.

Fotoferez tedavisi;havuzlanan lökoferez ürünlerinin, 8-MOP varlığında ekstrakorporeal olarak UVA'ya maruz bırakılmasına dayanan bir yöntemdir. Psoralenin DNA'ya kovalen bağlanması ve UVA etkisi ile DNA arasıçapraz bağ oluşumu lenfositlerde apoptozu indüklemektedir. Diğer olası etki mekanizmaları monositlerin, dendritik hücrelere dönüşümü, artan Th1 aktivitesi ve anti-tümör immün cevap, sitotoksik CD8 T lenfosit artışı gibi etkilerdir.Edelson ve ark.EKF tedavisi uyguladıkları 37 eritrodermik hastanın 27'sinde yanıt almışlardır. Bu çalışma tedavide dönüm noktası olmuş ve pek çok merkez tarafından SS'de EKF birinci basamak tedavi olarak tercih edilmeye başlanmıştır.Çalışmalarda genel yanıt oranları %60 civarında olup tam yanıt yaklaşık %20'dir(174).

EKF, genellikle 2-4 haftada bir ardışık 2 gün olacak şekilde uygulanır. Yanıt değerlendirmesi için en az 6 aylık tedavi önerilmektedir. EORTC, EKF'yi eritrodermik MF ve SS'nintedavisinde ilk basamak olarak bildirmiştir.EKF, monoterapi olarak kullanılabilceği gibi, INF, beksaroten, PUVA ve tüm vücut elektron ışınlama gibi diğer tedavi yöntemleri ile kombine de edilebilir(175-177).

f. Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavi, fotoduyarlandırıcı bir molekül ve ışığın fotouyarıcı dalga boyları ile meydana gelen fotokimyasal bir reaksiyon üzerinden etki etmektedir. Özellikle melanom dışı deri kanserlerinde iyi klinik ve mükemmel kozmetik sonuçları ile tercih edilen bir yöntem olmuştur. Son 10 yıldır da plak dönem MF'de kullanım alanı bulmuş ve deri hedefli tedavilere bir alternatif haline gelmiştir. Bugüne kadar fotodinamik tedavinin kullanıldığı 45 olgu bildirilmiştir (178). Tüm yanıt oranları yaklaşık %84 (yama lezyonlarda %78, plak lezyonlarda %84) olarak belirtilmiştir.

Fotodinamik tedavi lokalize, az sayıda ve özellikle plak lezyonlarda tercih edilmelidir. Bunun yanısıra kozmetik olarak iyi sonuçların elde edilmek istendiği lokalizasyonlar ya da iyileşme açısından riskli bölgelerde de kullanılabilir. Sıklıkla fotoduyarlandırıcı olarak 5-aminolevülinik asit (ALA) kullanılmakta olup penetrasyonu yeterli olmadığı için tümoral lezyonlarda etkili değildir.

2.9.3. Radyoterapi

MF radyosensitif bir KTHL'dir. Değişik radyoterapi yöntemleri uygulanabilir.

a. Lokalize radyoterapi

Kalın, ağrılı, ülser plak ya da tümöral lezyonlar düşük doz, yüzeysel, orta voltaj radyoterapi ile başarılı şekilde tedavi edilebilir. Tam remisyon %90 oranındadır(126). Bu yöntem daha çok evre IIB'de diğer tedavilerle kombine edilmektedir.

b. Elektron bombardımanı (Total deri elektron ışınlaması)

Tüm vücut derisine iyonize radyasyon verilmesinedayanır. Doğrudan MF hücrelerini yok etmeyi hedefler ve immün yanıt mekanizmalarını harekete geçirerek hastalığın kontrolünü sağlar. Deriye sınırlı MF olgularında çok etkili olup 8-10 haftalık bir dönemde toplam 36 Gy şeklinde uygulanır. Kortikostreoid, nitrojen mustard ve fototerapiden farklı olarak deriye daha iyi penetre olur. Hızlı ilerleyen, refrakter/relaps ve yaygın plak (T2) ve tümör (T3) hastalık en önemli endikasyonlarıdır. Yapılan bir çalışmada sistemik tutulum olmayan evre T2-T3 hastalarda %60 oranında tam remisyon gözlenmiştir (179). Periferal kan tutulumlu eritrodermik MF'de de dolaşımdaki malign hücreleri azaltabilmektedir. Elektronlar sadece üst dermise ulaştığından çoğunlukla sistemik yan etki görülmez, ancak deride geçicisaç ve tırnak kaybı, ter bezi fonksiyonlarında bozukluk deride eritem, elve ayaklarda ödem, tedavi gerektirecek deri infeksiyonları ile korneal yırtıklar ve erkeklerdeinfertilite görülebilecek yan etkilerdir (129). Elektron bombardımanı kombinasyon tedavisi için de oldukça uygundur. Sistemikkemoterapi, ekstrakorporal fotoferez, interferon, PUVA, topikal kemoterapi

ajanları veretinooidlerle birlikte kullanılabilir (103). Bununla birlikte uygulandığı merkez sayısının azolması kullanımını kısıtlamaktadır.

2.9.4.Sistemik Tedavi

MF'de sistemik tedavi erken evre refrakter hastalık, ileri evre hastalık (IIB, III, IV) ve MF'nin agresif varyantlarında seçilmelidir.

a. İnterferon (IFN)

En sık kullanılan immunmodülatör olan IFN- α ileri evre MF'de ilk basamak, erken evre MF'de ikinci basamak tedavi seçeneklerinden biridir. IFN- α , hastalığın progresyonunda rol oynayan neoplastik T hücrelerden salınan Th2 sitokinlerinin (IL4, IL5) üretimini inhibe eder ve büyük doku uygunluk kompleksi (majör histocompatibility complex; MHC) sınıf 1 protein ekspresyonunu artırır. Böylece antitümör sitotoksik T hücre yanıtını uyarır. Anti tümör sitolitik hücrelerin artışıyla malign T hücre büyümesi inhibe olur. İntramusküler, subkutan ve tümöral lezyonlarda intralezyonel uygulanabilir MF'de IFN- α tedavisinin değerlendirildiği çalışmalarında (180,181) tam yanıt oranı %20-30, toplam yanıt oranının ise %50-70 arasında deđiştđi görölmektedir. Haftada 3 kez 3 milyon ünite (MÜ) ile başlanır ve 3-9 MÜ/ gün'e çıkılabilir. Dozun 18 MÜ/gün'ü geçmemesi önerilir (103,126). Tedavinin ilk haftasında daha yoğun olmak üzere flu-like semptomlargörülebilir. Tedavi öncesi parasetamol verilmesi ya da uyku saatinde tedavinin yapılması ile bu yan etkiler azaltılabilir. Doz 3-6 MÜ/gün yapıldığında miyelosupresyon siktir, ancak lökosit sayısının 2000/ μ l olması nadirdir. Bunun dışında nöropsikiyatrik yan etkiler, lipid ve tiroid metabolizma bozuklukları, otoimmünite daha nadir görölen yan etkileridir. Birçok tedavi (PUVA, UVB, topikal nitrojen mustard, topikal beksaroten, elektron bombardıman tedavisi, retinoidler, EKF ve sitotoksik ilaçlar) ile kombine edilebilir ve bu durumda etki artar. PUVA ile birlikte kullanıldığında nötralizan IFN antikor gelişim riskini azaltmaktadır(103). IFN- β ve IFN- γ da MF tedavisinde kullanılabilir. Ancak IFN- α ile kıyaslandığında bu konudaki deneyim çok sınırlıdır (5).

b. Denilökin diftitoks (DAB-389 IL-2; ONTAK)

İnsan interlökin-2 (IL-2) ve difteri toksini içeren rekombinan füzyon proteinidir. CD25 eksprese eden malign T hücrelerine etkili olup T hücrelerindeki IL-2 reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır. Protein sentezi inhibisyonuna ve hücre ölümüne neden olur. 1999 yılında KTHL tedavisinde FDA onayı almıştır (182). KTHL'li hastaların %50-60'ında immünohistokimyasal analizle IL-2 reseptör ekspresyonu tanımlanmıştır (103). Tümör hücrelerinde CD25'in ekspresyonu yüksek tedaviye yanıt daha başarılıdır (183). Yanetki olarak grip benzeri etki, sıvı retansiyonu, ateş, kapiller kaçış sendromu ve olguların %61'inde karaciğer transaminazlarında geçici yükselme bildirilmiştir.

c. Retinoidler

MF'nin sistemik tedavisinde ilk tercih edilen tedavi seçeneğidir. Etkisini hücre çekirdeğindeki retinoid A reseptörü (RAR) ya da RXR'ye bağlanarak gösterir. Böylece DNA'ya bağlanır ve diğer transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girer. Retinoidlerin antiproliferatif, antianjiojenik, immünmodülatör ve hücre diferansiyasyonunu düzenleyici etkileri bulunur. MF'de farklı retinoidler kullanılmıştır;

Etretinat: Tek başına ya da kombinasyon tedavisi içinde MF'de kullanılmıştır. Erken evre MF'de %60 toplam yanıt oranı bildirilmiştir. PUVA ile kombinasyon tedavisinde de %80 toplam yanıt oranı elde edilmiştir, ancak tedavi kesildikten sonra 2,5 ay içinde tüm hastalarda nüks bildirilmiştir (163). Günümüzde etretinat kullanımı terk edildiğinden daha çok asitretin kullanılmaktadır.

Asitretin: Etretinatın hidrolize ürünü ve aktif metabolitidir. Asitretinin başta psoriasis ve keratinizasyon bozuklukları olmak üzere birçok hastalıkta kullanımına dair çok sayıda çalışma bulunmaktayken MF'de bu sayı sınırlıdır. Monoterapi şeklinde veya daha sıklıkla kombinasyon tedavileri şeklinde kullanılmıştır. Bir çalışmada 32 hastaya 10-50 mg (çoğu hastaya 25 mg) günlük doz şeklinde asitretin verilmiş ve bu hastalar ortalama 28 ay takip edilmiştir. Sonuçta genel klinik yanıt %59 oranında

gözlenmiştir (184).Stadler ve arkadaşlarının (185) yaptığı 98 MF hastasını içeren çalışmada IFN- α ve asitretin kombinasyonu ile IFN- α ve PUVA kombinasyonu karşılaştırılmış. IFN- α 'nınPUVA kombinasyonu ile %70 tam yanıt elde edilirken, asitretin ile kombinasyonunda %38,1 tam yanıt oranı bildirilmiştir. Tam yanıt görülen bu hastaların tamamına yakınına erken evre MF olgularının oluşturduğu belirtilmiştir.(185). Retinoidlerin en sık bildirilen yan etkileri, deri ve mukozalarda kuruluk, kaşıntı, karaciğer enzimlerinde yükselme, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, osteoartropati,artralji, miyalji ve saç dökülmesidir. Ayrıca retinoidlerin teratojenik etkileri nedeniyle tedavi öncesi mutlaka gebelik testi yapılmalı ve güvenli birkontrasepsiyon sağlanmalıdır (103).

Beksaroten: Oral beksarotenin diğer tedavilere dirençli erken evre ve ileri evre KTHLhastalarında kullanımı FDA tarafından 1999 yılında onaylanmıştır. Retinoid X reseptörlerine (RXR) seçici etkisi vardırve RXR agonistlerinin bir çok hücreyel sistemde büyüme, farklılaşma ve apoptozu etkiler. Bu nedenle RXR kaybı olanlar tedaviye dirençlidir. Ayrıca malign hücrelerde IL-4 üretimini azaltır. 75-150 mg dozunda başlanıp yavaş bir şekilde 300 mg/m² dozuna çıkılması önerilir.Duvic ve arkadaşları (186) daha önce en az 2 tedavi yöntemine dirençli, 58 erken evre MF hastasına verilen oral beksaroten ile %48 toplam yanıt oranı bildirmişlerdir. Yine Duvic ve arkadaşları (187) tarafından yapılan bir başka çalışmada 94 ileri evre (IIB-IVA) MF hastasında 300mg/m²/gün dozunda oral beksaroten tedavisi verilenlerde %45 yanıt oranı elde edilirken, 650mg/m²/gün dozunda %55 yanıt oranı saptanmıştır. Beksaroten ile folikülotropik MF tedavisinde de başarılı sonuçlar bildirilmiştir(188).Beksaroten ile denilökin diftitoks, PUVA, IFN- α , ekstrakorporal fotoferez kombinasyonları bildirilmiştir. Beksaroten tedavisi sırasında en sık görülen yan etkiler hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, lökopeni, hipotiroidizm ve başağrısıdır. Hipertrigliseridemi (pankreatit eşlik edebilir)ve hipotiroidizmin şiddetliolabilmesi ve ilacın pahalı olması kullanımını sınırlamaktadır.

d. HDAC (histon deasetilaz) inhibitörleri

Vorinostat:Dirençli deri lenfoması için 2006 yılında FDA onayı almıştır. Enzim inhibisyonu ile birçok genin ekspresyonunu baskılayarak hücrel proliferasyon, farklılaşma, migrasyon ve apoptoz üzerine etki eder. Hastalık stabilitesini sağlama, lenf nodu küçülmesi ve kaşıntının azalmasını sağlamaktadır. Tedavi etkinliğinin değerlendirildiği 74 hastanın 13'ü tedaviyi tamamlamış ve %29,7 genel klinik yanıt alınmıştır. En sık görülen yan etkileri diyare, halsizlik, bulantı gibi gastrointestinal sistem üzerinedir. Bunun dışında anemi, trombositopeni ve QT uzaması yapabilir. İnfeksiyonlarda artış bildirilmemiştir (189,190).

Romidepsin: Yeni histon deasetilaz inhibitörü olup 2009 yılında FDA tarafından KTHL tedavisinde onaylanmıştır. Romidepsin hücre siklusunu bozarak, apoptozu tetikleyerek ve anjiogenezi inhibe ederek etkisini gösterir. Klinik şartlarda 15mg/m² dozlarla, 4 haftalık kürler şeklinde uygulanır. Bulantı, kusma, pireksi, trombositopeni, lökopeni, granülositopeni, anoreksi, infeksiyon, hipomagnezemi, diyare gibi yan etkileri mevcuttur. Bir çalışmada 5 hastaya romidepsin ve lokalize deri elektron ışınlaması yapılmış ve bu hastalarda romidepsinin yan etkileri, toksisitesi çok az gözlemlenmiştir. Toplam cevap oranı %38 olup, remisyonda kalma süresi ortalama bir yıldır. Eritrodermik MF ve SS'de etkinliği gösterilmiştir (191,192).

Panobinostat (LBH589) ve belinostat (PDX101) diğer histon deasetilaz inhibitörleridir.

e. Monoklonal antikorlar

Monoklonal antikor yapısındaki ajanlar CD4, CD52, CCR4 gibi tümör hücre yüzeyinde bulunan belirteçleri hedef alırlar. Özellikle ileri evre MF'de kesin etkili bir tedavinin olmaması yeni tedavi seçenekleri üzerindeki araştırmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur.

Alemtuzumab anti CD52 antikorudur olup B ve T hücreli lenfoma tedavisinde etkilidir ve antikor bağlantılı hücrel sitotoksisiteyi tetikler. Ayrıca kompleman aracılı hücre lizisi ve apoptozun da etkinlikte sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Evre III ve

evre IV olan 22 MF hastasının dahil edildiği Faz II çalışmasında%55 toplam yanıt, %32 tam yanıt alınmıştır. Eritrodermik MF’de (%69) plak veya tümörlere (%40) göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (193). Bulantı, kusma, hipotansiyon, halsizlik, görülebilir. Öte yandan, gelişen immüsupresyon (anemi, nötropeni) nedeniyle fırsatçı infeksiyonlar sık görülür ve bunlarölümcül olabilir. Ayrıca tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek düzeyde kardiyotoksisite gelişebilir (194).

Zanolimumab anti CD4 antikorudur olup derinin dirençli ve periferik T hücreli lenfomalarında etkilidir. Faz II çalışmaları devam etmektedir. Önceki tedavilere dirençli erken evre ve ileri evre 38 MF ve 9 SS hastasında yüksek doz kullanımı ile %56 yanıt oranı bildirilmiş ve ciddi infeksiyon görülme sıklığının nadir olduğu belirtilmiştir (195).

Brentuximab vedotin CD30’u hedefleyen antikor-ilaç konjugatıdır. CD30+ lenfoproliferatif hastalık ve MF’de yüksek aktivite gösterir. CD30 ekspresyon düzeyine bakılmaksızın MF’de toplam cevap oranı %54 bulunmuştur. Yama ve plak lezyonlarda cevabın tümörlere göre şaşırtıcı bir şekilde daha yavaş olduğu gösterilmiş (196).

Magomulizumab anti CCR4 monoklonal antikorudur. Etkisini antikor-bağımlı hücre aracılı sitotoksisite ile gerçekleştirir. Yapılan faz I/II çalışmada toplam cevap oranı %37 bulunmuştur (197).

f.Kemoterapi

MF göreceli olarak kemoterapiye dirençli bir hastalık olarak kabul edilir ve tedaviyeyanıt kısa sürelidir. Bu durum tümör hücrelerinin proliferasyon hızının düşük olması ve p53mutasyonunun yaygın olması nedeniyle tümör hücre apoptozuna dirençli olmasıyla açıklanmaktadır. İleri evre MF’de de, diğer lenfomalar gibi öncelikli tedavi kemoterapi değildir. Kemoterapi erken evre MF’de kullanılmamalıdır. (5,126). Çünkü tedaviyeyanıt elde edilse dahi bu genellikle kısa sürelidir ve sağkalım üzerine olumlu etkisi kanıtlanmamıştır (129). Tek ilaç ya da kombinasyon protokolleri uygulanabilir.

Tek ilaçlı kemoterapi: Metotreksatin ileri evre MF’de kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Düşük maliyeti, kullanım kolaylığı ve yan etkilerinin azlığı avantajlarıdır.

Haftalık en fazla 50mgdozda ve 2-4 aylık deneme süresi önerilir (5).Siklofosfamid, vinblastin ve sistemik mekloreタミン FDA tarafından onaylanmış diğerilaçlardır. Klorambusil, etoposid, 2-deoksikoforminin, 2-klorodeoksiadenozin, fludarabin kullanılabilir (5,126).Gemsitabin tedavisi ile yapılan faz II çalışmada T3 ve T4 evredeki 30 MF hastasında%10 tam yanıt ve %60 kısmi yanıt elde edilmiştir. Tam yanıtın ortalama süresi 15 ay ve kısmiyanıtın ortalama süresi 10 ay olarak bildirilmiştir (198). Bir başka çalışmada Wollina ve arkadaşları (199) tek başına lipozomal doksorubisinile 30'u MF olan 34 KTHL'li hastayı tedavi etmişler hastaların 15'inde tam yanıt ve 15'inde kısmi yanıt elde etmişlerdir. Toplam sağkalım süresini 17,8±10,5 ay ve hastalısız süreyi 13,3±10,5 ay olarak bulmuşlardır.Pralatreksat tedaviye dirençli periferel T hücreli lenfoma tedavisinde FDA onayı almıştır. Lenfoma hücrelerinde metotreksata göre 10 kat daha fazla sitotoksiteye neden olduğu belirtilmiştir (200). Faz II çalışmada 30mg/m² dozlarda uygulama sonrasında %25-50 klinik yanıt gözlenmiştir.

Çok ilaçlı kemoterapi: MF'nin lenf nodu, viseral tutulum veya diğer tedavilere yanıtız progresif tümoral evresinde sistemik kemoterapi yapılabilir. Bu tedavi genelde 6 kür CHOP rejimi(siklofosfamid (750mg/m²), doksorubisin (50mg/m²), vinkristin (maksimum doz 2,0mg), prednizolon (100mg/gün- her kürün ilk 5 günü)) uygulanır (201).Bunun dışında CAVE (siklofosfamid,doksorubisin, vinkristin, etoposid), EPOCH (etoposid, vinkristin, doksorubisin,siklofosfamid, prednizon) rejimleri ileri evre MF'de kullanılabilir. Başlangıçta hızlı bir etki gösterirler. Bununla birlikte tekli, kombine ya da ardışık kemoterapi tedavilerinin sağ kalımüzerine olumlu etkisi kanıtlanmamıştır. Tedavinin kesilmesinden sonra hastaların çoğunda aylar içinde nüks görülür (5).

g. Yeni hedef tedaviler

CTLA-4, PD-1 ve PD-L, STAT-3, IL-31, RAS/RAF/MEK sinyal yolağını hedefleyen tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır(120).

h. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT)

HKHT, MF tedavisinde gelecekte umut vadeden tedavi yöntemleri arasında görülmekle birlikte henüz araştırma safhasındadır. Otolog ya da allojenik olarak yapılabilir. Ne zaman uygulanması gerektiği konusunda veriler henüz yeterli düzeyde olmamakla birlikte transforme MF, folikülotropik varyant gibi yüksek riskli hastalar, biyolojik tedaviye dirençli olgular veya önceki tedavilere dirençli genç hastalarda uygulanması gerekliliği ön plana çıkmaktadır (202). Bir çalışmada 20'sinin (%54) transforme MF, 24'ünün (%65) evre IV, yaygın nodal veya visseral tutulumlu ileri evre 37 MF hastasına allojenik kök hücre transplantasyonu yapılmış. Ortalama 29 aylık takipten sonra 19 hastada relaps izlenmiş olup, 2 yıllık relaps insidansı %56 saptanmıştır. Ayrıca 2 yıllık genel sağkalım %57, progresyonsuz sağkalım oranı ise %31 bulunmuş olup transplantasyon öncesi tümör yükü az olan olgularda progresyonsuz sağkalım oranı daha yüksek bulunmuştur (203). Japonya'dan Shiratori ve ark.'ları 9 ileri evre MF/SS hastasını allojenik HKHT ile tedavi etmiş ve ardından hastalar 954 gün (ortanca) takip edilmiş. Yaklaşık 3 yıllık genel sağkalım oranı %86 saptanmış olup relapsız mortalite görülmemiştir. Transplantasyon sonrası 5 hastada nüks görülmüş olup 4'ü deriye sınırlı kalmıştır. Bu sonuçlarla ileri evre MF/SS'de HKHT'nin başarılı olduğu düşünülmüştür (204). HKHT'de en önemli sorunu transplantasyon sonrası morbidite (GVHH), ve mortalite oluşturmaktadır.

Whittaker ve arkadaşları (126) MF tedavisinde evreye göre seçilebilecek tedavi şeması önermişlerdir (tablo 8).

Tablo 8: MF’de evrelere göre tedavi basamakları (126)

Evre	Birinci Basamak Tedavi	İkinci Basamak Tedavi
IA, IB, IIA	Evre IA’ da tedavisiz takip ya da Deriye yönelik tedaviler PUVA UVB (yalnızca yamalarda) Topikal kortikosteroidler Lokalize RT EBT (≤ 3 tedavi) Topikal nitrojen mustard Topikal BCNU	Sistemik tedaviler Oral beksaroten IFN- α monoterapi IFN- α retinoid Denilökin diftitoks Düşük doz metotreksat Sistemik tedavi + Deriye yönelik tedavi IFN- α + PUVA Retinoidler + PUVA Beksaroten + PUVA
IIB	IFN- α + PUVA Retinoidler + IFN- α Retinoidler + PUVA EBT ve yüzeysel radyoterapi	Beksaroten Denilökin diftitoks Kemoterapi
III	PUVA \pm IFN- α IFN- α , Metotreksat EBT / radyoterapi PUVA + asitretin/ beksaroten EKF Nitrojen mustard ya da BCNU	Beksaroten Kemoterapi
IVA- IVB	Kemoterapi EBT ve/veya Radyoterapi Beksaroten Denilökin diftitoks IFN- α Alemtuzumab Metotreksat, düşük doz	

BCNU, bis-kloroetil-nitrözüre (topikal karmustin); **EKF**, ekstrakorporal fotoferez;**IFN- α** , interferon alfa;**EBT**, elektron bombardmanı tedavisi

KTHL tedavisi 2016 yılında Wilcox tarafından güncellenmiştir (205).
Tedavilerin evrelere göre dağılımı tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9:KTHL'nin güncel tedavi yaklaşımı (2016)(205)

IA (Sınırlı yama/plak)	IB/IIA (Yaygın yama/plak)	IIB (Tümör)	III (Eritrodermi)	IV (Deri dışı tutulumu)
Topikal steroid, retinoid (bekсарoten), NM fototerapi, lokal RT, imiquimod			Fotoforez ± IFN, beksaroten	
Fototerapi + beksaroten, IFN			Alemtuzumab	
TSEBT ± beksaroten fotoforez, IFN			Kombinasyon KT	
Beksaroten, MTX, IFN vorinostat, romidepsin				
Yeni hedefler ya da sitotoksik sistemik tedavi**				
			Allojenik HKHT	
Klinik Çalışmalar				

**brentuksimab, pralatreksat, lipozomal dokсорubisin, gеmsitabin, diğеr

2.10. PROGNOZ

MF'nin prognozu başlıca hastalığın başlangıç yaşı, evreleme, özellikle deri tutulumunun evresi, lezyonların tipi ve yaygınlığı ile deri dışı tutulumunun varlığıyla ilişkilidir (7). Sınırlı yama ve plak evre MF hastalarında beklenen sağkalım aynı yaş, ırk ve cinsiyetteki kontrol grubu ile benzer olduğu gösterilmiştir (116). İleri evre MF olan evre IIB-IV sınıftaki yüksek LDH düzeyine sahip hastalar ve 60 yaş üstü hastalar daha kötü prognozludur (118). Lenf nodu ve iç organ tutulumu olan, diffüz büyük hücreli lenfomaya transformasyon gösteren hastalarda daha agresif seyir görülür. Hastalar genellikle sistemik tutulum ya da infeksiyonlar nedeniyle kaybedilirler (7).

2.10.1. Prognoz ve Hastalık Progresyonunu Etkileyen Faktörler

Scarisbrick ve arkadaşları tarafından MF/SS'de hastalık progresyonunu ve prognozu etkileyen faktörler geniş çapta derlenmiştir (120).

a. Evreleme

Hastalık evresi ve buna bağlı evreyi etkileyen faktörler prognozda önemli bir yer tutar. Erken evre MF'de kalın plaklar, yama ve ince plaklara göre kötü prognozla ilişkilidir (206). Çoğunlukla evre ilerledikçe prognoz ve tedaviye yanıt kötüleşir. Yalnız bazı çalışmalarda tümöral evrenin (evre IIB) eritrodermik evreden (evre III) daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir(118,207). Bazı çalışmalarda ise evre sıralamasıyla paralel şekilde eritrodermik MF'nin prognozu daha kötü bulunmuşken(208) bazılarında da iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır(94,117,209). Geniş serili (n=1422) bir retrospektif analizde, seçilmiş prognostik parametreler ilk tanı anındaki TNMB evresi ile takip süresince evrede progresyon gösteren vakalarda değerlendirilmiş. Sonuç olarak ekstrakutanöz tutulumun anlamlı olarak sağkalımı etkilediği rapor edilmiştir (209).

ISCL/EORTC tarafından 2010 yılında MF ve SS'de prognostik faktörler ve hastalık surveyini değerlendiren bir çalışma yayınlanmıştır. TNMB evrelerine göre ortalama yaşam süresi, 10 yıllık sağkalım oranı, hastalık bağımlı sağkalım oranı ve hastalık progresyon riski tablo 10'da özetlenmiştir. On yıllık sağ kalım oranları evre IA'da %95, evre IB'de %77, evre IIA'da %67, evre IIB'de %42, evre IIIA-B'de %45, evre IVA'da %20 iken evre IVB'de 5 yıllık sağ kalım oranı %18'dir. Evre IIB'de bu süre evre III'den daha kısa bulunmuştur. Hastaların ortalama %25-30'unun ileri evreye progresyonu saptanmış olup, evre IA'da bu oran %12 iken evre IV'de %80-83 bulunmuştur. MF'de fatalite oranı %19 olup, hastaların %50'si ilk 4 yılda, %40'ı ise 6 yılda kaybedilir (117).

Tablo 10: ISCL/EORTC nin MF/SS’de prognostik verileri(117)

Evre	TNMB Evrelemesi				Ortalama Yaşam Süresi (yıl)	10 Yıllık		
	T	N	M	B		Sağkalım (%)	Hastalık Bağımlı Sağkalım(%)	Hastalık Progresyon Riski (%)
1A	1	0	0	0,1	35.5	88	95	12
1B	2	0	0	0,1	21.5	70	77	38
2A	1-2	1,2	0	0,1	15.8	52	67	33
2B	3	0-2	0	0,1	4.7	34	42	58
3A	4	0-2	0	0	4.7	37	45	62
3B	4	0-2	0	1	3.4	25	45	73
4A1	1-4	0-2	0	2	3.8	18	20	83
4A2	1-4	3	0	0-2	2.1	15	20	80
4B	1-4	0-3	1	0-2	1.4	18 (5 yıllık)	18 (5 yıllık)	82 (5 yıllık)

Benton ve arkadaşları 2013 yılında uluslararası MF/SS’de kutanöz lenfoma prognostik indeksi (CLiPi) (210) oluşturmuştur. Bu indeks erken evre ve ileri evre hastalıkta belirlenen 5’er kötü prognostik faktörün varlığına göre düşük/orta/yüksek risk olarak 3 gruba ayrılmıştır. Bu gruplara göre ortalama 10 yıllık survey oranları tablo 11’de özetlenmiştir (210). Erken evre kötü prognostik faktörler; erkek cinsiyet, >60 yaş, plak varlığı, folikülotropik hastalık ve N1 lenf nodu tutulumudur. İleri evrede ise kötü prognostik faktörler; erkek cinsiyet, >60 yaş, N2/3 lenf nodu tutulumu, periferik kan tutulumu (B1/B2) ve visseral tutulum (M1) olmasıdır. Bu indeks geçerlilik setine uygulandığında, üç risk grubunda (düşük, orta ve yüksek) genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından erken evrede istatistiksel olarak önemli farklılıklar bulunmuştur. Geç evre hastalarında genel sağkalımda da önemli bir farklılık görülürken progresyonsuz sağkalımda bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 11: Kutanöz lenfoma prognostik indeksi (CLiPi)(210)

Risk	Ortalama Survey (%) (10 yıllık)	
	Erken Evre	İleri Evre
Düşük (0-1 faktör)	90.3	53.2
Orta (2 faktör)	76.2	19.8
Yüksek (3-5 faktör)	48.9	15

İleri evre MF ve SS'de uluslararası kutanöz lenfoma birliği (CLIC) çalışması ile sağkalıma etkileyen prognostik faktörlerin belirlenmesi ve bu faktörler üzerinden prognostik index geliştirilmesi amaçlanmıştır. Prognostik indeks için 4 bağımsız kötü prognostik faktör olarak; evre IV hastalık, >60 yaş, LDH yüksekliği ve büyük hücreli lenfomaya transformasyon varlığı değerlendirilmiştir. Risk faktör sayılarına göre (0-1, 2, ≥3) hastalar 3 gruba ayrılmış olup 5 yıllık yaşam oranları sırasıyla %67,8, %43,5 ve %27,6 bulunmuştur (207).

Aynı ekip tarafından güncel olarak MF/SS'de PROCLiPI (uluslararası prospektif kutanöz lenfoma prognostik indeksi) çalışması yürütülmektedir.

b. Deri skorlaması

Deri tümör yükü evrelemede yoktur. Birkaç çalışmada multipl tümörü olan hastalarda tek tümöral lezyonu olan hastalardan hastalığın daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiş ve bu nedenle mSWAT (modifiye hastalık şiddet skorlaması) geliştirilmiştir. Toplam değeri, vücut tutulum oranıyla paralel olarak yama/plak lezyonlardan ziyade tümör ve ülser lezyonların varlığı arttırmaktadır. Klinik çalışma ve takiplerde kullanılabilir ancak prognostik önemi belirlenememiştir (124,125).

c. Evreleme dışı prognozla ilişkili klinikopatolojik varyantlar

Yaş ve cinsiyet

Tanı anındaki ileri yaşın birkaç çalışmada bağımsız kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (116,117,211). Ayrıca erkek cinsiyetin kadın cinsiyete göre bazı çalışmalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmış (116), ancak bu tutarlı bir bulgu

değildir. Çünkü Schmid'in çalışmasında da olduğu gibi erkeklerde hastalığın daha iyi seyrettiği de gösterilmiştir(212).

Klinikopatolojik varyantlar

FMF, klasik MF'den tedaviye daha dirençli ve kötü prognoza sahiptir. Folikülotropik olup evre IA/B'de olan 51 hastanın raporunda 5 yıllık sonuçları tümoral evreye benzer bulunmuştur(213). Bu ve benzer çalışmalar FMF'nin evrelemede tümoral dönem gibi değerlendirilmesini önermişlerdir. Bir başka tek merkezli retrospektif çalışmada 1522 MF/SS içindeki 189 FMF'nin sonuçları değerlendirilmiş ve sonuçta hastalık progresyon riskini arttıran ve kötü sağkalımla ilişkili bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur(117).

Poikilodermik ve hipopigmente MF; çoğunlukla yama dönemi ile seyreden iki alt tiptir. Poikilodermik lezyonların ağırlıkta olduğu 49 MF hastasının incelendiği bir çalışmada (111)sağkalımın arttığı bulunmuştur. Diğer birkaç çalışmada da evreden bağımsız olarak hastalık spesifik sağkalımı iyileştirdiği saptanmıştır (94,209). Benzer şekilde hipopigmente MF de sıklıkla yama lezyonlarla seyretmekte ve azalmış progresyon göstermektedir(117). Sonuç olarak sık karşılaşılan MF varyant ve alt tiplerinden folikülotropik MFsıklıkla plak lezyonlardan oluşmasıyla artmış tümör yükünü göstermekte olup prognozu kötüleştirirken; poikilodermik ve hipopigmente MF sıklıkla yama evresindedir ve bu nedenle daha iyi prognoza sahiptir.

Lenfomatoid papülozis

LyP ile MF'nin beraber görüldüğü olgularda prognoz iyi bulunmuştur(94,95,117). LyP lezyonları spontan regrese olur ve sıklıkla büyük CD30+ (tip A) hücrelerden oluşur. MF ve LyP'da aynı klonların saptanması bu iki hastalığın gelişiminde ortak noktaların olduğunu düşündürmüştür(95). Bu ilişkinin açıklığa kavuşması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

d. Hematolojik belirteçler

Evreleme dışında MF/SS'de prognozu hematolojik markırlar vardır.

LDH yüksekliği sağkalımı azaltan kötü prognostik bir belirteç olarak bulunmuş (116-118). Ayrıca yapılan tek–çoklu varyant analizlerinde hastalık progresyon riskini arttıran bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir (117,214).

Bir çalışmada deri ve periferel kanda aynı T hücre klonunun tespit edilmesi bağımsız prognostik bir gösterge olarak bulunmuştur(117).

Birkaç çalışmada da artmış beta 2 mikroglobulin seviyeleri düşük ortalama sağkalım süresi ve hastalık progresyonuyla korele bulunmuştur (94,118).

Tanı sırasında eozinofil seviyesinin yüksekliği hastaların yaklaşık %20'sinde olup, KTHL hastalarında kötü bir prognostik gösterge olabileceği belirtilmiştir (115).

Yapılan tek merkezli bir çalışmada 96 erken evre MF hastasında çözünür CD30 ve çözünür CD25 değerlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. CD30 yüksekliği ileri yaştaki hastalarda düşük hastalık ilişkili sağkalım oranları ile korele bulunurken, CD25 ile anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (215).

Çözünür IL 2 reseptörü alfa zincirinin serum konsantrasyonu lenf nodu boyutu ile eritrodermik hastalarda deri tutulumunun şiddeti ile ilişkili bulunmuş ve bu nedenle prognostik bir markır olabileceği belirtilmiştir(216).

e. Histopatolojik ve immunokimyasal belirteçler

MF/SS'de prognozla ilişkili olabilecek birkaç belirteç rapor edilmiştir. Ek olarak prognozu etkileyebilecek mikroçevresel özellikler tanımlanmıştır.

Erken evre MF tanılı 30 hasta ile 70 kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada ≥ 10 atipik lenfositten oluşan geniş pautrier mikroabseleri, hiperkromatik ya da veziküler nükleusa sahip atipik lenfositler, dermal infiltratta CD8+ hücrelerin az sayıda olması hem hastalık progresyonu hem de kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur (217). Bununla birlikte mikroabselerin boyutu ve hiperkromatik nükleusların varlığı son derece subjektiftir ve prognostik markır olarak kabul edilmeden önce bu konuda patolojik görüş birliği sağlanmalıdır (120).

Büyük hücre transformasyonunun yapılan çalışmalarda kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. BHT'u olan 10'u erken evrede toplam 100 hastanın değerlendirildiği Benner ve arkadaşlarından oluşan Alman grubunun yaptığı bir

çalışmada ortalama sağkalım 24 ay bulunmuştur. Transformasyonu olan ile olmayan evre IIB hastalarda sağkalım süresinde farklılık saptanmamış. Bununla birlikte evre IB'de transformasyon gözlenen hastalarda survey kısalmış olup evre IIB'ye benzer bulunmuştur (105). Ek olarak transforme MF'de CD 30 ekspresyonunun olmaması, folikülotropizm, yaygın vücut tutulumu, ekstrakutanöz transformasyon (lenf nodu) varlığı genel ve hastalık spesifik sağkalım süresini kısaltan bağımsız kötü prognostik göstergeler kabul edilmiştir(111).

CD8+ MF olguları sıklıkla genç hastalarda görülür ve iyi prognoza sahiptir. Bu durum CD8'in antitümör yanıtıyla ilişkili olabilir (218).

Hastalık progresyonunda çeşitli kemokin reseptörlerinde değişiklikler olur. Tümör evresinde CCR7 ekspresyonu artar ve bu epidermotropizm kaybı ile ekstrakutanöz tutulum potansiyelini artırır (219). Düzenleyici T hücrelerin spesifik markırlarından biri olan FOXP3'ün eksprese olduğu hücreler erken plak döneminde fazla iken, tümöral evre ve büyük hücreli lenfomaya transformasyonda belirgin azalma rapor edilmiştir (220).

Tümör mikroçevresi tümör progresyonunu başlatabileceği gibi tümörün büyümesini de inhibe edebilir. Klinik olarak hedeflenen ilk immün kontrol noktası reseptörü olan CTLA-4, sadece T hücreleri üzerinde eksprese edilir. Erken dönemde T hücre aktivasyonunu düzenler ve T hücre kostimulanı olan CD28 aktivitesini etkiler. KTHL'de CTLA-4 ekspresyonu artmıştır (221). Bu nedenle CTLA-4'e karşı monoklonal antikor (ipilimumab) geliştirilmiş olup, faz III çalışması yapılmaktadır (120).

f. Moleküler belirteçler

8q kazanımı, 9p21 delesyonu, RB ekspresyon azalması ile Th17 yolağı genlerinin aktivasyonu ileri evre hastalıkta gösterilmiş ve kötü prognostik onkojenler olarak belirtilmiş. WNT sinyalleri (keratinosit diferansiyasyon ve proliferasyon genleri) sessiz hastalıkta çoğalır. İleri evrede iyi prognoz göstergesidir (222).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2008-Haziran 2016 tarihleri arasında, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği lenfoma polikliniğinde MF tanısı ile takip edilen 192 hastanın bilgisayar üzerinden dosyaları retrospektif olarak incelendi. Dosyalardaki eksik bilgiler,hastalara telefon ile ulaşılarak dolduruldu. MF evrelemesinin tamamlanmış olduğu hastalar ve MF tanısı koymanın zor olduğu erken (45) dönemdeki hastalar içindenPimpinelli ve arkadaşları tarafından 2005 yılında oluşturulan (98) skorlama sistemine göre MF tanısı (≥ 4 puan) alanlar çalışmaya dahil edildi. Bu skorlama ile MF şüphesi olan hastalar, MF evrelemesi tamamlanmamış hastalar veEORTC-WHO tarafından 2005 yılında yayınlanan primer deri lenfomasınıflamasına (7) göre artık MF kabul edilmeyen Sezary sendromu tanılı hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bunun sonucunda çalışma kriterlerini karşılayan 173 hasta değerlendirilmeye alınmıştır.

Hastaların demografik özellikleri; yaşı, cinsiyeti, mesleği, eğitim durumu, doğum yeri (il, coğrafi bölge), obezite, sosyo-ekonomik durumu, sigara-alkol kullanımı, ek hastalıkları (deri ve/veya sistemik hastalık), ailede deri hastalığı varlığı, ilaç kullanımı, kimyasal maruziyet öyküsü kaydedildi. Obezite sınırı VKI >30 alınmıştı. Sosyo-ekonomik durum kişi başı aylık gelire göre değerlendirilmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2014 verileri(223) baz alınarak kişi başı aylık gelirin 600tl'nin altında olması düşük gelir düzeyi (yoksulluk) olarak kabul edildi. Kimyasal maruziyet olarak hastalık için risk faktörleri olabilecek petrokimya, tekstil, makine ve metal sanayisi, herbisid/pestisid, kağıt hamuru, cam, çömlek-seramik ile uğraşı sorgulanmıştır.

Hastalıkla ilgili özellikleri; şikayetlerin başlangıç yaşı, hastaneye başvuru yaşı, başvuruya kadar geçen süre, takip süresi hesaplandı. Eşlik eden pruritus, eşlik eden LyP, parapsöriasis öyküsü, parapsöriasis-MF dönüşüm süresi kaydedildi. Her hastaya tam fizik muayene ile başvuru sırasındaki deri lezyon özellikleri (yama-plak-tümör-eritrodermi) ve bu lezyonların tutulum yüzdesi hesaplanarak klinik T evrelemesi yapıldı. MF tipleri; klasik, klasik dışı alt tipler ve bir MF varyantı olan foliküler MF dahil edilerek sınıflandırıldı. Hastalık tutulum yeri; gövde, ekstremiteler, tüm vücut, kıvrım bölgeleri, gluteal bölge tutulumu, özellikle bölge tutulumu (saç, kaş ve vücutta -foliküler belirginleşme ve alopesi, palmoplantar bölge ve mukoza) olarak sınıflandırıldı. Takip esnasında hastalara TNM-B (tablo 6-7) evrelemesi için klinik evreleme dışında gerekli olan lenf nodu muayenesi, hemogram, kan biyokimyası, periferik yayma incelemesi, akciğer grafisi çekimi yapılmıştı. Muayene sırasında lenfadenopati saptanan olguların yüzeysel ultrasonografisi yapılarak lenf nodu yapısı değerlendirilmiş olup, klinik olarak sert, fikse, persistan özellikli 1,5 cm üzerinde büyüme saptanan ya da ultrasonografide normal yapıda bozulma izlenen olgulara cerrahi girişimle eksizyonel biyopsi yapılarak histopatolojik değerlendirmeyle lenf nodu evrelemesi yapılmıştı. Klinik olarak gerek görüldüğü durumlarda sistemik tutulum açısından toraks, batin ve pelvik bilgisayarlı tomografi çekimi, kemik iliği biyopsisi, flow sitometri analizi ve hastalık tanısına yardımcı olması açısından imkan dahilinde birkaç hastada PCR yöntemi ile T hücre reseptör gen reorganizasyonu bakılmıştı. TNM-B evrelemesine göre evre IA, IB, IIA erken evre hastalık, IIB, IIIA, IVA ve IVB geç (ileri) evre hastalık olarak sınıflandırıldı. Bu durumda ileri evrede olan hasta sayısının az olmasından dolayı yine TNM-B evrelemesi baz alınarak hastalar evre I ve evre II-III-IV olarak iki gruba ayrılarak istatistiksel değerlendirmeye alınmıştır.

Histopatolojik inceleme, farklı lezyonlardan birkaç adet alınan 4mm çapındaki punch biyopsi ile değerlendirilmiştir. Histopatolojik özellikler; epidermotropizm, bazal tabakada dizelenme, epidermal mikroabse, dermal fibrozis, dermiste hücre infiltrasyon tipi (band tarzı, perivasküler), spongiöz varlığı, immunofenotipik özellikler; CD4/CD8

oranı, antijen ekspresyon kaybı (CD2,5,7), CD30+'lığı ve anaplastik büyük hücreli lenfomaya dönüşüm varlığı kaydedildi.

Başvuruda (aktif hastalık dönemi)prognostik öneminin olabileceği düşünülerek bakılınsedimentasyon (0-20 mm/h), LDH (2-12 yaş:110-295 U/L, yetişkin:90-240 U/L, >60 yaş:11-210U/L), eozinofil sayısı (<500 hc/mcL), total IgE (1,27-241,3 IU/MI) ve β -2-mikroglobulin (1,09-2,53 mg/L)'den oluşan laboratuvar değerleri kaydedildi.

Tedavi özellikleri olarak; uygulanan tedaviler (topikal tedavi, fototerapi, radyoterapi, sistemik tedavi), ilaç yan etkileri, başlangıç tedavisine yanıt özellikleri (tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık, progresif hastalık), remisyon süresi, tedaviye yanıt devamlılığı (stabil tam yanıt-nüks) ve hastalık son durumundaki tedavi yanıtı değerlendirildi.

Tedavi seçiminde özellikle başlangıç tedavisi için hastanın yaşı, genel durumu ve hastalık evresi baz alınmıştır. Topikal tedaviler içinden başlangıç tedavisi olarakkortikosteroidler (çoğunlukla mometazon furoat %0.1) seçilmiş, birkaç hastaya topikal beksaroten jel uygulanmıştır.Fototerapi olarak PUVA ve dbUVB kullanılmış.PUVA tedavisinde 0,6 mg/kg 8-metoksipsoralen verildikten 2 saat sonra Fitzpatrick deritipine uygunçoğunlukla minimum UVA dozu ile başlanıp, haftada 3 gün (10101) uygulaması yapılmıştır.UVA dozu her 3 seansta 0,5 Joule/cm² olarak arttırılmış olup hastalar 12 seansta bir klinik olarakdeğerlendirilmiştir. Klinik iyileşme görüldükten sonra sonuygulama dozunda 1.ay 2 gün/hafta, 2.ay 1 gün/hafta uygulama yapılıp toplam 2 ay olmak üzere kısa süreli idame tedavisi uygulanmıştır.Dar bant UVB tedavisi de hastanın Fitzpatrick deri tipine uygun dbUVB dozu ile başlanıp tedavi takibi PUVA'ya benzer şekilde yapılmıştır. Radyoterapi olarak seçilen lokal radyoterapi radyasyon-onkoloji bölümü tarafınca ve elektron bombardımanı uygulaması da seçilmiş bir dış merkezde uygulanmıştır. Sistemik tedavi olarak seçilen INF- α -2a tedavisi hastanın tolere edebileceği şekilde subkutan olarak1.ay 3*3 mU/hafta, 2.ay 3*6 mU/hafta, 3.ay 3*9 mU/haftadozlarında artarak uygulanmış ve ardından aynı dozda tedaviye devam edilmiştir. Başka bir sistemik ajan olarak asitretin 25-50mg/gün

dozunda kullanılmıştır. Kombinasyon olarak retinoid-PUVA sıklıkla kullanılmışken diğer bir kombinasyon INF-PUVA tedavisi olmuştur. Genellikle son dönem MF'de onkoloji bölümü ile konsülte edilerek kullanılan kemoterapide tekli ajan (metotreksat, siklofosamid) ya da çoklu ajan (CHOP) tercih edilmiştir.

Tedaviye yanıt özellikleri; *tam yanıt*, deri lezyonlarının %100 temizlenmesi, tedaviden önce var olan tüm hastalık parametrelerinin kaybolması ve yeni lezyon olmaması, *kısmi yanıt*, deri lezyonlarının %50-99 oranında temizlenmesi, *stabil hastalık*, deri lezyonlarının %50'nin altında silinmesi veya %25'den az oranda artış olması, *progresif hastalık*, deri lezyonlarının %25'den fazla artış göstermesi, başlangıç bulgularına göre daha ileri TNMB değeri olması, hastalık evresinin ilerlemesi veya MF'ye bağlı ölüm olarak kabul edildi. Stabil tam yanıt (remisyon), tedaviden sonraki takip süresi içinde nüks (rekürrens) olmaması, nüks ise başlangıç tedavisine tam yanıt alındıktan sonra hastalığın tekrarlaması olarak kabul edildi (224). Hastalık son durumu, hastaların son kontrole geldikleri andaki durumunu (tam yanıt, kısmi yanıt, stabil/persistan hastalık, progresif hastalık) ifade etmektedir.

Hasta bilgilerinin ve laboratuvar değerlerinin eksik olduğu parametreler bilgi yok olarak kaydedilmiştir.

Verilerin analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t testi mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer testi kullanıldı. Değerlendirmeler sonucunda istatistiksel $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak 2008-Haziran 2016 tarihleri arasında, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği lenfoma polikliniğinde MF tanısı ile takip edilen 192 hastadan çalışma kriterlerini karşılayan 173 hastanın verileri incelendi. Tablo12’de bu hastaların demografik verileri sunulmaktadır.

Hastaların 83’ü (%48) kadın, 90’ı (%52) erkek olup erkeklerin kadınlara oranı 1,1’di. Hastaların yaş ortalaması 58,3 olup, en genç hasta 20, en yaşlı hasta ise 94 yaşındaydı.

Hastaların başvuru yaşı ortalama 53,2 olup, yaşları 13 ile 90 arasında değişmekteydi. Başvuru yaşına baktığımızda olguların %22’si (38 hasta) yaşlılardan oluşmaktayken pediatrik MF diyebileceğimiz (≤ 15 altında) bir hasta mevcuttu. Şikayetlerin başlangıcında ise 6 olgunun çocuk yaşta olduğu öğrenildi.

Başvuraya kadar geçen süre minimum 1 ay, maksimum 650 ay olup ortanca değeri 36 ay bulunmuştur.

Hastaların ortalama takip süresi ise 40,7 ay olup hastalar en az 1 ay, en fazla 108 ay takip edilebilmiştir.

Tablo 12: Mikozis fungoides hastalarının demografik özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	20 - 94	59	58,3 ± 14,5
Yaş	≤ 65 Yaş		112 64,7%
	>65 Yaş		61 35,3%
Başvuru Yaşı	13 - 90	53	53,2 ± 14,4
Başvuru Yaşı	≤15 Yaş		1 0,6%
	16-65 Yaş		134 77,5%
	> 65		38 22,0%
Başlangıç Yaşı	11 - 90	50	48,8 ± 15,5
Başlangıç Yaşı	≤15 Yaş		6 3,5%
	16-65 Yaş		141 81,5%
	> 65		26 15,0%
Cinsiyet	Kadın		83 48,0%
	Erkek		90 52,0%
Başvuru Süresi (ay)	1 - 650	36	76,1 ± 91,7
Takip Süresi (ay)	1 - 108	36	40,7 ± 31,3

Hastalar nüfusa kayıtlı oldukları coğrafi bölgeye göre sınıflandırıldığında en fazla başvuru 51 hasta (%30) ile Marmara bölgesinden ve 47 hasta (%27,2) ile Karadeniz bölgesinden olmuştur (tablo 13).

Tablo 13: Coğrafi bölge dağılımı

	n	%
Coğrafi bölge		
Marmara	51	29,5%
Ege	1	0,6%
Akdeniz	6	3,5%
İç Anadolu	30	17,3%
Karadeniz	47	27,2%
Doğu Anadolu	20	11,6%
G.Doğu Anadolu	6	3,5%
Diğer (T.C dışında doğanlar)	12	6,9%

Meslek gruplarına göre hastalar sınıflandırıldığında %25,4'ü ev hanımı, %11,6'sı metal ve makine sanayisi çalışanı, %8,1'i ise tekstil çalışanıydı (tablo 14).

Tablo 14: Meslek grubuna göre hastaların dağılımı

	n	%
Meslek		
Memur	10	5,8%
Tekstil	14	8,1%
Boyacı	6	3,5%
Metal İşçisi	20	11,6%
Deri İşçisi	2	1,2%
Ev Hanımı	44	25,4%
Çiftçi	2	1,2%
Mobilya	4	2,3%
Diğer	71	41,0%

Herhangi bir çevresel-kimyasal faktör ile sık maruziyet öyküsü hastaların 98'inde (%43)bulundu. En sık maruziyette tekstil-dericilik (20 hasta), makine-metal sanayisi (20 hasta), temizlik malzemesi (18 hasta) ve boya, kağıt, cam, çömlek, seramik ile olmuştur. Petrokimya ve herbisid/pestisid maruziyetine ise çok rastlanmamıştır.

Hastaların eğitim durumu sorgulandığında, %75'i ilköğretim, %12'si lise, %6'sı ise üniversite mezunuydu. Okuma-yazması olmayan hastaların oranı ise %7 idi. Sosyo-ekonomik düzey açısından sorgulanan 110 hastanın %21'i düşük gelir düzeyine sahipti.

Hastaların 144'ünde (%83,2) eşlik eden bir sistemik hastalık mevcuttu. En sık görülenler hipertansiyon (%27,2), diabetes mellitus (%22,5) ve koroner arter hastalığı (%13,3) olmuştur. Ardından tiroid hastalığı (%5,8), malignite (%3,5) gelmektedir. İki hastada ise astım mevcuttu.

Hastaların 12'sinde eşlik eden bir deri hastalığı kaydedilmiştir. Biri behçet hastalığı da olan 2 hastada skuamöz hücreli karsinom, 2 hastada vitiligo bulunurken birer hastada da PLK, liken striatus, aktinik keratoz, reaktif perforan kollajenoz, stuko keratoz, maküler amiloidoz, bazal hücreli karsinom ve psöriazis vulgaris mevcuttu.

Hastaların 11'inin herhangi bir birinci derece yakınında deri hastalığı öyküsü kaydedilmişti. En sık olarak psöriazis (4 hasta) öyküsü alınırken 3 hastadan alt grubu bilinmeyen egzema, 3 hastadan deri malignitesi (skuamöz hücreli karsinom, malign

melanom, lenfoma) ve diğerlerinden de liken planus, LyP, parapsöriazis öyküsü alınmıştır.

Hastaların 55'i (%31,8) obez idi. Sigara kullanan 64 (%37) hasta varken, 11 (%6,4) hastada alkol kullanımını mevcuttu.

İlaç kullanımını sorgulandığında, hastaların 110'u (%63,6) düzenli ilaç kullanıyor. Toplam hasta sayısının %25'i herhangi bir antihipertansif ilaç kullanırken, antidiyabetik ilaç kullananların oranı %6,9, levotiroksin kullanım oranı ise %4,6 bulunmuştur.

Klinik özelliklere bakıldığında; hastaların en sık başvuru lezyonu 95 hastada (%54,9) yama, 33 hastada (%19,1) plak, 37 hastada (%21,4) yama ve plak ile olmuştur (tablo 14).

Başvuru anında hastaların 116'sı (%67,1) klasik tip MF iken, bunun dışında en sık poikilodermik MF olmak üzere 13 farklı MF alt tipine sahip hasta vardı (tablo 15).

Tablo 15: Başvuru anında deri lezyon özellikleri ve MF tipine göre hasta sayıları

	n	%
Başvuruda deri lezyon özellikleri		
Yama	95	54,9%
Plak	33	19,1%
Yama+Plak	37	21,4%
Tümör+Yama+Plak	5	2,9%
Eritrodermi	3	1,7%
MF Tipi		
Klasik	116	67,1%
Poikilodermik	21	12,1%
Hipopigmente	4	2,3%
Hiperpigmente	7	4,0%
PLK benzeri	5	2,9%
Purpurik/PPD benzeri	3	1,7%
Eritrodermik	3	1,7%
İktiyoziform	1	0,6%
Morfea benzeri	1	0,6%
Folikülotropik	6	3,5%
Granülomatoz-Siringotropik	1	0,6%
Papüler	3	1,7%
Pityriazis Rosea benzeri	1	0,6%
Kaposiform ve Mukozal	1	0,6%

PLK, pityriazis likenoides kronika; **PPD**, pigmente purpurik dermatoz

Lenf nodu tutulumuna göre hastaların %18'i N1, %2,3'ü N2 ile uyumlu iken %80 hastada lenf nodu tutulumu saptanmamıştır. Sistemik tutulum olarak bir hastada kemik iliği tutulumu mevcuttu. LyP beraberliği olan ise 2 hasta rapor edildi (tablo 16).

Tablo 16: Lenf nodu tutulumu, sistemik tutulum, LyP ve parapsöriasis öyküsü

		n	%
Lenf Nodu Tutulumu	N1	31	17,9%
	N2	4	2,3%
	Tutulum Yok	138	79,8%
Sistemik Tutulum		1	0,6%
LyP Eşlik Etme		2	1,2%
Parapsöriasis Öyküsü		13	7,5%

LyP, Lenfomatoid papülozis

TNM-B evrelemesine göre hastalar sınıflandırıldığında başvuru anında hastaların 96'sı (%55,5) evre IA, 44'ü (%25,4) evre IB'de olmak üzere evre I toplamda %81'ini oluşturmuştur. Evre IIA'da 25 hasta (%14,5) varken, geç (ileri) evrede; evre IIB'de 4, evre IIIA'da 3 ve evre IVB'de 1 hasta olmak üzere 8 hasta (%4,6) tespit edilmiştir (tablo 17). Geç evrede hasta sayısı istatistiksel değerlendirme için yeterli olmadığı için erken evre-geç evre karşılaştırılması yapılamamıştır. Bu nedenle evre I'deki hastalar bir grup, evre II, III, IV'deki hastalar diğer bir grup yapılarak bu iki gruptaki veriler karşılaştırılarak istatistiksel değerlendirme yapılmıştır.

Tablo 17: TNM-B evrelemesine göre hasta sayıları

		n	%
Evre (TNM-B)	Evre 1a	96	55,5%
	Evre 1b	44	25,4%
	Evre 2a	25	14,5%
	Evre 2b	4	2,3%
	Evre 3a	3	1,7%
	Evre 4b	1	0,6%
Evre (TNM-B)	Erken Evre	165	95,4%
	Geç Evre	8	4,6%
Evre (TNM-B)	Evre I	140	80,9%
	Evre II, III, IV	33	19,1%

Periferik kan yaymalarında hiçbir hastada TNM-B evrelemedeki B kriterini ilerletecek bulgu saptanmamıştır. Üç hastada yaymada birkaç adet atipik lenfosit, bir hastada da %3,5 oranında serebriform nükleuslu atipik lenfosit görülmüştür.

Evre I ve evre II-III-IV grubundaki hastaların yaşları, başvuru yaşı, başvurusu süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Evre I grubunda takip süresi (41 ay) evre II, III, IV grubundan (17 ay) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. Parapsöriasis öyküsü bulunan 13 hastanın hepsi evre I'deydi. Parapsöriasis-MF dönüşüm süresi en az 6 ay, en fazla 360 ay olup ortanca değeri 36 ay idi (tablo 18).

Tablo 18: Evre I ve Evre II-III-IV gruplarının yaş ve takip özelliklerine göre oranları

	Evre I		Evre II-III-IV		p
	Ort.±s.s./n-%	Med.	Ort.±s.s./n-%	Med.	
Yaş	58,7 ± 14,4	60	56,4 ± 15,0	55,0	0,286 ^t
Yaş	≤ 65 Yaş	89 63,6%	23 69,7%		
	>65 Yaş	51 36,4%	10 30,3%		
Başvuru Yaşı	53,4 ± 14,3	54	52,0 ± 14,8	50,0	0,410 ^m
Başvuru Süresi (ay)	76,7 ± 95,8	36	73,9 ± 73,4	42,0	0,499 ^m
Takep Süresi (ay)	43,3 ± 31,4	41	29,8 ± 28,9	17,0	0,018 ^m
Parapsöriasis-MF Dönüşüm Süresi(ay)	71,0 ± 97,4	36			

^t t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

Sosyo-ekonomik durumu düşük olan 7 hasta evre I'de başvurmuşken, 16 hasta evre I'e göre daha ileri evreler olan evre II-III-IV döneminde başvurmuştur ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunmuştur.

Evre I'de klasik tip MF görülme oranı (%72,1) daha yüksek iken, Evre II-III-IV grubunda da klasik dışı MF tiplerinin görülme oranı (%54,5) daha yüksek bulunmuştur. Bu durum istatistiksel olarak anlamlılık ($p < 0.05$) göstermiştir (tablo 19).

Tablo 19: Evre I ve Evre II, III, IV grubunda MF tiplerinin karşılaştırılması

MF Tipi	Evre I		Evre II-III-IV		p
	n	%	n	%	
Klasik	101	72,1%	15	45,5%	0,000 ^{x²}
Klasik Dışı	39	27,9%	18	54,5%	
Poikilodermik	16	11,4%	5	15,2%	
Hipopigmente	4	2,9%	0	0,0%	
Hiperpigmente	5	3,6%	2	6,1%	
PLK Benzeri	2	1,4%	3	9,1%	
Purpurik/PPD Benzeri	3	2,1%	0	0,0%	
Eritrodermik	0	0,0%	3	9,1%	
İktiyoziform	1	0,7%	0	0,0%	
Morfea Benzeri	1	0,7%	0	0,0%	
Folikülotropik	5	3,6%	1	3,0%	
Granülomatoz-Siringotropik	0	0,0%	1	3,0%	
Papüler	1	0,7%	2	6,1%	
Pityriazis Rosea Benzeri	1	0,7%	0	0,0%	
Kaposiform ve Mukozal	0	0,0%	1	3,0%	

^{x²} Ki-kare test

Histopatolojik özellikler tablo 20-21'de özetlenmiştir. Epidermotropizm hastaların 163'ünde (%94,2) saptanmış olup evre I'de oranı %97, evre II-III-IV'de ise %88'dir. Bazal tabakada dizelenme 84 (%48,6), pautrier mikroabseleri 48 (%27,7) ve dermal fibrozis 72 (%41,6) hastada gözlenmiştir.

En sık görülen dermis infiltrasyonu ise % 78,7'lik (evre I'de %86, evre II-III-IV'de %48,5) oran ile yüzeysel perivasküler ve yüzeysel band±perivasküler infiltrasyon olmuştur. Hastaların %63'ünde spongiozun olmadığı kaydedilmişken, tama yakını hafif derecede olmak üzere hastaların %31'inde (evre I'de %33,6, evre II-III-IV'de %24,2) ise spongioz izlenmiştir.

Tablo 20:Hastaların histopatolojik özellikleri

	n	%	
Epidermotropizm	163	94,2%	
Bazal Tabakada Dizelenme	84	48,6%	
Pautrier Mikroabseleri	48	27,7%	
Dermal Fibrozis	72	41,6%	
<i>Dermis infiltrasyonu</i>			
Yüzeysel Perivasküler	66	38,2%	
Yüzeysel Bant ± Perivasküler	70	40,5%	
Tüm Dermiste Perivasküler	11	6,4%	
Tüm Dermiste Band ± Perivasküler	20	11,6%	
Diğer	6	3,5%	
Spongiozis	Hafif	50	28,9%
	Yaygın	5	2,9%
	Yok	109	63,0%
	Bilgi Yok	14	8,1%
CD30 pozitif	Seyrek Sayıda Hücre	3	1,7%
	LyP	2	1,2%
	Anaplastik dönüşüm	3	1,7%
	Bilgi Yok		
Anaplastik dönüşüm	CD30+	3	1,7%
	CD30-	2	1,2%
	Yok	168	97,1%

Anaplastik büyük hücreli lenfomaya (ABHL) dönüşüm, 3'ü CD30+, 2'si CD30- olan 5 hastada belirlendi. Toplam 8 hastanın histopatolojisinde CD30+'lığı saptandı. Bunlardan 2'si LyP eşlik eden, 3'ü de ABHL'ya dönüşüm olan olguları içermektedir.

Tablo 21: Evre I ile evre II-III-IV grubunda histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

		Evre I		Evre II-III-IV		p
		n	%	n	%	
Epidermotropizm	Var	134	95,7%	29	87,9%	0,083 ^{x2}
	Yok	6	4,3%	4	12,1%	
Bazal Tabakada Dizelenme	Var	66	47,1%	18	54,5%	0,440 ^{x2}
	Yok	74	52,9%	15	45,5%	
Pautrier Mikroabseleri	Var	42	30,0%	6	18,2%	0,173 ^{x2}
	Yok	98	70,0%	27	81,8%	
Dermal Fibrozis	Var	61	43,6%	11	33,3%	0,283 ^{x2}
	Yok	79	56,4%	22	66,7%	
<i>Dermis infiltrasyonu</i>						
Yüzeysel Perivasküler		60	42,9%	6	18,2%	
Yüzeysel Bant ± Perivasküler		60	42,9%	10	30,3%	
Tüm Dermiste Perivasküler		5	3,6%	6	18,2%	
Tüm Dermiste Band ± Perivasküler		11	7,9%	9	27,3%	
Diğer		4	2,9%	2	6,1%	
Spongiozis	Hafif	43	30,7%	7	21,2%	0,504 ^{x2}
	Yaygın	4	2,9%	1	3,0%	
	Yok	87	62,1%	22	66,7%	
	Bilgi Yok	6	4,3%	3	9,1%	

Ayrıca bir hastada multinükleer dev hücrelerden oluşan infiltrasyon ile granülom formasyonu görülmüş olup, aynı hastada eş zamanlı ekrin bezlerin çevresinde atipik lenfositlerden oluşan hücre infiltrasyonu mevcuttu (granülo-matoz- siringotropik MF). Bir başka hastada da granüloma anulare benzeri interstisyel hücre infiltrasyonu izlenmiştir.

İmmunohistokimyasal verilere bakıldığında; CD3+, CD4+, CD8- olan 68 hasta, CD3+, CD4-, CD8+ olan 5 hasta kaydedilmiştir. Antijen ekspresyonu bakılan 33 hastanın 22'sinde CD4/CD8>4 iken, 48 hastanın 34'ünde ise CD3/CD8>7 saptanmıştır.

Ekspresyon kayıpları değerlendirildiğinde; belirgin CD2 ekspresyon kaybı, bakılan 32 hastanın 8'inde, CD5 kaybı 29 hastanın 8'inde ve CD7 kaybı da 33 hastanın 17'sinde bulunmuştur. Bu üç ekspresyonun değerlendirildiği 37 hastanın 21'inde belirgin ekspresyon kaybı (CD2, CD5, CD7'den herhangi birinin kaybı yeterli) rapor edilmiştir.

PCR ile T hücre gen rearanjmanı çalışılabilen 4 hastanın birinde klonalite saptanırken diğer üçü normal bulunmuştur. Klonalite saptanan hastaya PLK benzeri MF tanısı konulmuş olup evresi IIA'dır.

Hastaların tedavi özelliklerine baktığımızda; TNM-B evresine göre aldıkları tedaviler tablo 22'de özetlenmiştir. Evre IA'da en fazla tercih edilen tedavi seçeneği 62 hasta ile topikal kortikosteroid olmuştur. Evre IB ve IIA'da ise en çok tercih edilen tedaviler sırasıyla 28 ve 24 hasta ile PUVA olmuştur. Dar bant UVB tedavisi de ince yama ve plaklara etki edebilecek şekilde sıklıkla evre IA ve IB'de tercih edilmiştir. IIB'de 3'er hasta PUVA ve INF- α kombinasyonu ile kemoterapi almıştır. Toplamda kemoterapi alan hastaların 5'i evre IV dışında olup, eşlik eden LyP nedeniyle evre IB ve IIA'da metotreksat olmak üzere, evre IIB'de de ABHL'ye transformasyon nedeniyle birkaç protokolda kemoterapi almıştır. IIA'daki bir hastaya beksaroten olmak üzere, diğer hastalara da asitretin tedavisi uygulanmış olup toplam 6 hasta oral retinoid tedavisi almıştır.

Tablo 22:TNM-B evresine göre hastaların aldıkları tedavi seçenekleri

	1A	1B	2A	2B	3A	4A	4B
Topikal steroid	62	8	8				
Topikal beksaroten	2	1	2	1			
PUVA	26	28	24		1		
dbUVB	24	14	5				
rePUVA		3	2		2	1	
INF				1	1		
Retinoid	1	1	3	1			
PUVA+INF			2	3	1		
KT		1	1	3		1	1
KT+RT				1			

Başlangıçta (başvuru anında) en sık tercih edilen tedavi seçeneği %38,2 oranıyla PUVA olurken, ikinci sırada %32,9 ile topikal kortikosteroidler gelmektedir. Bazı hastalarda fototerapi ile beraber topikal kortikosteroid kullanılmış olup bu hastalardabaşlangıç tedavisi olarak fototerapi kaydedilmiştir (tablo 23).

Tablo 23:Hastalığın başlangıcında (başvuruda) tercih edilen tedavi seçenekleri

	n	%
<i>Başlangıç tedavisi</i>		
Topikal Steroid	57	32,9%
PUVA	66	38,2%
dbUVB	36	20,8%
re-PUVA	4	2,31%
INF α	2	1,16%
Retinoid	2	1,2%
INF α-PUVA	3	1,7%
KT	2	1,2%
KT+RT	1	0,6%

Başlangıç tedavilerine yanıt oranlarına bakarsak; topikal kortikosteroid ile tam yanıt oranı %60, genel yanıt oranı %93, PUVA ile tam yanıt oranı %65, genel yanıt oranı %88, dbUVB ile tam yanıt oranı %73, genel yanıt oranı %87 bulunmuştur(tablo 24).Topikal beksaroten, 5'i erken evredeki dirençli lezyonlarda monoterapi olarak diğeri de ileri evrede yardımcı tedavi olarak toplamda 6 hastaya uygulanmıştır. Ayrıca adjuvan olarak bir hastanın dirençli lokalize plak lezyonuna imikimod uygulanmış ve kısmi cevap alınmıştır.

Tablo 24:Tedavi seçeneklerine göre başlangıç tedavisine yanıt oranlarının karşılaştırılması

	Başlangıç Tedavisine Yanıt							
	Tam Yanıt		Kısmi Yanıt		Stabil Hastalık		Progresyon	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Başlangıç tedavisi</i>								
Topikal k.steroid	34	59,6%	19	33,3%	1	1,8%	3	5,26%
PUVA	42	64,6%	15	23,1%	5	7,7%	4	6,15%
dbUVB	27	73,0%	5	13,5%	2	5,4%	3	8,11%
rePUVA	2	50,0%	1	25,0%	0	0,0%	1	25,00%
INF α	0	0,0%	1	50,0%	1	50,0%	0	0,00%
Retinoid	2	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,00%
INF α-PUVA	1	33,3%	2	66,7%	0	0,0%	0	0,00%
KT	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%	0	0,00%
KT+RT	0	0,0%	1	50,0%	0	0,0%	0	0,00%

Topikal kortikosteroid ile tedavi edilen hastalarda nüks oranı %41 olup ortalama remisyon süresi 12 ay, PUVA tedavisi sonrası nüks oranı %60 olup ortalama remisyon süresi 16 ay, dbUVB tedavisi sonrası nüks oranı %70 olup, ortalama remisyon süresi 15 ay bulunmuştur (tablo 25).

Tablo 25: Tedavi seçeneklerine göre başlangıç tedavisine yanıt sonrası özellikler

	Başlangıç Tedavisine Yanıt Sonrası				
	Stabil Tam Yanıt		Nüks		
	n	%	n	%	ay (ort.)
<i>Başlangıç tedavisi</i>					
Topikal k.steroid	20	58,8%	14	41,2%	12
PUVA	17	40,5%	25	59,5%	16
dbUVB	8	29,6%	19	70,4%	15
rePUVA	1	50,0%	1	50,0%	36
INF α	0	0,0%	0	0,0%	0
Retinoid	1	50,0%	1	50,0%	5
INF α-PUVA	0	0,0%	1	100,0%	9
KT	0	0,0%	0	0,0%	0
KT+RT	0	0,0%	0	0,0%	0

Hasta dosyalarında belirtilen ilaç yan etkileri tablo 26'da sunulmuştur. Önceki sınıflandırmalarda kemoterapi içine dahil edilmiş olan metotreksat (MTX) ayrı olarak ele alınmıştır. Parantez içinde yan etkinin kaç hastada görüldüğü belirtilmiştir.

Tablo 26:Hastalarda görülen tedavi yan etkileri

Topikal k.steroid	Tinea corporis (2), Stria (1), Purpura (1)
PUVA	Katarakt (1), Yanık (3), Şiddetli eritem (1), Lentijinler (2), Postlezyonel hiperpigmentasyon (1), Psoralene bağlı bulantı (2)
dbUVB	Yanık (1), Şiddetli eritem, kaşıntı (2)
Beksaroten (topikal/oral)	Topikal tedavi ile iritasyon (3), Oral tedavi ile hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hipotiroidi (1)
Asitretin	Kserosis, tırnak kenarında granülasyon dokusu (1)
MTX	Mukozit (1), Bulantı (1)
KT	Lökopeni (1), Görme kaybı (1)
RT	Akut radyodermatit (erozyon) (1), Kronik radyodermatit (poikilodermi) (1)
INF- α	Akut konstitusyonel semptomlar (ateş, üşüme, titreme) (2) Anemi, lenfopeni (1)

Başlangıç tedavisine tam yanıt 108 (%62,4), progresif yanıt ise 11 (%6,4) hastada gözlenmiştir. Hastaların takip edildiği süre içinde ilk remisyon süresinin ortalaması 18,1 ay, ortancası 11 ay olup remisyon süresi en az 1 ay, en fazla 84 ay sürmüştür. Hastalığın değerlendirildiği son durumda 61 hasta tam yanıtta (%35,2), 86 hasta (%49,7) kısmi yanıtta kalırken tedaviye yeterli yanıt alınamayan (cevapsız/stabil hastalık) ve progrese olan hastaların sayısı ise 26 (%15) bulunmuştur (tablo 27).

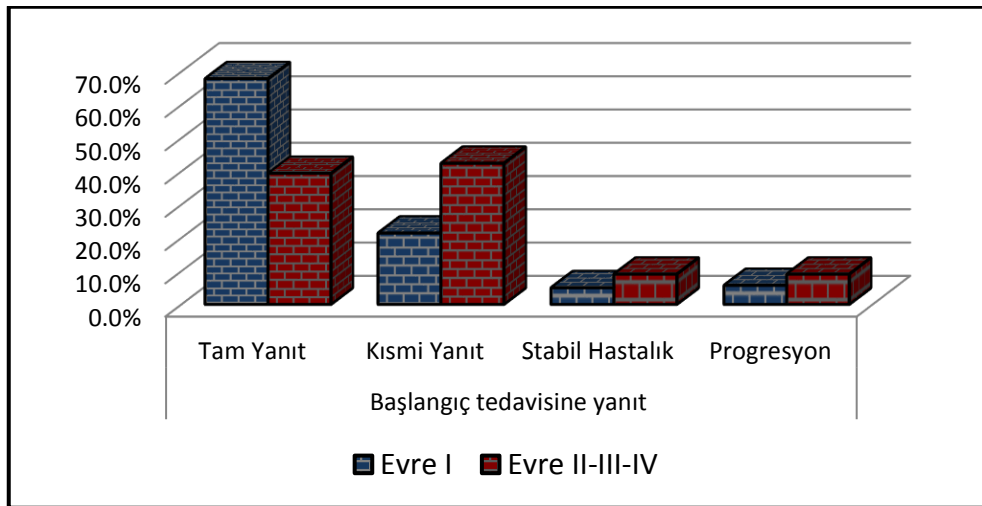
Evre I grubunda başlangıç tedavisinde tam yanıt oranı (%68), evre II-III-IV grubundan (%40) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (şekil 1).İki grup arasında başlangıç tedavisine yanıt alınan hastalarda nüks oranı anlamlı ($p < 0.05$) olarak evre I'de daha yüksek saptanmıştır. Evre I grubunda hastalık son

durumtedaviye yanıt oranı evre II-III-IV grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (şekil 2) (tablo 27).

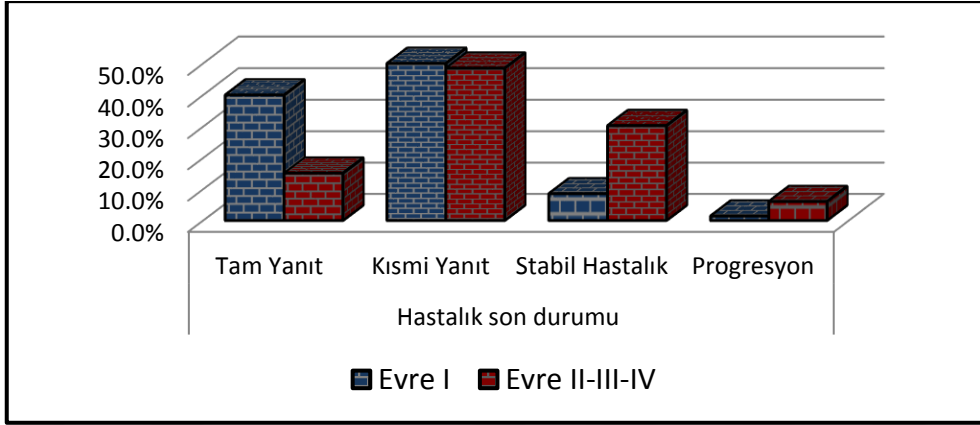
Tablo 27: Evre I-EvreII,III,IV gruplarının başlangıç tedavisine yanıt ve son durum özelliklerinin karşılaştırılması

	Evre I		Evre II-III-IV		p	
	Ort.±s.s./n-%	Med.	Ort.±s.s./n-%	Med.		
Başlangıç tedavisine yanıt						
Tam Yanıt	95	67,9%	13	39,4%	0,002 ^{x2}	
Kısmi Yanıt	30	21,4%	14	42,4%		
Stabil Hastalık	7	5,0%	3	9,1%		
Progresyon	8	5,7%	3	9,1%		
İlk Remisyon süresi (ay)	17,7 ± 17,3	11	21,0 ± 18,4	9,0	0,704 ^m	
Tedaviye Yanıt	Stabil Yanıt	39	41,1%	8	61,5%	0,010 ^{x2}
	Nüks	56	58,9%	5	38,5%	
Hastalık son durumu						
Tam Yanıt	56	40,0%	5	15,2%	0,000 ^{x2}	
Kısmi Yanıt	70	50,0%	16	48,5%		
Stabil Hastalık	12	8,6%	10	30,3%		
Progresyon	2	1,4%	2	6,1%		

^t t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test



Şekil 1: Evre I-EvreII,III,IV grupları arasında başlangıç tedavisine yanıt oranları



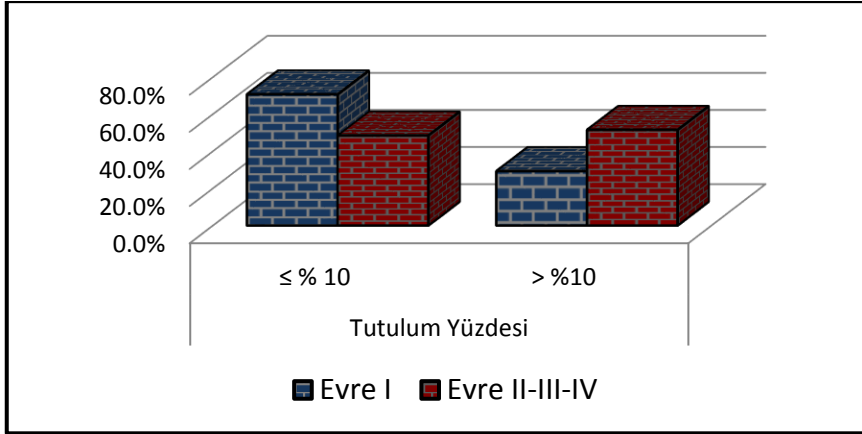
Şekil 2: Evre I-Evre II,III,IV grupları arasında hastalık son durum özellikleri

Hastaların 115'inde (%66,5) vücut tutulumu %10'un altındaydı. Evre I grubunda tutulum yüzdesi, evre II-III-IV grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük bulundu (şekil 3). Sadece ekstremitte tutulumu olan 14 (%8,1) hasta varken, tüm vücut bölgelerinde lezyonu olan 11 (%6,4) hasta mevcuttu. Evre I grubunda gövde+ekstremitte tutulumu, evre II-III-IV grubundaise yaygın tutulum anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. Evre I'de kıvrım tutulumu daha fazla izlenmiş olup, diğer grupta kıvrım+glutea tutulumu daha yüksek bulunmuştur (tablo 28).

Tablo 28: Evre I- Evre II,III,IV gruplarının vücut tutulum özellikleri

	Evre I		Evre II-III-IV		p
	n	%	n	%	
Tutulum Yüzdesi					
≤ % 10	99	70,7%	16	48,5%	0,015 ^{x2}
> %10	41	29,3%	17	51,5%	
Tutulum Özellikleri					
Ekstremitte	11	7,9%	3	9,1%	0,030 ^{x2}
Gövde+Ekstremitte	97	69,3%	19	57,6%	
Gövde	27	19,3%	5	15,2%	
Tüm Vücut	5	3,6%	6	18,2%	
Tutulum Yeri					
Kıvrım Bölgeleri	33	23,6%	4	12,1%	0,014 ^{x2}
Gluteal Bölge	23	16,4%	4	12,1%	
Kıvrım+Gluteal bölge	21	15,0%	13	39,4%	
Diğer	46	32,9%	9	27,3%	
Tutulum Yok	17	12,1%	3	9,1%	

^{x2} Ki-kare test



Şekil 3: Evre I- Evre II,III,IV gruplarında tutulum yüzdelere göre hasta oranları

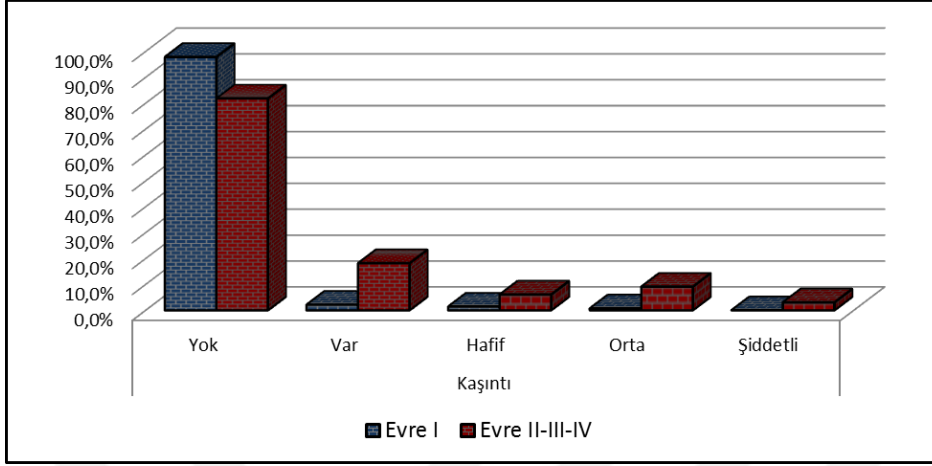
İkisinde kaş laterallerinde dökülmenin eşlik ettiği toplam 10 hastada alopesi-foliküler belirginleşme, 3 hastada yaygın palmar tutulum, 1 hastada da oral mukoza tutulumu izlenmiştir. Evre II-III-IV grubunda bu tür özellikli bölge tutulumu anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur(tablo 29).

Tablo 29: Evre I- Evre II, III, IV hastalarında özellikli bölge tutulumları

	Evre I		Evre II-III-IV		p
	n	%	n	%	
Özellikli Bulgular					
Yok	132	94,3%	27	81,8%	
Var	8	5,7%	6	18,2%	
Alopesi- Foliküler Belirginleşme	5	3,6%	5	15,2%	0,018 ^{x²}
Palmo-Plantar Tutulum	3	2,1%	0	0,0%	
Mukoza Tutulumu	0	0,0%	1	3,0%	

^{x²} Ki-kare test

Evre I'deki hastalarda kaşıntı görülme oranı evre II-III-IV grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük bulunmuştur. Evre I'de 3 hasta (%2,1) kaşıntıdan şikayetçi olup 2'sinde hafif düzeyde, 1'inde ise orta düzeyde kaşıntı mevcuttu. İleri evrelerdeki hastalarda ise kaşıntı şikayeti olan hasta sayısı 6 (%18,2) dır. Bunların 2'si hafif, 3'ü orta ve 1'i de şiddetli derecede bu şikayete sahipti (şekil 4).



Şekil 4: Evre I- Evre II,III,IV gruplarında kaşıntı görülme oranları

Çalışma grubumuzda evre I'de %4,3 hastada sadece neoplastik infiltrasyon olmadan lenfadenopatisaptanmışken evre II-III-IV'deki hastalarda %88 oranında tutulum (%76 N1, %12 N2) olup, istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$) göstermiştir. Bu iki grup arasında sistemik tutulum oranı, LyP eşlik etme oranı ve parapsöriasis öyküsünün varlığı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (tablo 30).

Tablo 30: Evre I- Evre II, III, IV gruplarının lenf nodu tutulumu, sistemik tutulum, LyP ve parapsöriasis öyküsüne göre karşılaştırması

		Evre I		Evre II-III-IV		p
		n	%	n	%	
Lenf Nodu Tutulumu	N1	6	4,3%	25	75,8%	0,000 ^{x²}
	N2	0	0,0%	4	12,1%	
	Tutulum Yok	134	95,7%	4	12,1%	
Sistemik Tutulum	Var	0	0,0%	1	3,0%	0,191 ^{x²}
	Yok	140	100,0%	32	97,0%	
LyP Eşlik Etme	Var	2	1,4%	0	0,0%	0,490 ^{x²}
	Yok	138	98,6%	33	100,0%	
Parapsöriasis Öyküsü	Var	13	9,3%	0	0,0%	0,069 ^{x²}
	Yok	127	90,7%	33	100,0%	

^{x²} Ki-kare test

Başvuru anında(aktif hastalık)bakılan sedimantasyon, laktat dehidrojenaz (LDH), eozinofil, total Ig E, beta-2-mikroglobülin değerlerinin Evre I ile Evre II-III-IV grupları arasındaki karşılaştırılması tablo 31’de gösterilmiştir. Bakılamamış ya da ulaşılamayan tetkikler bilgi yok olarak sınıflandırılmıştır. LDH düzeyi evre II-III-IV’ü kapsayan grupta (%27) evre I’e göre (%11) istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) derecede yüksek bulunmuştur.

Tablo 31:Evre I ile evre II-III-IV gruplarında başvuru anındaki laboratuvar değerleri

		Evre I		Evre II-III-IV		p
		n	%	n	%	
Sedimantasyon	Normal	55	39,3%	16	48,5%	0,095 ^{x2}
	Yüksek	54	38,6%	7	21,2%	
	Bilgi Yok	31	22,1%	10	30,3%	
LDH	Normal	112	80,0%	21	63,6%	0,018 ^{x2}
	Yüksek	16	11,4%	9	27,3%	
	Bilgi Yok	12	8,6%	3	9,1%	
Eozinofil	Normal	117	83,6%	23	69,7%	0,194 ^{x2}
	Yüksek	9	6,4%	4	12,1%	
	Bilgi Yok	14	10,0%	6	18,2%	
Total Ig E	Normal	83	59,3%	16	48,5%	0,402 ^{x2}
	Yüksek	16	11,4%	5	15,2%	
	Bilgi Yok	41	29,3%	12	36,4%	
Beta 2 mikroglobülin	Normal	32	22,9%	7	21,2%	0,157 ^{x2}
	Yüksek	11	7,9%	6	18,2%	
	Bilgi Yok	97	69,3%	20	60,6%	

Başlangıçta tedavisine yanıt olan (tam yanıt) ve olmayan grupta (kısmi yanıt, cevapsız, progresyonu içeren) hastaların yaşı, başvuru yaşı, başlangıç yaşı, cinsiyet dağılımı, başvurusu süresi, parapöriasis-MF dönüşüm süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Başlangıçta tedaviye yanıt olan grupta takip süresi (ort. 49 ay) tedaviye yeterli düzeyde yanıt alınamayan gruptan (ort. 28 ay) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. Yanıt alınan grupta eğitim düzeyi de yanıt alınamayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek tespit edilmiştir (tablo 32).

Tablo 32:Başlangıç tedavisine olan yanıtın demografik özellikler ve eğitim durumuna göre değerlendirilmesi

	Başlangıç Tedasına Yanıt				p	
	Yanıt-Var		Yanıt-Yok			
	Ort.±s.s./n-%	Med.	Ort.±s.s./n-%	Med.		
Yaş	57,2 ± 14,4	58	60,1 ± 14,7	61,0	0,172 ^t	
Yaş	≤ 65 Yaş	74	68,5%	38	58,5%	
	>65 Yaş	34	31,5%	27	41,5%	
Başvuru Yaşı	51,6 ± 14,2	52	55,8 ± 14,3	55,0	0,073 ^m	
Başvuru Yaşı	≤15 Yaş	1	0,9%	0	0,0%	
	16-65 Yaş	89	82,4%	45	69,2%	
	> 65	18	16,7%	20	30,8%	
Başlangıç Yaşı	47,2 ± 15,5	50	51,6 ± 15,3	51,0	0,113 ^m	
Başlangıç Yaşı	≤15 Yaş	6	5,6%	0	0,0%	
	16-65 Yaş	91	84,3%	50	76,9%	
	> 65	11	10,2%	15	23,1%	
Cinsiyet	Kadın	56	51,9%	27	41,5%	0,189 ^{x²}
	Erkek	52	48,1%	38	58,5%	
Başvuru Süresi (ay)	76,2 ± 97,5	36	76,0 ± 82,6	48,0	0,579 ^m	
Takip Süresi (ay)	48,5 ± 29,4	48	27,9 ± 30,3	14,0	0,000 ^m	
Parapsöriasis-MF Dönüşüm Süresi (ay)	96,8 ± 119,2	54	29,8 ± 12,0	24,0	0,161 ^m	
Eğitim Durumu						
Okuma Yazma Yok	6	5,6%	6	9,2%	0,043 ^{x²}	
İlkokul	64	59,3%	34	52,3%		
Ortaokul	14	13,0%	18	27,7%		
Lise	15	13,9%	6	9,2%		
Üniversite	9	8,3%	1	1,5%		

^t t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

Klasik tip MF hastalarında başlangıç tedavisine tam yanıt alınma durumu (%78,7), klasik dışı MF alt tiplerinden (%21,3) istatistiksel olarak ($p < 0.05$) daha yüksek bulunmuştur. Klasik dışı MF içinde ise en fazla yanıt alınamayan grup %20 lik oran ile poikilodermik tip MF olmuştur (tablo 33).

Tablo 33:MF tipine göre başlangıç tedavisine yanıt oranları

MF Tipi	Başlangıç Tedavisine Yanıt				p
	Yanıt-Var		Yanıt-Yok		
	n	%	n	%	
Klasik	85	78,7%	31	47,7%	0,000 ^{x²}
Klasik Dışı	23	21,3%	34	52,3%	
<i>Poikilodermik</i>	8	7,4%	13	20,0%	
<i>Hipopigmente</i>	2	1,9%	2	3,1%	
<i>Hiperpigmente</i>	2	1,9%	5	7,7%	
<i>PLK Benzeri</i>	3	2,8%	2	3,1%	
<i>Purpurik/PPD Benzeri</i>	2	1,9%	1	1,5%	
<i>Eritrodermik</i>	0	0,0%	3	4,6%	
<i>İktiyoziform</i>	1	0,9%	0	0,0%	
<i>Morfea Benzeri</i>	0	0,0%	1	1,5%	
<i>Folikülotropik</i>	2	1,9%	4	6,2%	
<i>Granülomatoz-Siringotropik</i>	0	0,0%	1	1,5%	
<i>Papüler</i>	2	1,9%	1	1,5%	
<i>Pityriazis Rosea Benzeri</i>	1	0,9%	0	0,0%	
<i>Kaposiform Ve Mukozal</i>	0	0,0%	1	1,5%	

^{x²} Ki-kare test

Başlangıçta tedavisine yanıt olan ve olmayan grupta hastalık son durumundaki tedaviye yanıt oranları karşılaştırıldığında tam-kısmi yanıt ile stabil-progresif hastalık arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık bulunmamış olmakla birlikte, başlangıç tedavisine tam yanıt alınan hastaların %55,6'sında hastalık son durumunda da tam yanıt olduğu kaydedilmiştir. Başlangıçta tam yanıt alınan 1 hastada progresyon izlenirken, yanıt alınamayan grupta 3 hastada hastalık progresif seyretmiştir (tablo 34).

Tablo 34:Başlangıç tedavisine yanıt ile hastalık son durumu yanıt özelliklerinin karşılaştırılması

Hastalık son durumu	Başlangıç Tedaviye Yanıt				p
	Yanıt-Var		Yanıt-Yok		
	n	%	n	%	
Tam Yanıt	60	55,6%	1	1,5%	0,327 ^{x²}
Kısmi Yanıt	34	31,5%	52	80,0%	
Stabil hastalık	13	12,0%	9	13,8%	
Progresyon	1	0,9%	3	4,6%	

^{x²} Ki-kare test

Başlangıç tedavisine yanıt olan ve olmayan grup arasında obezite, sigara kullanımı, alkol kullanımı, eşlik eden hastalık, ilaç kullanımı ve ilaç alt tipleri, kimyasal maruziyetin varlığı açısından anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmamıştır.

Bu iki grup arasındavücut tutulum yüzdesi (%10 altı/üstü), vücut tutulum yeri (ekstremiteler, gövde, tüm vücut) açısından anlamlı ($p > 0.05$) farklılık bulunmamıştır. İstatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte tedaviye yanıt alınamayan 9 hastada (%13,8) tüm vücut bölgelerinde lezyon izlenmiş olup, yanıt alınan grupta ise tüm vücut bölgelerinde lezyonu olan hasta sayısı 2 (%1,9)'dir.

Başlangıç tedavisine yanıt alınan grupta özellikli bulgu görülme oranı, yanıt alınamayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük bulunmuştur. Kaşıntı görülme oranı iki grup arasında istatistiksel farklılık göstermemekle birlikte yanıt alınamayan grupta daha yüksek saptanmıştır(%9,2'ye karşı %2,8) (Tablo 35).

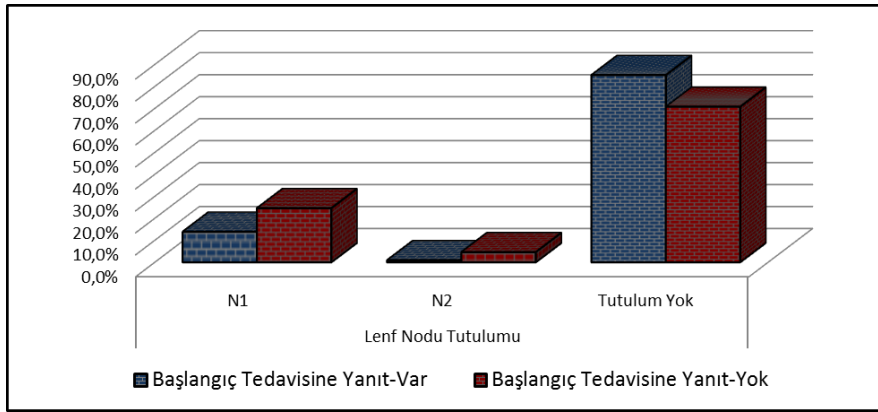
Tablo 35: Özellikli bölge tutulumuna göre başlangıç tedavi yanıtı

	Başlangıç Tedavisine Yanıt				p	
	Yanıt-Var		Yanıt-Yok			
	n	%	n	%		
Özellikli Bulgular						
Yok	105	97,2%	54	83,1%	0,001 ^{x²}	
Var	3	2,8%	11	16,9%		
Alopesi- Foliküler Belirginleşme	2	1,9%	8	12,3%		
Palmo-Plantar Tutulum	1	0,9%	2	3,1%		
Mukoza Tutulumu	0	0,0%	1	1,5%		
	Yok	105	97,2%	59	90,8%	0,064 ^{x²}
	Var	3	2,8%	6	9,2%	
Kaşıntı	Hafif	2	1,9%	2	3,1%	
	Orta	1	0,9%	3	4,6%	
	Şiddetli	0	0,0%	1	1,5%	

^{x²} Ki-kare test

Sistemik tutulumu (kemik iliği) olan hastada başlangıç tedavisine kısmi yanıt alınmışken MF'e LyP eşlik eden 2 olgudan birinde tam yanıt, diğerinde kısmi yanıt alınmıştır.

Başlangıç tedavisine yanıt olmayan grupta lenf nodu tutulum oranı, yanıt olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (şekil 5).



Şekil 5: Başlangıç tedavisine yanıt ile lenf nodu tutulum oranının karşılaştırması

Başvuru anındaki laboratuvar değerleri ile başlangıç tedavi yanıtı karşılaştırıldığında LDH düzeyi tedaviye yanıt alınamayan grupta istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (%23,1'e karşı %9,3) (tablo 36).

Tablo 36: Başvuru laboratuvar değerleri ve başlangıç tedavisine yanıt oranları

		Başlangıç Tedavisine Yanıt				p
		Yanıt-Var		Yanıt-Yok		
		n	%	n	%	
Sedimentasyon	Normal	42	38,9%	29	44,6%	0,574 ^{x2}
	Yüksek	39	36,1%	22	33,8%	
	Bilgi Yok	27	25,0%	14	21,5%	
LDH	Normal	91	84,3%	42	64,6%	0,007 ^{x2}
	Yüksek	10	9,3%	15	23,1%	
	Bilgi Yok	7	6,5%	8	12,3%	
Eozinofil	Normal	89	82,4%	51	78,5%	0,884 ^{x2}
	Yüksek	8	7,4%	5	7,7%	
	Bilgi Yok	11	10,2%	9	13,8%	
Total Ig E	Normal	63	58,3%	36	55,4%	0,065 ^{x2}
	Yüksek	15	13,9%	6	9,2%	
	Bilgi Yok	30	27,8%	23	35,4%	
Beta 2 mikroglobülin	Normal	22	20,4%	17	26,2%	0,519 ^{x2}
	Yüksek	8	7,4%	9	13,8%	
	Bilgi Yok	78	72,2%	39	60,0%	

Başlangıç tedavisine yanıt alınıp remisyon sürecinde nüks olan ve olmayan gruptaki hastaların yaşları, başvuru yaşı, başlangıç yaşı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Nüks olan grupta başvuru ve takip süresi nüks olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (tablo 37).

Tablo 37: Başlangıç tedavisine yanıt sonrası nüks olan ve olmayan grupların yaş özellikleri, başvuru ve takip süreleri

	Başlangıç Tedavisine Yanıt Sonrası				p
	Stabil Tam Yanıt		Nüks		
	Ort.±s.s./n-%	Med.	Ort.±s.s./n-%	Med.	
Yaş	57,4 ± 13,9	57	57,0 ± 14,8	58,0	0,904 ^t
Başvuru Yaşı	52,4 ± 13,5	52	50,9 ± 14,9	52,0	0,694 ^m
Başlangıç Yaşı	50,0 ± 13,8	50	45,0 ± 16,5	49,0	0,154 ^m
Başvuru Süresi (ay)	51,3 ± 71,3	24	94,8 ± 110,1	48,0	0,004 ^m
Takip Süresi (ay)	38,4 ± 29,1	30	56,2 ± 27,5	51,0	0,001 ^m

^t t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

Nüks olan gruptaki remisyon süresi ortalama 15,1 ay iken, tam yanıtı sürdüren hastalarda bu süre ortalama 22,3 ay bulunmuş olup istatistiksel anlamlı ($p > 0.05$) farklılık gözlenmemiştir. Hastalık son durumunda nüks olan hastaların %36,1'i tam yanıt, %55,7'si kısmi yanıt altındaydı.

Başlangıçtaki tedaviye yanıt sonrası nüks olan ve olmayan grupta obezite, sigara-alkol kullanımı, eşlik eden ek hastalık varlığı, ilaç kullanımı ve kimyasal maruziyet açısından anlamlı ($p > 0.05$) farklılık görülmemiştir.

Nüks olan grupta nüks olmayan gruba göregövde tutulum oranı gövde dışı tutulumundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (tablo 38).

Tablo 38:Stabil tam yanıt ve nüks olan grubun vücut tutulum özellikleri

		Başlangıç Tedavisine Yanıt Sonrası				p
		Stabil Tam Yanıt		Nüks		
		n	%	n	%	
Tutulum Yüzdesi	≤ % 10	32	68,1%	42	68,9%	0,932 ^{x2}
	> %10	15	31,9%	19	31,1%	
<i>Tutulum Özellikleri</i>						
Ekstremiteler		8	17,0%	2	3,3%	0,092 ^{x2}
Gövde+Ekstremiteler		24	51,1%	49	80,3%	
Gövde		14	29,8%	9	14,8%	
Tüm Vücut		1	2,1%	1	1,6%	
<i>Tutulum Yeri (Gövde)</i>						
Kıvrım Bölgeleri		4	8,5%	20	32,8%	0,001 ^{x2}
Gluteal Bölge		4	8,5%	11	18,0%	
Kıvrım+Gluteal Bölge		7	14,9%	12	19,7%	
Diğer Gövde Bölgeleri		22	46,8%	13	21,3%	
Gövde Tutulumu Yok		10	21,3%	5	8,2%	

^{x2} Ki-kare test

Nüks izlenen hastaların özellikli bölge tutulumu (alopesi-foliküler belirginleşme, palmoplantar tutulum, mukoza tutulumu) açısından 2'inde alopesi-foliküler belirginleşme, 1'inde de palmoplantar tutulum izlenmiş olup diğer grupta herhangi bir tutulum saptanmamıştır. Nüks olan grupta 3 hastada kaşıntı mevcutken diğer grupta bu özellik bulunmamıştır.

Nüks olan ve olmayan grupta lenf nodu tutulumu, sistemik tutulum, LyP eşlik etmeve parapsöriasis öyküsü varlığı farklılık göstermemiştir.

Başlangıç tedavisine yanıt sonrası nüks olan ve olmayan grubun histopatolojik özellikleri değerlendirildiğinde epidermotropizm, bazal tabakada dizelenme ve dermal fibrozis oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemişken pautrier mikroabselerinin varlığı nüks olan grupta anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur (%38'e karşı %17) (tablo 39).

Tablo 39: Stabil tam yanıt ve nüks olan grubun histopatolojik özellikleri

		Başlangıç Tedavisine Yanıt Sonrası				p
		Stabil Tam Yanıt		Nüks		
		n	%	n	%	
Epidermotropizm	Var	43	91,5%	59	96,7%	0,239 ^{x2}
	Yok	4	8,5%	2	3,3%	
Bazal Tabakada Dizelenme	Var	21	44,7%	29	47,5%	0,768 ^{x2}
	Yok	26	55,3%	32	52,5%	
Pautrier Mikroabseleri	Var	8	17,0%	23	37,7%	0,018 ^{x2}
	Yok	39	83,0%	38	62,3%	
Dermal Fibrozis	Var	17	36,2%	26	42,6%	0,497 ^{x2}
	Yok	30	63,8%	35	57,4%	

^{x2} Ki-kare test

Hastaların son durumu, tedavi cevabı alınan (tam-kısmi yanıt) ve alınamayan (persistan-progresif) iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. Bu iki grup arasında hastaların yaşı, başvuru yaşı, başlangıç yaşı, cinsiyet dağılımı, başvuru süresi, takip süresi, (p > 0.05) farklılık göstermemiştir (tablo 40).

Tablo 40: Hastalık son durumunun yaş, cinsiyet ve takip süresine göre karşılaştırılması

		Hastalık Son Durumu				p
		Persistan-Progresyon		Tam-Kısmi Yanıt		
		Ort.±s.s./n-%	Med.	Ort.±s.s./n-%	Med.	
Yaş		58,1 ± 14,3	58	59,5 ± 15,9	61,0	0,497 ^t
Yaş	≤ 65 Yaş	14	53,8%	98	66,7%	
	>65 Yaş	12	46,2%	49	33,3%	
Başvuru Yaşı		52,8 ± 14,1	53	55,0 ± 16,0	58,0	0,377 ^m
Başvuru Yaşı	≤15 Yaş	0	0,0%	1	0,7%	
	16-65 Yaş	17	65,4%	117	79,6%	
	> 65	9	34,6%	29	19,7%	
Başlangıç Yaşı		48,3 ± 15,3	50	52,1 ± 16,8	55,5	0,193 ^m
Başlangıç Yaşı	≤15 Yaş	1	3,8%	5	3,4%	
	16-65 Yaş	17	65,4%	124	84,4%	
	> 65	8	30,8%	18	12,2%	
Cinsiyet	Kadın	11	42,3%	72	49,0%	0,530 ^{x2}
	Erkek	15	57,7%	75	51,0%	
Başvuru Süresi (ay)		75,7 ± 94,4	36	78,7 ± 76,7	60,0	0,314 ^m
Takip Süresi (ay)		41,0 ± 31,5	36	39,2 ± 30,7	41,0	0,756 ^m

^t t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test

Remisyon süresi hastalık son durumunda yanıt alınan grupta ortalama 22,6 ay olarak daha uzunken, persistan-progresif seyreden grupta 17,5 bulunmuş olup, iki grubun ortanca değeri 11 ay'dı.

Takip süresi içinde en fazla 14 hasta (%8,1) ile evre IIA'ya, toplamda ise 23 hastada (% 12,7) herhangi bir ileri evreye ilerleme olmuştur (tablo 41).

Tablo 41: Evrede ilerleme olan MF hasta sayıları ile ilerlediği evre

		n	%
Evrede ilerleme	Ever 1b	5	2,9%
	Evre 2a	14	8,1%
	Evre 2b	1	0,6%
	Evre 3a	1	0,6%
	Evre 4a	2	1,2%
	Yok	151	87,3%

Hastalık son durumu yanıt özellikleri obezite, sigara kullanımı, alkol kullanımı, eşlik eden hastalık, ilaç kullanımı ve ilaç alt tipleri, kimyasal maruziyetin varlığı açısından anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

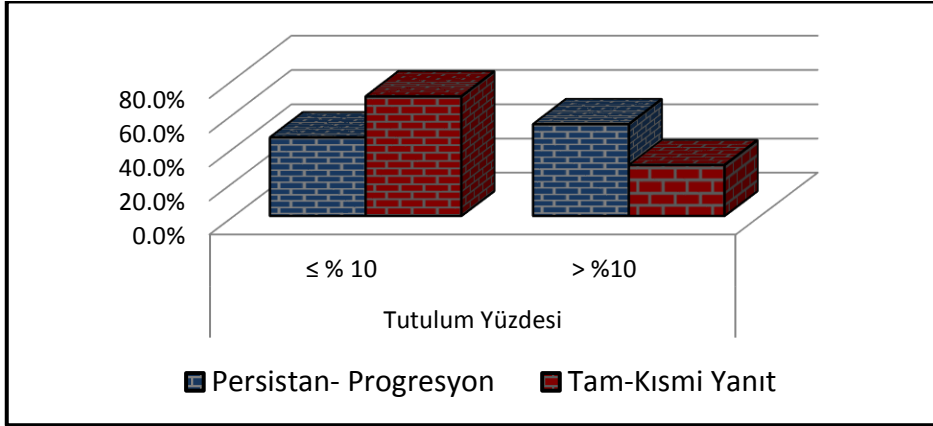
Klasik ve klasik olmayan MF tipine göre hastalık son durum yanıt özellikleri karşılaştırıldığında, klasik tip MF'de yanıt izlenme oranı (%68,0) daha yüksek iken, klasik dışı MF grubunda persistan-progresif yanıt (%38,5) oranı daha yüksek bulunmuştur (tablo 42).

Tablo 42: MF tipine göre hastalık son durum yanıt özelliklerinin karşılaştırılması

MF Tipi	Hastalık Son Durumu				p
	Persistan-Progresyon		Tam-Kısmi Yanıt		
	n	%	n	%	
Klasik	16	61,5%	100	68,0%	0,672 ^{X²}
Klasik Dışı	10	38,5%	47	32,0%	

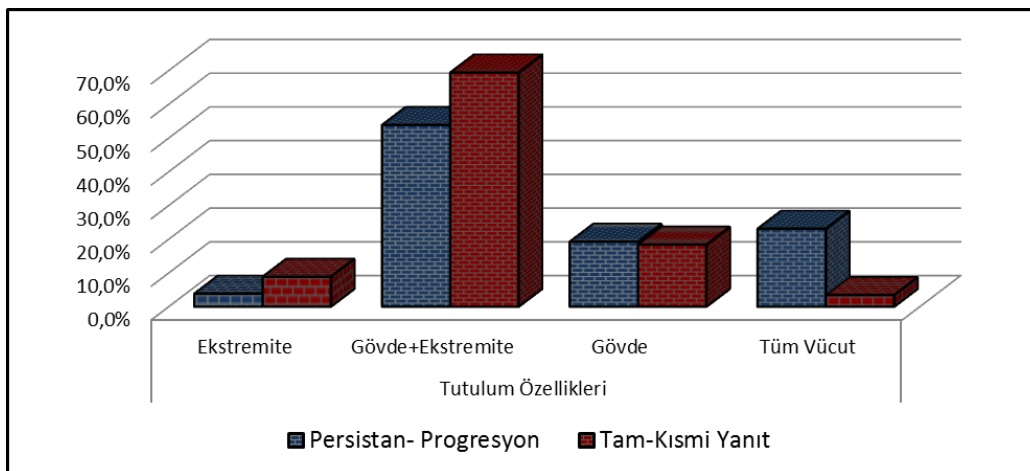
^{X²} Ki-kare test

Hastalık son durumunda tedaviye yanıt alınan 103 (%70,1), tedaviye persistan-progresif cevap veren 12 (%42,6) hastada vücut tutulumu \leq %10'nda olup, istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) bulunmuştur (Şekil 6).



Şekil 6: Vücut tutulum yüzdesi ile hastalık son durum ilişkisi

Ayrıca yanıt görülen grupta cevap alınamayan gruba göre ekstremitte tutulum oranı %8,8'e karşı %3,8 olarak daha yüksek iken, tüm vücut tutulum oranı %3,4'e karşı %23,1 olarak daha düşük bulunmuştur ve bu durum istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$) göstermiştir. (Şekil 7).



Şekil 7: Vücut tutulum özellikleri ile hastalık son durum ilişkisi

Tedavi sonrasında yanıt alınan 4 (%15,4), persistan-progresyon gösteren 10 (%6,8) hastada özellikli bölge (alopesi-foliküler belirginleşme, palmoplantar tutulum, mukoza tutulumu) tutulumu görülmüş olup istatistiksel farklılık yoktu. Kaşıntı ise yanıt alınan 3 (%11,5), yanıt alınmayan ise 6 (%4,1) hastadamevcuttu.

Hastalık son durumunda tedaviye persistan-progresyon gösteren grupta 13 hastada (%50,0) lenf nodu tutulumu varken yanıt olan grupta bu sayı 22 hasta (%15,0) ile daha düşük olup istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.05$) bulunmuştur (tablo 43).

Tablo-43: Lenf nodu tutulumu, sistemik tutulum, LyP eşlik etme, parapsöriasis öyküsü ile hastalık son durumu

		Hastalık Son Durumu				p
		Persistan-Progresyon		Tam-Kısmi Yanıt		
		n	%	n	%	
Lenf Nodu Tutulumu	N1	11	42,3%	20	13,6%	0,000 ^{x²}
	N2	2	7,7%	2	1,4%	
	Tutulum Yok	13	50,0%	125	85,0%	
Sistemik Tutulum	Var	0	0,0%	1	0,7%	0,673 ^{x²}
	Yok	26	100,0%	146	99,3%	
LyP Eşlik Etme	Var	0	0,0%	2	1,4%	0,550 ^{x²}
	Yok	26	100,0%	145	98,6%	
Parapsöriasis Öyküsü	Var	2	7,7%	11	7,5%	0,970 ^{x²}
	Yok	24	92,3%	136	92,5%	

^{x²} Ki-kare test

Hastalık son durumu ile histopatolojik özelliklerin ilişkisi tablo 44'de özetlenmiştir. Yanıt olan grupta epidermotropizm oranı (%95,9) persistan-progresyon gösteren gruptan (%84,6) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Bazal tabakada dizelenme oranında benzer şekilde yanıt alınan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Pautrier mikroabselerin varlığı açısından bu iki grup arasında farklılık yok iken, dermal fibrozis oranı persistan-progresif seyreden grupta (%23,1) yanıt alınan gruba göre (%44,9) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük bulunmuştur.

Tablo 44:Hastalık son durumu ile histopatolojik özelliklerin ilişkisi

		Hastalık Son Durumu				p
		Persistan-Progresyon		Tam-Kısmi Yanıt		
		n	%	n	%	
Epidermotropizm	Var	22	84,6%	141	95,9%	0,045 ^{X²}
	Yok	4	15,4%	6	4,1%	
Bazal Tabakada Dizelenme	Var	8	30,8%	76	51,7%	0,049 ^{X²}
	Yok	18	69,2%	71	48,3%	
Pautrier Mikroabseleri	Var	5	19,2%	43	29,3%	0,293 ^{X²}
	Yok	21	80,8%	104	70,7%	
Dermal Fibrozis	Var	6	23,1%	66	44,9%	0,037 ^{X²}
	Yok	20	76,9%	81	55,1%	

^{X²} Ki-kare test

Hastalık son durumu ile karşılaştırılan laboratuvar parametreleri tablo 45’de sunulmuş olup istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 45:Hastalık son durumu ile laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

		Hastalık Son Durumu				p
		Persistan-Progresif		Tam-Kısmi Yanıt		
		n	%	n	%	
Sedimentasyon	Normal	6	23,1%	65	44,2%	0,386 ^{X²}
	Yüksek	8	30,8%	53	36,1%	
	Bilgi Yok	12	46,2%	29	19,7%	
LDH	Normal	18	69,2%	115	78,2%	0,744 ^{X²}
	Yüksek	4	15,4%	21	14,3%	
	Bilgi Yok	4	15,4%	11	7,5%	
Eozinofil	Normal	19	73,1%	121	82,3%	0,350 ^{X²}
	Yüksek	3	11,5%	10	6,8%	
	Bilgi Yok	4	15,4%	16	10,9%	
Total Ig E	Normal	14	53,8%	85	57,8%	0,567 ^{X²}
	Yüksek	4	15,4%	17	11,6%	
	Bilgi Yok	8	30,8%	45	30,6%	
Beta 2 mikroglobülin	Normal	4	15,4%	35	23,8%	0,598 ^{X²}
	Yüksek	1	3,8%	16	10,9%	
	Bilgi Yok	21	80,8%	96	65,3%	

CLiPi çalışması sonrası, TNM-B sınıflamasına göre erken evre MF hastalarında, prognostik faktörler olarak kabul edilen cinsiyet, yaş, plak, folikülotropizm ve lenf nodu tutulum özelliklerinin hastalık son durumuna göre karşılaştırması tablo 46'da gösterilmektedir. Persistan-progresif seyreden grupta lenf nodu tutulum oranı (%50,0) yanıt izlenen gruptan (%12,6) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. Diğer dört parametre olan >60 yaş üstü, erkek cinsiyet ve folikülotropizm oranı persistan-progresif seyreden grupta daha yüksek bulunmakla birlikteki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Tablo 46: Erken evredeki hastalarda CLiPi prognostik faktörlerinin hastalık son durumu ile karşılaştırılması

		Hastalık Son Durumu				p
		Persistan-Progresyon		Tam-Kısmi Yanıt		
		n	%	n	%	
Yaş	≤ 60 Yaş	10	45,5%	70	49,0%	0,105 ^{x2}
	>60 Yaş	12	54,5%	73	51,0%	
Cinsiyet	Kadın	9	40,9%	70	49,0%	0,482 ^{x2}
	Erkek	13	59,1%	73	51,0%	
Plak	(+)	8	36,4%	62	43,4%	0,699 ^{x2}
	(-)	14	63,6%	81	56,6%	
Folikülotropizm	(+)	2	9,1%	4	2,8%	0,217 ^{x2}
Lenf Nodu Tutulumu	N1	10	45,5%	17	11,9%	0,001 ^{x2}
	N2	1	4,5%	1	0,7%	
	Tutulumsuz	11	50,0%	125	87,4%	

^{x2} Ki-kare test

5. TARTIŞMA

KTHL'ler genel olarak toplumda nadir görülür ve epidemiyolojisiyle ilgili veriler çoğunlukla retrospektif çalışmalara dayanmaktadır.KTHL'lerin yıllık insidansı 2007 yılında yayınlanan Amerika Ulusal Kanser Enstitüsünün sonuçlarına göre milyonda 6,4 olgu olarak bildirilmiştir (4).KTHL'lerin insidansının 1973'ten beri yıllık milyon başına 6,4-9,6 vaka artışı göstererek yükselmekte olduğu bulunmuştur (4).MF varyantlarının ayrı başlık altında değerlendirildiği WHO-EORTC tarafından yapılan kutanöz lenfoma sınıflandırmasında (7) MF'nin tüm primer deri lenfomalarının yaklaşık %50'sini oluşturduğu bildirilmiştir. WHO tarafından revize edilen 2016 sınıflamasında MF sıklığı %39, MF varyantlarının sıklığı ise yaklaşık %7 olarak belirtilmiştir (8).

MF her iki cinsiyette de ortaya çıkabilir. Erkeklerde kadınlardan 2:1 oranla daha sıklıkla görülür(4,14). Çalışmamızda hastaların 83'ü (%48) kadın; 90'ı (%52) erkek olup literatür verileri ile uyumlu olarak erkeklerde daha fazla görülmeyle birlikte erkeklerin kadınlara oranı 1,1 saptandı.

Hastalık 55-60 yaş aralığında daha sık olmakla beraber her yaşta bildirilmektedir (16).Hastaların yaş ortalaması 58,3 olup,en genç hasta 20, en yaşlı hasta ise 94 yaşındaydı. Başvuru yaşı ortalaması ise 53,2 olan olguların %22'si (38 hasta) yaşlılardan oluşmaktayken pediatrik MF diyebileceğimiz (≤ 15 altında) bir hasta mevcuttu. Hastalıkla ilgili şikayetlerin başlangıcında ise 6 olgu çocukluk çağındaydı. Tsianakas ve arkadaşlarının (225) yaptığı çalışmada bildirilen 254 çocuk (<16 yaş)MF hastasının 22'sinin 2 yaş altında ve bunların 7'sinin ise 1 yaş altında olduğu

belirtilmiştir. Ülkemizden bildirilen bir yayında pediatrik MF sıklığı %5,4 (20 olgu) olarak bulunmuştur(226). Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması literatürde bildirilen olgulara yakınken pediatrik MF hasta sayımız oldukça az idi. Hastanemizde pediatri kliniğinin olmaması bu durumdan dolayı olmuş olabilir.

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır ve çeşitli genetik, immünolojik, çevresel faktörler suçlanmıştır. Çevresel faktörler açısından, çalışmamızdaki hastalar nüfusa kayıtlı oldukları coğrafi bölgelere göre sınıflandırıldığında en fazla başvuru 51 hasta (%30) ile Marmara bölgesinden ve 47 hasta (%27,2) ile Karadeniz bölgesinden olmuştur. İller bazında görülme sıklığı olarak İstanbul'dan (34 hasta) sonra Sinop, Erzurum ve Tokat doğumlu hastalar gelmiştir. Amerika Ulusal Kanser Enstitüsünün sonuçlarında bölgesel özelliklere göre incelendiğinde hastalık insidansı hekim yoğunluğunun fazlalığı ve sosyoekonomik düzeyin yüksekliği ile anlamlı bir korelasyon göstermiştir(4). Çalışmamızda da hekime ulaşılabilirlik ve hastaların bir kısmının da daha ileri tanı ve tedavi amacıyla tarafımıza sevk edilmesinin bu sonuçlara katkısı olduğunu düşünmekle birlikte İstanbul'un her ilden yoğun göç alan bir metropol olması nedeniyle sıralamayı etkileyecek faktörleri sorgulamak adına daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kesindir.

Hastaların meslekleri sorgulandığında %25,4'ü ev hanımı, %11,6'sı metal ve makine sanayisi çalışanı ve %8,1'i ise tekstil çalışanıydı. En sık maruz kalınan çevresel-kimyasal faktörler sırasıyla tekstil-dericilik, makine-metal sanayisi, temizlik malzemeleri ile boya, cam, çömlek, seramik olmuştur. Aschebrook-Kilfoy ve arkadaşları tarafından Amerika, Avrupa ve Avustralya'dan toplanan veriler ile 324 MF hastası ile 17217 kontrol grubu karşılaştırılarak yapılan bir çalışmada(31) çiftçi, boyacı, ağaç işçisi, marangoz olanlarda hastalık oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Fırın, değirmenci, elektrik-elektronik işçisi, kuaför, kasap, sağlık personeli, metal işçisi, matbaa çalışanı, tekstil işçisi, deri işçisi grubunda ise farklılık bulunmamıştır. Bu verilerden sadece boya maruziyeti öyküsü çalışmamızla kesişiyordu. Greene ve arkadaşlarının 1979 yılında MF epidemiyolojisine yönelik yaptıkları bir çalışmada

(32)tekstil, metal ve makine endüstrisinde çalışanların, çalışmamızda olduğu gibi MF içindeki oranı yüksek bulunmuştur. Bu tür endüstri ve meslek grubunda çalışanların başta İstanbul olmak üzere Türkiye’de yaygın oluşu, ülkemizdeki MF hastalığının sıklığıyla ilişkisi olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle bu tür çevresel faktörlere yönelik daha çok yapılacak geniş serili, vaka-kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Diğer yandan Greene’nin çalışmasında yüksek oranda bulunan petrokimya ve pestisid/herbisid maruziyeti öyküsü çalışmamızda sadece 4 hastada mevcuttu (32). Hasta grubumuzun yaklaşık çeyreğini ev hanımları oluşturmuştur ve bu durumla korele olarak özellikle çamaşır suyu içeren temizlik malzemelerine maruziyet öyküsü fazlaydı. MF’de çevresel faktörleri sorgulayan 2013 yılında yayınlanan bir başka çalışmanın sonuçlarında MF’li kadınlarda klor bazlı solvent (çamaşır suyu) teması, petrol bazlı solvent temasından daha yüksek bulunmuştur (227). Bu nedenle klor bazlı solventlerin MF etyopatogenezinde yeri olabileceği şüphe uyandırmıştır.

MF’nin etyopatogenezinde genetik faktörler de suçlanmaktadır. Bu yönde literatürde bildirilen familial (ailesel) MF olguları vardır. Ülkemizden Baykal ve arkadaşları anne ve kızından oluşan bir familial MF olgusu yayınlamıştır (21). Hodac ve arkadaşları tarafından İsrail’den bildirilen bir çalışmada(20)300 MF hastası değerlendirilmiş ve 6 aileyi içeren 12 ailesel MF olgusu (9 erkek, 3 kadın) bulunmuş. Hastaların 5’inde birince derece akrabasında MF bulunmuş olup, kalan son hastanın bir yakınında MF ve bir yakınında da plak tip parapsöriazis öyküsü alınmış. Hastaların 10’u kardeş, 2’si de ebeveyn-çocuk olarak saptanmıştır. Çalışmamızda familial MF olgusuna rastlanmamıştır. Bazı çalışmaların(59) parapsöriazis olgularını artık erken dönem MF olduğunu kabul ettikleri düşünülürse bir olgumuzun birinci derece yakınında parapsöriazis varlığını söyleyebiliriz.

Hastaların sosyo-ekonomik durumunu değerlendirmek için Türkiye İstatistik Kurumunun 2014 yılında yayınladıkları gelir ve yaşam koşulları araştırması(223) baz alınarak aylık ortalama kişi başına düşen gelir düzeyi sorgulanabilen 110 hastanın 23’ü (%21) düşük gelir sınıfındaydı. Yoksulluk sınırının 2014 verilerine göre Türkiye’de

%14 olduğu düşünülürse, çalışmamızdaki MF hastalarında bu oranın daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Hastaların eğitim durumu sorgulandığında ise %75'i ilköğretim, %12'si lise, %6'sı ise üniversite mezunuydu. Okur-yazar olmayan hastaların oranı ise %7 idi. Ülkemizde okuryazarlık oranının %96 olduğu kabul edilirse, çalışmamızdaki bu oran Türkiye ortalamasının altında bulunmuştur. Buradan lenfoma polikliniğimizde takip edilen MF hastalarının düşük sosyo-ekonomik ve eğitim düzeyine sahip olduğunu çıkarabiliriz, ancak 173 hastadan oluşan çalışmanın bu sonucunun ülkeye genellemek doğru değildir.

Hastaların %83,2'sinde eşlik eden bir sistemik hastalık mevcuttu. En sık görülenler hipertansiyon (%27,2), diabetes mellitus(31) (%22,5) ve koroner arter hastalığı (KAH) (%13,3) olmuştur. Ardından tiroid hastalığı (%5,8), malignite (%3,5) gelmektedir. İki hastada ise astım mevcuttu. MF hastalarının orta-ileri yaşta olması nedeniyle toplumda sık görülen kronik hastalıkların yüksek oranda eşlik edebileceği düşünülebilir.

KTHL'lerde sekonder maligniteler için artmış bir risk vardır. Özellikle hodgkin ve non-hodgkin lenfoma (NHL), akciğer karsinomu, malign melanom, üriner ve bilier karsinomların eşlik ettiği rapor edilmiştir (228-230). Daminarka'dan Lindahl ve arkadaşlarının 1979-2008 arasında ülke genelinde MF ve parapsöriazis tanısı alan tüm hastaları kapsayarak yaptıkları kohort bir çalışmada(231) hastaları ort. 7,6 yıl takip etmişler. 386 MF hastasının 65'inde, 582 parapsöriazis hastasının da 86'sında hematolojik ve dermatolojik maligniteleri de kapsayan herhangi bir malignite geliştiği gözlenmiştir. Bu çalışmada MF tanılı hastaların %27'si MF'ye bağlı olmak üzere toplamda %54'ü herhangi bir maligniteye bağlı kaybedilmiştir. Çalışma grubumuzda ise 12 hastada (%3,5); ikisi SHK, birisi BHK olmak üzere NHL'nin izlenmediği diğer sistemik maligniteler saptanmıştır. Lindahl'in çalışmasında sonucun toplumdan anlamlı derecede yüksek bulunduğu belirtilmiş olup, aynı sonuçlarımızın da çok üzerindeydi. Bu farklı sonuçların, iki çalışmada ileri evrede olan hastasayıları arasındaki farktan kaynaklanmış olabileceğini söyleyebiliriz. KTHL ve eşlik eden bu malignitelerin

etyolojisinde saptanan HHV8, EBV gibi virüslerin, NFκB aktivasyonunun, artmış TGF-β, IL-10 ve bu duruma sekonder Th2 sitokinlerdeki artışın, kromozom 1, 2, 10'da olan kromotripsis, P53 mutasyonunun, s. aureus enterotoksinleri ile STAT3 aktivasyonunun sorumlu olabileceği düşünülmüştür (228-230). Bu nedenle MF etyolojisindeki karanlık noktalar aydınlatıldıkça, sekonder malignitelere zemin hazırlayan nedenler daha belirgin hale gelecektir.

Çalışma hastalarımızın 12'sinde eşlik eden bir deri hastalığı kaydedildi. Biri behçet hastası olan 2 hastada skuamöz hücreli karsinom, 2 hastada vitiligo bulunurken birer hastada da PLK, liken striatus, aktinik keratoz, reaktif perforan kollajenoz, stuko keratoz, maküler amiloidoz, bazal hücreli karsinom ve psöriazis vulgaris mevcuttu. Vitiligo ve MF beraberliği, hastalıkların gidişatını etkileyen özellikle CD8+ T hücrelerin rol aldığı ortak etyopatogeneze bağlı olabilir(66).

Çalışmamızda hastaların 11'inin herhangi bir birinci derece yakınında deri hastalığı öyküsü mevcuttu. En sık olarak psöriazis (4 hasta) ardından 3'er hasta ile alt grubu bilinmeyen egzema ve deri malignitesi (skuamöz hücreli karsinom, malign melanom, lenfoma) öyküsü sıklıktaydı. Kilfoy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada MF/SS için riski arttıran faktörlere bakıldığında birinci derece yakınlarında herhangi bir hematolojik malignite öyküsü olanlarda risk artışı bulunmamışken, sadece multipl miyelom öyküsü olanlarda riskin arttığı rapor edilmiştir(31). Hastaların birisinin yakınında parapsöriazis tanısı mevcuttu. Psöriazis ve bazı egzema çeşitlerini MF ve parapsöriazisten klinik olarak ayırt etmek güç olacağından dolayı bu tür tanı almış hasta yakınlarının tanı açısından yeniden değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Atopik diatez ile KTHL birlikteliğini rapor eden olgu sunumları olmasına rağmen (46,232,233), ilişki hala belirsizdir. Çalışmamızda eşlik eden alerjik hastalık sorgulandığında iki hastada astımın eşlik ettiği belirlenmiş olup atopik dermatit öyküsü olan hasta rapor edilmemiştir. Vajdic ve arkadaşlarının(234) yayınladıkları 13 olgu-kontrol çalışmasının verilerinde, NHL riskini astımın %10, alerjik rinitin %18 azalttığı, atopik dermatit varlığının ise NHL (MF, SS) riskini 2 kat arttırdığı

bildirilmiştir. Legendre ve arkadaşlarının (46) 2015 yılında yayınladıkları 24 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analiz raporunda, atopik dermatit tanılı hastalarda lenfoma riskinde çok hafif bir artış olduğu belirlenmiştir. Mehrany ve arkadaşları ise (232) 157 KTHL hastasında atopik dermatit, astım ve alerjik rinit sıklığını değerlendirmiş ve KTHL'lı hastalarda atopi oranı toplumda beklenenden daha yüksek bulunmamıştır.

Daha önce bahsedilen 324 MF/SS, 17217 kontrol grubu karşılaştırılarak yapılan çalışmada 40 yıldan fazla bir süre sigara içimi, vücut kütle indeksi (VKİ)'nin 30'un üzerinde olması MF için risk faktörü olarak bulunmuştur (31). Çalışmamızda hastaların %31,8'i obez idi. Sigara kullanan hasta oranı %37 olup, ortalama 35 paket/yıl tüketim hesaplanmıştır. Daha fazla sayıda hasta sayısı ve kontrol grubunu içerecek çalışmalarla bu veriler yorumlanabilir.

İlaç kullanımı sorgulandığında, hastaların 110'u (%63,6) eşlik eden kronik hastalık ile paralel olarak düzenli ilaç kullanıyordu. Toplam hasta sayısının %25'i herhangi bir antihipertansif ilaç kullanırken, yarısını ACE inhibitörleri ile tiazid grubu oluşturmaktaydı. Antidiabetik ilaç kullananların oranı %6,9 olup, tüm antidiabetik kombinasyonlarında metformin mevcuttu. Levotiroksin kullanım oranı ise %4,6 bulunmuştur. Literatüre baktığımızda yapılan çalışma ve vaka bildirimlerinde ilaçlardan özellikle antiepileptik, antidepresan, tiazid grubu anti hipertansifler ve son zamanlarda bildirilme sıklığı artan TNF- α inhibitörleri ile MF benzeri döküntü geliştiği rapor edilmiştir (42-45). Çalışmamızda antiepileptik ve anti-TNF- α kullanan hasta yok iken birkaç hastanın antidepresan kullandığı not edilmiştir. Hastaların tiazid kullanım sıklığının fazla olması bildirilen vakalarla paralellik göstermektedir. Ayrıca hastalarımızda metformin ve levotiroksin kullanım sıklığı dikkatimizi çekmiş olup, toplumdaki genel kullanım oranı ile karşılaştırılarak MF ile olan ilişkisi netleştirilebilir. Bunlara rağmen ilaçların MF benzeri döküntü mü yaptığı yoksa MF'yi mi tetiklediği açıklığa kavuşmamıştır. Bu nedenle ilaçların hastalık oluşum zamanı ve seyrine olan etkisi iyi sorgulunarak yapılacak daha ileri çalışmalar bu durumun aydınlatılmasına ışık tutacaktır.

Klinik verilerine baktığımızda; çalışmamızda hastaların %55'i yama , %40'ı plak (%19'u sadece plak, %21'i yama ve plak) lezyonlarla başvurmuşken, %2,9'u tümöral evrede (n=5) ve %1,7'si de (n=3) de eritrodermi ile başvurmuştur. Kim ve arkadaşlarının (116) 525 olguluk serilerinde hastaların %67'si yama, plak, yama ve plak (T1 ve T2 evrede) dönemindeyken %18'i tümöral dönem (T3) ve %15'i de eritrodermik dönemde (T4) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise hastaların çoğu erken klinik evrede yoğunlaşmış olup tümöral ve eritrodermik evrede olan hasta sayısı belirgin derecede az bulunmuştur.

MF tiplerine bakacak olursak çoğunlukla soluk eritemli, skuamli yama, plak, tümör lezyonlarının izlendiği klasik tipi görülürken, daha nadir görülen birçok alt tipi de vardır. Çalışmamızda %67,1'i klasik MF lezyonları ile başvurmuşken, bunun dışında en sık poikilodermik MF (%12,1) olmak üzere 13 farklı MF tipinde başvuru olmuştur.

Hipopigmente MF olan 4 olgumuzun birite pediatrik MF vakamız olup, bir hastanın da şikayetleri başladığında çocukluk çağında olduğu öğrenildi. Literatürde farklı çalışmalarda pediatrik yaş grubunda %20 ile %70 arasında değişen oranlarda hipopigmente lezyon görülme sıklığı bildirilmiştir (235,236). Pope ve arkadaşları 2010 yılında 22 pediatrik MF olgusu bildirmiş olup, bu hastaların %59'unda lezyonlarda hipopigmentasyon saptanmıştır (18).

En sık görülen MF varyantı olan folikülotropik MF (FMF)'de epidermis sıklıkla korunmuş olup folikülotropik infiltrasyonla seyreder. Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak %3,5 sıklığında FMF bulunmuştur. Çoğunlukla genç erişkenlerde rapor edilmiş olup 5 hastamızın 3'ünde şikayetler başladığında 30 yaş altında olduğu öğrenildi. Klinikopatolojik olarak klasik MF'den farklı olduğu kabul edilip, daha agresif ve kötü prognoza sahiptir (7).

Çalışmamızda PLK benzeri 2 MF olgusu rapor edilmiştir. Bu tür MF olguları kronik seyirli olup daha çok çocuklarda görülür. Bazı olgu sunumlarında MF öncesinde PLK varlığı bildirilmiştir (75,76). Diğer yandan da PLK olgularında artmış oranda klonalite saptanmıştır (77,78). Bildirdiğimiz iki olgu tanı konulduğunda çocukluk

çağında olmasa da genç erişkin dönemdeydi. MF ile PLK'nın çift yönlü ilişkisi nedeniyle olgularımızın belki de çocukluk döneminde tanı konulmasa da benzer PLK lezyonları olabilir. İki hastalık arasındaki ilişkinin netleştirilmesi için patogeneze yönelik ileri çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca literatürde MF tanılı 2 hastada takip sırasında histopatoloji ile doğrulanarak PLEVA geliştiği rapor edilmiş olup, TCR gen rearanjmanı yapılan bu olgulardan birinde poliklonalite diğesinde ise monoklonalite saptanmıştır. Diğere lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalıklara da eşlik edebilen PLEVA'nın paraneoplastik inflamatuvar ya da immünolojik bir reaksiyon olabileceği düşünülmüştür (237).

Bir hastamızda da klinik olarak kaposiform lividi renkte plakları olup ardından dilde tutulum saptanmıştır. Literatürde bildirilen vakalarda mukozal tutulum bu olguda olduğu gibi en sık dil, daha az damak, jinjiva ve bukkal mukoza tutulumu şeklindedir. Genellikle kutanöz tutuludan ortalama 8 yıl sonra görüldüğü bildirilmiştir (79,80).

Literatürdeki verilere baktığımızda 2007'de Alman Dermatoloji Birliği (14), MF hastalarının %80'inin erken evre (evre IA-IB-IIA) olduğunu, van Doorn ve arkadaşları (211) %73'ünün evre I (IA-IB) olduğunu, ve ülkemizden Anadolu ve arkadaşları (238) olguların %89,4'ünün erken evre (evre IA-IB-IIA) olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise hastaların %55,5'i evre IA'da, %25,4'i evre IB'de, %14,5'i evre IIA'da olmak üzere %95,4'ü erken evre MF iken, %2,3'ü evre IIB'de (n=4), %1,7'si evre IIIA'da (n=3) ve %0,6'sı evre IVB'de (n=1) olmak üzere %4,6'sı (n=8) geç evre MF olarak bulunmuş olup bildirilen çalışmalara göre erken evrede olan hasta oranı daha yüksek bulunmuştur. Tümoral dönemdeki bir hasta evre IVB iken diğere evre IIB'idi. Eritrodemik hastaların ise 3'ü de evre IIIA sınıfındaydı. Evre IIIB ve evre IVA'da olan hastamız yoktu. Lenf nodu tutulumuna bakıldığında N1 hastaların %13'ünde, N2 ise %2,3'ünde saptanmış olup %80'inde tutulum yoktu. Sistemik tutulumu olan bir hasta olup kemik iliği tutulumu mevcuttu. Periferik kan yaymasında hiçbir hastada TNM-B evrelemedeki B kriterini ilerletecek bulgu saptanmamıştır. Bu sonuçlar ile ileri evredeki hasta sayımızın literatür verilerine göre daha az oluşu ülke

nüfusunun daha genç olmasının yanı sıra bu evredeki hastaların ön planda dermatoloji dışı şikayetleri nedeniyle diğer branşlara başvurmasından kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda 2 MF olgusuna eşlik eden LyP kaydedilmiştir. MF'ye LyP eşlik etme oranı %5-20 olarak bildirilmektedir. 1999-2005 yılları arasında tanı almış 84 LyP hastasının retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada hastaların %40'ında eşlik eden bir KTHL saptanmıştır. Bu hastaların %13'ünün önceden lenfoma tanısı varken %14'ü aynı anda lenfoma tanısı almış. Ayrıca ortalama 1,3 yıl takip edilen LyP hastalarının %18'inde ise bu süreçte KTHL geliştiği görülmüştür. LyP olan hastalarda lenfoma gelişme riski; cinsiyet, yaş, ilaç, virüs ve çeşitli çevresel ajanlara maruziyetle kıyaslandığında anlamlı olarak sadece erkeklerde 2,5 kat artış bulunmuştur(93). Yapılan başka bir çalışmada LyP'ye en sık eşlik eden malignensi %61 oranında MF, ardından %26 ile ABHL olmuştur(239). LyP'nin eşlik ettiği MF hastalarında bu iki hastalık için bakılan klonalite benzer saptanmıştır. Sonuç olarak MF ve LyP ortak bir kökene sahip olabilir; belki de tek bir hastalık sürecinin yansımaları olabilir yorumuna varılmıştır (240). Yapılan tedaviler LyP lezyonlarını baskılamakla birlikte sekonder malignensi gelişimini önleyemezler. Bu nedenle LyP hastaları eşlik eden veya olası ikincil malignensiler yönünden izlenmelidir.

Çalışmamızda 13 hastada (%7,5) MF tanısından önce parapsöriazis öyküsü olup, MF tanısı alana kadar geçen süre en az 6, en fazla 360 ay ve ortanca değeri 36 ay bulunmuştur. Bu 13 hastanın hepsi erken evre MF (12'si evre IA, 1'i evre IB) dir. Erken dönemde parapsöriazis olarak adlandırılan parmaklı, ince uzun birbirine paralel lezyonlar tek başına ya da daha büyükdağınık yamalarla birlikte görülebilir. Daha önceleri "büyük plaklı parapsöriazis" olarak adlandırılan ve %10 oranında MF 'ye dönüştüğü bildirilen dermatoz artık MF'nin yama evresi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca son zamanlarda küçük plak parapsöriazisin de erken dönem MF olduğu tartışılmaktadır(59). Bulezyonlarda moleküler genetik çalışmalar ile T lenfosit

monoklonalitesi gösterilmiştir. Diğer yandan bu hastaların çoğunda plak ya da tümör evresine progresyon görülmemektedir, ancak nüks sık görülür.

Geç evrede hasta sayısı istatistiksel değerlendirme için yeterli olmadığı için erken evre-geç evre karşılaştırılması yapılamamıştır. Bu nedenle evre IA'daki hastalar bir grup, evre II, III, IV'deki hastalar bir grup yapılarak bu iki gruptaki veriler karşılaştırılarak istatistiksel değerlendirme yapılmıştır.

MF sessiz seyirli bir hastalıktır ve özellikle yamasal lezyonlarla seyrettiği dönemde hastalar hekime başvurmayı ertelemekte veya histopatolojik bulguların da fazla belirgin olmaması ile ilişkili olarak tanı gecikebilmektedir. Çalışmamızda hastaların lezyonlar oluştuktan sonraki başvuru süreleri 1 ile 650 ay arasında değişmekte olup, ortanca değeri 36 ay idi. Van Doorn ve arkadaşlarının (211) bir çalışmasında tanıdan önceki semptom süresi ortalama 48 ay olarak saptanırken, Kim ve arkadaşları (116) tarafından yapılan çalışmada bu süre 4,2 yıl olarak bildirilmiştir. Bu ve literatürdeki diğer geniş serili çalışmaların ortalamasına bakıldığında çalışma grubumuzdaki hastalar lezyonların başlangıcından itibaren daha kısa sürede MF tanısı almışlardır (116,206,211). Bu sonucun ortaya çıkışında ülkemizde hastaların dermatoloji uzmanına kolaylıkla başvurabilmelerinin rolü olabilir.

Tanıdan sonraki takip süresi de 1-108 ay arasında olup, ortalaması 40,7 ay ve ortanca değeri 36 ay idi. Evrelere göre değerlendirildiğinde evre I grubunda takip süresi (41 ay) evre II-III-IV grubundan (17 ay) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum erken evrede başvuran hastalarda hastalık seyrinin daha yavaş olması ve tedavi ile daha uzun süre dermatolog kontrolünde kalmasıyla açıklanabilir. Evre ilerledikçe hastalık ve hastalık dışı nedenlere bağlı olarak sağkalım azalmakta, ayrıca tedavi ve takip açısından hasta primer olarak diğer branşlar tarafından takip edilmektedir.

Çalışma grubumuzdaki sosyo-ekonomik durumu düşük olan hastaların 7'si evre I'de başvurmuşken, 16'sı evre II-III-IV döneminde başvurmuştur ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunmuştur. Bu durum sosyo-ekonomik durumu

düşük olan hastaların hastalık ilerlemeden hastaneye başvurma ve sonrasında tedavi için gerekli koşulları sağlamadaki imkanlarının yetersizliğine bağlı olabilir.

Vücut tutulum özelliklerine baktığımızda; hastaların %66,5'inde vücut tutulum oranı %10'un altında olup hastaların anlamlı derecede büyük bir kısmını evre I grubu oluşturmuştur. Bu duruma hastalarımızın yarısının T1 klinik evresinde olmasının katkısı büyüktür. Çoğu zaman hastalığın başlangıç lezyonu kıvrım bölgeleri ve glutea başta olmak üzere gövde, meme ve ekstremiteler üst kısımları gibi vücudun güneş görmeyen bölgelerinde görülür (7). İki grup karşılaştırıldığında evre I'de sadece kıvrım yerlerinin tutulumu, diğer grupta ise kıvrım+glutea tutulumu anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca evre I'de gövde+ekstremiteler tutulumu, evre II-III-IV'de ise yaygın vücut tutulumu daha yüksek oranda saptanmıştır. Yani hastalığın klinik progresyonu ile TNM-B evresinde progresyon korele seyretmiştir.

İkisinde kaş laterallerinde dökülmenin eşlik ettiği toplam 10 hastada alopesi-foliküler belirginleşme, 3 hastada yaygın palmar tutulum, 1 hastada da oral mukoza tutulumu izlenmiştir. Evre II-III-IV grubunda bu tür özellikli bölge tutulumu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Foliküler tutulum için lezyonların ağırlıklı olarak plak ya da tümöral evrede olması ve mukoza tutulumun da daha çok hastalığın progrese olduğu vakalarda görülmesi bu durumu açıklamaktadır. Palmoplantar tutulumun ise daha çok eritrodermik MF/SS'de saptanan bir bulgudur. Oysaki bu tür tutulumu olan hastalarımızın 3'ü de evre I'deydi. Eritrodermik MF vakalarımıza da palmoplantar tutulumun eşlik ettiği, ancak şiddetli olmaması nedeniyle kayıt altına alınmadığı düşünülmüştür.

Atopik dermatit ile MF/SS'nin klinik, patogenez ve immünolojik açıdan çeşitli benzerlikleri vardır. Klinik olarak kaşıntı, palmoplantar tutulum, alopesi varlığı ve iki durumda da stafilokoksik süper antijenler klinik alevlenmeye yol açabilir. Atopik diyetlerde genetik olarak belirlenmiş alerjene spesifik Ig E üretimi vardır. Bu nedenle atopik dermatit hastaları şiddetli kaşıntıdan yakınır. MF'de ise persistan antijenik uyarı önce benign sonra malign T hücre infiltrasyonuna yol açar. Erken evre MF'de Th1

dominansı mevcutken ileri evre MF ve SS'de atopik dermatit de olduğu gibi Th2 lenfosit üstünlüğü saptanır ve buna bağlı Ig E artışı görülebilir (241). Bu patogeneze ve salınan sitokinlerin yansıması olarak erken evre MF hastalarında kaşıntı yok ya da minimal derecede iken, ileri evre MF/SS'de ise kaşıntı artış göstermektedir. Çalışma grubumuzdaki hastaların da evre I'de %2,3'ü, evre II-III-IV'de ise %18,2'i kaşıntıdan muzdarip olup bu farklılık anlamlı bulunmuştur. Ayrıca kaşıntının şiddeti de ileri evrelerde artış göstermiştir. Bu iki hastalığın ortak noktalarından dolayı erişkin başlangıçlı atopik dermatitte, özellikle 30 yaşın üstündeki vakalarda MF'yi dışlamak gerekmektedir(242). Artmış Ig E düzeyi ve ailede atopi hikayesi olsa da bu vakalarda atopik dermatit tanısı konamaz. Histopatolojik olarak MF'den ayırmada epidermotropizm ve pautrier mikroabselerinin yokluğu yardımcıdır. Kesin tanının konulmadığı arada kalınan vakalarda 6 ayda bir biyopsi yapılması önerilir.

Evre I'de klasik MF tipi (%72,1) daha yüksek bulunmuşken Evre II-III-IV grubunda da klasik dışı MF tipi (%54,5) daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlılık ($p < 0.05$) göstermiştir. Klasik tip MF'nin erken evrede fazla saptanması diğer tip lezyonlara göre daha iyi seyre sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Hipopigmente MF sıklıkla yama lezyonlarla seyrederek (117). Bu hastalarda azalmış hastalık progresyon riski ve artmış sağ kalımın hastalığın yama döneminde olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Poikilodermik lezyonlarda genel olarak prognozun ait olduğu klinik evre ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir ve vakaların çoğu hipopigmente MF'ye benzer şekilde çoğunlukla yama döneminde bildirilmiştir. Kırkdokuzpoikliodermik MF hastasının incelendiği bir çalışmada (111) bu hastalarda sağkalımın arttığı bulunmuş. Başka çalışmalarda da evreden bağımsız olarak hastalık spesifik sağkalımı iyileştirdiği saptanmıştır (94,209). Çalışma grubumuzdaki hipopigmente hastaların tümü literatür ile uyumlu olarak erken evrede idi. Tersine bazı çalışmalarda iyi prognosik alt tip olarak yorumlanan poikilodermik MF'nin bu çalışmadaki oranı evre I'de klasik tipe göre belirgin düşük bulunmuştur.

Evre II-III-IV’de klasik tip dışındaki MF tiplerinden eritrodemik MF ve mukozal MF’nin olması prognozu kötüleştiren faktörler olarak literatür verileri(79,80,208) ile uyumlu iken diğer yandan kötü prognostik faktör olarak kabul edilen folikülotropik MF hastalarının 5’i evre I’de iken sadece biri daha ileri evrede bulunmuştur. Oysaki folikülotropik MF (FMF); genellikle agresif bir varyant olarak düşünülür. Folikülotropizm yama, ince plak, plak/foliküler lezyon veya infiltrate tümöral lezyonlarda saptanabilir. İki farklı görünüm (erken evre ve geç evre) prognostik açıdan da farklıdır. Yama/ince plaklardaki foliküler tutulum daha sessiz seyredebilir (243). Folikülotropik olup evre IA-B’de olan 51 hastanın raporunda 5 yıllık sonuçları tümöral evreye benzer bulunmuş (213). Bu ve benzer çalışmalar FMF’nin evrelemede tümöral dönem gibi değerlendirilmesini önermiştir. Bir başka tek merkezli retrospektif çalışmada 1522 MF/SS hastası içindeki 189 FMF hastalarının sonuçları değerlendirilmiş. Hastalık progresyon riskini arttıran ve kötü sağkalımla ilişkili bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur(117). Bizim çalışmamızdaki folikülotropik hastaların ağırlıklı olarak keratozis pilaris benzeri klinik ile daha az infiltrate lezyonlardan oluşması nedeniyle erken evre aşamasında kalmasını sağlamıştır. Tomasini ve arkadaşları erken evrede olan folikülotropik MF’nin bu tür bir klinikle daha yavaş seyrettiğini gösterdiği 8 olgu sunmuştur (244). Folikülotropizmin prognoza olan etkisinin aydınlatılarak netlik kazanması için çalışmaların arttırılması gerekmektedir.

Bu iki çalışma grubumuzda LyP eşlik etme oranı ve parapsöriasis öyküsünün varlığı anlamlı farklılık göstermemekle birlikte, her iki hastalık da evre I MF hastalarında görülmüştür. Parapsöriasisin yavaş, kronik bir seyri vardır ve çoğunlukla plak ya da tümör evresine progresyon göstermemesi bu durumu açıklamaktadır. LyP MF birlikteliği olanlarda prognozun daha iyi olduğunu bildiren çalışmalar artmaktadır (94,95).

Histopatolojik değişikliklere baktığımızda; yama evresinde klinik olarak da MF’yi taklit edebilen inflamatuvar dermatozlarla karışabilir ve tanı ancak iyi bir klinikopatolojik korelasyonla konabilir (98). Massone ve arkadaşlarının (100)

değerlendirdiği erken dönemi içeren 745 biyopsi spesmeninde intraepidermal atipik lenfositler %9 oranında saptanmıştır. Epidermotropizm, epidermiste tekli ikili lenfositler (%22), bazal tabakada dizelenen lenfositler (%23), orantısız ekzositoz ile birlikte lenfosit infiltrasyonu (spongiozu hafif izlendiği) (%17), pagetoid tarzda infiltrasyon (%3) ve pautrier mikroabselerinin (%19) varlığını kapsamaktadır. Epidermotropizm %4 vakada görülmemiştir. Epidermotropizmin görülmediği bu vakalarda papiller dermiste kollajeni parçalayan likenoid infiltrasyonun, yama- likenoid infiltrasyon+fibrozisin ve vakuoler dejenerasyonun MF açısından uyarıcı bulgular olacağı vurgulanmıştır. Çalışma grubumuzda epidermotropizm hastaların 163'ünde (%94,2) saptanmış olup evre I'de oranı %96'dır. Evre I, yaklaşık olarak histolojik karşılığı erken dönem MF olan olgular ile epidermotropizmin belirginleştiği plak dönemi kapsadığı için epidermotropizm görülme sıklığı literatür ile uyumluydu. Evre II-III-IV'de ise bu oran %88 saptanmış olup, yüzdenin düşmesinde tümöral dönemdeki epidermotropizmin kaybolmasının katkısı büyüktür. Bazal tabakada dizelenme 84 (%48,6), pautrier mikroabseleri 48 (%27,7) hastada gözlenmiş olup evre I'de bu oranlar sırasıyla %47,1 ve %30 bulunmuştur. Bazal tabakada dizelenme ve pautrier mikroabselerinin varlığı literatüre göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda evre I'i kapsayan hastaların erken dönem MF (yama, ince plaklar) dışında plak lezyonları da içermesi, histopatolojik olarak lenfositlerin özellikle dermoepidermal bileşkede yerleşmiş yoğun infiltrasyonuna bağlı olabilir.

Papiller dermiste çoğu zaman (%97) fibrozise rastlanır ancak bu herhangi bir kronikdermatozda da görülebilir. Bu dönemde papiller dermal fibrozisin telimsi, ince ondulan kollajen demetler halinde görülmesi önemlidir. Çalışma grubumuzda dermal fibrozis 72 (%41,6) hastada rapor edilmiş olup, evre I'de bu oran %43,6 bulunmuştur. Bu dermal fibrozis oranının Massone ve arkadaşlarının verilerine göre daha düşük saptanmasında, fibrozis varlığının çalışma grubumuzdaki her hastanın patoloji raporunda bildirilmemesinin büyük rolü vardır. Ayrıca evre I'i kapsayan hastalarımızın erken dönem MF (yama, ince plaklar) dışında plak lezyonları içermesi ve bu aşamada

dermisteki yoğun hücre infiltrasyonuna bağlı olarak telimsi, ondulan dermal fibrozisintespit edilmesinin zorluğuna bağlı olabilir.

Massone ve arkadaşlarının (100) çalışmasında erken dönem MF'de epidermal hafif spongiöz %17 oranında, belirgin spongiöz ise %4 oranında görülmüştür. Çalışmamızda hastaların %28,9'u hafif derecede, %2,9'u ise yaygın olmak üzere toplamda %32'sinde (evre I'de %33,6, evre II-III-IV'de %24,2) spongiöz izlenmiştir.

Olguların çoğunda papiller ve retiküler dermiste perivasküler veya difüz lenfositinfiltrasyonu bulunur. Erken dönem MF'de üst dermiste lenfosit infiltrasyonu band (%30), yama-likenoid (%66) ya da perivasküler (%3) yerleşimli olabilir. Geç yama/plak dönemde lenfositler bant benzeri infiltrasyon gösterebilir ve derin retiküler dermise uzanabilir. Çalışma grubumuzda en sık görülen dermis infiltrasyonu % 78,9'luk (evre I'de %86, evre II-III-IV'de %48,5) oran ile yüzeysel perivasküler ve yüzeysel band±perivasküler infiltrasyon olmuştur. Hastalık ilerledikçe üst dermis tutulumundan ziyade tüm dermis ve perivasküler tutulumdan ziyade band tarzı infiltrasyon görülme oranının arttığı belirlenmiştir. Ayrıca dermal infiltrasyonda eozinofil ve plazma hücreleri görülebilir(102,103). Bunların dışında melanofajlar (%8), ekstrasvaze eritrositler (%4), dilate damarlar görülerek çalışma grubumuzda da görüldüğü üzere poikilodermik, hipo-hiperpigmente, pigmente purpurik dermatoz benzeri MF gibi MF'nin çeşitli klinik alt tiplerini yansıtabilir (100).

Folikülotropik MF'de neoplastik infiltrasyon epidermisten ziyade deri eklerinde izlenir. Çalışmamızdaki 6 folikülotropik MF vakasının 5'i erken evre MF idi. Hastaların 4'ünde epidermotropizm izlenmiş olup ileri evrede olan tek olguda ise epidermotropizm olmayıp belirgin folikülotropizm saptanmıştır. Erken evrede daha hafif olmak üzere farklı oranlarda perifoliküler infiltrasyon tipiktir. Alsien mavisi boyası ile boyanan foliküler epitelin müsinoz dejenerasyonu saptanır. Hastaların 2'sinde boyama ile müsinoz dejenerasyon bulunmuştur. Bu dejenerasyon açısından erken evre ve ileri evre MF arasında bir fark saptanmamıştır. Diğer yandan klinikte alopesi olarak gördüğümüz

foliküler müsinöz vakaları folikülotropik MF'ye ilerleyebilir. Bu nedenle eşlik eden atipik folikülotropik T hücre varlığı 'malign lenfoma' olarak düşünülmelidir (7).

Bazı olgularda foliküler epitel ve ekrin ter bezlerinde belirgin infiltrasyon saptanır. Bu olgularda klinik olarak alopesi eşlik edebilir ve siringotropik MF olarak adlandırılırlar(107).Bir hastamıza histopatolojik bulguların eşliğinde granümatöz siringotropik MF tanısı konulmuştur. MF'in siringotropik ve granümatöz varyantları nadir görülmektedir. Her iki varyantta da histopatolojik olarak her zaman atipik lenfosit epidermotropizmi olmayabilir.Bazen de granümatöz MF'de granülom yapıları lenfosit infiltrasyonundan fazla olabileceği için zaman zaman tanı zorluğuna sebep olabilir (245).

Kliniği morfea benzeri görünümde olan bir olgumuzun histopatolojisinde granüloma anulare benzeri interstisyel hücre infiltrasyonu izlenmiştir. Nadir bir histopatolojik görünüm olarak interstisyel dermatit tablosundan oluşan interstisyel MF ile ilgili Reggiani ve arkadaşları yakın zamanda 21 olguluk bir seri yayınlamıştır (246). İnkomplet granüloma anulare benzeri görünüm ve/veya morfeanın inflamatuvar dönemi ile karışabilir. Bu nedenle interstisyel hücrelerin T lenfositler olduğunu immunohistokimyasal yöntemler ile doğrulamak gerekir. Granüloma anularedeki interstisyel hücreler CD68+ dir.

MF ile ayırıcı tanıya giren önemli bir hastalık olan alerjik kontakt dermatit histopatolojisinde, erken dönemde spongioz, vezikül, perivasküler lenfosit, makrofaj, langerhans hücresi, eozinofil infiltrasyonu izlenirken, subakut dönemde spongiozun azalması, intradermal lenfosit/langerhans hücrelerin artışı, dermal fibrozis ve bant tarzında lenfosit hücre infiltrasyonun olması erken dönem MF ile karışıklık oluşturabilir. Ancak diskeratotik keratinositlerin varlığı daha çok dermatit lehinedir. T hücrelerinden oluşan lenfomatoid kontakt dermatit MF ayırıcı tanısına giren bir diğer dermatozdur. Bu dermatitin etyolojisinde tek bir alerjenden ziyade çok sayıda alerjen suçlanmaktadır. Klinik, histopatolojik, immunofenotipik, genetik araştırmalar ve geniş

serili yama testleri ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Ayrıca uygulanan tedavilerin sonuçları ile hastalık seyri tanının kesinleştirilmesine yardımcı olabilir (247).

MF'nin neoplastik hücreleri hafıza tipi matür T helper lenfositlerin fenotipiolaran CD3+, CD4+, CD8- özellik gösterir. Nadiren CD4-, CD8+ matür sitotoksikT hücre fenotipi görülebilir (7). İmmunhistokimya çalışılan hastalarımıza baktığımızda, CD3+, CD4+, CD8- olan 68 hasta, CD3+, CD4-, CD8+ olan 5 hasta kaydedilmiştir. Literatür verileri ile uyumlu olarak CD4+ liği baskın bulunmuştur(7).MF'de CD4, CD8, CD56 ekspresyon farklılıklarının prognostik öneminin olmadığı söylenmesine rağmen, bazı çalışmalarda CD8+ sitotoksik T hücrelerinin erken lezyonlarda daha fazla görüldüğü ve iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Bu durum CD8'in antitümör yanıtıyla ilişkili olabilir (218).Çalışmamızda da CD8+'liği olan 5 hastanın tümü evre I'deydi. Ayrıca düzenleyici T hücreler (CD4+, CD25+, FOXP3+) erken plak döneminde görülmektedir. İmmun toleransı arttırması ve tümör proliferasyonunu yavaşlatması bu durumu açıklamaktadır. Tümöral evre gibi ileri evre MF'de ve büyük hücreli lenfomaya transformasyonda ise bu hücrelerde belirgin azalma rapor edilmiştir(220).

Nuckols ve arkadaşlarının çalışmasında (108) MF hastalarında CD4/CD8 oranı 4:1 MF lehine, 10:1 kesin tanı kriteri olarak yorumlanmıştır. Ortonne'nin 2003 yılındaki yayınında (109) ise CD8/CD3 oranının 1:7 olması MF yönünden anlamlı kabul edilmiştir. Çalışma grubumuzda antijen ekspresyonu bakılan 33 hastanın 22'sinde CD4/CD8>4 bulunmuşken, 48 hastanın 34'ünde ise CD3/CD8>7 saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre CD3/CD8>7'in sensitivitesi daha yüksek olarak yorumlanmıştır.

Geç evre lezyonlarda daha fazla olmak üzere MF'de T hücre antijen ekspresyon kaybı görülebilir. T hücrelerinde %50 oranında CD2, CD3, CD5 ekspresyon kaybı (sensitivite %10, spesifite %100) spesifik bir bulgudur. Yani CD2, CD3, CD5 ekspresyonunda parapsöriazis ve benign inflamatuvar durumlarda belirgin kayıp görülmemiştir. T hücrelerinin %10'dan azında CD7 ekspresyonu olması (sensitivite %41, spesifite %80-100) da yüksek spesifiteye sahiptir.CD2, CD3, CD5 ve CD7

ekspresyonunda epidermis/dermis uyumsuzluğu (epidermisteki ekspresyonda azalma) %100 spesifik ve %10 sensitif bulunmuştur (98). Çalışmamızda; patoloji raporunda belirgin CD2 ekspresyon kaybı, bakılan 32 hastanın 8'inde, CD5 kaybı 29 hastanın 8'inde ve CD7 kaybı da 33 hastanın 17'sinde, toplamda ise değerlendirilen 37 hastanın 21'inde (CD2, CD5, CD7'den herhangi birinin kaybı yeterli) rapor edilmiştir. Bu sonuçlarla CD7 ekspresyon kaybının sensitivitesinin yüksek olduğu söylenebilir. Yine de bu verileri daha sağlıklı yorumlayabilmek için her hastada bahsedilen antijenlerin tümünü değerlendiren geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca plak ve tümöral lezyonlarda neoplastik T hücreleri CD30 antijen ekspresyonu gösterebilir. CD30 ekspresyonu MF'nin tüm evrelerinde görülebilmekle birlikte yama/plak lezyonlarda kötü prognoz işareti olarak değerlendirilmiştir (110). Tersine CD30+'lığı tümör evresindeki transforme MF'de sağkalımı arttıran güçlü bir prognostik gösterge olarak bulunmuştur(111).MF hastalarında görülen CD30+ nodüllerin primer anaplastik büyük hücreli lenfoma ya da LyP olabileceği de unutulmamalıdır.

Cerroni(248), deneyimleri doğrultusunda, immunohistokimyasal incelemelerin erken dönem MF tanısında yardımcı olmadığını, erken dönem MF lezyonlarının diğer dermatozlardan ayırıcı tanısında hemen hemen yararsız olduğu görüşüne varmıştır. Erken dönem MF tanısında rutin olarak immunohistokimyasal inceleme ve PCR analizi yapmadıklarını ve bazı fenotipik anomaliler ile CD7 kaybından bahsedilmekle birlikte bu bulguların erken MF'nin ayırıcı tanısında faydasız olduğunu düşünmüştür. Buna rağmen MF kuşkusu olan bir lezyonda monoklonalitenin gösterilmesinin, en önemlisi olmamakla birlikte tanıya yardımcı olabileceğini belirtmiştir.

Furmançzky ve ark., tanının kesinleştirilemediği durumlarda farklı anatomik bölgelerden aynı anda veya aralıklı olarak çoklu biyopsi alınmasını önermiştir. Cerroni'nin görüşünün aksine MF için oldukça spesifik olan CD7 antijen ekspresyon kaybının belirlenmesinin tanı açısından değerli olduğunu vurgulamışlardır(249).

Vandergriff ve arkadaşları ise (250) klinik olarak MF'ye benzeyen ancak histopatolojik olarak hafif inflamasyonun izlendiği olgularda moleküler biyolojik testlerin uygulanmasına gerek olmadığını, algoritmada olmayan CD4/CD8 oranının daha pratik olabileceğini belirtmişlerdir.

MF'de transformasyon, difüz anaplastik büyük hücreli lenfomaya (ABHL) dönüşümü ifade eder. Bu atipik hücreler CD30+ veya CD30- olabilir. Çalışma grubumuzda 3'ü CD30+, 2'si CD30- olmak üzere toplam 5 hastada transformasyon saptandı. Transformasyon olasılığı bildirilen yayınlarda %8-39 arasında değişmektedir. Her dönemde görülebilmekle beraber ileri evrelerde dönüşüm daha siktir. Bildirdiğimiz hastaların ikisi erken evrede, 3'ü ise ileri evrede transforme olmuştur. Hastalarımızda bu sayının az oluşu ileri evredeki hasta sayımızın az olmasına bağlı olabilir. Büyük hücre transformasyonunun yapılan çalışmalarda kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Hastalık sağkalımı 2-36 ay olup CD30- liği daha agresif seyir göstermektedir (104,106). Benner ve arkadaşlarından oluşan Alman grubunun yaptığı bir çalışmada ABHL'ye transforme olan 10'u erken evrede toplam 100 hasta değerlendirilmiştir. Ortalama sağkalım 24 ay bulunmuş ve transforme olan ile olmayan evre IIB hastalarda sağkalım süresinde farklılık saptanmamış. Bununla birlikte evre IB'de transformasyon gözlenen hastalarda survey kısalmış olup evre IIB'ye benzer bulunmuştur (105). Evre IIB'de biri CD30+, diğeri CD30- ABHL'ye transforme olan 2 hastamız takip süreci içinde kaybedilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada transforme MF'de CD 30 ekspresyonunun olmaması, folikülotropizm varlığı, yaygın vücut tutulumu, ekstrakutanöz transformasyon (lenf nodu) olması genel ve hastalık spesifik sağkalım süresini kısaltan bağımsız kötü prognostik göstergeler olarak yorumlanmıştır(111).

Doku örneklerinden DNA analizi yapılarak monoklonal T hücre topluluğunun işareti olan TCR gen rearanjmanı (klonal yeniden düzenlenmesi) bakılmasını açısından değerli bir yöntemdir. Klonal lenfoid topluluk genellikle neoplastik proliferasyonun işaretidir (3,112). MF'de toplam klonalite %50-88, erken dönem MF'de ise %52-75 oranında görülür (113). Demirkese ve arkadaşlarının çalışmasında

klonalite erken dönem MF’de %66, plak dönemde %50, tümöral dönemde %66 oranında saptanmış. Ayrıca granülomatöz MF’de %100 (n=2), eritrodermik MF’de %75 (n=3) ve folikülotropik MF’de %50 (n=1) oranında klonalite bulunmuştur.

Tümöral dönem MF, eritrodermik MF veya histopatolojik olarak kolayca tanısı konan erken dönem MF’de,klonalite çalışılması maliyet açısından önerilmemektedir. Erken dönem MF açısından klinikopatolojik şüphe var ise, eritrodermide benign inflamatuvar dermatozlardan ayırım zor ise klonalitenin saptanması tanı için değerlidir (251). Ancak bazı inflamatuvar dermatozlarda da (liklen planus, liken skleroatrofik) T hücre monoklonalitesi olabilir.Çalışma grubumuzda T hücre gen rearanjmanı çalışılabilen 4 hastamız olmuştur. İkiisi periferik kan yaymasında birkaç adet atipik lenfosit görülen hastalardan, biri morfea benzeri klinik gösterip histopatolojide MF şüphesi olan hastadan, bir diğeri de kliniği PLK benzeri lezyonlarla seyreden tanının netleştirilemediği hastadan oluşmaktaydı. Son bahsedilen hastada klonalite saptanmış olup evresi IIA’da olan PLK benzeri MF tanısı almıştır. Diğer üç hastada ise klonalite saptanmamıştır.

MF’de tedavi seçimi hastalığın evresine, hastanın yaşına ve genel durumuna bağlıdır (126). Erken evrede beklentiler, uzun süreli tam remisyon sağlamak ve yaşam kalitesini düzeltmek olmalıyken, ileri evrede, progresyon ve refrakter hastalık varlığında ise tedavi amacı tümör yükünü, hastalığın ilerlemesini azaltmak ve yaşam kalitesini düzeltmek olmalıdır. Çünkü erken evrede agresif tedavi yaklaşımının hastalığın seyrine olumlu katkısının olmadığı bilinmektedir. Bundan dolayı erken evredederi hedefli tedavilerin seçimi uygundur(127,128).

Çalışma grubumuzda toplamda evre IA’da en fazla tercih edilen tedavi seçeneği topikal kortikosteroid, evre IB ve IIA’da ise PUVA olmuştur. Dar band UVB tedavisi de ince yama ve plaklara etki edebilecek şekilde sıklıkla evre IA ve IB’de tercih edilmiştir. Başvuru anında evre ile uyumlu olarak en sık tercih edilen tedavi seçeneği %38,2 oranıyla PUVA olurken, ikinci sırada %32,9 ile topikal kortikostreoidler gelmiştir. Bazı hastalarda fototerapi ile beraber topikal kortikosteroid kullanılmış olup bu hastaların başlangıç tedavisi olarak fototerapi kaydedilmiştir.

Topikal potent kortikosteroid tedavisi verilen 200 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada (131), T1 evrede %94 (%63 tam yanıt), T2 evrede ise %82 (%25 tam yanıt) yanıt oranı elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda da erken evrede kullanılmış olan topikal kortikosteroidler ile tam yanıt oranı %60 olup genel yanıt oranı %93 bulunmuştur. Bu oranların bildirilen çalışmadaki T1 evresine yakın olması, bu tedaviyi alan hastalarımızın büyük çoğunluğunun T1 evresinde olmasından kaynaklanmaktadır. Topikal kortikosteroid ile tedavi edilen hastalarımızda nüks oranı %41 olup ortalama remisyon süresi 12 ay hesaplanmıştır. Erken evre MF'deki yaygın kullanımına rağmen, kortikosteroidlerle uzun izlem süresine sahip, tedavi yanıtının stabilitesi ve nüks oranlarını bildiren karşılaştırmalı çalışmalar eksiktir.

Fototerapi alan MF hastalarımızda tedavi sıklığı hem PUVA hem de dbUVB'de, çoğunlukla gün aşırı olacak şekilde haftada 3 günden oluşmaktaydı. Literatürdeki çalışmalarda uygulama sıklığı haftada 2-4 seans arasında değişmekte olup, başlangıç tedavisi için net bir tedavi protokolü belirlenmemiştir. Uygulama sıklığı ve tam iyileşme oranlarına bakıldığında 2-3/hafta, 3/hafta, 2-4/hafta uygulamalarında alınan cevap oranları sırasıyla %58-88, %42-86 ve %64-89 bulunmuş olup belirgin farklılık görülmemiştir (152). Çalışma grubumuzda da bu verilerle paralel olarak PUVA ile tam yanıt oranı %65, genel yanıt oranı ise %88 bulunmuştur. PUVA tedavisinde başlangıç sıklığının belirlenmesinde tedaviye alınacak cevaptan ziyade, hastanın tedavi merkezine uzaklığı, deri fototipi, tedavi toleransı gibi özellikleri dikkate alınmalıdır.

Fototerapi idame tedavisi ile ilgili ortak bir protokol yoktur. Sanchez ve arkadaşlarının 40 hastanın (evre IA: 20, evre IB: 20) 28 aylık izlemine dayanan çalışmalarında; 12 hastada relaps izlenmiş olup 28 hastada ise izlenmemiştir. İzlemede relapsı belirleyen en önemli faktörün geçmişte relaps öyküsü olduğunu saptamışlar ve idame tedavisinin gelecekteki nüksleri engellemediğini belirtmişlerdir (158). Relapslar için yama ya da plak lezyon varlığının etkisini açıklayacak veri sınırlıdır. Herrmann ve arkadaşlarının (157) 82 hastayı ortalama 43 ay izledikleri çalışmalarında; evre IA'da %53, evre IB'de %37, evre IIA'da %50 ve evre IVA'daki 1 hastada tam iyileşme sonrası

nüks izlenmemiş olup, evre IIB ve III'de ise izlenmiştir. Bu çalışmaya benzer şekilde PUVA tedavisi alan hastalarımızda nüks oranı %60 olup ortalama remisyon süresi 16 ay bulunmuştur. Hastaların çoğunluğu tedavi ardından 1 ay 2 seans/hafta, 1 ayda 1 seans/hafta olmak üzere 2 ay idame tedavisi almıştır.

PUVA'nın uzun süreli kanserojen etkileri nedeniyle gereksiz maruziyet soru işareti oluşturmaktadır. EORTC görüşü; idame, nüksü önlemediği için toplam UVA dozunu düşük tutmak, melanom ve melanom dışı deri kanseri riskini azaltmak için uygulanmamalıdır şeklindedir (129). Literatüre bakıldığında PUVA ile idame hastaların %85'inde uygulanmıştır ve sonuçlar oldukça değişkenlik göstermektedir. KTHL'nin progresyon riski ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri dikkate alındığında; uzun dönem yan etkilerine rağmen düşük doz PUVA ile idame şeklinde yaklaşım da savunulmaktadır (252). İdame tedavisiyle uzamış remisyonlara rağmen idame kararı; kronik fototerapi risk faktörleri, yan etkiler, maliyet, hastanın zamanı, klinik relaps ve psikolojik yakınmalar gibi faktörlere bağlı olmalıdır.

Minimal eritem gelişme riski ile geniş bant UVB'ye göre daha avantajlı olması ve etkinliğinin PUVA ile benzer olması sebebiyle dbUVB günümüzde MF'nin T1 (45) döneminde (deri tipi 1-2) tedavide sıklıkla tercih edilmektedir (150). Tersine kalın plaklarda, folikülotropik MF'de ve koyu tenlilerde PUVA, UVB'den daha etkilidir. Dar bant UVB tedavisini; diğer tedavi modaliteleri ile karşılaştıran çalışmalar sınırlı sayıda olup etkinliklerin karşılaştırılması ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Buna rağmen Diederer ve ark. (151) dar bant UVB (n=21) ve PUVA (n=35) tedavileri uyguladıkları 56 hastayı retrospektif olarak değerlendirdiklerinde; tam yanıt oranları arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır (%81 dbUVB, %71 PUVA). Bizim çalışmamızda da bu verilere yakın olacak şekilde tam yanıt oranı %73, genel yanıt oranı ise %87 bulunmuştur.

Nükse kadar geçen ortalama süre de benzer bulunmuştur (24,5 ay dUVB ve 22,8 ay PUVA) (151). Çalışmamızda dbUVB tedavisi sonrası nüks oranı %70 iken, ortalama ilk remisyon süresi 15 ay olup, bildirilen çalışmadan daha kısa sürmüştür.

Sonuçta pratik uygulama avantajlarından dolayı erken evre MF’de dar bant UVB ile tedaviye başlanabileceği; progresyon veya cevapsızlık durumunda PUVA tedavisine geçilebileceği önerilmektedir (151).

PUVA ile kombinasyon tedavisi ise fototerapi ile yapılan monoterapiye yanıtız evre IA-IIA ya da kötü prognostik faktörlere sahip hastalar ile evre IIB, IVA ve IVB MF/SS olgularında önerilir.

Retinoidlerle PUVA kombinasyonunun (rePUVA) avantajı UV’nin penetrasyonunu arttırması ve nonmelanoma deri kanseri riskini azaltmasıdır. Erken evre MF’li hastalarda etretinat ya da izotretinoinle monoterapiye üstünlüğün olmadığı gösterilmiştir (sırasıyla %73 ve %72). Re-PUVA ile relaps oranının benzer olduğu, ancak PUVA seans sayısının azaldığı ve remisyonunda kalma süresinin uzadığı bildirilmiştir (253). Çalışmamızda 4 hastaya ilk basamakta, 4 hastaya da diğer tedavilere yanıtızlık durumunda asitretin ve PUVA kombinasyon tedavisi verilmiştir. Eritrodermi evresinden geçen 5 hastamızın 2’si rePUVA olmak üzere toplamda 4’ü PUVA tedavisi almıştır.

Bexaroten ile PUVA kombinasyonunun, evre IB ve IIA’daki 93 hastada, PUVA monoterapisinden anlamlı farklılığı saptanmamıştır(254).

Yapılan çalışmalarda INF- α ve PUVA kombinasyonunun PUVA’ya dirençli az sayıda olguda yarar sağladığı görülmüş. Ayrıca pegylated-INF- α -2b ile PUVA kombinasyonunun INF α -2a ile PUVA kombinasyonundan üstün olduğu gösterilmiştir(255). Çalışmamızda bu kombinasyonu alan 6 hastanın 3’ünün tümöral lezyonları olan evre IIA hastalar olması dikkat çekiciydi.

Çalışma grubumuzda uygulanan bu tedavilere yönelik 31 hastada yan etki geliştiği kaydedilmiştir. Çoğunluğu hafif düzeyde beklenen yan etkiler iken; PUVA sonrası yanık, beksaroten sonrası hipertrigliseridemi ve hipotiroidi, MTX sonrası mukozit, KT ve INF- α sonrası lökopeni gibi tedaviyi kesecek ya da değiştirecek düzeyde yan etkiler de bildirilmiştir.

MF'nin etyopatogenezi aydınlatıldıkça bu yönde yeni tedavi yöntemleri geliştirilecektir ve halihazırda birkaç faz I/II çalışması yürütülmektedir. MF tedavisinde gelecekte umut vadeden tedavi yöntemleri arasında görülmekle birlikte henüz araştırma safhasında olan hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT)'na ayrı bir parantez açmak gerekmektedir. Ne zaman uygulanması gerektiği konusunda veriler henüz yeterli düzeyde olmamakla birlikte transforme MF, folikülotropik varyant gibi yüksek riskli hastalar, biyolojik tedaviye dirençli olgular veya önceki tedavilere dirençli genç hastalarda uygulanması gerekliliği ön plana çıkmaktadır (202). Transplantasyon sonrası morbidite (GVHH), mortalite en önemli sorunu oluşturmaktadır.

Bir çalışmada 20'sinin (%54) transforme MF, 24'ünün (%65) evre IV, yaygın nodal veya visseral tutulumlu ileri evre 37 MF hastasına allojenik kök hücre transplantasyonu yapılmış. Ortalama 29 aylık takipten sonra 19 hastada relaps izlenmiş olup, 2 yıllık relaps insidansı %56 saptanmıştır. Ayrıca 2 yıllık genel sağkalım %57, progresyonsuz sağkalım oranı ise %31 bulunmuş olup transplantasyon öncesi tümör yükü az olan olgularda progresyonsuz sağkalım oranı daha yüksek bulunmuştur(203).

Japonya'dan Shiratori ve arkadaşları 9 ileri evre MF/SS hastasını allojenik HKHT ile tedavi etmişler. Ardından hastalar 954 gün (ortanca) takip edilmiş. Yaklaşık 3 yıllık genel sağkalım oranı %86 saptanmış olup relapsız mortalite görülmemiş. Transplantasyon sonrası 5 hastada nüks görülmüş olup 4'ü deriye sınırlı kalmış. Bu sonuçlarla ileri evre MF/SS'de HKHT başarılı olarak yorumlanmış(204).

Ankara Tıp ekibinin 2012-2014 yılları arasında allojenik periferik kök hücre transplantasyonu uyguladıkları 8 hastanın (6 hasta ileri evre MF, 3 hasta SS) sonuçlarına bakarsak; 2 hastada tamremisyon, 2 hastada parsiyel remisyon, 2 hastada minimal cevap alınmışken, 2 hasta ise tedaviye bağlı kaybedilmiştir. Yorum olarak hasta grubu küçük olmakla birlikte ileri evre refrakter MF/SS'de allojenik HKHT'nin etkili bir yöntem olduğu belirtilmiştir(256).

Literatürde bildirilen geniş serili çalışmaların sonucunda tedaviye alınan tam yanıt oranları %54-91 arasında değişmektedir. Çalışmamızda da başlangıç tedavisine

alınan tam yanıt oranı %62,4 bulunarak bu oran içinde yer almıştır. Bu yanıt oranı anlamlı olarak evre I grubunda (%68), evre II-III-IV grubundan (%40) daha yüksek bulunmuştur. Hastaların son durumuna baktığımızda, tedaviye yanıt izlenen hastaların başlangıçta evresi I olma oranı, evre II-III-IV olma oranından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Buradan evrelemenin hastalığın klinik seyrini belirleme ve tedavi yaklaşımlarını saptamada önemli derecede yol gösterici olduğunu görmekteyiz.

Ayrıca başlangıçta uygulanan tedaviyle remisyona giren grupta hastalık takip süresi (ort. 49 ay) tedaviye yeterli düzeyde yanıt alınamayan gruptan (ort. 28 ay) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Remisyona giren hastaların çoğunluğu evre I'deki hastalarda oluşmuştur. Erken dönemde tanı alıp, tedavi edilen hastalarda hastalığın yavaş progresyon gösterdiğini ve dermatolog takibinde kaldığını söyleyebiliriz. İleri evrede başvuran hastalarda tedaviye yanıt kötü olup, hastalık ilerlemekte ve hematoloji, onkoloji gibi ilgili branşlara hasta yönlendirilmektedir. Ayrıca MF nedeniyle 3 hasta kaybedilmiştir. Bunların 2'si ileri evrede başvuran hastalardan oluşmaktaydı.

Başlangıçta tedaviye yanıt alınarak remisyona giren grupta eğitim düzeyi tedaviye yanıt olmayan gruptan yüksek bulunmuştur. Sosyo-ekonomik durumun bir göstergesi olarak eğitim durumunun iyi olmasıyla hastalar bilinçlenmektedir. Böylece hastalık farkındalığı artmakta ve hekime ulaşmak kolaylaştığı için erken tanı ve tedaviye yanıtın sağlandığı düşünülmektedir.

Klasik MF olan hastalarda başlangıç tedavisine tam yanıt alınma durumu (%78,7), klasik dışı MF alt tiplerine sahip hastalardan (%21,3) daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca benzer şekilde klasik MF tipine sahip hastalarda hastalık son durumunda tedaviye cevap oranı, klasik dışı MF'den daha yüksek bulunmuştur. Tartışmada daha önce bahsedildiği gibi klasik MF'li hastaların çoğunluğunun evre I hastalardan oluşması bu duruma sebep olmuş gibi gözükmektedir.

İstatiksel anlamlılık olmamakla birlikte tedaviye yanıt alınamayan 2'si eritrodermik, 2'si folikülotropik, 2'si poikilodermik ve 3'ü de klasik tipte MF olan toplamda 9 hastada (%13,8) tüm vücut bölgelerinde lezyon izlenmişken, yanıt alınan

grupta ise biri folikülotropik, biri de klasik tip MF olan 2 hastada (%1,9) benzer dağılım görülmüştür. Tüm vücut bölgelerinde lezyonu %10'un üstünde, özellikle de eritrodermik tutulum olduğunda, klinik evrenin ilerlemesine paralel olarak tedaviye alınan cevap azalmaktadır.

Başlangıç tedavisine yanıt alınan grupta özellikli bulgu (alopesi-foliküler belirginleşme, palmoplantar tutulum, mukoza tutulumu) görülme oranı tedaviye yanıt alınamayan gruptan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu tür bulguların evre I'de görülme oranının daha az olmasıyla ilişkilendirebiliriz.

Çalışma grubumuzda evre I'de, %4,3 hastada lenf nodu tutulumu bulunmuşken, evre II-III-IV'deki hastalarda olan %88 oranından anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bu duruma paralel olarak başlangıç tedavisiyle remisyona sağlanan hasta sayısı da evre I'de yüksek bulunmuştur. Ayrıca hastalık son durumunda persistan-progresyon gösteren grupta 13 hastada (%50,0) lenf nodu tutulumu varken, yanıt olan grupta bu sayı 22 hasta (%15,0) olup anlamlı farklılık göstermiştir. Lenf nodu tutulumunun TNM-B evrelemesini etkilemesi, evrelemenin de tedavi yanıtı ve hastalığın prognozunda yol gösterici olması bu durumu açıklamaktadır.

Agar ve arkadaşları, 2010 yılında MF/SS hastalarındaki prognostik faktörleri değerlendirmişler (117). Laboratuvar parametrelerinden LDH, beta-2-mikroglobulin ve eozinofili varlığı kötü prognozla ilişkili bulunmuş. Çalışmamızda başvuru anında bakılan, prognostik öneminin olabileceği düşünülen beş laboratuvar değerinden LDH düzeyi evre II-III-IV'de (%27), evre I'e göre (%11) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Eozinofil, beta-2-mikroglobulin ve total Ig E'de evre II-III-IV'de daha yüksek bulunmuşken anlamlı farklılık görülmemiştir. Ayrıca başlangıç tedavisine yanıt alınamayan hastaların çoğunluğunun ileri evre MF hastaları olmasından dolayı bu grupta da LDH yüksek bulunmuş olup, şaşırtıcı olmamıştır. LDH özellikle sistemik lenfomalarda tümör yükünü göstermekte önemli bir yere sahip olup ileri evre MF'de de prognostik bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Kural ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışmada (233), KTHL ile atopi, eozinofil sayısı, total ve spesifik IgE

ilişkinine bakılmış. Kutanöz lenfoma olan 78 hasta ile 77 kontrol grubu prospektif olarak karşılaştırılmış. İleri evre hastalarda total Ig E, ECP (eozinofilik katyonik protein), eozinofil sayısı erken evredekilere göre yüksek bulunmuş. Sonuç olarak atopik diyatez olsun olmasın lenfoma hücrelerindeki Th2 sitokinlerin, Ig E ve eozinofil artışına yol açabileceği belirtilmiştir.

Evreleme bazında Herrmann ve ark.'nın (157) PUVA tedavisi sonrası 82 hastayı ortalama 43 ay izledikleri çalışmalarında; evre IA'da %53, evre IB'de %37, evre IIA'da %50 ve evre IVA'da 1 hastada tam iyileşme sonrası nüks izlememişlerdir. Evre IIB ve III'de ise hastalık nüksetmiştir. Çalışmamızda remisyona giren hastalara baktığımızda nüks gelişme oranı %56 olup evre I'de (%59), evre II-III-IV'den (%38) daha yüksek bulunmuştur. Bu iki çalışmayı karşılaştırdığımızda nüks oranının bizim çalışmamızda evre I'de yüksek iken, ileri evrelerde düşük olduğunu söyleyebiliriz. Relaps gelişme üzerine yama ya da plak lezyon varlığının etkisini açıklayacak veriler ise sınırlıdır. Bir çalışmada relapsı belirleyen en önemli faktörün geçmişte relaps öyküsü olduğu vurgulanmıştır (158).

Remisyon sürecinde nüks olan grupta başvuru ve takip süresi (sırasıyla ortalama 24 ay, 30 ay) nüks olmayan gruptan (sırasıyla ortalama 48 ay, 51 ay) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdan başvuru süresi uzun olan hastalarda tedaviye yanıt alınsa da nüks gelişme ihtimalinin arttığını söyleyebiliriz. Hastalığı nükseden hastalarda nüks öncesi ve sonrası tetkik ve tedavi açısından yeniden değerlendirme ve izlem gerektiği için takip süresi uzamış olabilir. Ayrıca hastanın takip süresi ne kadar uzun ise takip eden doktorun hastalığın relapsını yakalama şansı da artmaktadır. Diğer yandan takibi düzensiz olan hastalarda nüksler gözden kaçabilir.

Çalışmamızda nüks olan grupta nüks olmayan gruba göre gövde tutulum oranı gövde dışı tutulumuna (ekstremiteler, baş-boyun) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Gövde tutulumunda hastalıklı alanın daha geniş, buna bağlı olarak hastaların daha ileri evrede olması ve fototerapi gibi uygulanan tedavilerin kıvrım yerlerine etkisinin sınırlı olmasının nüks gelişme ihtimalini arttırdığını

düşünebiliriz. Ayrıca hastalık son durumunda yanıt görülen grupta cevap alınamayan gruba göre ekstremitte tutulum oranı %8,8'e karşı %3,8 olarak daha yüksek iken, tüm vücut tutulum oranı %3,4'e karşı %23,1 olarak daha düşük bulunmuştur. Ekstremitte tutulumu olan hastalarda TNM-B evresinin daha düşük, tüm vücutta lezyonları olan hastalarda ise evrenin daha yüksek olduğu ve bu nedenle tedaviye alınan yanıtın düşük olmasıyla hastalığın progresif seyrettiği kanaatine varılabilir.

Hastalık son durumundaki tedaviye yanıt alınan 103 (%70,1), tedaviye persistan-progresif cevap veren 12 (%42,6) hastada vücut tutulum oranı \leq %10'nda olup bu iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir. %10'un altında vücut tutulumu olanların ağırlıklı olarak evre I hastalardan oluşması nedeniyle tedaviye yanıt artmış olup, hastalık progresyonu azalmıştır. Vücut yüzeyinin %10'ndan fazlasının tutulduğu durumlarda plak kalınlığının prognostik önemi olabileceğine dair çalışmalar da bulunmaktadır (257).

Yapılan bir çalışmada erken evre MF tanılı 100 hastada \geq 10 atipik lenfositten oluşan geniş pautrier mikroabselerin varlığı, hiperkromatik ya da veziküler nükleusa sahip atipik lenfositler, dermal infiltratta CD8+ hücrelerin az sayıda olması hem hastalık progresyonu hem de kötü sağkalımla ilişkili bulunmuş(217). Başka bir çalışmada da mikroabselerin boyutu ve hiperkromatik nükleusların varlığının son derece subjektif olduğu ve prognostik belirteç olarak kabul edilmeden önce bu konuda patolojik görüş birliğinin sağlanması önerilmiştir(120). Çalışma grubumuzda histopatolojik özelliklerden pautrier mikroabselerinin varlığı nüks olan grupta remisyonun devam ettiği gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Başlangıç tedavisine tam yanıt alınan hastaların %55,6'sında son durumunun değerlendirildiği sırada tam yanıtta iken, yanıt alınamayan hastaların ise %1,5'i tam yanıt, %80'i kısmi yanıtta kalmıştır. Yani ilk tedaviye cevap iyiye, hastalık seyrinin de bu duruma paralel iyi seyrettiğini söyleyebiliriz. Başlangıçta tam yanıt alınan 1 hastada progresyon izlenirken, yanıt alınamayan grupta 3 hastada hastalık progresif seyretmiştir.

İleri evre MF’de olan hasta sayısı arttırılarak istatistiksel olarak daha sağlıklı değerlendirme yapılabilir.

ISCL/EORTC tarafından yapılan MF/SS’de prognostik faktörler ve hastalık surveyini değerlendiren çalışmadahastaların ortalama %25-30’unun ileri evreye progresyonu saptanmış olup evre IA’da bu oran %12 iken evre IV’de %80-83 bulunmuştur.(117).Çalışmamızda takip süresi içinde en fazla 14 hasta (%8,1) ile evre IIA’ya olmak üzere toplamda hastaların 23’ünde (%12,7) herhangi bir ileri evreye progresyon görülmüş olup literatür verilerinden oldukça düşük bulunmuştur. Çalışma grubu hastalarımızın %95 oranında büyük bir kısmının erken evre MF olmalarından dolayı ileri evreye progresyon oranı düşük bulunmuştur.

MF’de fatalite oranı %19 olup, hastaların %50’si ilk 4 yılda, %40’ı 6 yılda kaybedildiği bildirilmiş(117). Çalışmamızda takip süresi içerisinde 5 hasta MF dışı nedenlerden, 3 hasta ise MF’ye bağlı olmak üzere toplam 8 hasta kaybedilmiştir. Bu 3 hastanın ikisi evre IIB’de olup biri CD30+, diğeri de CD30- ABHL’ye transformasyon göstermiştir. Üçüncü hasta da evre III (eritrodermik) döneminde başvuran ileri dönem MF hastasıydı.

Hastalık son durumunda yanıt olan grupta epidermotropizm oranı (%95,9) persistan-progresyon gösteren gruptan (%84,6) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.Hastalık progresyonunda kemokin reseptörlerinde değişiklikler olur. Tümör evresinde CCR7 ekspresyonu artar ve bu epidermotropizm kaybı ve ekstrakutanöz tutulum potansiyelini arttırır (219).Evre I’deki hastalarımızda epidermotropizm oranının bu durumla paralel olarak yüksekolduğu (%94,2) gösterilmiştir. Bazal tabakada dizelenme oranı da benzer şekilde yanıt alınan grupta daha yüksekti. Tersine dermal fibrozis oranı ise persistan-progresif seyreden grupta (%23,1) yanıt alınan gruba göre (%44,9) daha yüksek bulunmuştur. Oysaki bazal tabakada dizelenme ileri evre hastalarda, dermal fibrozis de erken evre hastalarda yüksek bulunmuştu. Bu nedenle çalışmamızdanepidermotropizm dışında evreyle ilişkili olmadan bazal tabakada dizelenmenin iyi yönde, fibrozis varlığının da kötü yöndetedavi

cevabına etkisinin olabileceği düşünülmüştür, ancak yapılan çalışmalarda bu faktörlerin prognostik önemi gösterilememiştir(217). Bu nedenle bu konunun aydınlatılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

MF evrelemesi retrospektif olarak prevalans, insidans, terapötik stratejilerin karşılaştırılması dışında prognostik belirteç ve tedavi yanıtlarını değerlendiren prospektif araştırmalar için de kullanılmaktadır. EORTC/ISCL tarafından düzenlenen TNM-B evrelemesi IA-IVB içinde toplam 9 kategoriden oluşmaktadır. Bu evreleme deri tümör yükünün göstermekte yetersiz kalmaktadır. Ayrıca MF varyantları için bu evreleme doğru olmayabilir. Moleküler markırların kaybı evrelemede kullanılmamaktadır.Yapılacak çalışmalar için hastaların sınıflandırılmasında elverişli olup prognostik önemi olmakla birlikte bu konuda yetersiz kalabilmektedir.Yapılan çalışma ve bildirimlerde evre IIB ve III'ün prognostik sonuçları birbirine yakın bulunmuştur. Bazı çalışmalar (118,207) evre IIB'nin, bazıları (208) ise evre III'ün daha kötü bir seyre sahip olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalarda (94,117,209) ise iki grup arasındaki sonuçlar benzer bulunmuştur.

Benton ve arkadaşları 2013 yılında uluslararası MF/SS'de kutanöz lenfoma prognostik indeksi (CLiPi) (210) oluşturmuştur. CLiPi çalışması sonrası, TNM-B sınıflamasına göre erken evre MF hastalarında, prognostik faktörler olarak kabul edilen cinsiyet, yaş, plak, folikülotropizm ve lenf nodu tutulum özellikleri çalışmamızda hastalık son durumuna göre karşılaştırılmıştır. İleri evredeki prognostik faktörler hasta sayımızın az olması nedeniyle değerlendirilmemiştir. Persistan-progresif seyreden grupta lenf nodu tutulum oranı (%50,0) yanıt izlenen gruptan (%12,6) anlamlı derecede daha yüksek iken diğer dört parametrenin üçü olan >60 yaş üstü, erkek cinsiyet ve folikülotropizm varlığında persistan-progresif seyreden grupta anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulunmuştur. Bu indeks, kötü prognostik faktörlerin sayısına göre düşük/orta/yüksek risk olarak 3 gruba ayrılmıştır. Bu gruplara göre ortalama 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları hesaplanmış olup, 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %90,3, %76,2, %48,6 bulunmuştur.Literatürde bildirilen diğer çalışmalarda MF hastalarında 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla evre IB'de %73-86, evre IIA'da %49-73, evre IIB'de

%40-65, evre III'de %45-57, evre IVA'da %15-40 ve evre IVB'de %0-15 arasında değişmektedir. Progresyon riski ise evre IA'da %4-10, evre IIB'de %21-39, evre IIA'da %33, evre IIB'de %32-60 ve evre III'de %70 bulunmuştur(126,206,211,258-261). Lenfoma polikliniğimizde 8 yıldır MF hastalarının takibi yapılmakta olup takip edilen hastaların takip süresi şu an için ortalama 3 yıl olduğundan dolayı sağkalım açısından istatistiksel değerlendirmenin bu aşamada değerli olmayacağı düşünülmüştür. Hastalarımızın düzenli takibi sürdürülebilirse ileriki yıllarda prognostik açıdan da değerlendirmeler yapılabilir.

Agar ve arkadaşlarının 1502 MF/SS hastasında yaptıkları çalışmada (117); folikülotropik MF, yaygın tümoral lezyon varlığı, LDH yüksekliği, ABHL'ye transformasyon, erkek cinsiyet ve ileri yaş hastalık progresyonunu ve surveyini kötü yönde etkileyen faktörler olarak bulunmuşken, poikilodermik MF, hipopigmente MF, LyP eşlik eden MF ise iyi prognozla ilişkilendirilmiştir.

Vonderheid ve arkadaşlarının erken evre MF'de prognostik faktörleri değerlendirdikleri bir çalışmada, erken evre MF tanılı 30 hasta ile 70 kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak ≥ 10 atipik lenfositten oluşan geniş pautrier mikroabseleri, hiperkromatik ya da veziküler nükleusa sahip atipik lenfositler, dermal infiltratta CD8+ hücrelerin az sayıda olması ve yüksek serum Ig E seviyesi hem hastalık progresyonu hem de kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur (217).

Sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin belirlenmesi ve bu faktörler üzerinden prognostik indeks geliştirilmesi amaçlanan bir başka çalışma da Scarisbrick ve arkadaşlarının yaptıkları ileri evre MF/SS tanılı hastalarda uluslararası kutanöz lenfoma birliği (CLIC) çalışmasıdır. Bu çalışmada prognostik indeks için 4 bağımsız kötü prognostik faktör olarak; evre IV hastalık, >60 yaş, LDH yüksekliği ve ABHL'ye transformasyon kullanılmıştır (207). Eritrodermik hastalarda (SS/E-MF) prognostik indekse bağlı olarak yaşam süresi ortalama 1,5-10,2 yıl arasında değiştiği belirtilmiştir. Ayrıca bu hastalarda ileri yaş ve LDH yüksekliği en kuvvetli kötü prognoz belirteçleri olarak vurgulanmıştır. Eritrodermi ile başvuran 3 hastamız olup, 3'ü de 60 yaş üstü ve

yüksek LDH'a sahip idi. Hastaların biri 4 yıl sonra kaybedilmiş olup, biri takip altında iken, bir diğeri bilinmemektedir.

Ayrıca güncel olarak MF/SS'de PROCLIPi (uluslararası prospektif kutanöz lenfoma prognostik indeks) çalışması yürütülmektedir. Minimum 1000 erken evre MF, 500 ileri evre MF/SS tanılı hastanın toplanması planlanmış olup, 5 yılın üzerinde çalışma süresince 10 yıl ve üzeri sağkalım bilgilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada hastalığın tanı anındaki TNM-B evresi, evre progresyonu ve hastalık takibi hakkında iyi tanımlanmış parametreler toplanıyor. Çalışmanın sonuçlanmasıyla prognostik değişkenlerin toplam sağkalım ve progresyon olmadan sağkalım üzerine olan etkilerinin aydınlatılacağı düşünülmektedir (262).

MF prognozuyla ilişkili yapılan bu çalışmalarında çalışma grubumuzdaki hastalarda evrelemenin prognostik önemi dışında, yaşın 60'ın üzerinde olması, erkek cinsiyet, plak lezyonların varlığı, folikülotropik MF, LDH ve β -2-mikroglobulin seviyelerinin yüksekliği, eozinofili, büyük hücre transformasyonu ve evre IV hastalığın prognoz açısından önemli olduğu bulunmuştur. Hipopigmente MF ve LyP'nin eşlik ettiği MF ise iyi prognozla ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif olması nedeniyle düzgün bir çalışma planının ve kontrol grubunun oluşturulamaması, geç evre MF hastalarımızın istatistiksel değerlendirme için yeterli sayıda olmaması, takip süresinin hastalık sağkalım hesaplamaları için yeterli uzunlukta olmamasıdır.

Sonuç olarak; MF'nin nispeten sessiz seyirli, sık nükslerle seyreden nadiren progresyon gösteren bir hastalık olduğu görülmüştür. Erken evredeki hastaların, ileri evredeki hastalara göre tedaviye olan yanıtı ve hastalık seyri daha iyi bulunmuş olup, bu nedenle agresif tedavi uygulamalarından kaçınılması gerektiği desteklenmiştir. MF'nin etiyolojik, tanı ve tedavi özellikleri değerlendirilerek hastalık prognozuna olan etkilerinin yorumlandığı, ülkemizden bildirilen geniş serili bir çalışma olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca ortaya çıkan sonuçlar daha ileri çalışmalara zemin hazırlayacak önemli noktaları ortaya koymuştur.

6. SONUÇLAR

1. Ocak 2008-Haziran 2016 tarihleri arasında, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği lenfoma polikliniğinde MF tanısı ile takip edilen 192 hastadan çalışma kriterlerini karşılayan 173 hastanın verileri incelendi.
2. Hastaların 83'ü (%48) kadın, 90'ı (%52) erkek olup erkeklerin kadınlara oranı 1,1'di. Hastaların yaş ortalaması 58,3 olup, en genç hasta 20, en yaşlı hasta ise 94 yaşındaydı. Başvuru yaşına baktığımızda olguların %22'si (38 hasta) yaşlılardan oluşmaktayken pediatrik MF diyebileceğimiz (≤ 15 altında) bir hasta mevcuttu.
3. Başvuraya kadar geçen sürenin ortanca değeri 36 ay iken, ortalama takip süresi ise 40,7 ay olup hastalar en az 1 ay, en fazla 108 ay takip edilebilmiştir.
4. En fazla başvuru 51 hasta (%30) ile Marmara bölgesinden ve 47 hasta (%27,2) ile Karadeniz bölgesinden olmuştur. Meslek gruplarına göre %25,4'ü ev hanımı, %11,6'sı metal ve makine sanayisi çalışanı, %8,1'i ise tekstil çalışanıydı. Sosyo-ekonomik durumu düşük olan 7 hasta evre I'de başvurmuşken, 16 hasta evre I'e göre daha ileri evreler olan evre II-III-IV döneminde başvurmuştur ve anlamlılık göstermiştir. Başlangıçta tedaviye yanıt alınarak remisyona giren grupta eğitim düzeyi tedaviye yanıt olmayan gruptan yüksek bulunmuştur.
5. Hastaların en sık başvuru lezyonu 95 hastada (%54,9) yama, 33 hastada (%19,1) plak, 37 hastada (%21,4) yama ve plak ile olmuştur.

6. Başvuru anında hastaların 116'sı (%67,1) klasik tip MF iken, bunun dışında en sık poikilodermik MF olmak üzere 13 farklı MF alt tipine sahip hasta vardı. Evre I'de klasik tip MF görülme oranı (%72,1) daha yüksek iken, Evre II-III-IV grubunda da klasik dışı MF tiplerinin görülme oranı (%54,5) daha yüksek bulunmuştur. Klasik MF olan hastalarda başlangıç tedavisine tam yanıt alınma durumu (%78,7), klasik dışı MF alt tiplerine sahip hastalardan (%21,3) daha yüksek bulunmuştur.
7. Çalışma grubumuzdaki hipopigmente hastaların tümü literatür ile uyumlu olarak erken evrede idi. Tersine bazı çalışmalarda iyi prognosik alt tip olarak yorumlanan poikilodermik MF'nin bu çalışmadaki oranı evre I'de klasik tipe göre belirgin düşük bulunmuştur. Evre II-III-IV'de klasik tip dışındaki MF tiplerinden eritrodermik MF ve mukozal MF'nin olması prognozu kötüleştiren faktörlerdir. Çalışmamızdaki folikülotopik hastaların ağırlıklı olarak keratozis pilaris benzeri klinik ile daha az infiltrate lezyonlardan oluşması, erken evre aşamasında kalmasını sağlamıştır.
8. Lenf nodu tutulumuna göre hastaların %18'i N1, %2,3'ü N2 ile uyumlu iken %80 hastada lenf nodu tutulumu saptanmamıştır. Sistemik tutulum olarak bir hastada kemik illiği tutulumu mevcuttu.
9. LyP beraberliği olan ise 2 hasta rapor edilmiş olup, evre I MF hastalarında görülmüştür.
10. Başvuru anında hastaların 96'sı (%55,5) evre IA, 44'ü (%25,4) evre IB'de olmak üzere evre I toplamda %81'ini oluşturmuştur. Evre IIA'da 25 hasta (%14,5) varken, geç (ileri) evrede; evre IIB'de 4, evre IIIA'da 3 ve evre IVB'de 1 hasta olmak üzere 8 hasta (%4,6) tespit edilmiştir.
11. Epidermotropizm hastaların 163'ünde (%94,2) saptanmış olup evre I'de oranı %97, evre II-III-IV'de ise %88'dir. Bazal tabakada dizelenme 84 (%48,6), pautrier mikroabseleri 48 (%27,7) ve dermal fibrozis 72 (%41,6) hastada

gözlenmiştir. En sık görülen dermis infiltrasyonu ise % 78,7'lik (evre I'de %86, evre II-III-IV'de %48,5) oran ile yüzeysel perivasküler ve yüzeysel band±perivasküler infiltrasyon olmuştur. Spongios hastaların %32'sinde (evre I'de %33,6, evre II-III-IV'de %24,2) izlenmiştir. Histopatolojik özelliklerden pauciter mikroabselerin varlığı nüks olan grupta remisyonun devam ettiği gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hastalık son durumunda yanıt olan grupta epidermotropizm oranı (%95,9) persistan-progresyon gösteren gruptan (%84,6) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur

12. ABHL'ye dönüşüm, 3'ü CD30+, 2'si CD30- olan 5 hastada belirlendi. Toplam 8 hastanın histopatolojisinde CD30+'lığı saptandı. Bunlardan 2'si LyP eşlik eden, 3'ü de ABHL'ya dönüşüm olan olguları içermekteydi.
13. Evre IA'da en fazla tercih edilen tedavi seçeneği 62 hasta ile topikal kortikosteroid olmuştur. Evre IB ve IIA'da ise en çok tercih edilen tedaviler sırasıyla 28 ve 24 hasta ile PUVA olmuştur. Dar bant UVB tedavisi de ince yama ve plaklara etki edebilecek şekilde sıklıkla evre IA ve IB'de tercih edilmiştir.
14. Başlangıçta en sık tercih edilen tedavi seçeneği %38,2 oranıyla PUVA olurken, ikinci sırada %32,9 ile topikal kortikostereoidler gelmektedir. Topikal kortikosteroid ile tam yanıt oranı %60, genel yanıt oranı %93, PUVA ile tam yanıt oranı %65, genel yanıt oranı %88, dbUVB ile tam yanıt oranı %73, genel yanıt oranı %87 bulunmuştur.
15. Başlangıç tedavisine tam yanıt 108 (%62,4), progresif yanıt ise 11 (%6,4) hastada gözlenmiştir. Hastaların takip edildiği süre içinde ilk remisyon süresinin ortalaması 18,1 aydır. Hastalığın değerlendirildiği son durumda 61 hasta tam yanıtta (%35,2), 86 hasta (%49,7) kısmi yanıtta kalırken tedaviye yeterli yanıt alınamayan (cevapsız/stabil hastalık) ve progrese olan hastaların sayısı ise 26 (%15) bulunmuştur. Başlangıç tedavisine tam yanıt alınan hastaların %55,6'sında son durumunun değerlendirildiği sırada tam yanıtta iken, yanıt alınamayan hastaların ise %1,5'i tam yanıt, %80'i kısmi yanıtta kalmıştır.

16. Evre I grubunda başlangıç tedavisinde tam yanıt oranı (%68), evre II-III-IV grubundan (%40) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Evre I grubunda hastalık son durumda tedaviye yanıt oranı evre II-III-IV grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.
17. Evre I grubunda tutulum yüzdesi, evre II-III-IV grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu. Hastalık son durumundaki tedaviye yanıt alınan 103 (%70,1), tedaviye persistan-progresif cevap veren 12 (%42,6) hastada vücut tutulum oranı ≤ 10 'nda olup bu iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Evre I grubunda gövde+ekstremitte tutulumu, evre II-III-IV grubunda ise yaygın tutulum anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
18. Nüks gelişme oranı %56 olup evre I'de (%59), evre II-III-IV'den (%38) daha yüksek bulunmuştur.
19. Çalışmamızda başvuru anında bakılan, prognostik öneminin olabileceği düşünülen beş laboratuvar değerinden LDH düzeyi evre II-III-IV'de (%27), evre I'e göre (%11) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Eozinofil, beta-2-mikroglobulin ve total Ig E'de evre II-III-IV'de daha yüksek bulunmuşken anlamlı farklılık görülmemiştir. Ayrıca başlangıç tedavisine yanıt alınamayan hastaların çoğunluğunun ileri evre MF hastaları olmasından dolayı bu grupta da LDH yüksek bulunmuştur.
20. Çalışmamızda takip süresi içinde en fazla 14 hasta (%8,1) ile evre IIA'ya olmak üzere toplamda hastaların 23'ünde (%12,7) herhangi bir ileri evreye progresyon görülmüştür.
21. Çalışmamızda takip süresi içerisinde 5 hasta MF dışı nedenlerden, 3 hasta ise MF'ye bağlı olmak üzere toplam 8 hasta kaybedilmiştir. Bu 3 hastanın ikisi evre IIB'de olup biri CD30+, diğeri de CD30- ABHL'ye transformasyon göstermiştir. Üçüncü hasta da evre III (eritrodermik) döneminde başvuran ileri dönem MF hastasıydı.

22. CLiPi çalışması prognostik verilerine göre erken evre hastaların son durumu karşılaştırıldı. Persistan-progresif seyreden grupta lenf nodu tutulum oranı (%50,0) yanıt izlenen gruptan (%12,6) anlamlı derecede daha yüksek iken diğer dört parametre olan >60 yaş üstü, erkek cinsiyet, plak ve folikülotropizm varlığı da persistan-progresif seyreden grupta anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulunmuştur.
23. Yaygın vücut tutulumu, lenf nodu tutulumu, eritrodemik dönem, mukoza ve sistemik tutulum (kemik iliği tutulumu) gibi faktörler çalışmamızda evreyi etkileyerek tedavi yanıtı ve prognozla ilgili anlamlılık göstermiştir. Evre I grubunda ise tedavi yanıtı yüksek olup hastalık daha iyi seyretmiştir.
24. MF prognozuyla ilgili yapılan çalışmalarınışığında çalışma grubumuzdaki hastalardaevrelemenin prognostik önemi dışında, yaşın 60'ın üzerinde olması, erkek cinsiyet, folikülotropik MF, LDH ve β -2-mikroglobulin seviyelerinin yüksekliği, eozinofili, büyük hücre transformasyonu ve evre IV hastalık prognostik açıdan önemli bulunmuştur. Hipopigmente MF ve LyP'nin eşlik ettiği MF'de ise hastalık iyi seyretmiştir.

7. KAYNAKLAR

- 1.Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G ve ark. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann Oncol* 1999;10:1419-32.
- 2.Cerroni L. GK, Kerl H. *An Illustrated Guide to Skin Lymphoma*. Blackwell Science, Oxford, 2004:7-38.
- 3.Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, Fenske NA ve ark. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control* 2007;14:102-11.
- 4.Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol* 2007;143:854-9.
- 5.Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:325-57; quiz, 358-60.
- 6.Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E 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;90:354-71.
- 7.Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L ve ark. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.
- 8.Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL ve ark. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *2016*;127:2375-90.
- 9.Alibert JL. Description des maladies de la peau, observees a l'Hopital St. Louis. Barrois L'Aine et Fils. Paris Barrois 1806:413-446.
- 10.Vidal E. BL. Etude sur le mycosis fungoide. *France Med* 1885;2:946-1018
- 11.Hallopeau H. BJ, *Dermatol*, 318. The forms of erythrodermia of mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 1892;4:318.
- 12.Sézary A, Bouvrain, Y. Erythrodermie avec présence de cellules monstrueuses dans le derme et le sang circulant. *Bull Soc Franc Derm Syph* 1938:254.

- 13.**Lutzner M, Edelson R, Schein P, Green I ve ark. Cutaneous T-cell lymphomas: the Sezary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders. *Ann Intern Med* 1975;83:534-52.
- 14.**Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M, Nashan D ve ark. Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:662-8.
- 15.**Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113:5064-73.
- 16.**Weinstock MA. Epidemiology of mycosis fungoides. *Semin Dermatol* 1994;13:154-9.
- 17.**Crowley JJ, Nikko A, Varghese A, Hoppe RT ve ark. Mycosis fungoides in young patients: clinical characteristics and outcome. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:696-701.
- 18.**Pope E, Weitzman S, Ngan B, Walsh S ve ark. Mycosis fungoides in the pediatric population: report from an international Childhood Registry of Cutaneous Lymphoma. *J Cutan Med Surg* 2010;14:1-6.
- 19.**Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 2004;350:1978-88.
- 20.**Hodak E, Klein T, Gabay B, Ben-Amitai D ve ark. Familial mycosis fungoides: report of 6 kindreds and a study of the HLA system. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:393-402.
- 21.**Baykal C, Buyukbabani N, Kaymaz R. Familial mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2002;146:1108-10.
- 22.**Hodak E, Lapidoth M, Kohn K, David D ve ark. Mycosis fungoides: HLA class II associations among Ashkenazi and non-Ashkenazi Jewish patients. *Br J Dermatol* 2001;145:974-80.
- 23.**Mao X, Orchard G, Lillington DM, Child FJ ve ark. BCL2 and JUNB abnormalities in primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol* 2004;151:546-56.
- 24.**Nielsen M, Kaestel CG, Eriksen KW, Woetmann A ve ark. Inhibition of constitutively activated Stat3 correlates with altered Bcl-2/Bax expression and induction of apoptosis in mycosis fungoides tumor cells. *Leukemia* 1999;13:735-8.

- 25.**Navas IC, Ortiz-Romero PL, Villuendas R, Martinez P ve ark. p16(INK4a) gene alterations are frequent in lesions of mycosis fungoides. *Am J Pathol* 2000;156:1565-72.
- 26.**Scarlsbrick JJ, Woolford AJ, Calonje E, Photiou A ve ark. Frequent abnormalities of the p15 and p16 genes in mycosis fungoides and sezary syndrome. *J Invest Dermatol* 2002;118:493-9.
- 27.**Karenko L, Hahtola S, Paivinen S, Karhu R ve ark. Primary cutaneous T-cell lymphomas show a deletion or translocation affecting NAV3, the human UNC-53 homologue. *Cancer Res* 2005;65:8101-10.
- 28.**Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Lancet* 2008;371:945-57.
- 29.**Ralfkiaer U, Hagedorn PH, Bangsgaard N, Lovendorf MB ve ark. Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 2011;118:5891-900.
- 30.**Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, Abel EA ve ark. Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1560-7.
- 31.**Aschebrook-Kilfoy B, Cocco P, La Vecchia C, Chang ET ve ark. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mycosis fungoides and Sezary syndrome: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014;2014:98-105.
- 32.**Greene MH, Dalager NA, Lamberg SI, Argyropoulos CE ve ark. Mycosis fungoides: epidemiologic observations. *Cancer Treat Rep* 1979;63:597-606.
- 33.**Morales-Suarez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L ve ark. Occupational risk factors for mycosis fungoides: a European multicenter case-control study. *J Occup Environ Med* 2004;46:205-11.
- 34.**Shohat M, Shohat B, Mimouni D, Pauli G ve ark. Human T-cell lymphotropic virus type 1 provirus and phylogenetic analysis in patients with mycosis fungoides and their family relatives. *Br J Dermatol* 2006;155:372-8.
- 35.**Pancake BA, Zucker-Franklin D, Coutavas EE. The cutaneous T cell lymphoma, mycosis fungoides, is a human T cell lymphotropic virus-associated disease. A study of 50 patients. *J Clin Invest* 1995;95:547-54.
- 36.**Talpur R, Bassett R, Duvic M. Prevalence and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 2008;159:105-12.

- 37.**Herne KL, Talpur R, Breuer-McHam J, Champlin R ve ark. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2003;101:2132-6.
- 38.**Munoz-Perez MA, Rios-Martin JJ, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F. Cutaneous T-cell lymphoma and human immunodeficiency virus infection: 2 cases and a review of the literature. *Acta Derm Venereol* 1999;79:153-5.
- 39.**Erkek E, Senturk N, Dincer I, Olut AI ve ark. Identification of herpes simplex virus DNA and lack of human herpesvirus-8 DNA in mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2002;82:214-6.
- 40.**Burns MK, Cooper KD. Cutaneous T-cell lymphoma associated with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:394-9.
- 41.**Guitart J. HIV-1 and an HTLV-II-associated cutaneous T-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2000;343:303-4.
- 42.**Jahan-Tigh RR, Huen AO, Lee GL, Pozadzides JV ve ark. Hydrochlorothiazide and cutaneous T cell lymphoma: prospective analysis and case series. *Cancer* 2013;119:825-31.
- 43.**Alvarez-Ruiz S, Delgado Y, Aragues M, Fraga J ve ark. [Mycosis fungoides-type eruptions induced by carbamazepine]. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97:43-7.
- 44.**Gordon KB, Guitart J, Kuzel T, Salard D ve ark. Pseudo-mycosis fungoides in a patient taking clonazepam and fluoxetine. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:304-6.
- 45.**Suga H, Sugaya M, Toyama T, Sumida H ve ark. A case of mycosis fungoides with large cell transformation associated with infliximab treatment. *Acta Derm Venereol* 2014;94:233-4.
- 46.**Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N ve ark. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:992-1002.
- 47.**Storz M, Zepter K, Kamarashev J, Dummer R ve ark. Coexpression of CD40 and CD40 ligand in cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Cancer Res* 2001;61:452-4.
- 48.**Nickoloff BJ, Nestle FO, Zheng XG, Turka LA. T lymphocytes in skin lesions of psoriasis and mycosis fungoides express B7-1: a ligand for CD28. *Blood* 1994;83:2580-6.

- 49.**Jarrousse V, Quereux G, Marques-Briand S, Knol AC ve ark. Toll-like receptors 2, 4 and 9 expression in cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). *Eur J Dermatol* 2006;16:636-41.
- 50.**Ermertcan AT, Ozturk F, Gunduz K. Toll-like receptors and skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:997-1006.
- 51.**Khamaysi Z, Weltfriend S, Khamaysi K, Bergman R. Contact hypersensitivity in patients with primary cutaneous lymphoproliferative disorders. *Int J Dermatol* 2011;50:423-7.
- 52.**Orbaneja JG, Diez LI, Lozano JL, Salazar LC. Lymphomatoid contact dermatitis: a syndrome produced by epicutaneous hypersensitivity with clinical features and a histopathologic picture similar to that of mycosis fungoides. *Contact Dermatitis* 1976;2:139-43.
- 53.**Hoppe RT, Medeiros LJ, Warnke RA, Wood GS. CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes influence the long-term survival of patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:448-53.
- 54.**Vermeer MH, van Doorn R, Dukers D, Bekkenk MW ve ark. CD8+ T cells in cutaneous T-cell lymphoma: expression of cytotoxic proteins, Fas Ligand, and killing inhibitory receptors and their relationship with clinical behavior. *J Clin Oncol* 2001;19:4322-9.
- 55.**Contassot E, Kerl K, Roques S, Shane R ve ark. Resistance to FasL and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in Sezary syndrome T-cells associated with impaired death receptor and FLICE-inhibitory protein expression. *Blood* 2008;111:4780-7.
- 56.**Wong HK, Wilson AJ, Gibson HM, Hafner MS ve ark. Increased expression of CTLA-4 in malignant T-cells from patients with mycosis fungoides -- cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2006;126:212-9.
- 57.**Yano H, Thakur A, Tomaszewski EN, Choi M ve ark. Ipilimumab augments antitumor activity of bispecific antibody-armed T cells. *J Transl Med* 2014;12:191.
- 58.**Dummer R, Willers J, Kamarashev J, Urošević M ve ark. Pathogenesis of cutaneous lymphomas. *Semin Cutan Med Surg* 2000;19:78-86.
- 59.**Ackerman AB. If small plaque (digitate) parapsoriasis is a cutaneous T-cell lymphoma, even an 'abortive' one, it must be mycosis fungoides! *Arch Dermatol* 1996;132:562-6.

- 60.** Willemze R, Beljaards RC, Meijer CJ. Classification of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Histopathology* 1994;24:405-15.
- 61.** Nashan D, Faulhaber D, Stander S, Luger TA ve ark. Mycosis fungoides: a dermatological masquerader. *Br J Dermatol* 2007;156:1-10.
- 62.** Zinzani PL, Ferreri AJ, Cerroni L. Mycosis fungoides. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65:172-82.
- 63.** Wieselthier JS, Koh HK. Sezary syndrome: diagnosis, prognosis, and critical review of treatment options. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:381-401.
- 64.** Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M ve ark. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:95-106.
- 65.** Lambroza E, Cohen SR, Phelps R, Lebwohl M ve ark. Hypopigmented variant of mycosis fungoides: demography, histopathology, and treatment of seven cases. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:987-93.
- 66.** El-Shabrawi-Caelen L, Cerroni L, Medeiros LJ, McCalmont TH. Hypopigmented mycosis fungoides: frequent expression of a CD8+ T-cell phenotype. *Am J Surg Pathol* 2002;26:450-7.
- 67.** Toro JR, Sander CA, LeBoit PE. Persistent pigmented purpuric dermatitis and mycosis fungoides: simulant, precursor, or both? A study by light microscopy and molecular methods. *Am J Dermatopathol* 1997;19:108-18.
- 68.** Bowman PH, Hogan DJ, Sanusi ID. Mycosis fungoides bullosa: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:934-9.
- 69.** Jakob T, Tiemann M, Kuwert C, Abeck D ve ark. Dyshidrotic cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:295-7.
- 70.** Badawy E, D'Incan M, El Majjaoui S, Franck F ve ark. Ichthyosiform mycosis fungoides. *Eur J Dermatol* 2002;12:594-6.
- 71.** Hodak E, Amitay I, Feinmesser M, Aviram A ve ark. Ichthyosiform mycosis fungoides: an atypical variant of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:368-74.
- 72.** de Masson A, Battistella M, Vignon-Pennamen MD, Cavelier-Balloy B ve ark. Syringotropic mycosis fungoides: clinical and histologic features, response to treatment, and outcome in 19 patients. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:926-34.

- 73.**Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M, Lucioni M ve ark. Granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin: a multicenter study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization For Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Arch Dermatol* 2008;144:1609-17.
- 74.**Kim SJ, Schaffer A, Lee HY, Seo JY ve ark. A Case of Papular Mycosis Fungoides: A New Clinical Variant of Early Mycosis Fungoides. *Ann Dermatol* 2016;28:383-4.
- 75.**Niemczyk UM, Zollner TM, Wolter M, Staib G ve ark. The transformation of pityriasis lichenoides chronica into parakeratosis variegata in an 11-year-old girl. *Br J Dermatol* 1997;137:983-7.
- 76.**Thomson KF, Whittaker SJ, Russell-Jones R, Charles-Holmes R. Childhood cutaneous T-cell lymphoma in association with pityriasis lichenoides chronica. *Br J Dermatol* 1999;141:1146-8.
- 77.**Magro CM, Nuovo GJ, Crowson AN. The utility of the in situ detection of T-cell receptor Beta rearrangements in cutaneous T-cell-dominant infiltrates. *Diagn Mol Pathol* 2003;12:133-41.
- 78.**Dereure O, Levi E, Kadin ME. T-Cell clonality in pityriasis lichenoides et varioliformis acuta: a heteroduplex analysis of 20 cases. *Arch Dermatol* 2000;136:1483-6.
- 79.**Goldsmith SM, Seo BL, Kumara de Silva R, Parachuru P ve ark. Oral mycosis fungoides: report with immune profile. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;118:e48-52.
- 80.**Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:397-415.
- 81.**Haghighi B, Smoller BR, LeBoit PE, Warnke RA ve ark. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. *Mod Pathol* 2000;13:502-10.
- 82.**Mielke V, Wolff HH, Winzer M, Sterry W. Localized and disseminated pagetoid reticulosis. Diagnostic immunophenotypical findings. *Arch Dermatol* 1989;125:402-6.
- 83.**Kempf W, Kazakov DV, Schermesser M, Buechner SA ve ark. Unilesional follicular mycosis fungoides: report of two cases with progression to tumor stage and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2012;39:853-60.
- 84.**LeBoit PE. Granulomatous slack skin. *Dermatol Clin* 1994;12:375-89.

- 85.**Clendenning WE, Rappaport HW. Report of the Committee on Pathology of Cutaneous T Cell Lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979;63:719-24.
- 86.**Sausville EA, Worsham GF, Matthews MJ, Makuch RW ve ark. Histologic assessment of lymph nodes in mycosis fungoides/Sezary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma): clinical correlations and prognostic import of a new classification system. *Hum Pathol* 1985;16:1098-109.
- 87.**Fraser-Andrews EA, Mitchell T, Ferreira S, Seed PT ve ark. Molecular staging of lymph nodes from 60 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: correlation with histopathology and outcome suggests prognostic relevance in mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2006;155:756-62.
- 88.**Scheffer E, Meijer CJ, Van Vloten WA. Dermatopathic lymphadenopathy and lymph node involvement in mycosis fungoides. *Cancer* 1980;45:137-48.
- 89.**Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R ve ark. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713-22.
- 90.**Davis TH, Morton CC, Miller-Cassman R, Balk SP ve ark. Hodgkin's disease, lymphomatoid papulosis, and cutaneous T-cell lymphoma derived from a common T-cell clone. *N Engl J Med* 1992;326:1115-22.
- 91.**Zackheim HS, Jones C, Leboit PE, Kashani-Sabet M ve ark. Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides: a study of 21 patients including analyses for clonality. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:620-3.
- 92.**Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F ve ark. 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.
- 93.**Kunishige JH, McDonald H, Alvarez G, Johnson M ve ark. Lymphomatoid papulosis and associated lymphomas: a retrospective case series of 84 patients. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:576-81.
- 94.**Talpur R, Singh L, Daulat S, Liu P ve ark. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res* 2012;18:5051-60.

- 95.**Basarab T, Fraser-Andrews EA, Orchard G, Whittaker S ve ark. Lymphomatoid papulosis in association with mycosis fungoides: a study of 15 cases. *Br J Dermatol* 1998;139:630-8.
- 96.**Ackerman AB, Kerl H, LeBoit PE. Compare your diagnosis. Xanthogranuloma, seborrheic keratosis associated with mycosis fungoides, Kikuchi's disease. *Am J Dermatopathol* 1999;21:79-81, 94-5.
- 97.**Willemze R, Meijer CJ. Rationale of a new classification for the group of primary cutaneous lymphomas. *Semin Cutan Med Surg* 2000;19:71-7.
- 98.**Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E ve ark. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1053-63.
- 99.**Guitart J, Kennedy J, Ronan S, Chmiel JS ve ark. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol* 2001;28:174-83.
- 100.**Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol* 2005;29:550-60.
- 101.**Smith NP. Histologic criteria for early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin* 1994;12:315-22.
- 102.**Shapiro PE, Pinto FJ. The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sezary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma). A review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. *Am J Surg Pathol* 1994;18:645-67.
- 103.**Foss F.M. DMF. *Hematology/ Oncology Clinics of North America, Cutaneous Lymphomas*, Elsevier, Philadelphia,. 2003:1279-1483.
- 104.**Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M ve ark. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood* 1998;92:1150-9.
- 105.**Salhany KE, Cousar JB, Greer JP, Casey TT ve ark. Transformation of cutaneous T cell lymphoma to large cell lymphoma. A clinicopathologic and immunologic study. *Am J Pathol* 1988;132:265-77.
- 106.**Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, Vaillant L ve ark. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Blood* 2000;95:2212-8.

- 107.**Zelger B, Sepp N, Weyrer K, Grunewald K ve ark. Syringotropic cutaneous T-cell lymphoma: a variant of mycosis fungoides? *Br J Dermatol* 1994;130:765-9.
- 108.**Nuckols JD, Shea CR, Horenstein MG, Burchette JL ve ark. Quantitation of intraepidermal T-cell subsets in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue helps in the diagnosis of mycosis fungoides. *J Cutan Pathol* 1999;26:169-75.
- 109.**Ortonne N, Buyukbabani N, Delfau-Larue MH, Bagot M ve ark. Value of the CD8-CD3 ratio for the diagnosis of mycosis fungoides. *Mod Pathol* 2003;16:857-62.
- 110.**Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, Geskin LJ ve ark. CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1860-8.
- 111.**Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood* 2012;119:1643-9.
- 112.**Kandolf Sekulovic L, Cikota B, Stojadinovic O, Basanovic J ve ark. TCRgamma gene rearrangement analysis in skin samples and peripheral blood of mycosis fungoides patients. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2007;16:149-55.
- 113.**Murphy M, Signoretti S, Kadin ME, Loda M. Detection of TCR-gamma gene rearrangements in early mycosis fungoides by non-radioactive PCR-SSCP. *J Cutan Pathol* 2000;27:228-34.
- 114.**Thurber SE, Zhang B, Kim YH, Schrijver I ve ark. T-cell clonality analysis in biopsy specimens from two different skin sites shows high specificity in the diagnosis of patients with suggested mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:782-90.
- 115.**Tancrede-Bohin E, Ionescu MA, de La Salmoniere P, Dupuy A ve ark. Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Arch Dermatol* 2004;140:1057-61.
- 116.**Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A ve ark. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003;139:857-66.
- 117.**Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ ve ark. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010;28:4730-9.

- 118.**Diamandidou E, Colome M, Fayad L, Duvic M ve ark. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:914-24.
- 119.**Bunn PA, Jr., Lamberg SI. Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979;63:725-8.
- 120.**Scarisbrick JJ, Kim YH, Whittaker SJ, Wood GS ve ark. Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sezary syndrome: where are we now? *Br J Dermatol* 2014;170:1226-36.
- 121.**Vassallo C, Brazzelli V, Cestone E, Castello M ve ark. Mycosis fungoides in childhood: description and study of two sibilings. *Acta Derm Venereol* 2007;87:529-32.
- 122.**Scarisbrick JJ. Staging and management of cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:181-6.
- 123.**Bunn PA, Jr., Huberman MS, Whang-Peng J, Schechter GP ve ark. Prospective staging evaluation of patients with cutaneous T-cell lymphomas. Demonstration of a high frequency of extracutaneous dissemination. *Ann Intern Med* 1980;93:223-30.
- 124.**Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M ve ark. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary 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;29:2598-607.
- 125.**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;169:260-5.
- 126.**Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2003;149:1095-1107.
- 127.**Trautinger F. Phototherapy of mycosis fungoides. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011;27:68-74.
- 128.**Kaye FJ, Bunn PA, Jr., Steinberg SM, Stocker JL ve ark. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989;321:1784-90.
- 129.**Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K ve ark. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2006;42:1014-30.

- 130.**Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998;134:949-54.
- 131.**Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther* 2003;16:283-7.
- 132.**Lessin SR, Duvic M, Guitart J, Pandya AG ve ark. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol* 2013;149:25-32.
- 133.**de Quatrebarbes J, Esteve E, Bagot M, Bernard P ve ark. Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: a prospective study. *Arch Dermatol* 2005;141:1117-20.
- 134.**Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol* 2003;139:165-73.
- 135.**Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF, Shrager L ve ark. Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:416-28.
- 136.**Lindahl LM, Fenger-Gron M, Iversen L. Secondary cancers, comorbidities and mortality associated with nitrogen mustard therapy in patients with mycosis fungoides: a 30-year population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2014;170:699-704.
- 137.**Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. *Dermatol Ther* 2003;16:299-302.
- 138.**Zackheim HS, Epstein EH, Jr., Crain WR. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:802-10.
- 139.**Apisarnthanarax N, Wood GS, Stevens SR, Carlson S ve ark. Phase I clinical trial of O6-benzylguanine and topical carmustine in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides type. *Arch Dermatol* 2012;148:613-20.
- 140.**Querfeld C, Nagelli LV, Rosen ST, Kuzel TM ve ark. Bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:907-15.
- 141.**Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R ve ark. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2002;138:325-32.

- 142.**Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C ve ark. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:275-80.
- 143.**Gilchrest BA, Parrish JA, Tanenbaum L, Haynes HA ve ark. Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cancer* 1976;38:683-9.
- 144.**Knobler R, Barr ML, Couriel DR, Ferrara JL ve ark. Extracorporeal photopheresis: past, present, and future. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:652-65.
- 145.**Zic JA. Photopheresis in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: current status. *Curr Opin Oncol* 2012;24 Suppl 1:S1-10.
- 146.**Krutmann J. Therapeutic photoimmunology: photoimmunological mechanisms in photo(chemo)therapy. *J Photochem Photobiol B* 1998;44:159-64.
- 147.**Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, Cardinale I ve ark. 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med* 1999;189:711-8.
- 148.**Milstein HJ, Vonderheid EC, Van Scott EJ, Johnson WC. Home ultraviolet phototherapy of early mycosis fungoides: preliminary observations. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:355-62.
- 149.**Resnik KS, Vonderheid EC. Home UV phototherapy of early mycosis fungoides: long-term follow-up observations in thirty-one patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:73-7.
- 150.**Gordon PM, Diffey BL, Matthews JN, Farr PM. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:728-32.
- 151.**Diederer PV, van Weelden H, Sanders CJ, Toonstra J ve ark. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:215-9.
- 152.**Carter J, Zug KA. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:39-50.
- 153.**Gokdemir G, Barutcuoglu B, Sakiz D, Koslu A. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:804-9.

- 154.**Ahmad K, Rogers S, McNicholas PD, Collins P. Narrowband UVB and PUVA in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2007;87:413-7.
- 155.**Suh KS, Roh HJ, Choi SY, Jeon YS ve ark. Long-term evaluation of erythema and pigmentation induced by ultraviolet radiations of different wavelengths. *Skin Res Technol* 2007;13:154-61.
- 156.**Johnson R, Staiano-Coico L, Austin L, Cardinale I ve ark. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes. *Photochem Photobiol* 1996;63:566-71.
- 157.**Herrmann JJ, Roenigk HH, Jr., Hurria A, Kuzel TM ve ark. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:234-42.
- 158.**Sanchez MA, Gonzalez T, Gaitan MF, Zuluaga A ve ark. Is PUVA maintenance therapy necessary in patients with early-stage mycosis fungoides? Evaluation of a treatment guideline over a 28-month follow-up. *Int J Dermatol* 2011;50:1086-93.
- 159.**W.L. M. *Phototherapy And Photochemotherapy Of Skin Disease*, Taylor Francis Group, Boca Raton 2005:185-194.
- 160.**Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol* 2008;26:464-76.
- 161.**Baron ED, Stevens SR. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16:303-10.
- 162.**Olsen EA, Hodak E, Anderson T, Carter JB ve ark. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:27-58.
- 163.**Mahrle G, Thiele B. Retinoids in cutaneous T cell lymphomas. *Dermatologica* 1987;175 Suppl 1:145-50.
- 164.**Kessler JF, Jones SE, Levine N, Lynch PJ ve ark. Isotretinoin and cutaneous helper T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Arch Dermatol* 1987;123:201-4.
- 165.**Serri F, De Simone C, Venier A, Rusciani L ve ark. Combination of retinoids and PUVA (Re-PUVA) in the treatment of cutaneous T cell lymphomas. *Curr Probl Dermatol* 1990;19:252-7.

- 166.**Kuzel TM, Gilyon K, Springer E, Variakojis D ve ark. Interferon alfa-2a combined with phototherapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:203-7.
- 167.**Mostow EN, Neckel SL, Oberhelman L, Anderson TF ve ark. Complete remissions in psoralen and UV-A (PUVA)-refractory mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma with combined interferon alfa and PUVA. *Arch Dermatol* 1993;129:747-52.
- 168.**Kuzel TM, Roenigk HH, Jr., Samuelson E, Rosen ST. Suppression of anti-interferon alpha-2a antibody formation in patients with mycosis fungoides by exposure to long-wave UV radiation in the A range and methoxsalen ingestion. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:119-21.
- 169.**Krutmann J, Morita A. Mechanisms of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999;4:70-2.
- 170.**Godar DE. UVA1 radiation triggers two different final apoptotic pathways. *J Invest Dermatol* 1999;112:3-12.
- 171.**Passeron T, Ortonne JP. Use of the 308-nm excimer laser for psoriasis and vitiligo. *Clin Dermatol* 2006;24:33-42.
- 172.**Deaver D, Cauthen A, Cohen G, Sokol L ve ark. Excimer laser in the treatment of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1058-60.
- 173.**Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B ve ark. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987;316:297-303.
- 174.**Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H ve ark. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28 Suppl 1:1-37.
- 175.**Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottlieb SL, Wolfe JT ve ark. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14-year experience at a single institution. *Arch Dermatol* 2002;138:1054-60.
- 176.**Wilson LD, Jones GW, Kim D, Rosenthal D ve ark. Experience with total skin electron beam therapy in combination with extracorporeal photopheresis in the management of patients with erythrodermic (T4) mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:54-60.
- 177.**Tsirigotis P, Pappa V, Papageorgiou S, Kapsimali V ve ark. Extracorporeal photopheresis in combination with bexarotene in the treatment of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 2007;156:1379-81.

- 178.**Fernandez-Guarino M, Jaen-Olasolo P. Photodynamic therapy in mycosis fungoides. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:393-9.
- 179.**Navi D, Riaz N, Levin YS, Sullivan NC ve ark. The Stanford University experience with conventional-dose, total skin electron-beam therapy in the treatment of generalized patch or plaque (T2) and tumor (T3) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2011;147:561-7.
- 180.**Olsen EA, Rosen ST, Vollmer RT, Variakojis D ve ark. Interferon alfa-2a in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:395-407.
- 181.**Sun WH, Pabon C, Alsayed Y, Huang PP ve ark. Interferon-alpha resistance in a cutaneous T-cell lymphoma cell line is associated with lack of STAT1 expression. *Blood* 1998;91:570-6.
- 182.**Olsen E, Duvic M, Frankel A, Kim Y ve ark. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:376-88.
- 183.**Talpur R, Jones DM, Alencar AJ, Apisarnthanarax N ve ark. CD25 expression is correlated with histological grade and response to denileukin diftitox in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2006;126:575-83.
- 184.**Cheeley J, Sahn RE, DeLong LK, Parker SR. Acitretin for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:247-54.
- 185.**Stadler R, Otte HG, Luger T, Henz BM ve ark. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon -2a plus acitretin versus interferon -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998;92:3578-81.
- 186.**Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E ve ark. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001;137:581-93.
- 187.**Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D ve ark. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001;19:2456-71.
- 188.**Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL ve ark. Folliculotropic mycosis fungoides: an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2008;144:738-46.
- 189.**Sato A. Vorinostat approved in Japan for treatment of cutaneous T-cell lymphomas: status and prospects. *Onco Targets Ther* 2012;5:67-76.

- 190.**Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR ve ark. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:3109-15.
- 191.**VanderMolen KM, McCulloch W, Pearce CJ, Oberlies NH. Romidepsin (Istodax, NSC 630176, FR901228, FK228, depsipeptide): a natural product recently approved for cutaneous T-cell lymphoma. *J Antibiot (Tokyo)* 2011;64:525-31.
- 192.**Jain S, Zain J. Romidepsin in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Blood Med* 2011;2:37-47.
- 193.**Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Stahl E ve ark. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003;101:4267-72.
- 194.**Lenihan DJ, Alencar AJ, Yang D, Kurzrock R ve ark. Cardiac toxicity of alemtuzumab in patients with mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2004;104:655-8.
- 195.**Kim YH, Duvic M, Obitz E, Gniadecki R ve ark. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2007;109:4655-62.
- 196.**Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL ve ark. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol* 2015;33:3759-65.
- 197.**Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, Sokol L ve ark. Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2015;125:1883-9.
- 198.**Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, Bendandi M ve ark. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol* 2000;18:2603-6.
- 199.**Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, Konrad H ve ark. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2003;98:993-1001.
- 200.**Foss F, Horwitz SM, Coiffier B, Bartlett N ve ark. Pralatrexate is an effective treatment for relapsed or refractory transformed mycosis fungoides: a subgroup efficacy analysis from the PROPEL study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12:238-43.

- 201.**Wang L, Xia ZJ, Huang HQ, Lu Y ve ark. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) in the treatment of stage IE/IIIE extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type: 13-year follow-up in 135 patients. *Int J Hematol* 2012;96:617-23.
- 202.**Introcaso CE, Leber B, Greene K, Ubriani R ve ark. Stem cell transplantation in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:645-9.
- 203.**de Masson A, Beylot-Barry M, Bouaziz JD, Peffault de Latour R ve ark. Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Haematologica* 2014;99:527-34.
- 204.**Shiratori S, Fujimoto K, Nishimura M, Hatanaka KC ve ark. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Hematol Oncol* 2016;34:9-16.
- 205.**Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016;91:151-65.
- 206.**Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:418-25.
- 207.**Scarlsbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P ve ark. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol* 2015;33:3766-73.
- 208.**Toro JR, Stoll HL, Jr., Stomper PC, Oseroff AR. Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:58-67.
- 209.**Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, Calzavara-Pinton P ve ark. Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides: a multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas. *Cancer* 2012;118:5830-9.
- 210.**Benton EC, Crichton S, Talpur R, Agar NS ve ark. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2013;49:2859-68.
- 211.**van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts ML ve ark. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000;136:504-10.

- 212.**Schmid MH, Bird P, Dummer R, Kempf W ve ark. Tumor burden index as a prognostic tool for cutaneous T-cell lymphoma: a new concept. Arch Dermatol 1999;135:1204-8.
- 213.**van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. Arch Dermatol 2002;138:191-8.
- 214.**Vidulich KA, Talpur R, Bassett RL, Duvic M. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. Int J Dermatol 2009;48:243-52.
- 215.**Kadin ME, Pavlov IY, Delgado JC, Vonderheid EC. High soluble CD30, CD25, and IL-6 may identify patients with worse survival in CD30+ cutaneous lymphomas and early mycosis fungoides. J Invest Dermatol 2012;132:703-10.
- 216.**Wasik MA, Vonderheid EC, Bigler RD, Marti R ve ark. Increased serum concentration of the soluble interleukin-2 receptor in cutaneous T-cell lymphoma. Clinical and prognostic implications. Arch Dermatol 1996;132:42-7.
- 217.**Vonderheid EC, Pavlov I, Delgado JC, Martins TB ve ark. Prognostic factors and risk stratification in early mycosis fungoides. Leuk Lymphoma 2014;55:44-50.
- 218.**Nikolaou VA, Papadavid E, Katsambas A, Stratigos AJ ve ark. Clinical characteristics and course of CD8+ cytotoxic variant of mycosis fungoides: a case series of seven patients. Br J Dermatol 2009;161:826-30.
- 219.**Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. Blood 2010;116:767-71.
- 220.**Hallermann C, Schulze HJ, Neumann C, Klemke CD. The regulatory T-cell phenotype in progressive mycosis fungoides. G Ital Dermatol Venereol 2008;143:15-9.
- 221.**Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012;12:252-64.
- 222.**Litvinov IV, Jones DA, Sasseville D, Kupper TS. Transcriptional profiles predict disease outcome in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Clin Cancer Res 2010;16:2106-14.
- 223.**Kurumu Tİ. Gelir ve Yaşam Koşulları Araştırması. 2014.

- 224.**Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N ve ark. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996;87:4990-7.
- 225.**Tsianakas A, Kienast AK, Hoeger PH. Infantile-onset cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2008;159:1338-41.
- 226.**Yazganoglu KD, Topkarci Z, Buyukbabani N, Baykal C. Childhood mycosis fungoides: a report of 20 cases from Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:295-300.
- 227.**Morales-Suarez-Varela MM, Olsen J, Villeneuve S, Johansen P ve ark. Occupational exposure to chlorinated and petroleum solvents and mycosis fungoides. *J Occup Environ Med* 2013;55:924-31.
- 228.**Huang KP, Weinstock MA, Clarke CA, McMillan A ve ark. Second lymphomas and other malignant neoplasms in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: evidence from population-based and clinical cohorts. *Arch Dermatol* 2007;143:45-50.
- 229.**Vakeva L, Pukkala E, Ranki A. Increased risk of secondary cancers in patients with primary cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2000;115:62-5.
- 230.**Hodak E, Lessin S, Friedland R, Freud T ve ark. New insights into associated comorbidities in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Acta Derm Venereol* 2013;93:451-5.
- 231.**Lindahl LM, Fenger-Gron M, Iversen L. Subsequent cancers, mortality, and causes of death in patients with mycosis fungoides and parapsoriasis: a Danish nationwide, population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:529-35.
- 232.**Mehran K, El-Azhary RA, Bouwhuis SA, Pittelkow MR. Cutaneous T-cell lymphoma and atopy: is there an association? *Br J Dermatol* 2003;149:1013-7.
- 233.**Kural YB, Su O, Onsun N, Uras AR. Atopy, IgE and eosinophilic cationic protein concentration, specific IgE positivity, eosinophil count in cutaneous T Cell lymphoma. *Int J Dermatol* 2010;49:390-5.
- 234.**Vajdic CM, Falster MO, de Sanjose S, Martinez-Maza O ve ark. Atopic disease and risk of non-Hodgkin lymphoma: an InterLymph pooled analysis. *Cancer Res* 2009;69:6482-9.
- 235.**Ben-Amitai D, Michael D, Feinmesser M, Hodak E. Juvenile mycosis fungoides diagnosed before 18 years of age. *Acta Derm Venereol* 2003;83:451-6.

- 236.**Quaglino P, Zaccagna A, Verrone A, Dardano F ve ark. Mycosis fungoides in patients under 20 years of age: report of 7 cases, review of the literature and study of the clinical course. *Dermatology* 1999;199:8-14.
- 237.**Kempf W, Kutzner H, Kettelhack N, Palmedo G ve ark. Paraneoplastic pityriasis lichenoides in cutaneous lymphoma: case report and review of the literature on paraneoplastic reactions of the skin in lymphoma and leukaemia. *Br J Dermatol* 2005;152:1327-31.
- 238.**Anadolu RY, Birol A, Sanli H, Erdem C ve ark. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: therapeutic approach and outcome in 113 patients. *Int J Dermatol* 2005;44:559-65.
- 239.**Wieser I, Oh CW, Talpur R, Duvic M. Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:59-67.
- 240.**de la Garza Bravo MM, Patel KP, Loghavi S, Curry JL ve ark. Shared clonality in distinctive lesions of lymphomatoid papulosis and mycosis fungoides occurring in the same patients suggests a common origin. *Hum Pathol* 2015;46:558-69.
- 241.**Miyagaki T, Sugaya M. Erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: how to differentiate this rare disease from atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2011;64:1-6.
- 242.**Tanei R. Atopic dermatitis in the elderly. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009;8:398-404.
- 243.**Hodak E, Amitay-Laish I, Atzmony L, Prag-Naveh H ve ark. New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): A single-center experience. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:347-55.
- 244.**Tomasini C, Kempf W, Novelli M, Fava P ve ark. Spiky follicular mycosis fungoides: a clinicopathologic study of 8 cases. *J Cutan Pathol* 2015;42:164-72.
- 245.**Wang L, Wang G, Gao T. Granulomatous syringotropic mycosis fungoides with two lesions having reactive B-cell proliferation. *J Cutan Pathol* 2014;41:400-6.
- 246.**Reggiani C, Massone C, Fink-Puches R, Cota C ve ark. Interstitial Mycosis Fungoides: A Clinicopathologic Study of 21 Patients. *Am J Surg Pathol* 2016;40:1360-7.
- 247.**Knackstedt TJ, Zug KA. T cell lymphomatoid contact dermatitis: a challenging case and review of the literature. *Contact Dermatitis* 2015;72:65-74.

- 248.**Cerroni L. Lymphoproliferative lesions of the skin. *J Clin Pathol* 2006;59:813-26.
- 249.**Furmanczyk PS, Wolgamot GM, Kussick SJ, Sabath DE ve ark. Diagnosis of mycosis fungoides with different algorithmic approaches. *J Cutan Pathol* 2010;37:8-14.
- 250.**Vandergriff T, Nezafati KA, Susa J, Karai L ve ark. Defining early mycosis fungoides: validation of a diagnostic algorithm proposed by the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Cutan Pathol* 2015;42:318-28.
- 251.**Ponti R, Quaglino P, Novelli M, Fierro MT ve ark. T-cell receptor gamma gene rearrangement by multiplex polymerase chain reaction/heteroduplex analysis in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides/Sezary syndrome) and benign inflammatory disease: correlation with clinical, histological and immunophenotypical findings. *Br J Dermatol* 2005;153:565-73.
- 252.**Dummer R, Assaf C, Bagot M, Gniadecki R ve ark. Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma: who, when, what? *Eur J Cancer* 2007;43:2321-9.
- 253.**Thomsen K, Hammar H, Molin L, Volden G. Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm Venereol* 1989;69:536-8.
- 254.**Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, Ranki A ve ark. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol* 2012;167:678-87.
- 255.**Husken AC, Tsianakas A, Hensen P, Nashan D ve ark. Comparison of pegylated interferon alpha-2b plus psoralen PUVA versus standard interferon alpha-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:71-8.
- 256.**Şanlı HE. *Deri Lenfomaları*. 2015
- 257.**Kashani-Sabet M, McMillan A, Zackheim HS. A modified staging classification for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:700-6.
- 258.**Kim YH, Jensen RA, Watanabe GL, Varghese A ve ark. Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. A long-term outcome analysis. *Arch Dermatol* 1996;132:1309-13.

- 259.**Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. Arch Dermatol 1999;135:26-32.
- 260.**de Coninck EC, Kim YH, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides. J Clin Oncol 2001;19:779-84.
- 261.**Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sezary syndrome. Arch Dermatol 1995;131:1003-8.
- 262.**Scarlsbrick J. Prognostic Factors in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: PROCLIFI developing Prognostic Index; An International Effort. EADV-Lymphoma Fostering Course. Bordeaux, France 2016.