

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**PROF. DR. ŞÜKRÜ BALEVİ**  
**ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**MİKOZİS FUNGOİDES TANISIYLA FOTO(KEMO)TERAPİ (DARBAND  
ULTRAVİYOLE B VE PSORALEN + ULTRAVİYOLE A) UYGULANAN  
HASTALARIMIZDA TEDAVİ DENEYİMLERİMİZ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. MEHMET UNAL**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ. DR. HÜSEYİN TOL**

**KONYA - 2013**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübe ve birikimleriyle katkılarını esirgemeyen Anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Şükrü Balevi hocama, iyi kalpli, saygıdeğer hocamız Prof. Dr. İnci Mevlitoğlu'na ve çiçeği burnunda hocamız sayın Yard. Doç. Dr. Munise Daye'ye

Tez çalışmamın başından itibaren bilgi, birikim ve desteklerini esirgemeyen güler yüzlü hocam sayın Doç. Dr. Hüseyin Tol' a

İstatistik konusundaki katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. Tahir Kemal Őahin'e

Destek ve dostluklarını her zaman hissettiğim hekim arkadaşlarım, klinik hemşire, sekreter ve personelimize

Uzmanlık eğitimim boyunca yanı başımda olan, tez çalışmamın her aşamasında beni destekleyen ve yaptığı çaylarla beni motive eden fedakar sevgili eşime ve beni bu günlere getiren aileme

Sonsuz teşekkürler.

**Dr. Mehmet Unal**

## ÖZET

### MİKOZİS FUNGOİDES TANISIYLA FOTO(KEMO)TERAPİ (DARBAND ULTRAVİYOLE B VE PSORALEN + ULTRAVİYOLE A) UYGULANAN HASTALARIMIZDA TEDAVİ DENEYİMLERİMİZ

#### UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET UNAL

KONYA – 2013

Çalışmamızda 2006 yılı ve sonrasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Fototerapi Ünitesi'nde MF tanısıyla PUVA ve DBUVB tedavisi almış 61 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların cinsiyet, yaş, adres, ek hastalık, cilt tipi, tanı zamanı, başlangıç lezyonları, şikayet başlangıcı ile tanı zamanı arası süre, hastalık evresi, lenfadenopati varlığı, verilen fototerapi türü, varsa kombine olarak verilen sistemik tedaviler, remisyona ulaşan hastalarda remisyona kadar olan süre, seans ve doz, idame tedavi süreleri, remisyona ulaşıldıktan sonraki takip süreleri ve remiyon süreleri, nüks durumları ve nüks olan hastalarda remiyon ile nüks arası süre, toplam takip süreleri, toplam verilen PUVA ve DBUVB dozları, yan etkiler ile ilgili bilgiler kaydedilmiş ve değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın sonunda DBUVB ve PUVA'nın erken evre MF'te benzer etkinliğe sahip olduğunu saptadık. TR'a ulaşma oranları, TR'a ulaşma süreleri, TR için gereken seans sayısı, evrelere göre TR'a ulaşma oranları ve TR'a ulaşma süreleri, evrelere göre TR için gereken UV dozları, evrelere göre remisyonda kalma süreleri, evrelere göre nüks oranları açısından iki tedavi seçeneği arasında fark gözlemedik.

Ayrıca hastalarımızın şikayetlerinin başlangıcından ne kadar süre sonra tedavi almaya başladıklarının tedavi sonucuna anlamlı etkisi olmadığı gözlemlendi. Hastalarımıza fototerapi ile beraber verilen sistemik ajanların tedavi sonucunu beklendiği kadar değiştirmedeğini, ayrıca komorbid durumu olan hastalarımızın da olmayanlarla benzer sonuçlara ulaştığını tespit ettik.

MF; genelde benign bir seyir izlemesine rağmen uzun süren tedavi ve takip süreçleri, tedavi seçeneklerinin başarı oranlarının benzer ve nüks oranlarının yüksek olması ve en nihayetinde düşük oranlarda olsa da sistemik tutulumu açık potansiyeli nedeniyle halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu nedenle MF tedavisi konusunda halen alınması gereken uzun bir yol olduğu aşikardır.

**Anahtar kelimeler:** Mikozis fungoides, DBUVB, PUVA

## **SUMMARY**

### **OUR EXPERIENCES ABOUT MYCOSIS FUNGOIDES PATIENTS WHO TREATED WITH PHOTO(CHEMO)THERAPY (NARROW BAND ULTRAVIOLET B AND PSORALEN + ULTRAVIOLET A)**

#### **MASTER THESIS**

**DR. MEHMET UNAL**

**KONYA – 2013**

In this study 61 patients diagnosed mycosis fungoides who treated with DBUVB and PUVA after 2006 in Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Photherapy Unit were evaluated retrospectively.

We recorded the data of patients about gender, age, address, comorbidities, skin phototype, the time of diagnose, localisation of initial lesions, the time from initial lesion to diagnose, disease stage, lymphadenopathy, phototherapy type, combined systemic agents, the time, treatment number, and irradiance to remission, maintenance time, remission time, relaps status, total follow-up time, total dosage of PUVA / NBUVB and adverse effects.

At the end of the study we determined that NBUVB and PUVA had similar effects in early stage MF. No difference was observed between two group about complete remission rate, the time to complete remission, the treatment number for complete remission, complete remission rate and treatment number to complete remission according to stage, remission time and relapse rate according to stage.

Also we observed that the disease duration before treatment had no effect on the succes of NBUVB/PUVA. Combined systemic agents had no effects on conclusion and there is no difference between patient with or without comorbidities, and two group had similar outcomes.

Although MF has a benign prognosis it has still been an important health problem because of long duration of treatment and follow-up, high relapse rates, and finally its potential which can improve systemic disease. It is clear that there is a long way for understanding MF.

**Key words:** Mycosis fungoides, NBUVB, PUVA

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET .....	ii
SUMMARY .....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLOLAR DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Kutanöz T Hücreli Lenfomalar .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Tarihçe .....	3
2.1.3. EORTC-WHO Sınıflaması.....	3
2.1.4. Tanı.....	4
2.1.5. MİKOZİS FUNGOİDES .....	5
2.1.5.1. Epidemiyoloji.....	5
2.1.5.2. Etiyoloji .....	6
2.1.5.3. Patogenez.....	7
2.1.5.4. Klinik Bulgular .....	9
2.1.5.4.1. Klasik Alibert-Bazin tipi MF .....	9
2.1.5.4.1.1. Yama Evresi .....	10
2.1.5.4.1.2. Plak Evresi.....	10
2.1.5.4.1.3. Tümör Evresi.....	10
2.1.5.4.1.4. Eritrodermi Evresi.....	11
2.1.5.4.1.5. Sezary Sendromu .....	11
2.1.5.4.2. Folliküler MF .....	11
2.1.5.4.3. Pajetoid Retikülozis .....	12
2.1.5.4.4. Granülomatöz Gevşek Deri .....	12
2.1.5.4.5. Sringotropik MF .....	12
2.1.5.4.6. Büllöz/Veziküler MF .....	13

2.1.5.4.7. Hipopigmente MF .....	13
2.1.5.4.8. Hiperpigmente MF .....	13
2.1.5.4.9. Poikilodermik MF.....	13
2.1.5.4.10. Palmoplantar MF .....	13
2.1.5.4.11. Hiperkeratotik / Verrüköz MF .....	13
2.1.5.4.12. Pigmente Purpurik Dermatoz (PPD) Benzeri MF.....	14
2.1.5.5. Histopatoloji.....	14
2.1.5.5.1. Yama Evresi .....	14
2.1.5.5.2. Plak Evresi.....	15
2.1.5.5.3. Tümör Evresi .....	15
2.1.5.6. İmmünofenotip .....	15
2.1.5.7. Tanı.....	15
2.1.5.8. Evreleme.....	16
2.1.5.9. Tedavi .....	20
2.1.5.9.1. Deriyi Hedef Alan Tedaviler .....	21
2.1.5.9.1.1. Topikal Steroidler .....	21
2.1.5.9.1.2. Topikal Kemoterapötik ajanlar.....	21
2.1.5.9.1.3. Topikal Retinoidler .....	21
2.1.5.9.1.4. Radyoterapi .....	21
2.1.5.9.1.5. Topikal İmikumod .....	21
2.1.5.9.1.6. Fotodinamik Tedavi.....	21
2.1.5.9.1.7. Execimer Lazer .....	21
2.1.5.9.1.8. Fototerapi.....	21
2.1.5.9.1.8.1. Psoralen + UVA(PUVA) .....	22
2.1.5.9.1.8.2. Ultraviyole B(UVB) .....	24
2.1.5.9.2. Sistemik Tedaviler .....	27
2.1.5.9.2.1. İnterferon .....	27
2.1.5.9.2.2. Retinoidler .....	27
2.1.5.9.2.3. Sistemik Kemoterapi.....	27
2.1.5.9.2.4. Metotreksat.....	27

2.1.5.9.2.5. Histon Deasetilaz İnhibitörleri.....	27
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>28</b>
<b>3.1. Hasta Popülasyonu .....</b>	<b>28</b>
<b>3.2. Tedavi.....</b>	<b>28</b>
<b>3.3. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi ve Yan Etkiler.....</b>	<b>29</b>
<b>4.İSTATİSTİKSELANALİZ .....</b>	<b>30</b>
<b>5.BULGULAR .....</b>	<b>31</b>
<b>6.TARTIŞMA.....</b>	<b>42</b>
<b>7.SONUÇLAR.....</b>	<b>48</b>
<b>8.KAYNAKLAR.....</b>	<b>49</b>

## **TABLolar DİZİNİ**

<b>Tablo 1. WHO-EORTC Primer Kutanöz Lenfomalar Sınıflaması 2005 .....</b>	<b>3</b>
<b>Tablo-2: ISCL Erken Evre MF Tanı Kriterleri .....</b>	<b>9</b>
<b>Tablo-3: MF ve SS'de TNMB Evrelemesi.....</b>	<b>17</b>
<b>Tablo-4: KTHL Klinik Evreleme .....</b>	<b>18</b>
<b>Tablo-5: MF ve SS'de Lenf Nodunun Histopatolojik Evrelemesi .....</b>	<b>18</b>
<b>Tablo -6: MF ve SS'de Güncel ISCL/EORTC Sınıflaması.....</b>	<b>19</b>
<b>Tablo -7: MF ve SS'de Güncellenmiş ISCL/EORTC Evrelemesi.....</b>	<b>20</b>
<b>Tablo-8: Fototerapi Etkinlik Değerlendirilmesinde Kullanılan Tanımlamalar.....</b>	<b>22</b>
<b>Tablo-9: DBUVB / PUVA Karşılaştırmalı Sonuçlar .....</b>	<b>39</b>
<b>Tablo-10: Evrelere Göre Sonuçlar .....</b>	<b>40</b>
<b>Tablo-11: Yaş Gruplarına Göre Sonuçlar .....</b>	<b>40</b>
<b>Tablo-12: Şikayet Başlangıcı Tanı Arası Süre (ŞBTAS)' ye Göre Sonuçlar .....</b>	<b>41</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

- KTHL: Kutanöz T hücreli lenfoma
- MF: Mikozis fungoides
- PUVA: Psoralen+ultraviyole A
- DBUVB: Darband ultraviyole B
- SS: Sezary Sendromu
- EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- WHO: World Health Organisation
- NK: Natural Killer
- ABHL: Anaplastik B Hücreli Lenfoma
- HTLV-1: İnsan T hücreli Lenfotropik Virus
- CMV: Sitomegalovirüs
- EBV: Epstein-Barr virüs
- HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü
- HHV: İnsan herpes virüs
- IL: İnterlökin
- TNF- $\alpha$ : Tümör nekrozis faktör alfa
- GM-CSF: Granulosit-makrofaj koloni stimülan faktör
- TGF: Transforming growth faktör
- JAK-STAT: Janus Family Kinases/Signal Transducer and Activator of Transcription
- ISCL: International Society for Cutaneous Lymphomas
- PPD: Pigmente Purpurik Dermatoz
- MFCG: Mycosis Fungoides Cooperative Group
- UICC: International Union Against Cancer
- IFN: İnterferon
- FDA: Food and Drug Administration
- TR: Tam remisyon
- KR: Kısmi remisyon
- ŞBTAS: Şikayet başlangıcı tamı arası süre

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL) çeşitli klinik, histopatolojik ve immünofenotipik bulgularla karakterize, prognozları farklı kutanöz yerleşimli T hücre neoplazisidir. Mikozis fungoides (MF); tüm primer kutanöz lenfomaların %50'sini oluşturur ve KTHL'ların en sık görülen tipidir. İlk olarak 1806 yılında Fransız hekim Jean Louis Alibert tarafından tanımlanmıştır (1-3).

MF genellikle yaşlı nüfusu (en sık 40-60 yaş arası) etkilemekle beraber çocuk ve gençlerde de görülebilir. MF'in progresyonun etiyojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. En çok kabul edilen görüş, kronik antijenik uyarı ile oluşan yaygın inflamatuvar cevap sonrasında epidermiste T - hücrelerinin çoğalmasıyla malign klonal proliferasyonun geliştiğidir (4-6).

Klasik MF yama evresinden başlayıp plak ve tümöral evreye kadar gidebilen uzun ve yavaş bir seyir gösterir. MF'teki neoplastik T hücreleri olgun CD3(+), CD4(+), CD45RO(+), CD8(-) hafıza T hücre fenotipine sahiptir. Nadiren klasik MF'te CD3(+), CD4(-), CD8(+) olgun T hücre fenotipi de görülebilir. CD4 /CD8 oranı MF'te klasik olarak artmıştır (7,8).

MF tanısı klasik olarak histopatolojik incelemede dermal infiltratta serebriform nukleuslu epidermotropik T lenfositlerin görülmesi ve klinik olarak uyumlu lezyonların varlığıyla konulur (9).

MF tanısı konulduktan ve hastalığın evresi belirlendikten sonra MF için uygun tedavi seçenekleri belirlenecektir. Tedavi seçiminde en önemli parametre hastalığın evresidir. Bunun yanında hastanın genel tıbbi durumu ve yaşı gibi faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. MF için uygulanan gerek agresif tedavi yöntemlerinin gerekse de konvansiyonel tedavilerin sağ kalım süresi üzerine anlamlı etkileri olmadığı ve tedavilerin daha çok hastalığın kontrolü üzerine etkili oldukları gösterilmiştir. Genel olarak erken evrelerde deriye yönelik tedaviler, ileri evrelerde ise sistemik tedaviler kullanılmaktadır (10).

Çalışmamızda 2006 yılı ve sonrasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Fototerapi Ünitesi'nde MF tanısıyla psoralen+ultraviyole A (PUVA) ve darband ultraviyole B (DBUVB) tedavisi almış 61

hasta retrospektif olarak değerlendirdik ve bu iki tedavi seçeneğiyle aldığımız sonuçları karşılaştırmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. KUTANÖZ T HÜCRELİ LENFOMA**

#### **2.1.1. Tanım**

Kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL) çeşitli klinik, histopatolojik ve immünofenotipik bulgularla karakterize, prognozları farklı kutanöz yerleşimli T hücre neoplazisidir. KTHL'lar primer deri lenfomalarının %75-80'ini oluştururken geri kalan %20-25'lik kısmı ise B hücreli lenfomalar oluşturmaktadır (1). Uzun yıllar sadece Mikozis Fungoides (MF) ve Sezary Sendromundan (SS) ibaret olduğu düşünülen KTHL'ların son yıllarda klinik, histopatolojik ve immünofenotipik olarak farklı sınıflandırma tabloları ortaya konmuştur (1,2).

#### **2.1.2. Tarihçe**

1806 yılında Fransız hekim Jean Louis Alibert ilk MF hastasını tanımlamıştır fakat MF ismi ilk olarak 1835 yılında kullanılmıştır. Bu ismi almasının nedeni tümöral evredeki lezyonların mantarlara benzemesinden kaynaklanmaktadır. 1870 yılında Bazin hastalığın evrelerini tanımlamıştır. Eritrodermik MF 1892 yılında Besnier ve Hallopeau tarafından tanımlanmıştır. Sezary sendromu 1938 yılında; pagetoid retikülozis 1939'da; Lenfomatoid papülozis ise 1968'de tanımlanmıştır (1-3) .

#### **2.1.3. EORTC-WHO Sınıflaması**

Günümüzde malign lenfomaların morfolojik, immünolojik, genetik ve klinik kriterlerin bir kümesi olarak tanımlanan bir grup hastalık olarak görülmesi gerektiği; ektranodal lenfomaların nodal lenfomalarla aynı olmadığı; yerleşim yerlerinin önemli olduğu konusunda farkındalık oluşmuştur. Bu farkındalık EORTC ve WHO gibi yeni sınıflandırma şemalarının ortaya çıkmasına neden olmuştur (1,2). 2004 yılında her iki sınıflandırma grubundan temsilciler bir araya gelerek yeni sınıflandırma şemasını ortaya koymuşlardır (Tablo-1) (3) .

#### **Tablo 1. WHO-EORTC primer kutanöz lenfomalar sınıflaması-2005**

##### **T ve Natural Killer (NK) hücreli deri lenfomaları**

- Mikozis fungoides
- MF varyantları ve alt tipleri
  - Folikülotropik MF

- Pajetoid retikülozis
- Granülomatöz gevsek deri
- Sezary sendromu
- Eriskin T hücreli lösemi/lenfoma
- Primer kutanöz CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar
  - Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
  - Lenfomatoid papülozis
- Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
- Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip
- Primer kutanöz periferik T hücreli lenfoma, baska türlü sınıflanamayan
  - Primer kutanöz agresif epidermotropik CD8+ T hücreli lenfoma (geçici antite)
  - Kutanöz X/Y T hücreli lenfoma (geçici antite)
  - Primer kutanöz CD4+ küçük/orta pleomorfik T hücreli lenfoma (geçici antite)

### **B hücreli deri lenfomaları**

- Primer marjinal zon B hücreli deri lenfoması
- Primer folikül merkezli deri lenfoması
- Primer diffüz büyük B hücreli deri lenfoması, bacak tipi
- Primer diffüz büyük B hücreli deri lenfoması, diger intravasküler büyük B hücreli lenfoma

### **Prekürsör Hematolojik Neoplazi**

- CD4+ / CD56+ hematodermik neoplazi (Blastik NK hücreli lenfoması)

#### **2.1.4. Tanı**

Tanıda en önemli araçlardan biri punch ya da insizyonel olarak alınan deri biyopsileridir. Tedavi edilen alanlarda lezyonların histopatolojik özellikleri değişebileceğinden deri biyopsileri tercihen tedavi edilmemiş alanlardan alınmalıdır. Uygun biyopsi materyaline rağmen tanı koymak her zaman kolay olmayabilir. İlk lezyon oluşumundan aşikar lenfomaya kadar geçen evrelerdeki minimal histopatolojik

değişiklikler tanıda zorluğa yol açabilir. Bu nedenle bazen tanıya ulaşmak tekrarlayan biyopsiler neticesinde mümkün olmaktadır (4). Kimi zaman tekrarlayan biyopsilere rağmen benzer atipik T hücre infiltrasyonlarının likenoid ilaç erupsiyonları gibi durumlarda da görülmesi deri biyopsilerini tanıda yetersiz kılabilmiştir (5).

İmmünohistokimyasal çalışmalar da kutanöz lenfomalar tanısında oldukça faydalıdır. Bu yöntemlerle T, B, NK hücreli veya myeloid ve monositik kökenli neoplaziler arasında ayırım yapılabilir. Bu yöntemlerle sağlanan T hücre ilişkili bir veya daha fazla antijenin (CD 2, 3, 4, 5, 7 gibi) neoplastik T hücreleri tarafından kaybı gibi atipik fenotiplerin gösterilmesi KTHL kesin tanısında ek kriterler olarak sayılabilir (6,7).

Son yıllarda southern blot ya da daha duyarlı olan PCR'a dayalı tekniklerle yapılan T hücre reseptör geni rearanjman analizleri malign lenfomaların tanı ve evrelemesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Tanıdaki bu ek yardımcı tekniklere rağmen en doğru tanısal yaklaşım hastaların klinik ve histopatolojik olarak beraber değerlendirilmesi olacaktır (8,9).

Tanıya giderken klinik, histopatolojik, immünofenotipik kriterlere dayanarak öncelikle Klasik MF, MF varyantları ve SS ile bunun dışında kalan diğer KTHL'lar arasında ayırım yapılmalıdır. Ardından KTHL'ın ikinci en sık grubunu oluşturan anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL) ve lenfomatoid papülozis (LyP)'in yani CD30(+) lenfoproliferatif hastalıkların ekarte edilmesi için CD30 boyaması yapılmalıdır. Bu yaklaşımla KTHL'ın yaklaşık %90'ına doğru tanısal yaklaşım yapılmış olacaktır. Geri kalan ve Tablo-1'de isimleri geçen %10'luk kısım ise nadir görülmektedir (10).

### **2.1.5. MİKOZİS FUNGOİDES**

MF; tüm primer kutanöz lenfomaların %50'sini oluşturur ve KTHL'ların en sık görülen tipidir. MF terimi; yama, plak ve tümör evrelerini gösteren klasik Alibert-Bazin tipi veya benzer klinikopatolojik özellik gösteren varyantlar için kullanılır (11).

#### **2.1.5.1. Epidemiyoloji**

MF genellikle yaşlı nüfusu (en sık 40-60 yaş arası) etkilemekle beraber çocuk ve gençlerde de görülebilir. İnsidansı 0.36 - 0.90 / 100.000 olan MF nadir bir hastalık olup erkekler kadınlara göre biraz daha sık etkilenmektedir. Erkek / Kadın oranı 2/1 gibidir (12-15).

### 2.1.5.2. Etiyoloji

MF'in progresyonunun etiyojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. En çok kabul edilen görüş, kronik antijenik uyarı ile oluşan yaygın inflamatuvar cevap sonrasında epidermiste T - hücrelerinin çoğalmasıyla malign klonal proliferasyonun geliştiğidir . Genetik, çevresel ve immünolojik faktörler gibi bir çok değişkenin etiyojide rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Ailesel MF olgularının varlığı ve çeşitli MF'li hasta gruplarında HLA DRB1\*11 ve DQB1\*03 gibi HLA-klas II allel sıklığının normal populasyona oranla artmış olması MF'nin etyopatogeneziinde genetik faktörlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir (13,14). Ayrıca MF'in ileri evrelerinde 10q'da kromozom kaybı, p53 ve CDKN2A genlerinde genetik değişiklikler saptanmıştır (16,17).

İnsan T hücreli lösemi / lenfoma etiyojisinde insan T hücreli lenfotropik virüsü tip 1(HTLV-1)'in rol oynaması nedeniyle MF için de viral etiyojisi üzerinde durulmuştur (2). MF etiyojisinde, kronik antijenik uyarı ile onkogenezi ve DNA tamir genlerinde mutasyon sonucu oluşan yaygın inflamatuvar cevap sonrasında epidermiste T-hücrelerinin çoğalmasıyla malign klonal proliferasyon suçlanmaktadır . En sık suçlanan ajanlar; HTLV 1-2-3, sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV), İnsan herpes virüs (HHV) tip 6 ve 8, herpes simpleks virüsidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada MF gelişimi ile CMV enfeksiyonu arasında da anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (18,19,20).

Bakteriyel süperantijenlerin de kronik antijenik stimulusya yol açarak MF patogeneziinde rol alabilecekleri de düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada MF/ SS tanılı 42 hastanın %76'sının deri veya kan kültüründe Stafilokok tespit edilmiştir. Hastaların %50'sinde etken Stafilococcus aureus ve bunların da tümünde enterotoksin geni vardır. Ancak bu bilgiden yola çıkarak Stafilokok enfeksiyonunun MF / SS gelişiminde primer faktör olduğu söylenemez, enfeksiyon tüm MF / SS'lu hastalarda bulunan immüsupresyona sekonder olarak da gelişmiş olabilir (21). Stafilococcus aureus kolonizasyonunun KTHL'da hastalığın aktivasyonuna neden olduğu, antibakteriyel tedavinin Sezary sendromu eritrodermisini hafifletebileceği ve süperantijenik ekzotoksinlere Sezary hücrelerinin yanıt verdiği gösterilmiştir (22). Süperantijenlerin malign dönüşümde kesin etkili faktörler mi yoksa sadece hastalık progresyonunda yardımcı etkenler mi oldukları henüz net değildir (23).

Endüstriyel ve çevresel faktörlerin MF gelişimini tetiklediğini destekleyen geniş kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır (24). Yapılan bazı çalışmalarda aromatik halojenli hidrokarbonlara maruziyet sonrası MF riskinin arttığı bildirilmiştir (25,26). Ayrıca çevresel faktörlerden tütün, hava kirliliği, zehirli maddeler, çözücü ve buharlaştırıcılar, analjezikler, radyasyon, trankilizanlar, tiazidler, deterjan ve dezenfektanlar ile KTHL gelişimi arasında ilişki bildirilmiştir (24). Yapılan bir çalışmada güneş ışığına aşırı maruz kalan kişilerde de MF riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (26).

### **2.1.5.3. Patogenez**

Çeşitli nedenlerle sürekli uyarılan T hücrelerinin monoklonal proliferasyonu ve apoptoz sürecinin bozulması hastalığın temelini oluşturmaktadır. Antijenik stimülasyon sonucunda keratinositlerden hücreler arası iletişim, proliferasyon ve farklılaşmasında rol alan sitokinler salınır. İnterlökin (IL) -1 (T ve B hücreleri, kök hücreleri için kostimulatördür, adezyon moleküllerinin salınımını stimüle eder), IL-3, IL-6, IL-7 (lenfositlerin proliferasyonunda rol alırlar), IL-8, L-10, IL-15, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) (hücre proliferasyonu ve adezyon molekülleri salınımını artırır), granulosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), transforming growth faktör (TGF), vasküler endotelial permeabilite faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü gibi sitokin ve adezyon molekülleri salınmaktadır. Keratinositlerden salınan bu sitokinler dermal endotelial hücreler üzerinde bulunan adezyon moleküllerinin sayısını artırır, bazal keratinositleri stimüle ederek dermisi etkileyen kemokinleri salgılar, ekstrasellüler matrice bağlanır ve luminal endoteli kaplarlar (27).

T hücre reseptörlerine bağımlı aktivasyonla lenf nodlarında antijen sunumu olur ve bu noktada T hücreleri CD45RO eksprese ederler. En tipik malign T hücreleri CD3(+), CD4(+), CD45RO(+) ve CLA(+) (kutanöz lenfosit ilişkili antijen) lenfositlerdir. Deride yerleşen T hücrelerinin büyük çoğunluğu CD45RO(+) bellek hücre tipindedir ve diğer T hücrelerinden CLA diye isimlendirilen kendine özgü bir hücre yüzeyi reseptörü ile ayırt edilirler. T hücreleri endotelial venüller içerisinde dolaşırken epidermisten gelen henüz bilinmeyen sinyallere yanıt olarak E-selektin'e yaklaşır ve CLA reseptörü ile E-selektin'e bağlanırlar. Sonuç olarak inflame deriye ekstravaze olurlar. CLA; monositler, nötrofiller ve dendritik hücreleri içeren miyeloid seri tarafından da sunulmaktadır. Böylece

malign T hücre yüzeyinde bulunan CCR 4 (Chemokine C receptor 4) reseptörüne bağlanan CC kemokin ligand 17 ve 22 (CCL17, CCL22) miktarı artar (28).

Lenfoma hücreleri epidermal hücrelere affinite gösterirler ve Langerhans hücreleri etrafında küme oluşturarak “Pautrier mikroapselerini” oluştururlar. Bu oluşum sırasında lenfoma hücrelerinde bulunan  $\alpha E\beta 7$  integrini, CCR4 ve CD4 T hücre reseptör kompleksi ile Langerhans hücre yüzeyinde bulunan E-cadherin, CCL22 ve class II Major histocompatibility complex (MHC-II) molekülleri etkileşime girer ve epidermis içine doğru göç eder (27,28). Lenfoma hücrelerindeki LFA-1'in endotelial hücrelerdeki ICAM-1 (İntersellüler adezyon molekülü-1) ile bağlanması sonucu dermise ekstrasvazyon gerçekleşir. Malign klonal infiltrasyonun malign olmayan komponentlerine oranla yüzeye daha yakın olduğu ve kutanöz T hücreli lenfoma lezyonlarında saptanan epidermal lenfositlerin tümünün malign klona aitken dermal infiltrat içerisinde kısmen az sayıda oldukları gösterilmiştir . Ancak zamanla MF'deki malin hücreler çevreye olan bağımlılıklarını kaybedip yüzey ekspresyonlarını değiştirerek dermis içerisine,periferal kana ve lenf nodlarına yayılabilirler (28,29).

Deri biyopsi preparatlarında ve lösemik tutulumu olan hastaların periferal kan örneklerinde klonal hücrelerin incelenmesi ile CD45RO, prolifer hücre nükleer antijeni ve IL-2 $\alpha$  reseptörünü (CD25) içeren aktivasyon markerlarının klonal hücreler tarafından çoğunlukla eksprese edildikleri gösterilmiştir. IL-2 reseptörünün stimülasyonu ile aktive T hücreleri JAK-STAT (Janus Family Kinases/Signal Transducer and Activator of Transcription) ailesinden birçok intrasellüler sinyal proteininin fosforilasyonuna yol açarlar. MF'de bu tip moleküllerin aktivasyonu malign T hücrelerinin daimi olarak aktive halde kalmalarına katkıda bulunur (28). Patogeneizde önemli diğer bir nokta epidermisin malign hücreler için bir mikroçevre oluşturmasıdır. Deri içerisinde sitokinlerin ortamın sağlanması ve immün yanıtın başlatılmasında önemli rolleri vardır. MF'te Th1 ve Th2 sitokinlerine karşı çeşitli yanıtlar oluşur. Th2 hücrelerinin baskınlığı azalmış kutanöz gecikmiş tip hipersensitivite, hipereozinofili, IgE ve IgA gibi serum immünglobulinlerinde değişiklikler, artmış sekonder malinite riski, periferal mononükleer hücrelerdeki immünolojik anormallikler gibi KTHL hastalarının çoğunda gözlenen fenomenleri açıklamaktadır (28,29).

## 2.1.5.4. Klinik bulgular

### 2.1.5.4.1. Klasik Alibert-Bazin tipi MF

Klasik MF yama evresinden başlayıp plak ve tümöral evreye kadar gidebilen uzun ve yavaş bir seyir gösterir (30). Erken evre lezyonları numuler dermatit, psoriasis, tinea corporis, atopik dermatit ve kronik ekzematöz dermatitle karışabilmektedir (31). Tanı zorlukları nedeniyle ayırıcı tanıya giren hastalıkları ekarte etmek için tekrarlayan biyopsilere ihtiyaç olabilmektedir. International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) erken dönem MF tanısının konulmasında kolaylık sağlayacak bir algoritma önermiştir (Tablo-2). ISCL; tabloya göre 4 ve üzeri puan alanların erken dönem MF olarak kabul edilmesini önermiştir. (32,33).

**Tablo-2: ISCL erken evre MF tanı kriterleri**

Kriter				Skor	
	Temel	Ek	Diğer	2 puan	1 puan
Klinik	Tekrarlayan ve/veya ilerleyici yama/ince plak	Güneş görmeyen bölge, Farklı çap/şekil Poikiloderma		Temel kriter ve 2 ek kriter için 2 puan	Temel kriter ve 1 ek kriter için 1 puan
Histopatoloji	Yüzeyel lenfositik infiltrat	Spongiyozsuz epidermotropizm, Atipik lenfositler		Temel kriter ve 2 ek kriter için 2 puan	Temel kriter ve 1 ek kriter için 1 puan
Moleküler Biyoloji			Klonal T hücre resptör düzenlemesi		1 puan
İmmunopatolojik			<%50 CD2-3 ve/veya CD5 hücreleri, <%10 CD7 hücreleri, CD2-3-5 veya CD7 hücrelerinin epidermal/dermal uyumsuzluğu		Bir veya daha fazla kriter için 1 puan

#### **2.1.5.4.1.1. Yama evresi**

Çoğunlukla hastalığın başlangıç evresini oluşturan bu lezyonlar eritemli, ince skuamlı, hafif atrofik olabilen, infiltrat olmayan kaşıntılı alanlar şeklindedir. Boyutları 2-15 cm arasında değişebilen bu lezyonlar en çok kalça, gövde ve ekstremitelerin genellikle güneşe maruz kalmayan kısımlarında yerleşir. Lezyonlar spontan gerileyip sonrasında tekrar ortaya çıkabilir (34,35).

#### **2.1.5.4.1.2. Plak evresi**

Yama döneminden aylar - yıllar sonra başlayabileceği gibi, doğrudan plak tarzı lezyonlar şeklinde de hastalık başlayabilir. Plaklar keskin sınırlı, deriden hafif kabarık, kırmızıdan mor, kahverengiye değişen renklerde izlenir (32). Sınırları belirgin olan bu lezyonlar sıklıkla annuler, at nalı şeklinde veya polisiklidir (36). Plakların yüzeyi skuamlı, krutlu veya sağlam olabilir. Plaklar yama lezyonlara göre oldukça dirençlidir, buna rağmen bazen spontan regresyon da görülebilir. Plakların ortasında yer yer keskin sınırlı sağlam deri adacıkları izlenebilir (zone rezerve). Plaklar zaman içinde birbirleri ile birleşebilirler. Dağılım yama evresinde olduğu gibidir. Yaygın plaklı hastalarda baş, boyun, ekstremiteler gibi nadir lokalizasyonlarda da lezyonlar izlenebilir. Saçlı deri tutulumu sonucunda alopesi görülebilir. Hastalık göz kapaklarına ve dış kulak yoluna yayılım gösterebilir. Avuç içi ve ayak tabanlarında hiperkeratoz ve fissürler gözlenebilir. Tırnaklarda distrofi oluşabilir (33). Nadiren bakteriyel enfeksiyonun eşlik etmesi ile plaklar erode veya ülserlenebilir ve bu durumda ağrı eşlik edebilir. Kaşıntı ise sıklıkla göze çarpan, değişken bir bulgudur. Dermatopatoloji bu dönemde oldukça tanısaldır, MF tanısı koymak bu dönemde daha kolaydır (2,3,36-39).

#### **2.1.5.4.1.3. Tümör evresi**

Diğer evrelere göre daha nadir görülür. Tümörler yama ve plak lezyonlarından gelişebileceği gibi, %10 vakada de-novo olarak da oluşabilirler. Doğrudan başlayan tipinde erken evre belirtilerinden herhangi biri olmaksızın hızla büyüyen büyük tümöral oluşumlar vardır ve “tumor demblee” olarak isimlendirilir (40). Ancak son yıllarda böyle vakaların primer kutanöz lenfomaların pleomorfik, orta ve büyük hücreli, CD30+ veya CD30- T hücreli lenfoma gibi diğer varyantları olduğu kabul edilmektedir (41). Lezyonlar vücudun herhangi bir yerinde olabilir ama en sık yüz ve aksilla, kasıklar, antekübital fossa ve kadınlarda meme altı gibi kıvrım bölgelerini tercih etmektedir. Yüz tutulumu sonucu “aslan yüzü” görünümü ortaya çıkabilir. Kaşıntı tümör lezyonlarında daha hafiftir bazen

ağrı görülebilir. Nodüller değişik büyüklüklerde, kırmızı kahverengi veya morumsu kırmızı renkte düz yüzeylidir. Genellikle tzeri ülsere ya da nekroze olur ve sekonder enfeksiyon gelisebilir. Hastaların %50'si Stafilococcus aureus veya Pseudomonas aureginosa'ya bağlı sepsisten kaybedilir (19,41,42). Ortalama yaşam süresi 11-36 aydır (19). Tümörler hastalığın deri bulguları içinde ileri evre göstergesi olup, kötü prognozun ve tedavi direncinin habercisi olarak kabul edilir.(43)

#### **2.1.5.4.1.4. Eritrodermi evresi**

Doğrudan başlayabildiği gibi MF hastalarının takibi esnasında da gelişebilir. MF tanısı olan ve takipte eritrodermi gelişen hastalar eritrodermik MF olarak tanımlanır. Eritrodermik KTHL ise eritrodermi tablosu ile seyreden tüm primer T hücreli deri lenfomaları ve SS'i kapsamaktadır (44). Eritrodermik MF'de vücudun %80'inden fazlası parlak kırmızı eritem ve skuamla kaplıdır, karakteristik olarak simetrik sağlam deri adacıkları bulunur. Yüz tutulumu aslan yüzü görünümüne neden olabilir. Ateş, titreme, iştahsızlık, kilo kaybı ve çok şiddetli kaşıntı izlenebilir. Avuç içi ve ayak tabanında eritem, skuam, hiperkeratoz, fissürler görülebilir. Alopesi, ektropion, tırnak distrofisi bulunabilir. Lenfadenopati genellikle mevcuttur. Dermatopatolojisi oldukça değişkendir, eritrodermiye neden olan diğer dermatozlar ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (41,45).

#### **2.1.5.4.1.5. Sezary Sendromu**

KTHL'in %5'ini oluşturan bu durum periferik kanda %5'ten fazla atipik mononükleer hücre (Sezary hücre) ile beraber eritrodermi ve periferal lenfadenopati varlığını ifade eder. Yaygın kaşıntı ile beraber ateş, titreme, kilo kaybı ve kırgınlık eşlik edebilir. Ayrıca hepatomegali, onikodistrofi, aslan yüzü, ektropion, alopesi ve palmoplantar keratoderma da görülebilir (46). Ancak 2005 yılında yapılan WHO-EORTC sınıflamasıyla sezary sendromu artık ayrı bir hastalık olarak kabul edilmektedir (3).

MF'in klasik tipinden farklı klinik ve patolojik özellikler gösteren subtipleri ve atipik formları da vardır.

#### **2.1.5.4.2. Folliküler MF**

MF hastalarının yaklaşık %10'unda bu varyant görülmektedir. Genellikle yetişkinlerde görülür. Erkek / Kadın oranı 4-5 / 1'dir. Lezyonlar sıklıkla baş-boyun bölgesinde yerleşmiş olup foliküler papüller, akneiform lezyonlar ve bazen de tümörler

şeklindedir. Kaş bölgesinde alopesiye yol açan infiltrate plaklar oldukça tipiktir. Kaşıntı klasik MF'e göre şiddetlidir. Dermal infiltrasyon genellikle periadneksiyal ve perivasküler yerleşimlidir ve epidermis korunmuştur. Epidermotropizm yerine folikülotropizm gözlenir. Çoğu vakada foliküler epitelyumun müsinoz dejenerasyonu görülür ve neoplastik T hücreleri klasik MF'teki gibi CD3(+), CD4(+), CD8(-) fenotipe sahiptir. Klasik MF için kullanılan geleneksel tedavilere yanıt daha azdır (47,48).

#### **2.1.5.4.3. Pajetoid Retikülozis**

Bu terim sadece lokalize tip yani Woringer-Kolopp tipi için kullanılmalı; agresif epidermotropik CD8(+) KTHL ya da klasik tümöral evre MF'in bir belirtisi olarak ortaya çıkan dissemine tip olan Ketron-Goodman tipi için kullanılmamalıdır. KTHL vakalarının %1'den azını oluşturur ve genellikle erişkinleri etkilemektedir. Hastalar genellikle bir ekstremitte üzerine yerleşmiş, yavaş progresyon gösteren tek bir psoriaziform ya da hiperkeratotik plak ile başvururlar. Deri dışı yayılım bildirilmemiştir. Histopatolojik olarak tek başına ya da kümeler oluşturan büyük atipik pajetoid hücreler tarafından infiltrate edilmiş hiperplastik epidermis göze çarpar. Neoplastik T hücreleri CD3(+), CD4(+), CD8(-) ya da CD3(+), CD4(-), CD8(+) fenotipe sahiptir ve CD30 genellikle ekspres edilir (49,50).

#### **2.1.5.4.4. Granülomatöz Gevşek Deri**

Oldukça nadir bir form olup genellikle ergenlik çağındaki veya erişkin yaştaki erkekleri etkilemektedir. Hastalıkta görülen gevşek deri alanları aksilla ve inguinal alana yerleşme eğilimindedir ve Hodgkin hastalığı ile birliktelik sıktır. Histopatolojik olarak tam gelişmiş lezyonlarda serebriform nukleusa sahip atipik T hücreleri, makrofajlar ve multinükleer dev hücreler içeren granülomatöz dermal infiltrasyon ve elastik dokunun yıkımı ve multinükleer hücrelerce elastofagositoz izlenir. Atipik T hücreleri CD3(+), CD4(+), CD8(-) fenotipe sahiptir (51).

#### **2.1.5.4.5. Sringotropik MF**

MF'in nadir formlarından biri olup tipik olarak atipik lenfositlerin ekrin kanalın duktal ve sekretuar kısımlarını invaze ettiği görülür. Epidermotropizm ve Pautrier mikroabseleri genelde saptanmaz. Lezyonlar genellikle hafif skuamlı yama ve plaklar ve / veya deri renginde papüller şeklindedir. Lezyonlara alopesi ve anhidroz eşlik edebilir (52,53).

#### **2.1.5.4.6. Büllöz/Vezilüker MF**

Genelde yaşlı hastalarda görülür. Büller klasik MF lezyonları veya tümöral lezyonlar üzerinde veya normal deri üzerinde görülebilir. Lezyonlar sıklıkla gövde ve ekstremitelerdedir. Büller gergin veya gevşek olabilir ve Nikolsky fenomeni pozitif saptanabilir. Kötü prognozludur ve bül gelişimini takiben bir yıl içinde hastaların yaklaşık yarısı kaybedilir (54,55).

#### **2.1.5.4.7. Hipopigmente MF**

Genellikle koyu cilt rengine sahip ve klasik MF'in aksine genç bireylerde ortaya çıkar. Lezyonlar genelde asemptomatik ya da hafif kaşıntılı, düzensiz sınırlı hipopigmente yamalar şeklindedir. Klasik MF yama ve plakları da eşlik edebilir. Hipopigmentasyonun melanositten keratinosite melanozom transferinde bozulma veya melanosit dejenerasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir. Histopatolojik olarak üst dermiste atipik lenfositler,epidermotropizm ve epidermiste Pautrier mikroabseleri izlenmektedir. Neoplastik T hücreleri sıklıkla CD8(+) tir. Prognozu Klasik MF yama evresine benzerlik gösterir (56-63).

#### **2.1.5.4.8. Hiperpigmente MF**

Hiperpigmente yama ve plaklarla seyreden nadir bir MF formudur.Klasik MF'e benzer prognoza sahip olduğu düşünülmektedir (64).

#### **2.1.5.4.9. Poikilodermik MF**

Hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon, kuruluk, atrofi ve telenjektaziler görülür.Özellikle kıyafetlerin sürtünme yerlerinde sık yerleşir. Prognoz klasik MF yama evresi gibidir (64-66).

#### **2.1.5.4.10. Palmoplantar MF**

Palmoplantar bölgede annüler, hiperkeratotik lezyonlar, annüler hiperpigmente yama ve plaklar, vezikül ve püstüller şeklinde görülebilir.Tırnak değişiklikleri de eşlik edebilir. İyi seyirlidir. Deri dışı tutulum beklenmez. Genelde başladığı alana sınırlı kalır (38,67).

#### **2.1.5.4.11. Hiperkeratotik / Verrüköz MF**

Yüz, gövde veya bacaklarda yerleşebilen hiperkeratotik veya verrüköz plaklar şeklinde görülür. Klasik MF lezyonları veya palmoplantar tutulum eşlik edebilir (68,69).

#### **2.1.5.4.12. Pigmente Purpurik Dermatoz (PPD) benzeri MF**

MF bazen PPD benzeri lezyonlarla başlayabilir ve MF tanısına ulaşmak için tekrarlayan biyopsilere başvurmak gerekebilir. Histopatolojide eizonofillerin varlığı, dermoepidermal bileşkede yoğun lenfosit infiltrasyonu, Pautrier mikroabserli dışında atipik lenfositlerin varlığı lezyonun MF olabileceği yönünde bulgulardır (70).

#### **2.1.5.5. Histopatoloji**

Deri biyopsileri MF tanısında en önemli tanısal basamaklardan biridir. Ancak erken dönem lezyonlarının gerek tanısal olmaması gerekse de birçok dermatoz ile ortak özellikler göstermesi nedeniyle bu dönemde tanı konulması zorlaşmaktadır. Kesin tanı için tekrarlayan biyopsilere gerek duyulabilmektedir. İlk olarak 1979 yılında Kerl ve Kresbach ile Sanchez ve Ackermann erken dönem MF için spongiotik mikrovezikülasyon olmaksızın epidermiste küçük gruplar ve soliter üniteler oluşturan lenfositlerin en önemli histopatolojik görüntü olduğunu göstermişlerdir. Ancak inflamatuvar deri hastalıklarında görülen inflamatuvar infiltrasyon paternlerinin hemen hepsinin MF’te de görülmesi ve atipik lenfosit varlığının sadece klinik uygunluk varlığında tanısal anlamının ortaya konması tanıda zorlukların devam ettiğini göstermektedir. Histopatolojik olarak tanısal bulguların geç dönem yama evesinde oluşmaya başladığı MF’te çok erken evre lezyonlarında MF tanısı koyduracak yeterli histopatolojik bulgu yoktur ve bulgular daha çok benign inflamatuvar hastalıkları düşündürmektedir, epidermotropizm daha tam oluşmamıştır (71,72).

##### **2.1.5.5.1. Yama Evresi**

Üst dermiste yama tarzında likenoid veya band şeklinde perivasküler, ağırlıklı olarak lenfositlerden oluşan infiltrat dikkati çeker. Serebriform ve bazen hiprekromatik nukleusa sahip atipik hücreler az sayıda olup, yoğunlukla epidermiste toplanmalarına epidermotropizm denir. Bu lenfositler bazal membranın epidermal tarafında lineer şekilde dizilirler. Epidermiste akantoz, hiperkeratoz ve parakeratoz da görülebilir. Lenfositlerden yoğun dermal infiltratta eizonofil, plazma hücreleri, makrofajlar ve dermal dentritik hücreler de bulunabilir. Papiller dermiste görülen fibrozisin kalınlığı lezyonun yaşı ile orantılıdır (17, 73-76).

### **2.1.5.5.2. Plak Evresi**

Nukleusları çentikli, serebriform lenfositlerin infiltrasyonu artmış, atipik lenfosit miktarı da yama evresine göre yoğunlaşmıştır. Epidermotropizm daha da belirginleşmiş olup Pautrier mikroabseleri hastaların yarısından çoğunda saptanmaya başlar. Periadneksiyal ve perivasküler alanlarda da atipik lenfositler görülebilir. Epidermiste ise yama evresine benzer bulgularla beraber spongiöz ve epidermal müsinoz gözlenebilir (17, 73-76).

### **2.1.5.5.3. Tümör evresi**

Dermis ve subkutan dokuyu içeren yoğun,diffüz veya nodüler lenfositik infiltrat mevcuttur. Pautrier mikroabseleri ve epidermotropizm azalmıştır.Tümör hücreleri/reaktif hücre oranı artmıştır. Bazal membran ile infiltrat arasında papiller demiste infiltrasyonun gözlenmediği bir alan (Grenz zonu) mevcuttur. İnfiltratta küçük serebriform hücreler ağırlıklı olarak bulunsa da immünoblastlar, lenfoblastlar ve hiperkromatik nukleuslu pleomorfik hücreler de görülebilir (17,73-75,77) .

### **2.1.5.6. İmmünofenotip**

MF'teki neoplastik T hücreleri olgun CD3(+), CD4(+), CD45RO(+), CD8(-) hafıza T hücre fenotipine sahiptir. Nadiren klasik MF'te CD3(+), CD4(-), CD8(+) olgun T hücre fenotipi de görülebilir. CD4 /CD8 oranı MF'te klasik olarak artmıştır. İmmünofenotiplendirme erken evre MF lezyonlarında olmasa da plak ya da tümöral evre MF'te anormal fenotipi gösterebilmesi açısından önemlidir. Erken tanıda yeterince yardımcı değildir (6).

### **2.1.5.7. Tanı**

MF; ilk tanımlanmasının üzerinden çok zaman geçmesine ve üzerinde birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen halen tanıda zorluklara yol açabilmektedir. MF tanısı klasik olarak histopatolojik incelemede dermal infiltratta serebriform nukleuslu epidermotropik T lenfositlerin görülmesi ve klinik olarak uyumlu lezyonların varlığıyla konulur. Ancak klinik ve histopatolojik olarak pek çok dermatoz ile ortak özelliklerinin olması, histopatolojik olarak tanı koydurucu tipik patern olmaması ve dahası var olan histopatolojik bulguların da biyopsi alınan lezyonun her tarafında aynı olmayışı tanıda zorluklara neden olmasına rağmen biyopsi ile MF hastalarının yaklaşık 2/3'ü tanılabilmektedir. Tanı alamayan şüpheli vakalarda ise 3-6 aylık aralıklarla lezyonların takip

edilmesi kabul gören bir yaklaşımdır (19,78). Hastaların tutulan vücut yüzey alanı hesaplanmalı, lenf nodu ve karaciğer, dalak gibi iç organ muayeneleri yapılmalı; bir santimetreden büyük lenf nodlarının histopatolojik incelemesi yapılmalıdır. Tam kan sayımı, HTLV ve HIV serolojisi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, laktat dehidrogenaz ve beta-2 mikroglobulin, akciğer grafisi, lenfosit tiplendirilmesi ve immunofenotiplendirme gibi yöntemlerle tanı ve evreleme yapılır. Gereğinde kemik iliği biyopsisi veya aspirasyonuna başvurulur (39,79).

T hücre reseptör gen rearranjmanı çalışmaları genellikle PCR yöntemi ile özellikle inflamasyonun monoklonal veya poliklonal olup olmadığını belirlemede yardımcıdır. Ancak yama evresinde kullanışlı değildir (78).

#### **2.1.5.8. Evreleme**

MF tanısı konulduktan sonra tedavide izlenecek yolun belirlenmesi açısından evreleme yapılmalıdır. Bu amaçla 1979 yılında Mycosis Fungoides Cooperative Group (MFCG), International Union Against Cancer (UICC) ve American Joint Committee on Cancer tarafından tümörün yaygınlığı, lenf nodu tutulumu ve diğer organ metastazları göz önüne alınarak KTHL evrelemesi yapılmıştır (Tablo-3,4) ( 80,-83).

**Tablo-3: MF ve SS'de TNMB evrelemesi**

<b>TÜMÖR</b>
<b>T1:</b> Vücut yüzeyinin < %10 yama ve plaklar
<b>T2:</b> Vücut yüzeyinin > %10 yama ve plaklar
<b>T3:</b> Tümörler ( Çapı > 1 cm, yuvarlak-kubbe şekilli lezyonlar )
<b>T4:</b> Eritrodermi ( Vücut yüzeyinin > %80 etkilenmesi )
<b>LENF NODU</b>
<b>N0:</b> Klinik anormal lenf nodu yok, patolojik inceleme KTHL ile uyumlu değil
<b>N1:</b> Klinik anormal (palpabl) lenf nodu var, patolojik inceleme KTHL ile uyumlu değil
<b>N2:</b> Klinik anormal lenf nodu yok, patolojik inceleme KTHL ile uyumlu
<b>N3:</b> Klinik anormal (palpabl) lenf nodu var, patolojik inceleme KTHL ile uyumlu
<b>PERİFERİK KAN</b>
<b>B0:</b> Dolaşımdaki atipik hücreler < %5
<b>B1:</b> Dolaşımdaki atipik hücreler > %5
<b>B2:</b> Sezary hücre sayısı > 1000/ $\mu$ L, akım sitometride CD4/CD8 > 10, T hücrelerde normalden farklı yüzey antijen ekspresyonları (CD4+,CD7- > %40 veya CD4+, CD26- > %30 oluşu), T hücrelerde klonalite saptanması ve kromozomal anormallikler
<b>ORGAN TUTULUMU</b>
<b>M0:</b> Organ tutulumu yok
<b>M1:</b> Patolojik inceleme ile desteklenmiş organ tutulumu var

**Tablo-4: KTHL Klinik Evreleme**

<b>Klinik Evre</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>1A</b>	1	0	0
<b>1B</b>	2	0	0
<b>2A</b>	1,2	1	0
<b>2B</b>	3	0,1	0
<b>3</b>	4	0,1	0
<b>4A</b>	1-4	2,3	0
<b>4B</b>	1-4	0-3	1

Ancak günümüzde MF ve Sezary Sendromu ile ilgili elde edilen yeni bilgiler yeni bir evreleme ihtiyacı doğurmuş ve bu amaçla 2007 yılında ISCL / EORTC KTHL evreleme sistemi güncellenmiştir ayrıca lenf nodu histopatolojik evrelemesi yeniden tanımlanmıştır (Tablo-5,6,7) (82,83).

**Tablo-5: MF ve SS'de lenf nodunun histopatolojik evrelemesi**

<b>Güncellenmiş ISCL/EORTC sınıflaması</b>	<b>Dutch sistemi</b>	<b>National Cancer Institute (NCI) sınıflaması</b>
<b>N1</b>	<b>Grade 1:</b> Dermatopatik lenfadenit (DL)	<b>LN0:</b> Atipik lenfosit yok <b>LN1:</b> Nadir ve izole atipik lenfositler <b>LN2:</b> Çok sayıda atipik lenfosit veya 3-6 hücre kümesi
<b>N2</b>	<b>Grade 2:</b> DL; MF erken tutulum (serebriform nükleuslar bulunur)	<b>LN0:</b> Atipik lenfosit yok <b>LN1:</b> Nadir ve izole atipik lenfositler <b>LN2:</b> Çok sayıda atipik lenfosit veya 3-6 hücre kümesi
<b>N3</b>	<b>Grade 3:</b> Lenf nodu yapısında kısmi silinme; çok sayıda serebriform hücre <b>Grade 4:</b> Tam silinme	<b>LN4:</b> Nodal yapı kısmi veya tam silinmiş

**Tablo -6: MF ve SS'de güncel ISCL/EORTC sınıflaması**

<b>DERİ</b>
<b>T1a</b> Sınırlı yama (Tüm deri yüzeyinin < %10)
<b>T1b</b> Sınırlı plak±yama (Tüm deri yüzeyinin < %10)
<b>T2a</b> Yaygın yama (Tüm deri yüzeyinin > %10)
<b>T2b</b> Yaygın plak±yama (Tüm deri yüzeyinin >%10)
<b>T3</b> >1 cm bir veya daha çok sayıda tümör
<b>T4</b> Eritrodermi (vücut tutulum oranı > %80)
<b>LENF NODU</b>
<b>N0</b> Lenf nodu klinik olarak tutulmamış, biyopsiye gerek yok
<b>N1</b> Lenf nodu klinik olarak tutulmuş; histopatoloji Dutch grade 1 veya NCI LN0-2
<b>N1a</b> Klon negatif*
<b>N1b</b> Klon pozitif
<b>N2</b> Lenf nodu klinik olarak tutulmuş; histopatoloji Dutch grade 2 veya NCI LN3
<b>N2a</b> Klon negatif
<b>N2b</b> Klon pozitif
<b>N3</b> Lenf nodu klinik olarak tutulmuş; histopatoloji Dutch grade 3-4 veya NCI LN4
<b>NX</b> Lenf nodu klinik olarak tutulmuş; histolojik olarak doğrulanmamış
<b>İÇ ORGAN</b>
<b>M0</b> İç organ tutulumu yok
<b>M1</b> İç organ tutulumu var (patolojik olarak doğrulanmış)
<b>PERİFERİK KAN</b>
<b>B0</b> Periferik kanda kayda değer atipik hücre (Sezary) yok (< %5)
<b>B0a</b> Klon negatif
<b>B0b</b> Klon pozitif
<b>B1</b> Periferik kanda > %5 atipik lenfosit (Sezary hc), ancak hücre yoğunluğu B2'deki kadar değil
<b>B1a</b> Klon negatif
<b>B1b</b> Klon pozitif
<b>B2</b> Yüksek kan tümör yükü: Sezary hücresi 1000/MI ve pozitif klon
(*): PCR yöntemi ile tespit edilen T hücre klonu

**Tablo -7: MF ve SS'de güncellenmiş ISCL/EORTC evrelemesi**

<b>Evre</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>B</b>
<b>1A</b>	1	0	0	0,1
<b>1B</b>	2	0	0	0,1
<b>2</b>	1,2	1,2	0	0,1
<b>2B</b>	3	0-2	0	0,1
<b>3</b>	4	0-2	0	0,1
<b>3A</b>	4	0-2	0	0
<b>3B</b>	4	0-2	0	1
<b>4A1</b>	1-4	0-2	0	2
<b>4A2</b>	1-4	3	0	0-2
<b>4B</b>	1-4	0-3	1	0-2

### **2.1.5.9. Tedavi**

MF tanısı konulduktan ve hastalığın evresi belirlendikten sonra MF için uygun tedavi seçenekleri belirlenecektir. Tedavi seçiminde en önemli parametre hastalığın evresidir. Bunun yanında hastanın genel tıbbi durumu ve yaşı gibi faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. MF için uygulanan gerek agresif tedavi yöntemlerinin gerekse de konvansiyonel tedavilerin sağ kalım süresi üzerine anlamlı etkileri olmadığı ve tedavilerin daha çok hastalığın kontrolü üzerine etkili oldukları gösterilmiştir. Genel olarak erken evrelerde deriye yönelik tedaviler, ileri evrelerde ise sistemik tedaviler kullanılmaktadır. EORTC sınıflamasına göre evre IA,IB,IIA hastalar erken evre olarak tanımlanmaktadır .Tedavide amaç tümör yükünün azaltılması, semptomlarda gerileme sağlanması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır (84)

MF'te kullanılan tedaviler deriyi hedef alan tedaviler, sistemik ajanlar ve bunların kombinasyonundan oluşmaktadır.

### **2.1.5.9.1. Deriyi Hedef Alan Tedaviler**

#### **2.1.5.9.1.1. Topikal steroidler**

Erken evre MF için uygun tedavilerdir. Tedavide topikal steroidlerin potent formları tercih edilmelidir. T1 evresindeki hastalarda %60; T2 evresindeki hastalarda %25 civarında tam yanıt alınabilmesine rağmen topikal steroidlerle remisyon kısa sürelidir (85,86).

#### **2.1.5.9.1.2. Topikal kemoterapötik ajanlar**

Bu ajanlar da topikal steroidler gibi yine erken evre hastalıkta etkili bulunmuştur. Nitrojen mustard ve karmustin gibi ajanlar tek başlarına veya diğer tedavilerle kombine olarak kullanılabilir (2).

#### **2.1.5.9.1.3. Topikal retinoidler**

Bu gruptaki ajanlar retinoid reseptörlerinden RXR'lere seçici olarak bağlanan sentetik bir retinoiddir. Sistemik dolaşıma geçişi sınırlıdır. Etkisi ortalama dört haftada başlar ve yanıt alınan hastalarda uzun süreli kullanıma uygundur. Ancak uygulama alanında eritem, pruritus, iritasyon gelişebilir (2).

#### **2.1.5.9.1.4. Radyoterapi**

Kütanöz lenfomalar radyoterapiye duyarlı olup MF hastaları için kullanılabilir tedavi seçeneklerindedir (87).

#### **2.1.5.9.1.5. Topikal imikimod**

#### **2.1.5.9.1.6. Fotodinamik tedavi**

#### **2.1.5.9.1.7. Excimer Lazer**

#### **2.1.5.9.1.8. Fototerapi**

KTHL tedavisinde fototerapinin etkili olabileceği fikri lezyonların özellikle güneş görmeyen alanlarda ortaya çıktığının gözlenmesiyle ortaya atılmış ve ilk olarak genişband UVB kullanılmış; daha sonra da psoralenli UVA(PUVA) ve darband UVB kullanıma girmiştir (88-92).

### 2.1.5.9.1.8.1. Psoralen + UVA(PUVA)

KTHL tedavisinde PUVA ilk kez 1976 yılında Gilchrest ve ark. tarafından 9 MF'li hastaya uygulanmış (12-76 seans) ve hastaların 4'ünde tam remisyona elde edilmesiyle PUVA'nın MF'te etkili olduğu ortaya konmuştur. Çalışmalarda KTHL'da fototerapinin etkinliği değerlendirilirken bazı tanımlamalar kullanılmıştır (Tablo-8) (90,93-97).

**Tablo-8: Fototerapi etkinlik değerlendirilmesinde kullanılan tanımlamalar**

<b>İndüksiyon fazı:</b>	Lezyonların tam olarak iyileşmesi için geçen süre
<b>Tam remisyon:</b>	Lezyonların %90-100 oranında kaybolması En az 4 hafta süreyle lezyon olmaması Remisyonun histolojik olarak desteklenmesi
<b>Yanıtızsızlık:</b>	Lezyonlarda <%50 iyileşme
<b>Remisyon:</b>	Klinik olarak lezyonsuz dönem*
<b>Relaps:</b>	Yoğun PUVA veya alternatif tedavi gerektiren belirgin hastalık
<b>Histolojik iyileşme:</b>	Epidermotropizm/Pautrier mikroabselerinin yokluğu Dermis ve epidermiste atipik hücre bulunmaması Dermal inflamatuvar infiltratın belginin azalması
*: Hafif topikal tedavilerle kontrol altına alınabilen lezyonlar da remisyon dönemine dahil edilmektedir	

Genel olarak PUVA tedavisi 0,6 mg/kg 8-metoksipsoralenin oral alımını takiben UVA uygulanması şeklinde olur. Genelde UVA başlangıç dozu 0,5 j/cm<sup>2</sup> olmakla beraber başlangıç dozu, doz artışı ve seans sıklığı konusunda farklılıklar bulunmaktadır. İndüksiyon fazında seans sıklığı ile ilgili farklı yaklaşımlar olsa da PUVA genellikle haftada 2-4 kez uygulanmaktadır. Erken evre hastalıkta ortalama 3-4 ay olarak belirlenen indüksiyon fazında haftada 2-4, haftada 3 ve haftada 2-3 seans arasında yanıt oranları birbirine yakın bulunmuştur. İndüksiyon fazında tolere edilebilen maksimum doza kadar doz yükseltilebilir. İndüksiyon fazından sonra genel yaklaşım seans sıklığının kademeli olarak azaltılarak kesilmesidir (88,91,92,98 ).

Çalışmalarda tam yanıt sağlanma oranları ve gereken doz evreye göre değişmektedir. Örneğin Evre IA'da %79-88, evre IB'de %52-59, evre IIA'da %83 olarak belirlenmiştir; tam yanıtın sağlanması için gereken doz ise evre arttıkça artmaktadır . PUVA; UVA'nın penetrasyonu ile ilişkili olarak özellikle evre IB ve IIA'da etkili bulunmuştur. PUVA'nın; MF lezyonlarında epidermal infiltratı azalttığı, papiller dermisteki infiltrata

etkili olduğu ancak retiküler dermisteki infiltratın yoğun olduğu durumlarda etkinliğinin sınırlı olduğu gösterilmiştir (89,98) .

PUVA alan hastalarda remisyon süreleri ile ilgili çalışmalarda PUVA'nın erken evre MF'te uzun süreli remisyon sağladığı gösterilmiştir. Hönigsman ve ark. çalışmalarında 9 evre IA, 26 evre IB hastasında PUVA tedavisi ile ( hastalara indüksiyon sonrası idame verilmemiştir) evre IA hastalarının %55'inde ortalama 20 ay, evre IB hastalarının %38'inde ortalama 17 ay süreyle remisyon sağlanmıştır. Bu hastalardan evre IA'daki beş hasta ve evre IB'deki 10 hastanın 79 ay remisyonunda kaldığı görülmüştür (99). Querfeld ve ark. 66 hasta ile yapıkları çalışmalarında evre IA hastalarının %30'unun; evre IB ve IIA hastalarının da yarısının tedaviden 10 yıl sonra bile halen remisyonunda olduklarını tespit etmişlerdir (100). Hermann ve ark çalışmalarında evre IA'daki olguların %67'sinin iki yıl; %58'inin beş yıl süreyle remisyonunda olduğu; evre IB'deki hastalar için ise aynı sürelerdeki oranların %41 ve %25; evre IIA için ise %67 olduğu bulunmuştur(101). PUVA ile sağlanan bu remisyon oranlarına rağmen relapslar da sıktır (93). Relapslardan mikroskobik düzeyde bile olmayan hastalık odaklarının veya derin dermal ve foliküler yapılarda yerleşmiş atipik lenfositlerin sorumlu olabileceği düşünülmüştür( 95,100,102. Querfeld ve ark. PUVA ile tam yanıt alınan 66 hastanın yarısında 39 ay süren takiplerde relaps gözlemlenmişlerdir. Relaps görülen hastaların görülmeyenlerden daha erken tam yanıt ulaştıkları ve daha az kümülatif doz aldıkları tespit edilmiştir. Bu nedenle relapsların daha az kümülatif doz ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir (100). Rosenbaum ve ark. çalışmalarında parapsöriazis ve MF tanısı olan 43 olgunun %58'inde tam yanıt sağlandıktan sonra olguların tamamında 6 ay içinde relaps tespit etmişlerdir. Bu olguların %68'nin idame tedavi alması idamenin hastalık seyrini çok etkilemediğini düşündürmüştür (103).

KTHL'da indüksiyondan sonra idame tedavinin gerekliliği tartışmalıdır. EORTC bu konuda erken evre MF'te idame tedavinin relapsları önlemede nadiren etkili olduğu bu nedenle maruz kalınan kümülatif dozun artmaması için idame tedavinin verilmemesi görüş bildirmiştir ancak bu konuda tam bir uzlaşma sağlanamamıştır (88,91). Relaps olan hastalarda ikinci indüksiyon için tam yanıt oranı, verilen seans ve ikinci remisyonunda kalma süresinin ilk indüksiyon ile benzer olduğunun gösterilmesi idame tedavi yerine sadece indüksiyon tedavisinin verilmesinin yeterli olduğunu düşündürmüştür (88,100,103,104). Evre IB ve folikülotropik MF veya kalın plaklar ve büyük hücreli transformasyon görülen

olgularda relaps riskinin yüksek olması nedeniyle idame tedavinin bu gruplarla sınırlı tutulmasının öneren yayınlar da vardır (93).

Fototerapi alan MF'li hastalarda deri kanserlerinin prevalansı bilinmemekte ancak psoriasis hastalarındaki tecrübe PUVA seans sayısı 200'ün üzerinde veya kümülatif doz 1200j/cm<sup>2</sup> üzerinde olduğunda melanom dışı deri kanserlerinin riskinin arttığı gösterilmiştir (91,105).

Hastalığın mevcut durumunu korumak, minimal rezidü hastalık durumunu sağlamak, relapsları azaltmak, hastaliksız süreyi uzatmak, hastanın yaşam kalitesini korumak ve hastanın sağ kalım süresini uzatmak amacıyla verilen idame tedavinin etkinliğinin genel olarak kümülatif UVA'nın yan etkileriyle dengelenmesi gerektiği önerilmektedir (88,91,98).

PUVA; MF'te etkili bir tedavi seçeneği olduğu bilinmekte ancak sağ kalım üzerine ne kadar etkili olduğu net değildir. MF'te evre IA'da sağ kalım oranı normal popülasyon ortalamasından farklı değildir. Beş yıllık sağ kalım oranları evre IB için %73-86, evre IIA için %49-73, evre IIB için %40-65 olarak saptanmıştır (90,91,98,100). Hastaların 15 yıl izlendiği ve sonuçta evrelere göre istatistiksel farkın saptanmadığı bir çalışmada 10 yıl sonundaki hastaların sağ kalım oranları evre IA için %89, evre IB için %78, evre IIA için ise %100 olarak belirlenmiştir (101).

PUVA'nın interferon (IFN)-a2b, retinoidler ve total deri elektron demeti tedavileri gibi seçeneklerle kombinasyonlarında etkinliği ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Kombinasyonda retinoidler ve IFN kullanılmasının PUVA ilişkili deri kanseri riskini azaltabileceği ancak total deri elektron demeti tedavisi ile kombinasyonun bu riski arttırabileceği belirtilmiştir. Çalışmalar yetersiz olmakla beraber IFN-a2b (9-36mu/hafta) ve PUVA kombinasyonunun tam iyileşmede en az tek başına PUVA kadar ve hatta daha etkili olduğu, tam remisyona ulaşılması için gereken kümülatif dozu azalttığını ve ileri evre hastalıkta da etkili olduğunu göstermiştir (89,106-108). EORTC; PUVA ve IFN kombinasyonunu ikinci basamak tedavi olarak önermektedir (98).

#### **2.1.5.9.1.8.2. Ultraviyole B(UVB)**

MF'in yama evresinde etkinliği 1950'lerden beri bilinen UVB MF tedavisinde ilk kullanılan yapay ışık kaynağıdır (95). Ramsay ve ark. evre IA ve IB MF hastalarında UVB'nin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında hastalarının %83'ünde ortalama 22

ay tam remisyon sağlandığını göstermişlerdir (109). Resnik ve ark. erken dönem MF tanılı 34 hastada UVB tedavisiyle hastaların %74'ünde tam yanıtın ortalama 5 ayda sağlandığını bu olguların 94 sonundaki takiplerin olguların %23'ünün remisyon durumunun halen devam ettiğini belirlemişlerdir (110). Bu çalışmalar UVB'nin erken evre MF'te etkili bir seçenek olduğunu ve uzun süre remisyon sağlayabildiğini göstermiştir ancak çalışmalarda geniş band UVB'ye bağlı eritem ve irritasyonun sık olduğu vurgulanmıştır. Günümüzde geniş band UVB'nin yerini artık yan etki potansiyeli daha az olan darband UVB almaktadır (90,94-96,102,111-116).

Çalışmalar darband UVB ile MF hastalarında indüksiyon fazının haftada 2-3 uygulama ile 3-4 ayda tamamlandığını göstermiştir (88,92). Darband UVB'yi erken dönem MF'te ilk kez Hofer ve ark. kullanmış ve 6 erken evre MF olgusunun 5'inde 6 haftalık tedavi ile tam yanıt sağlamışlardır (94). Çeşitli çalışmalarda ve farklı hasta sayılarıyla(8 hastadan 68 hastaya kadar değişen) yapılan değerlendirmelerde UVB'nin erken evre MF'te hastaların %54,2-91'inde tam yanıt sağladığı bildirilmiştir. Tam yanıtın ulaşıması için gereken ortalama kümülatif doz ise 16,3-96,7 j/cm<sup>2</sup> arasında değişmektedir (90,94,102,111,113).

Darband UVB; eritem ve irritasyon yan etkilerinin geniş banda göre az olması, geniş banda göre penetrasyonunun daha derin olması, ışınlama zamanının kısa olması, psöralen gereksiniminin olmaması ve psöralen ilişkilili yan etkilerin gözlenmemesi, gebelikte kullanılabilmesi gibi avantajları olmakla beraber PUVA'ya göre penetrasyonunun daha yüzeysel kalması nedeniyle EORTC darband UVB'yi sadece erken evre hastalıkta önermektedir (88-90,96,98,102).

Normalde melaninin güneş ışınlarına karşı koruyucu etkisi UV radyasyonunu absorbe etme potansiyelinden kaynaklanmaktadır. Bazı araştırmacılar bu durumun koyu renk derili hastalarda darband UVB'nin etkisini kısıtlayabileceğini ileri sürmüşlerse de deri tiplerinin yanıtı etkilemediğini ve koyu renk derililerde de iyi yanıt alındığını savunan çalışmalar da vardır. Ancak genel olarak çalışmalarda hipopigmente MF'te darband UVB yanıtının iyi olmadığı belirtilmektedir (95,97,102).

PUVA ve UVB tedavilerinin etkinliğini karşılaştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Diederer ve ark. evre IA ve IB MF tanısı olan 35 hastaya PUVA; 21 hastaya darband UVB uyguladıkları çalışmalarda PUVA alanlarda ortalama 11 ayda hastaların %71'inde; darband UVB alanların ise ortalama 14 ayda %81'inde tam yanıt sağlamışlardır (kümülatif

doz PUVA ve darband UVB için sırasıyla 283,2 j/cm<sup>2</sup> ve 31,8 j/cm<sup>2</sup>). Çalışmada PUVA için ortalama remisyon süresi 22,8 ay; darband UVB için ortalama 24,5 ay olarak saptanmıştır. Çalışmada iki modalite arasında yanıt oranlarının benzer oluşu ve darband UVB için psöralen gereksiniminin olmaması avantaj olarak değerlendirilmiştir (111). Pavlotsky ve ark. 68 darband UVB, 43 genişband UVB ile tedavi edilen erken dönem MF hastalarında ortalama 10 haftalık tedaviden sonra tam yanıt oranını darband için evre IA'da %84 ve evre IB'de %78; geniş band için evre IA'da %89 ve evre IB'de %44 olarak belirlemişlerdir. Olguların %49'u yaklaşık 77 haftalık tedavisiz takipte remisyonunda kalmıştır ve erken dönem MF'te UVB tedavilerinin etkinliği benzer bulunmuştur (90).

El-Mofty ve ark darband UVB, PUVA ve psöralenli UVB'nin etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarına erken evre MF hastaların sağ ve sol taraflarının karşılaştırmalı olarak çalışmış ve bir gruba darband UVB ile PUVA, bir gruba da psöralenli darband UVB ile PUVA uygulamıştır. Tedavi yanıtları darband UVB/PUVA grubunda 48 seans, psöralenli UVB/PUVA grubunda 36 seans sonra değerlendirildiğinde birinci grupta hem darband UVB hem de PUVA ile %70'inde; ikinci grupta psöralenli UVB ile %80'inde, PUVA ile %70'inde tam yanıt alınmıştır. Histolojik düzelme de her iki grupta birbirine yakın bulunmuştur. Bu sonuçlarla MF'te darband UVB, psöralenli UVB ve PUVA'nın benzer iyileşme oranları sağladığı ve psöralenin UVB'nin etkisini arttırmadığı belirtilmiştir (114).

Darband UVB tedavisi ile sağlanan remisyon süreleri ile ilgili bir çok çalışma yapılmış ve bu sürenin 3-26 ay arasında değiştiği, relaps oranının ise %80'lere ulaştığı bildirilmiştir (90,95-97,102,112-116). Tam yanıtın sağlanamadığı ya da histolojik düzelmenin tam olmadığı vakalarda relaps riski daha fazladır (95). İdame tedavinin relapslar ve remisyon süreleri üzerine etkisi halen tartışmalıdır. Pavlotsky ve ark. çalışmalarında idame alan hastalarda relaps oranını %33; almayanlarda %48 olarak belirlemiştir (90). Relaps gelişen olgularda ikinci indüksiyon tedavisiyle tam yanıt sağlanma oranlarının yüksek olması nedeniyle kümülatif dozun artmaması için ilk darband tedavisinin kademeli olarak azaltılması ve sadece relaps gelişen olgularda ikinci kür darband UVB'den sonra idame yapılması önerilmiştir. Darband UVB ile yapılan idamede tedavi haftada bir ile ayda bire kadar değişen sıklıkta ve bir yıldan beş yıla kadar değişen sürelerde önerilmiştir (90-92,94-96,113).

## **2.1.5.9.2. Sistemik Tedaviler**

### **2.1.5.9.2.1. İnterferon**

Evre I A/B MF'de ikinci basamak; evre IIB, II ve SS' de ilk basamak tedavidir. 3-10 milyon ünite (mü) günlük veya haftada 3 kez uygulanır. Sıklıkla IFN  $\alpha$  kullanılmakla birlikte IFN  $\gamma$  da KTHL'da etkilidir (117-120).

### **2.1.5.9.2.2. Retinoidler**

Tek başına veya PUVA, IFN gibi tedavilerle kombine olarak kullanılabilir. İstretinoin, etretinat, asitretin, beksaroten tedavide kullanılan moleküllerdir (106).

### **2.1.5.9.2.3. Sistemik Kemoterapi**

Sistemik çoklu ajan kemoterapisi lenf nodu, iç organ tutulumu olan veya lokal tedavilerle durdurulamayan progresif hastalığı olanlarda tercih edilmelidir. En sık uygulanan 6 kür CHOP (Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) rejimidir. Bu rejim ile %80 tam veya kısmi remisyon elde edilmekle birlikte remisyon süreleri çok kısadır (106).

### **2.1.5.9.2.4. Metotreksat**

MF'te metotreksat kullanımı ile ilgili az sayıda yayın bulunmaktadır. Yama/plak lezyonları olan 60 T2 evre hastaya yaklaşık 15 ay ortalama 25 mg/hf dozunda metotreksat tedavisi uygulanmış, hastaların %12'sinde tam yanıt, %22'sinde kısmi yanıt elde edilmiş. Düşük doz metotreksat ile IFN $\alpha$  kombinasyonu da KTHL'da uygulanan tedavi alternatiflerindedir (121-123).

### **2.1.5.9.2.5. Histon Deasetilaz İnhibitörleri**

Çok sayıda hematolojik malignanside (myeloid malignansiler, Hodgkin lenfoma, periferel T hücreli lenfoma) ve KTHL'da etkilidir. Vorinostat klas 1 ve 2 histon deasetilazı inhibe eden, oral formu olan ajanlardandır. Food and Drug Administration (FDA) tarafından 22 dirençli KTHL'da kullanımı onaylanmıştır. Yapılmış 2 çalışmada tedaviye yanıt oranları %24 ve %30 olarak saptanmıştır. Diğer histon deasetilaz inhibitörleri olan romidepsin, panobinostat, belinostat da MF/SS'lu hastalarda kullanılabilir (124-126).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Popülasyonu

Çalışmamızda 2006 yılı ve sonrasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Fototerapi Ünitesi'nde MF tanısıyla PUVA ve DBUVB tedavisi almış 61 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalık tanısı klinik ve histopatolojik olarak konuldu. Hastalık evrelemesi EORTC-WHO sınıflamasına göre yapıldı. Hastalar tedavi öncesi oftalmolojik ve kardiyolojik değerlendirmelerden geçirildi. Tedavi seçimi hastalık şiddetine göre yapılmamıştır; ancak psoralen ile ilgili kontrendikasyonu veya anlamlı komorbiditesi olan hastalarda DBUVB tercih edilmiştir.

Hastaların cinsiyet, yaş, adres, ek hastalık, tanı zamanı, başlangıç lezyonları, şikayet başlangıcı ile tanı zamanı arası süre, hastalık evresi, lenfadenopati varlığı, verilen fototerapi türü, varsa kombine olarak verilen sistemik tedaviler, remisyona ulaşan hastalarda remisyona kadar olan süre, seans ve doz, idame tedavi süreleri, remisyona ulaşıldıktan sonraki takip süreleri ve remisyon süreleri, nüks durumları ve nüks olan hastalarda remisyon ile nüks arası süre, toplam takip süreleri, toplam verilen PUVA ve DBUVB dozları, yan etkiler ile ilgili bilgiler kaydedildi.

#### 3.2. Tedavi

PUVA tedavisi haftanın ardışık olmayan 3 günü tedavi alınacak şekilde başlandı. UVA'dan 2 saat önce hastalara 8-metoksipsoralen verildi. Başlangıç dozu Fitzpatrick cilt tipine bakılmaksızın tüm hastalara 0,5 j/cm<sup>2</sup> olarak verildi. Doz artışı 3 seansta bir yani haftalık olarak yapıldı ve ilk 5 haftada dozlar birinci hafta 0,5 j/cm<sup>2</sup>, ikinci hafta 0,7 j/cm<sup>2</sup>, üçüncü hafta 1,0 j/cm<sup>2</sup>, dördüncü hafta 1,2 j/cm<sup>2</sup> ve beşinci hafta 1,5 j/cm<sup>2</sup> olacak şekilde verildi; bundan sonraki haftalarda her hafta 0,5 j/cm<sup>2</sup> doz artışı yapıldı. Doz en fazla 7 j/cm<sup>2</sup>'e kadar yükseltildi ve tedavi bu dozda sabitlenip devam edildi. Bu tedavi rejimi lezyonlarda %95 oranında iyileşme sağlanıncaya kadar devam edildi; daha sonra idame tedaviye geçildi.

DBVUB tedavisi de yine haftanın ardışık olmayan 3 günü tedavi alınacak şekilde verildi. Başlangıç dozu Fitzpatrick cilt tipine bakılmaksızın 0,200 j/cm<sup>2</sup> olarak verildi. İlk 6 seansta dozlar birinci seans 0,200 j/cm<sup>2</sup>, ikinci seans 0,400 j/cm<sup>2</sup>, üçüncü seans 0,800 j/cm<sup>2</sup>, dördüncü seans 1,200 j/cm<sup>2</sup>, beşinci seans 1,600 j/cm<sup>2</sup>, altıncı seans 2,000 j/cm<sup>2</sup>

olacak şekilde verildi; bundan sonraki seanslarda her seans 0,05 j/cm<sup>2</sup> doz artışı yapıldı. Doz en fazla 3,3 j/cm<sup>2</sup>'e kadar yükseltildi ve bu dozda sabitlenip devam edildi. Bu tedavi rejimi lezyonlarda %95 oranında iyileşme sağlanıncaya kadar devam edildi; daha sonra idame tedaviye geçildi.

Kombine olarak verilen sistemik tedaviler (retinoidler, interferon, metotreksat v.b.) dışlama kriteri olarak kabul edilmedi ancak foto(kemo)terapi yanıtına etkileri göz önünde bulunduruldu.

### **3.3. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi ve Yan Etkiler**

Yanıt klinik olarak değerlendirilmiş ve histopatolojik inceleme ile desteklenmiştir. Klinik olarak lezyonların %95'inden fazlasının kaybolması tam remisyon (TR); lezyonların %50 ile %95 arası kaybolması kısmi remisyon (KR); lezyonların %50'sinden azının kaybolması ise yanıtızsızlık olarak değerlendirilmiştir. Bu klinik yanıtlar histopatolojik inceleme ile doğrulanmış olup klinik olarak lezyon kaybolmuş olsa bile histopatolojik inceleme MF lehine ise hastalığın devam ettiği ve yanıtın olmadığı şeklinde yorumlanmıştır.

Klinik ve histopatolojik olarak remisyona ulaşmış hastalarda yine klinik ve histopatolojik olarak MF bulgularının yeniden ortaya çıkması nüks olarak değerlendirilmiştir.

Hastalarda gözlenen fototerapi ilişkili lokal ve sistemik yan etkiler de kaydedilmiştir.

#### 4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler, bilgisayar ortamında SPSS 17.0 paket programı ile analiz edildi. Verilerin özetlenmesinde Frekans (Sayı), Yüzde (%), Aritmetik Ortalama±Standart Sapma ( $X\pm SS$ ), Ortanca (1. Çeyreklik-3. Çeyreklik) kullanıldı. Kategorik verilerin dağılımının karşılaştırılması Ki-kare ( $\chi^2$ ) Testi ile yapıldı ve gerektiğinde Fisher'in Kesin  $\chi^2$  Testi kullanıldı. Sürekli sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Tek-Örnek Kolmogorov-Smirnov Testi ve Varyasyon Katsayısı birlikte değerlendirilerek belirlendi. Sürekli sayısal verilerin iki grup yönünden karşılaştırılması Mann-Whitney U Testi ile, ikiden fazla grup yönünden karşılaştırılması ise Kruskal-Wallis Testi ile gerçekleştirildi. Tüm analizlerde,  $p<0.05$  olduğunda aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu kabul edildi.

## 5. BULGULAR

Çalışmada 32'si kadın (%52,4), 29'u erkek (%47,6) toplam 61 hasta değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın yaş ortalaması 44,63 (minimum 17 yaş; maksimum 77 yaş)'tü.

Oturdukları adresler kayıt altına alınan hastalarımızın 54'i Konya'da (%88,5), 2'si Aksaray'da (%3,2), 4'ü Karaman'da (%6,5) ve 1 tanesi de Ankara'da (%1,6) oturduklarının ifade etmişlerdir.

Hastalarımızın başlangıç lezyonlarının yerleştiği yerlere bakıldığında:

51 hastada alt ekstremitelerde;

42 hastada üst ekstremitelerde;

36 hastada gövde ön yüzde;

37 hastada gövde arka yüzde;

28 hastada gluteal bölgede;

2 hastada palmar bölgede;

2 hastada saçlı deride;

1 hastada genital bölgede;

1 hastada plantar bölgede;

1 hastada yüzde ve

1 hastada tüm vücutta lezyonların olduğu görüldü.

61 hastamızın sadece 3 tanesinde (%4,9) lenfadenomegali vardı . Bunlardan ikisinde sadece klinik tutulum varken (evre IIA/IIB), birinde hem klinik hem de histopatolojik tutulum vardı (evre IVA). Evre IVA'daki hasta tam remisyona edilemeden öldü (ölüm nedeni bilinmiyor), evre IIB'deki hasta ise PUVA+asitretin+IFN tedavilerine rağmen tam remisyona ulaşamadı. Hastalarımızın hiçbirinde ekstrakutanöz tutulum veya periferik dolaşımda atipik hücre saptanmadı.

Hastalarımızın 28 tanesine DBUVB (%45,9); 28 tanesine PUVA (%45,9) ve 5 tanesine de (%8,1) bir dönem PUVA daha sonra DBUVB verildi. PUVA alan hastalardan biri evre IIB, biri evre IVA'daydı.

Hastaların ortalama takip süresi 36,9 ay'dı. Bu süre DBUVB hastaları için 22,5 ay; PUVA hastaları için 50,7 ay'dı.

MF evrelerine bakıldığında hastalarımızın 18 tanesi evre IA (%29,5); 31 tanesi evre IB (%50,8); 10 tanesi evre IIA (%16,3); 1 tanesi evre IIB(%1,6) ve 1 tanesi de evre IVA (%1,6) olarak saptandı.

Evre IA/IB/IIA'daki 28 hastaya DBUVB, 26 hastaya PUVA tedavisi verildi. DBUVB grubundakilerin yaş ortalaması 48,4; PUVA grubundakilerin yaş ortalaması 42,1'di. DBUVB alan gruptaki hastalarda tedavi süresince ortalama verilen doz 186,2 j/cm<sup>2</sup> idi (minimum 9,4 j/cm<sup>2</sup>; maksimum 425,4 j/cm<sup>2</sup>); PUVA alan hasta grubunda ise bu sayı 410 j/cm<sup>2</sup> idi (minimum 82 j/cm<sup>2</sup>; maksimum 884 j/cm<sup>2</sup>).

DBUVB grubundaki hastaların %71,4'ü (20 hasta), PUVA grubundaki hastaların %84,6'sı (22 hasta) sırasıyla ortalama 58,2 j/cm<sup>2</sup> DBUVB ve 202,3 j/cm<sup>2</sup> PUVA dozuyla TR'a ulaşmıştır. TR'a ulaşma oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi (p= 0,821).

Remisyona ulaşan hastalarımızın remisyona ulaşma süreleri ortalama 7,02 aydı. Bu süre DBVUB alan hastalarda 5,35 ay; PUVA alan hastalarda 6,82 aydı. Remisyona ulaşma süreleri açısından DBUVB grubundaki hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede TR'a daha kısa sürede ulaştığı görülmüştür (p= 0,042).

Hastalarımız TR'a ortalama 64 seans sonunda ulaşmışlardır (minimum 28 seans; maksimum 151 seans). Bu sayı DBUVB alan hastalarda ortalama 58,9 (minimum 33; maksimum 151); PUVA alan hastalarda ortalama 68,86 seanstı (minimum 28; maksimum 132). Remisyona ulaşmak için gereken ortalama seans sayısının DBUVB alan hasta grubunda daha az olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.

Remisyona ulaşan hastalara remiyon elde edildikten sonra ortalama 11,2 ay idame tedavisi verildi. Bu süre DBVUB alan hasta grubunda 11,5 ay; PUVA alan hasta grubunda 11,0 ay'dı.

Remisyona ulaşan hastalar ortalama 31,3 ay remisyonda kalmışlardır. Bu süre DBVUB alan hastalarda 16,8 ay; PUVA hastalarında 45,2 ay'dı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0.001) ancak PUVA hastalarının ortalama takip süreleri daha uzun olduğu için iki grup arasındaki fark belki de bu faktörden kaynaklanmaktadır. Yani DBUVB alan hastalar PUVA alan hastalar kadar takip edilse belki de PUVA alan grupta ulaşılan remisyon süresine DBUVB alan hastalarda da ulaşılabilecekti.

Evrelere göre evre IA'daki 18 hastanın 13'ü (%72) tam remisyona ulaşmıştır. Evre IA'da remisyona ulaşma süresi ortalama 6,1 ay (minimum 3 ay; maksimum 10 ay) olarak saptanmıştır. Evre IB'deki 31 hastanın 23'sü (%74) tam remisyona ulaşmıştır. Evre IB'de tam remisyona ulaşma süresi ortalama 5,9 ay (minimum 3 ay; maksimum 18 ay) olarak saptanmıştır. Evre IIA'daki 10 hastanın 6'sı (%60) tam remisyona ulaşmıştır. Evre IIA'da remisyona ulaşma süresi ortalama 6,8 ay (minimum 4 ay; maksimum 10 ay) olarak saptanmıştır. Bu sonuçlarla hastalarımızda genel olarak evrelere göre tam remisyona ulaşma oranları ve süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p= 0,302).

Evre IA'daki 18 hastanın 10'u DBUVB tedavisi almıştır ve bu 10 hastanın 7'si (%70) ortalama 4,5 ayda (minimum 3 ay; maksimum 10 ay) tam remisyona ulaşmıştır. Evre IB'deki 31 hastanın 15'i DBUVB tedavi almış ve bu 15 hastanın 12'si (%80) ortalama 5,8 ayda (minimum 3 ay; maksimum 18 ay) tam remisyona ulaşmıştır. Evre IIA'daki 10 hastanın 3'ü DBUVB tedavisi almış ve bu 3 hastanın 1'i (%33) 5 ay sonra tam remisyona ulaşmıştır.

Bu sonuçlarla sadece DBUVB tedavisi alıp tam remisyona ulaşan hastalarımızda evre IIA'da TR'a ulaşma oranının daha düşük olduğu görülmüş, ancak TR'a ulaşma süreleri açısından evrelere göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p= 0,636).

Evre IA'daki 18 hastanın 8'i PUVA tedavisi almış ve bu 8 hastanın 6'sı (%75) ortalama 8 ayda (minimum 4 ay; maksimum 10 ay) tam remisyona ulaşmıştır. Evre IB'deki 31 hastanın 12'si PUVA tedavisi almış ve bu 12 hastanın 11'i (%91) ortalama 6 ayda (minimum 3 ay; maksimum 18 ay) tam remisyona ulaşmıştır. Evre IB'deki hastalardan 4'ü bir dönem PUVA tedavisi almış daha sonra farklı nedenlerle DBUVB'e tedavisine alınmışlardır. Bu hastalardan tam remisyona ulaşan 3 tanesi sırasıyla 6 ay,9 ay ve 49 ayda tam remisyona ulaşmışlardır.1 tanesi 56 seans PUVA ve 63 seans DBUVB almasına rağmen tam remisyona ulaşamamıştır. Evre IIA'daki 10 hastanın 6'sı PUVA

tedavisi almış ve 6 hastanın 5'i (%83) ortalama 7,2 ayda (minimum 4 ay; maksimum 10 ay) tam remisyona ulaşmıştır. 1 hasta ise önce 47 seans PUVA ve daha sonra 62 seans DBVUB almasına rağmen tam remisyona ulaşamamıştır. Bu sonuçlarla sadece PUVA tedavisi alıp tam remisyona ulaşan hastalarımızda evrelere göre tam remisyona ulaşma oranları ve süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,114$ ).

Evre IA'daki hastalardan DBUVB tedavisi alıp TR'a ulaşanlara ortalama  $44,8 \text{ j/cm}^2$ , evre IB'dekilere ortalama  $70,3 \text{ j/cm}^2$ , evre IIA'dakilere ortalama  $30,4 \text{ j/cm}^2$  DBUVB dozu verilmiştir. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen ( $p=0,887$ ) evre IB'deki hastaların TR'a ulaşmak için daha fazla DBUVB dozuna ihtiyaç duydukları görülmektedir. PUVA alanlarda ise TR'a ulaşmak için evre IA'daki hastalara ortalama  $185,8 \text{ j/cm}^2$ , evre IB'dekilere ortalama  $174,5 \text{ j/cm}^2$  ve evre IIA'dakilere ortalama  $283,2 \text{ j/cm}^2$  PUVA dozu verilmiştir. Bu gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen ( $p=0,253$ ) evre IIA'daki hastaların daha fazla PUVA dozu aldıkları görülmektedir.

Evrelere göre remisyonda kalma sürelerine bakıldığında evre IA'da remisyona ulaşan 13 hastanın ortalama 37,5 ay; evre IB'de remisyona ulaşan 23 hastanın ortalama 23,8 ay; evre IIA'da remisyona ulaşan 6 hastanın ortalama 45,6 ay remisyonda kaldığı gözlenmiştir.

Bu sonuçlarla hastalarımızda genel olarak evrelere göre remisyonda kalma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ancak evre IIA'daki hastalarımızın beklenenin aksine daha uzun remisyon süresine (relapssız dönem) ulaştıkları görülmektedir ( $p=0,160$ ).

Evre IA'da DBUVB tedavisi alıp tam remisyona ulaşan 7 hastanın ortalama 19,5 ay; evre IB'de DBUVB tedavisi alıp tam remisyona ulaşan 12 hastanın ortalama 15,1 ay; evre IIA'da DBUVB tedavisi alıp tam remisyona ulaşan 1 hastanın 17 ay remisyonda kaldığı görülmüştür. Bu sonuçlarla DBVUB tedavisi alanlarda evrelere göre remisyonda kalma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,731$ ).

Evre IA'da PUVA tedavisi alıp tam remisyona ulaşan 6 hastanın ortalama 58,5 ay; evre IB'de PUVA tedavisi alıp tam remisyona ulaşan 11 hastanın ortalama 34,2 ay; evre IIA'da PUVA tedavisi alıp tam remisyona ulaşan 5 hastanın ortalama 51,4 ay remisyonda kaldığı görülmüştür. Bu sonuçlarla PUVA tedavisi alanlarda evrelere göre remisyonda

kalma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p= 0,263$ ) ancak evre IA'daki hastalarımızın daha uzun relapsız dönem geçirdikleri görülmektedir.

Remisyona ulaşan 45 hastanın 5'i kadın, 6'sı erkek toplam 11'inde (%24,4) hastalık nüks etmiştir. DBVUB ve PUVA alan gruplara ayrı ayrı bakıldığında DBUUVB tedavisi alıp tam remisyona ulaşan 20 hastanın 5'inde (%25) TR'dan ortalama 10,6 ay sonra ; PUVA tedavisi alıp tam remisyona ulaşan 22 hastanın ise 4'ünde (%18,18) TR'dan ortalama 22,5 ay sonra hastalık nüks etmiştir. Ayrıca önce PUVA tedavisi alıp daha sonra DBUUVB tedavisine geçilen 3 hastanın 2'sinde hastalık nüks etmiştir. Bu sonuçlarla sadece DVUUVB ve PUVA tedavisi alan hastalarımız arasında nüks oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir ( $p= 0,706$ ) ancak DBUUVB tedavisi alıp nüks gelişen hastalarımızda nüksün daha erken geliştiği görülmüştür.

Evrelere göre bakıldığında evre IA'da tam remisyona ulaşan 13 hastanın 2'sinde (%15,4); evre IB'de tam remisyona ulaşan 23 hastanın 6'sında (%26,08) ve evre IIA'da tam remisyona ulaşan 6 hastanın 1'inde (%16,7) hastalık nüks etmiştir. Ayrıca önce PUVA tedavisi alıp daha sonra DBUUVB tedavisine geçilen ve hastalık nüks eden 2 hasta da evre IB'deydi. Bu sonuçlarla sadece DBUUVB veya PUVA tedavisi alan hastalarımız arasında nüks oranları açısından evrelere göre farklılık olmadığı görülmüştür ( $p= 0,573$ ).

DBUUVB tedavisi alıp TR'a ulaştıktan sonra nüks gelişmeyen hastaların TR'a ortalama 5,4 ayda; nüks gelişenlerin ise ortalama 5,3 ayda ulaştıkları tespit edildi. Ayrıca nüks gelişmeyen hastaların TR'a ulaşmak için ortalama  $60,9 \text{ j/cm}^2$  , nüks gelişenlerin ise  $48,5 \text{ j/cm}^2$  DBUUVB dozu aldıkları görüldü ancak bu değerler DBUUVB grubunda nüks gelişen ve gelişmeyenler arasında TR'a ulaşma süresi ve alınan ortalama kümülatif doz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen nüks gelişmeyen hastaların daha uzun sürede TR'a ulaştıkları ve daha fazla ortalama kümülatif DBUUVB dozu aldıklarını göstermektedir ( $p=0,735$  ve  $0,425$ ). PUVA grubunda ise bu süre nüks gelişmeyen ve nüks gelişen gruplar için sırasıyla 6,9 ay ve 6,2 ay; ortalama kümülatif doz ise  $209,9 \text{ j/cm}^2$  ve  $200,6 \text{ j/cm}^2$  olarak tespit edildi. Bu değerler PUVA grubunda da nüks gelişen ve gelişmeyenler arasında TR'a ulaşma süresi ve alınan ortalama kümülatif doz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen nüks gelişmeyen hastaların daha uzun sürede TR'a ulaştıkları ve daha fazla ortalama kümülatif PUVA dozu aldıklarını göstermektedir ( $p= 0,712$  ve  $0,980$ ). Ayrıca nüks gelişmeyen hastalarımızın ortalama 11,8 ay; nüks gelişenlerin ise ortalama 10,4 ay idame tedavi aldıkları görüldü. Bu

fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p= 0,538$ ) ancak nüks gelişmeyen hastaların daha uzun süre idame tedavi aldıkları görülmektedir.

Hastalarımızın MF tanısını aldıkları yaş ortalaması 43,52 (minimum 17 yaş; maksimum 76 yaş)'ydi. Yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede hastalığın tanısı konulduğunda 30 yaşın altında olan 13 hastadan TR'a ulaşan 10 hastanın (%76) tam remisyona ortalama 7,13 ayda (minimum 3ay; maksimum 18 ay); 30-49 yaş arasında olan (30 ve 49 dahil) 24 hastadan TR'a ulaşan 17 hastanın (%70) tam remisyona ortalama 4,88 ayda (minimum 3 ay; maksimum 10 ay); 50 yaş ve üzerinde olan 24 hastadan TR'a ulaşan 18 hastanın (%75) ise tam remisyona ortalama 6,78 ayda (minimum 3 ay; maksimum 18 ay) ulaştıkları görülmüştür.

Bu sonuçlarla genel olarak hastalarımızda tanı anındaki yaş gruplarına göre remisyona ulaşma oranları ve süreleri arasında fark olmadığı saptanmıştır ( $p= 0,213$ ).

Tanı anında 30 yaşın altında olan hastaların ortalama 27,5 ay ; 30-49 yaş arasında olan hastaların ortalama 33,5 ay; 50 yaş ve üzerinde olan hastaların ortalama 30,9 ay remisyonda kaldıkları gözlenmiştir. Bu sonuçlarla hastalarımızda tanı anındaki yaş gruplarına göre remisyonda kalma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ( $p= 0,758$ ).

Tanı anında 30 yaşında altında olup remisyona ulaşan 10 hastanın 5'inde (%50) ; 30-49 yaş arasında olup remisyona ulaşan 17 hastanın 5'inde (%29,4) ; 50 yaş ve üzerinde olup remisyona ulaşan 18 hastanın 1'inde (%5,5) hastalık nüks etmiştir. Bu sonuçlar hastalarımızda tanı anındaki yaş gruplarına göre hastalığın nüks etme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını göstermektedir ( $p= 0,072$ ) ancak 50 yaş üzerinde daha az hastada nüks olduğu görülmektedir.

Hastalarımızın ilk şikayetlerinin başladıkları tarih ile MF tanısı aldıkları tarih arasında ortalama 48,3 ay zaman geçtiği tespit edildi. Şikayet başlangıcı ile hastalık tanısının konulduğu zaman arası süre 0-6 ay, 6-12 ay ve 12 aydan uzun şeklinde gruplandırıldığında sırasıyla bu gruplarda 17,11 ve 33 hasta olduğu; bu hastalardan TR'a ulaşan sırasıyla 13 (%76) , 7 (%63) ve 25 (%75) hasta olduğu ve bu hastaların remisyona ortalama yine sırasıyla 9,08 ay, 5,8 ay ve 6,2 ayda ulaştıkları gözlemlendi. Bu sonuçlarla gruplar arasında tam remisyona ulaşma oranları ve süreleri açısından istatistiksel olarak

anlamli fark olmadığı gözlenmiştir (p= 0,786) ancak 0-6 ay içerisinde başvuranlarda TR'a ulaşma süresinin daha uzun olduğu görülmektedir.

Şikayet başlangıcı ile hastalığın tanısının konulduğu zaman arası süre 0-6 ay, 6-12 ay ve 12 aydan uzun şeklinde gruplandırıldığında sırasıyla bu gruplarda TR'a ulaşan 13, 7 ve 25 hasta olduğu ve bu hastaların yine sırasıyla ortalama 34,3 ay, 25,5 ay ve 29,3 ay remisyonda kaldıkları gözlemlendi. Bu sonuçlarla gruplar arasında remisyonda kalma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmekle beraber (p= 0,596) 0-6 ay içerisinde başvuranların daha uzun relapsız dönem geçirdikleri görülmektedir.

Şikayet başlangıcı ile hastalığın tanısının konulduğu zaman arası süre 0-6 ay, 6-12 ay ve 12 aydan uzun şeklinde gruplandırıldığında sırasıyla bu gruplarda TR'a ulaşan 13, 7 ve 25 hasta olduğu ve bu hastalardan birinci grupta 1 hastanın (%7,6); ikinci grupta 1 hastanın (%14,2) ve üçüncü grupta 9 hastanın (%36) hastalığının nüks ettiği gözlemlendi. Bu sonuçlarla bu 3 grup arasında nüks oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (p= 0,071) ancak sürenin 12 aydan daha uzun olduğu hastalarda nüks oranının daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 9 - 12).

10 hastamız (6'sı PUVA; 4'ü DBVUB) tedavileri sırasında fototerapiye kombine olarak kilolarına uygun asitretin tedavisi almıştır. Bu 10 hastanın 8'inde asitretin fototerapi başladığı anda; 2 hastada ise fototerapi başladıktan bir süre sonra eklenmiştir. Bu 10 hastanın 3'ü aynı zamanda kilolarına uygun interferon alfa-2a tedavisi de almıştır. Bu 10 hastadan sadece asitretin tedavisi alan 7 hastanın (%70) remisyona ortalama 7,1 ayda ulaştıkları (minimum 3 ay; maksimum 18 ay); remisyona ulaşmak için ortalama 83,8 seans (minimum 39 seans; maksimum 132 seans) fototerapi aldıkları ve ortalama 16,5 ay (minimum 5 ay; maksimum 47 ay) remisyonda kaldıkları görülmüştür. Bu 7 hastadan 2'sinde nüks gelişmiştir (birinde 13 ay; diğerinde 7 ay sonra). Bu sonuçlarla fototerapiye asitretin eklenen hastaların; hem tüm hastaların genel ortalama süresinden hem de sadece DBUVB ve sadece PUVA tedavisi alan hastaların ortalama süresinden daha uzun sürede remisyona ulaştıkları (sırasıyla bu gruplarda ortalama süre: 7,02 / 5,35 / 6,82 aydı); remisyona ulaşmak için daha fazla seansa ihtiyaç duydukları (sırasıyla bu gruplarda ortalama seans: 64 / 58,9 / 68,86 seans) ve daha az remisyonda kaldıkları (sırasıyla bu gruplarda remisyonda kalma süreleri: 31,3 / 16,8 / 45,2 aydı) gözlemlendi.

5 hastamız (3'ü PUVA; 2'si DBUVB) tedavileri sırasında fototerapiye kombine olarak interferon alfa-2a tedavisi almıştır. Sadece interferon alfa-2a kombinasyonu alan 2 hastadan biri 9 ayda ve 88 seans PUVA tedavisi alarak remisyona ulaşmış ve takip edildiği 85 ay boyunca nüks gelişmemiştir. İkinci hasta ise 10 ayda ve 90 seans DBUVB tedavisi alarak remisyona ulaşmış ve takip edildiği 7 ay boyunca nüks gelişmemiştir. Fototerapiye ek olarak asitretin ile beraber interferon alfa-2a kombinasyonu alan 3 hastadan 2'si remisyona ulaşmıştır. Bu 2 hasta sırasıyla remisyona 12 ve 18 ayda ulaşmış; remisyona ulaşmak için yine sırasıyla 151 seans DBVUB ve 129 seans PUVA almış ve birinci hastada 13 ay remisyondan sonra hastalık nüks etmiş; ikinci hasta ise 13 aydır takip edilmekte ve remisyonu devam etmektedir.

2 hastamız (1'i PUVA; 1'i önce PUVA sonra DBUVB) tedavileri sırasında fototerapiye ek olarak kilolarına uygun metotreksat tedavisi almış. Bu hastalardan birincisi 3 ayda ve 44 seans PUVA alarak remisyona ulaşmış ve 14 ay remisyonda kaldıktan sonra hastalık nüks etmiştir. İkinci hasta ise 4 ayda ve 60 seans PUVA alarak remisyona ulaşmış, idame tedavisi DBVUB olarak verilmiş ve 13 ay remisyonda kaldıktan sonra hastalık nüks etmiştir.

Bu sonuçlar fototerapiye ek olarak kombinasyon tedavileri alan hastalarımızda remisyona ulaşma süreleri, remisyon için gereken seans sayısı ve remisyonda kalma sürelerinin beklenildiği gibi olumlu yönde değişmediğini göstermiştir. Sadece metotreksat alan hastalarımızda remisyona daha kısa sürede ve daha az seansla ulaşılmış ancak bu hastalarda da nüksün genel ortalamadan daha kısa sürede geliştiği görülmüştür.

24 hastamızda (%39,3) MF dışında ek hastalıklar mevcuttu (Diabetes mellitus, hipertansiyon, astım, hiperlipidemi, katarakt, hepatit B enfeksiyonu, hipotroidi, hipertroidi, kronik bronşit vb.). Bu hastalardan 16 tanesi (%66,6) TR'a ortalama 6,9 ayda ulaşmış, 24,1 ay remisyonda kalmış (relapssız dönem) ve 2 hastada (%12,5) nüks gelişmiştir. Ek hastalığı olmayan 37 hastadan ise 29 tanesi (%78,3) TR'a ortalama 7,07 ayda ulaşılmış, 33,7 ay remisyonda kalmış ve 9 hastada (%31,03) nüks gelişmiştir. Ek hastalık olan ve olmayan gruplar arasında remisyona ulaşma süreleri, remisyonda kalma süreleri ve nüks oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen (p değerleri sırasıyla = 0,301 / 0,256 / 0,273) ek hastalığı olmayan hastaların daha uzun relapssız dönem geçirdikleri ancak daha yüksek nüks oranına sahip oldukları görülmektedir.

Çalışmamızda TR'a ulaşılamayan 16 hastadan birinin tedavisi devam etmekte (şuan %75 yanıt alınmış durumda), biri takipler esnasında kaybedildi (ölüm nedeni bilinmiyor), iki tanesinde tedavilere rağmen TR'a ulaşamadı ( biri evre IIA, biri evre IIB), 12 hasta da TR'a ulaşmadan çalışmadan kendi istekleriyle ayrılmışlardır.

Çalışma boyunca 14 hastamızda (%22,9) fototerapiye bağlı eritem gelişmiş ve farklı sürelerde tedaviye ara verilmek durumunda kalmıştır. Eritem dışında çalışma hastalarımızda yan etki görülmemiştir.

**Tablo-9: DBUVB / PUVA karşılaştırmalı sonuçlar**

	<b>DBUVB (28 hasta)</b>	<b>PUVA (26 hasta)</b>
<b>Yaş ortalaması</b>	48,4	42,1
<b>Evre</b>	IA: 10 hasta IB: 15 hasta IIA: 3 hasta	IA: 8 hasta IB: 12 hasta IIA: 6 hasta
<b>Tam remisyon (%)</b>	71,4	84,6
<b>Tam remisyona kadar olan süre (ay)</b>	5,35	6,82
<b>Tam remisyona kadar olan seans sayısı</b>	58,9	68,8
<b>Tam remisyona kadar alınan doz (j/cm<sup>2</sup>)</b>	58,2	202,3
<b>İdame tedavi süresi (ay)</b>	11,5	11,0
<b>Remisyon süresi(relapssız dönem) (ay)</b>	16,8	45,2
<b>Relaps oranı (%)</b>	25	18,1
<b>Tam remisyondan sonra nüks ne zaman (ay)</b>	10,6	22,5

**Tablo-10: Evrelere göre sonuçlar**

	<b>Evre IA</b>	<b>Evre IB</b>	<b>Evre IIA</b>
<b>Hasta sayısı</b>	18	31	10
<b>Tam remisyon (%)</b>	72	74	60
<b>Tam remisyona kadar olan süre (ay)</b>	6,1	5,9	6,8
<b>Remisyon süresi (ay)</b>	37,5	23,8	45,6
<b>Relaps oranı (%)</b>	15,4	26,08	16,7

**Tablo-11: Yaş gruplarına göre sonuçlar**

	<b>&lt;30 yaş</b>	<b>30-50 yaş</b>	<b>&gt;50 yaş</b>
<b>Hasta sayısı</b>	13	24	24
<b>Tam remisyon (%)</b>	76	70	75
<b>Tam remisyona kadar olan süre (ay)</b>	7,16	4,88	6,78
<b>Remisyon süresi (ay)</b>	27,5	33,5	30,9
<b>Relaps oranı (%)</b>	50	29,4	5,5

**Tablo-12: Şikayet Başlangıcı Tanı Arası Süre (ŞBTAS)' ye göre sonuçlar**

	ŞBTAS: <6 ay	ŞBTAS:6-12 ay	ŞBTAS: >12 ay
<b>Hasta sayısı</b>	17	11	33
<b>Tam remisyon (%)</b>	76	63	75
<b>Tam remisyona kadar olan süre (ay)</b>	9,08	5,8	6,2
<b>Remisyon süresi (ay)</b>	34,3	25,5	29,3
<b>Relaps oranı (%)</b>	7,6	14,2	36

## 6. TARTIŞMA

MF lezyonlarının özellikle güneş görmeyen alanlara yerleşmesi UV'nin MF için koruyucu / tedavi edici bir seçenek olabileceğini akla getirmiştir. Günümüzde erken evre MF'in tedavisi topikal steroidler, DBUVB / GBUVB, PUVA, topikal nitrojen mustard ve tüm vücut elektron bombardımanı gibi seçeneklerle yapılmaktadır (111). DBUVB ve PUVA'nın MF'teki etkinliği ile ilgili daha önce yapılmış çalışmalar mevcuttur. Biz bu çalışmada 2006-2012 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesine başvuran ve MF tanısı aldıktan sonra fototerapi ünitemizde tedavi ve takip ettiğimiz hastalarımıza ait sonuçları değerlendirdik.

Çalışmaya 61 hasta (32 kadın, 29 erkek) dahil edildi. Hastalarımızın yaş ortalaması 44,63'tü. Çalışmamızda DBUVB ve PUVA ile erken evre MF'te (evre IA / IB / IIA) benzer TR oranlarına ulaşıldığını gözlemledik. DBUVB grubundaki hastaların %71,4'ü, PUVA grubundaki hastaların %84,6'sı TR'a ulaşmıştı. Daha önce DBUVB ve PUVA tedavilerinin erken evre MF'te etkinliklerini değerlendiren çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştı. Ponte ve ark. erken evre MF'te DBUVB ve PUVA'nın etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında 95 hastaya PUVA ve 19 hastaya DBUVB tedavisi vermiş ve iki tedavinin benzer başarı sonuçları verdiğini gözlemlemişlerdir. Çalışmada PUVA alan hastaların 59 tanesi (%62,1) tam remisyona (TR), 25 tanesi (%25,3) kısmi remisyona (KR) ulaşmışlardır. DBUVB alan hastalarda ise bu oranların sırasıyla 13 hasta (%68,4) ve 5 hasta (%26,3) olduğunu tespit etmişlerdir. PUVA grubunda 12 (%12,6) ve DBUVB grubunda ise 1 hastada (%5,3) yanıt alınamamıştır (127). Diederer ve ark. ise erken evre MF tanılı 56 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında 21 hastaya DBUVB ve 35 hastaya PUVA tedavisi vermişlerdir. DBUVB hastaları ortalama 77 ay, PUVA hastaları ortalama 45 ay takip edilmiş olup DBUVB alan hastaların 17'sinde (%81), PUVA alanların ise 25'inde (%71) TR elde edilmiştir (111). Bir başka çalışmada K.Ahmad ve ark. erken evre MF tanılı 12 hastaya DBUVB, 28 hastaya PUVA tedavisi verdikleri çalışmalarında DBUVB tedavisi alan 12 hastadan 6'sında (%50) TR, 4'ünde (%33) KR elde etmiş, 2 hastada (%16) ise yanıt alamamışlardır. PUVA tedavisi alan 28 hastanın ise 18'inde (%64) TR, 6'sında (%21) KR elde etmiş, 4 hastada (%14) ise yanıt alamamışlardır ve her iki tedavi seçeneğinin benzer etkinliğe sahip olduğu sonucuna varmışlardır (128). El-Mofty ve ark. da erken evre MF'te DBUVB ve PUVA tedavilerinin etkinliklerini ve DBUVB tedavisine psoralen eklenmesinin DBUVB yanıtına etkisini değerlendirdikleri

çalışmalarında birinci gruptaki 10 hastaya her seferinde vücudun bir yarısını örterek önce DBUVB ve daha sonra PUVA tedavisi vermiş; ikinci gruptaki 10 hastaya ise psoralen verildikten 2 saat sonra ilk önce vücudun bir yarısını örtüp DBUVB daha sonra diğer yarısını örtüp UVA tedavisi vermişlerdir. Birinci gruptaki hastaların 48 seans sonunda (4ay) 7'sinde (%70) vücudun iki yarısında da tam yanıt, 3'ünde ise vücudun iki yarısında da kısmi yanıt alındığını tespit etmişlerdir. İkinci grupta ise 36 seans sonunda (3 ay) psoralen+DBUVB tedavisi verilen tarafta 8 hastada (%80), PUVA verilen tarafta 7 hastada (%70) tam yanıt almışlardır. Her iki grupta da histopatolojik düzelme oranları da benzer bulunmuştur. Bu sonuçlarla DBUVB tedavisinin erken evre MF'te PUVA kadar etkili olduğu ve DBUVB tedavisine psoralen eklenmesinin DBUVB'nin etkinliğini arttırmadığı sonucuna varmışlardır (114).

Çalışmamızda hastalarımızın ortalama  $58,2 \text{ j/cm}^2$  DBUVB ve  $202,3 \text{ j/cm}^2$  PUVA kümülatif dozuyla TR'a ulaştığını gözlemledik. Daha önce yapılan farklı çalışmalarda çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Diederer ve ark.'larının çalışmalarında bu değerler sırasıyla  $31,8 \text{ j/cm}^2$  ve  $283,2 \text{ j/cm}^2$ ; K.Ahmad ve ark.'larının çalışmalarında sırasıyla  $12,1 \text{ j/cm}^2$  ve  $31,7 \text{ j/cm}^2$  olarak tespit edilmişti (111,128). Ghodsi ve ark. çalışmalarında hastalarının ortalama  $26 \text{ j/cm}^2$  kümülatif DBUVB dozuyla (112); Herrmann ve ark. ise ortalama  $140 \text{ j/cm}^2$  kümülatif PUVA dozuyla TR'a ulaştığını tespit etmişlerdi (101).

Tam remisyona ulaşan hastalarımızın TR'a ulaşma süreleri ortalama 7,02 aydı. Literatürdeki farklı çalışmalarda DBUVB ile hastaların ortalama 4 ayda, 14 ayda (96,111); PUVA ile ortalama 2 ayda, 11 ayda (101,111) TR'a ulaştıkları görülmüştür. Bizim hastalarımızda bu süre DBUVB için 5,35 ay; PUVA için 6,82 ay olup DBUVB grubunda bu sürenin anlamlı olarak daha kısa olduğunu gözlemledik.

DBUVB grubundaki hastalarımızın TR'a ortalama 58,9 seans; PUVA grubundaki hastalarımızın ise 68,8 seans sonunda ulaştığını gözlemledik. Ponte ve ark. kendi çalışmalarında DBUVB alan hastaların 31 seans, PUVA hastalarının 37 seans; K.Ahmad ve ark. ise DBUVB alan hastaların 19 seans, PUVA alan hastaların 19,5 seans sonunda TR'a ulaştığını tespit etmişlerdi (127,128). Bizim takip ettiğimiz hastaların TR'a daha önce yapılan çalışmalardan daha fazla seans sayısı ile ulaştığını gözlemlememize rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

TR'a ulaşan hastalarımızın TR sonrası DBUVB grubunda ortalama 16,8 ay, PUVA grubunda ortalama 45,2 ay remisyonda kaldıkları (relapssız dönem) ve PUVA grubundaki

sürenin anlamlı olarak daha uzun olduğu gözlemlendi. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı olsa da PUVA grubundaki hastaların daha uzun süre takip edilmelerinin de bu farka neden olabileceği düşünüldü. Diederer ve ark. çalışmalarında DBUVB hastalarının 24,5 ay, PUVA hastalarının 22,8 ay relapsız dönem geçirdiklerini (111); K.Ahmad ve ark. ise DBUVB grubundaki tüm hastalarında ortalama 11,5 ay, PUVA grubundaki tüm hastalarında ise ortalama 10 ay sonra relaps geliştiğini gözlemlemişlerdir (128) ancak istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını rapor etmişlerdir.

Hangi tedaviyi aldıklarına bakılmaksızın evre IA, IB ve IIA'daki hastalarımızın sırasıyla %72, %74 ve %60'ı yine sırasıyla ortalama 6,1 ay, 5,9 ay ve 6,8 ay sonunda TR'a ulaşmıştır. Sadece DBUVB grubuna bakıldığında evre IA / IB / IIA'daki hastalarımızın sırasıyla %70, %80 ve %33'ü yine sırasıyla 4,5 ay, 5,8 ay ve 5 ay sonunda TR'a ulaşmıştır. Sadece PUVA grubu için ise bu oranlar sırasıyla %75, %91 ve %83, süreler ise 8 ay, 6 ay, 7,2 ay'dı. Bu sonuçlarla evre IIA'da DBUVB grubunda TR'a ulaşma oranının düşük olması dışında gruplar arasında evrelere göre TR'a ulaşma oranları ve süreleri arasında anlamlı fark tespit etmedik. Herrmann ve ark. kendi çalışmalarında PUVA tedavisiyle evre IA / IB / IIA'daki hastalarının sırasıyla %79,%59 ve %83 oranında ve sırasıyla 3 ay, 2 ay ve 2 ayda TR'a ulaştığını ve evrelere göre TR'a ulaşma oran ve süreleri arasında anlamlı fark olmadığını gözlemlemişlerdir; Boztepe ve ark. da DBUVB tedavisiyle takip ettikleri hastalarında evreler arasında TR'a ulaşma oranları ve süreleri açısından anlamlı fark olmadığını rapor etmişlerdir (101,113). K.Ahmad ve ark. ise tedavi seçeneğine bağlı olmaksızın ileri evre hastaların TR'a ulaşmak için daha fazla kümülatif doza gereksinim duyduklarını gözlemlemişlerdir (128). Bizim çalışmamızda evre IA'daki hastalardan DBUVB tedavisi alıp TR'a ulaşanlara ortalama 44,8 j/cm<sup>2</sup>, evre IB'dekilere ortalama 70,3 j/cm<sup>2</sup>, evre IIA'dakilere ortalama 30,4 j/cm<sup>2</sup> DBUVB dozu verilmiştir. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen evre IB'deki hastaların TR'a ulaşmak için daha fazla DBUVB dozuna ihtiyaç duydukları görülmektedir. PUVA alanlarda ise TR'a ulaşmak için evre IA'daki hastalara ortalama 185,8 j/cm<sup>2</sup>, evre IB'dekilere ortalama 174,5 j/cm<sup>2</sup> ve evre IIA'dakilere ortalama 283,2 j/cm<sup>2</sup> PUVA dozu verilmiştir. Bu gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen evre IIA'daki hastaların daha fazla PUVA dozu aldıkları görülmektedir.

Hastalarımızın evrelere göre remisyonda kalma sürelerini değerlendirdiğimizde hem DBUVB hem de PUVA grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını gözlemledik. Çalışmalarda ileri evrelerde relapsın daha erken gelişeceği yani remisyonun daha kısa sürdüğü yönünde bir eğilim olsa da farklı sonuçların elde edildiği çalışmalar da mevcuttur. K.Ahmad ve ark. çalışmalarında evre ilerledikçe relapsın daha kısa sürede geliştiğini yani remisyon süresinin kısaldığını; Querfeld ve ark. ise çalışmalarında beklenmedik şekilde evre IB / IIA'daki hastaların evre IA'daki hastalardan daha uzun süre relapssız dönem (remisyon) geçirdiklerini gözlemlemişlerdir (100,128).

Remisyona ulaşan 45 hastamızın 5'i kadın, 6'sı erkek toplam 11'inde (%24,4) hastalık nüks etmiştir. DBUVB grubunda nüks oranının %25, PUVA grubunda %18,18 olduğunu ve nükslerin DBUVB grubunda TR'dan ortalama 10,6 ay, PUVA grubunda ortalama 22,5 ay sonra geliştiğini gözlemledik. Ponte ve ark. PUVA hastalarının 75'inde (%90,4), DBUVB hastalarının 15'inde (%83,3) hastalığın nüks ettiğini ve nüksün PUVA alan hastalarda remisyondan ortalama 11,5 ay ; DBUVB alan hastalarda 14,0 ay sonra ortaya çıktığını ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gözlemlemişlerdir (127). K.Ahmad ve ark. DBUVB grubunda TR'dan ortalama 11,5 ay, PUVA grubunda ortalama 10 ay sonra tüm hastalarda relaps geliştiğini yazmışlardır (128). Bizim hastalarımızda nüks oranları açısından iki grup arasından anlamlı fark tespit edilmedi ancak DBUVB grubunda nüksün daha erken geliştiği görüldü. Ayrıca evrelere göre de gruplarımız arasında nüks oranları açısından fark yoktu. Ek hastalık olan ve olmayan gruplarımız arasında da remisyona ulaşma süreleri, remisyonda kalma süreleri ve nüks oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen ek hastalığı olmayan hastaların daha uzun relapssız dönem geçirdikleri ancak daha yüksek nüks oranına sahip oldukları görülmüştür. Querfeld ve ark. relaps gelişmeyen gruptaki hastaların TR'a relaps gelişen hastalardan daha uzun sürede ulaştıklarını (4 ay'a karşı 2 ay) ve relaps gelişmeyen gruptaki hastaların TR'a ulaşmak için daha fazla kümülatif UVA dozu aldıklarını gözlemlemiştir (100). Bizim çalışmamızda da hem DBUVB hem de PUVA gruplarında nüks gelişen ve gelişmeyenler arasında TR'a ulaşma süresi , TR'a ulaşmak için alınan ortalama kümülatif doz ve idame tedavi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen nüks gelişmeyen hastaların daha uzun sürede TR'a ulaştıkları , TR'a ulaşmak için daha fazla ortalama kümülatif doz aldıkları ve daha uzun süre idame tedavi aldıkları görülmüştür.

Hastalarımızın MF tanısını aldıkları yaş ortalaması 43,52 olarak saptandı. Literatürde ileri yaş hastalarda MF'in ilerleyici ve tedavilere yanıt oranının düşük olduğu yönünde görüş hakimdir (102). Çalışmamızda MF tanısı alındığında 30 yaş altında olan hastalarımızın TR'a ulaşma oranının %76; 30-50 yaş arası olan hastalarımızın %70; 50 yaş üstü olan hastalarımızın ise %75 olduğu ve TR'a ulaşma oranları arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Aynı yaş gruplarında hastalarımızın relapssız geçirdikleri sürelerin sırasıyla ortalama 27,5 ay, 33,5 ay ve 30,9 ay olduğu ve gruplar arasında relapssız geçirilen süreler (remisyonda kalma süreleri) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Aynı yaş gruplarında nüks oranlarına bakıldığında ise nüks oranlarının sırasıyla %50, %29,4 ve %5,5 olduğu ve istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edildi. Literatürdeki ileri yaşın MF seyri üzerine negatif etkisi olduğu görüşünün aksine bizim hastalarımızda hastanın yaşının TR'a ulaşma oranı, TR'a ulaşma süresi, relapssız geçirilen süre ve nüks üzerine ekili olmadığı görüldü.

Hastalarımızın ilk şikayetlerinin başladıkları tarih ile MF tanısı alıp fototerapi başladığı tarih arasında ortalama 48,3 ay zaman geçtiği görüldü. Şikayetlerin başladığı tarih ile tedavinin (fototerapi) başladığı tarih arası sürenin tedavi sonucuna etki etmediğini bildiren yayınların yanı sıra, bu sürenin uzun olmasının tedavi başarısını azaltacağını bildiren yayınlar da mevcuttur (102,129). Çalışmamızda bu süreyi 0-6 ay, 6-12 ay ve 12 aydan uzun şeklinde gruplandırdığımızda sırasıyla bu gruplarda TR'a ulaşma oranının %76, %70 ve %75 olduğu ve bu hastaların remisyona ortalama yine sırasıyla 9,08 ay, 5,8 ay ve 6,2 ayda ulaştıkları gözlemlendi. Bu gruplardaki hastalarımızın yine sırasıyla ortalama 34,3 ay, 25,5 ay ve 29,3 ay remisyonda kaldıkları (relapssız dönem) gözlemlendi. Hastalarımızın sonuçları TR'a ulaşma oranı, TR'a ulaşma süresi ve remisyonda kalma süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığını göstermekteydi. Gruplar arasında nüks oranları açısından da anlamlı fark saptanmadı. DBUVB ve PUVA tedavisi alan hastalara ayrı ayrı bakıldığında da yukarıdaki parametreler açısından anlamlı fark olmadığı görüldü.

Fototerapiye sistemik ajanların eklenmesinin fototerapi sonuçlarına etkisi halen netleşmiş bir konu değildir. Sistemik ajanlarla kombinasyondaki amaç maruz kalınan kümülatif UV dozunu azaltmak, tedavi süresini kısaltmak, daha uzun remisyon sağlamak, relaps sıklığını azaltmak ve yan etki sıklığını azaltmaktır (127). Çalışmamızda fototerapiye sistemik ajan eklenen hastalarımızda ( asitretin:7 hasta, IFN: 2 hasta, metotreksat: 2

hasta, asitretin+IFN: 3 hasta) remisyona ulaşma oranları ve süreleri, remisyon için gereken seans sayısı, remisyonda kalma süresi ve nüks oranlarının beklenildiği gibi olumlu yönde değişmediği görülmüştür. Sadece metotreksat alan hastalarımızda remisyona daha kısa sürede ve daha az seansla ulaşılmış ancak bu hastalarda da nüksün genel ortalamadan daha kısa sürede geliştiği görülmüştür.

Fototerapi alan hastalarda DBUVB ile akut dönemde eritem, bül, kserozis, kaşıntı ve herpes reaktivasyonu; ileri dönemde ise PUVA' ya göre daha nadir olmakla beraber fotokarsinogenik yan etkiler ortaya çıkabilir. PUVA alan hastalarda ise psoralen ilişkili yan etkiler (bulantı, kusma, baş ağrısı gibi), oküler yan etkiler, fototoksisite, fotokarsinogenezis ve fotoimmunsupresyon görülebilir (127-130). Çalışma boyunca 14 hastamızda fototerapiye bağlı eritem gelişmiş ve farklı sürelerde tedaviye ara verilmek durumunda kalmıştır. Eritem dışında çalışma hastalarımızda yan etki görülmemiştir.

## 7. SONUÇLAR

Biz bu çalışmamızda fototerapi ünitemizde MF tanısıyla takip edilen hastalarımıza ait cinsiyet, yaş, adres, ek hastalık, cilt tipi, tanı zamanı, başlangıç lezyonları, şikayet başlangıcı ile tanı zamanı arası süre, hastalık evresi, lenfadenopati varlığı, verilen fototerapi türü, varsa kombine olarak verilen sistemik tedaviler, remisyona ulaşan hastalarda remisyona kadar olan süre, seans ve doz, idame tedavi süreleri, remisyona ulaşıldıktan sonraki takip süreleri ve remisyon süreleri, nüks durumları ve nüks olan hastalarda remisyon ile nüks arası süre, toplam takip süreleri, toplam verilen PUVA ve DBUVB dozları, yan etkiler ile ilgili verileri değerlendirdik.

MF tedavisinde günümüze kadar fototerapi yanıtını etkileyen bir çok parametre üzerinde durulmuştur. Çalışmamızın sonunda DBUVB ve PUVA'nın erken evre MF'te benzer etkinliğe sahip olduğunu saptadık. TR'a ulaşma oranları, TR'a ulaşma süreleri, TR için gereken seans sayısı, evrelere göre TR'a ulaşma oranları ve TR'a ulaşma süreleri, evrelere göre TR için gereken UV dozları, evrelere göre remisyonunda kalma süreleri, evrelere göre nüks oranları açısından iki tedavi seçeneği arasında fark gözlemlenmedi.

Nüks gelişmeyen ve gelişmeyen hastalarımız arasında TR'a ulaşma süresi, TR için gereken doz ve idame tedavi süreleri açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Hastalarımızın tanı aldıkları yaşların da tedavi sonucuna anlamlı etkisi olmadığını gözlemledik.

Ayrıca hastalarımızın şikayetlerinin başlangıcından ne kadar süre sonra tedavi almaya başladıklarının tedavi sonucuna anlamlı etkisi olmadığı gözlemlendi. Hastalarımıza fototerapi ile beraber verilen sistemik ajanların tedavi sonucunu beklendiği kadar değiştirmediğini, ayrıca komorbid durumu olan hastalarımızın da olmayanlarla benzer sonuçlara ulaştığını tespit ettik.

MF; genelde benign bir seyir izlemesine rağmen uzun süren tedavi ve takip süreçleri, tedavi seçeneklerinin başarı oranlarının benzer ve nüks oranlarının yüksek olması ve en nihayetinde düşük oranlarda olsa da sistemik tutulumu açık potansiyeli nedeniyle halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu nedenle MF tedavisi konusunda halen alınması gereken uzun bir yol olduğu aşikardır.

## 8. KAYNAKLAR

1. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. 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 Jul 1;90(1):354-71.
2. Willemze R. Cutaneous T-cell lymphoma. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP eds. *Dermatology*. Edinburg: Mosby; 2012:1867-1886.
3. Willemze R, Jaffe ES, Burg G. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785.
4. Santucci M, Burg G, Feller AC. Interrater and interrater reliability of histologic criteria in early cutaneous T cell lymphoma: an EORTC Cutaneous Project Study Group. *Dermatol Clin* 1994;12:329-34
5. Rijlaarsdam JU, Scheffer E, Meijer CJ, Willemze R. Cutaneous pseudo-T-cell lymphomas. A clinicopathologic study of 20 patients. *Cancer*. 1992 Feb 1;69(3):717-24
6. Ralfkiaer E. Controversies and discussion on early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. Phenotyping. *Dermatol Clin*. 1994 Apr;12(2):329-34.
7. Moll M, Reinhold U, Kukel S, Abken H, Müller R, Oltermann I, Kreysel HW. CD7-negative helper T cells accumulate in inflammatory skin lesions. *J Invest Dermatol*. 1994 Mar;102(3):328-32.
8. Wood GS. T-cell receptor and immunoglobulin gene rearrangements in diagnosing skin disease. *Arch Dermatol*. 2001 Nov;137(11):1503-6.
9. Flaig MJ, Schuhmann K, Sander CA. Impact of molecular analysis in the diagnosis of cutaneous lymphoid infiltrates. *Semin Cutan Med Surg*. 2000 Jun;19(2):87-90.
10. Willemze R, Beljaards RC, Meijer CJ. Classification of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Histopathology*. 1994 May;24(5):405-15.
11. Weinstock MA. Epidemiology of mycosis fungoides. *Semin Dermatol*. 1994 Sep;13(3):154-9.
12. Kim-James HY, Heffernan MP. The diagnosis, evaluation, and treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Probl Dermatol*. 2001;13:301-40.
13. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin, Springer, 2000; 1617-23.
14. Davis TH, Morton CC, Miller-Cassman R, Balk SP, Kadin ME. 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.
15. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. 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.

16. Karenko L, Hyytinen E, Sarna S, Ranki A. Chromosomal abnormalities in cutaneous T-cell lymphoma and in its premalignant conditions as detected by G-banding and interphase cytogenetic methods. *J Invest Dermatol.* 1997 Jan;108(1):22-9.
17. Assaf C, Sterry W. Cutaneous lymphoma. In: Klaus Wolff, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (7th ed) by The McGraw-Hill Companies New York 2008, ss. 1386-1402
18. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol.* 2007;143:854-9.
19. Keehn CA, Belongie IP, Shistik G et al. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control.* 2007;14:102-11.
20. Erdogan AG, Balaban D, Karaoglu A ve ark. Sitomegalovirüsün Mikoziis Fungoides Etiyolojisinde Bir Rolü Olabilir mi? *Turkderm* 2007;41:15-8.
21. Siegel RS, Pandolfino T, Guitart J et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma: Review and current concepts. *J Clin Oncol.* 2000;18:2908-25.
22. Tocura Y, Heald PW, Yan SL, Edelson RL. Stimulation of cutaneous T-cell lymphoma cell with superantigenic staphylococcal toxins. *J Invest Dermatol* 1992;98:33-7.
23. Linnemann T, Gellrich S, Lukowsky A et al. Polyclonal expansion of T cells with the PCR Vbeta type of the tumour cell in lesions of cutaneous T-cell lymphoma: evidence for possible superantigen involvement. *Br J Dermatol* 2004;150:1013-17.
24. Kotz EA, Anderson D, Thiers BH. Cutaneous T-cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:131-7.
25. Morales-Suárez-Varela MM, Olsen J, Johansen P. Occupational exposures and mycosis fungoides. A European multicentre case-control study (Europe). *Cancer Causes Control.* 2005;16:1253-9.
26. Wohl Y, Tur E. Environmental risk factors for mycosis fungoides. *Curr Probl Dermatol.* 2007;35:52-64.
27. Akkaya VB. Mikoziis fungoides etyopatogenezi. *T Klin J Dermatol.* 2004;14:24-7.
28. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med.* 2004;350:1978-88.
29. Gellrich S, Lukowsky A, Schilling T et al. Microanatomical compartments of clonal and reactive T cells in mycosis fungoides: molecular demonstration by single cell polymerase chain reaction of T cell receptor gene rearrangements. *J Invest Dermatol.* 2000; 115: 620-4.
30. Vonderheid EC. *Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome Current Diagnosis.* Philadelphia. Saunders:1991;597-599.
31. Koh HK, Charif M, Weinstock MA. Epidemiology and clinical manifestations of cutaneous T cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:943-960.
32. Dalton JA, Yag-Howard C, Messina JL, Glass LF. Cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Dermatol* 1997; 36: 801-809.

33. Hoppe RT. Mycosis fungoides and the Sezary syndrome: pathology, staging and treatment. *Curr Probl Cancer* 1990; 295-361.
34. Arnold HL, Odom RB, James WD. *Andrews' Diseases of the Skin*. Philadelphia, W.B. Saunders Comp, 1990; 854-863.
35. Ackerman A.B. 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
36. Whittaker SJ, MacKie RM. Cutaneous Lymphomas and Lymphocytic Infiltrates. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. Massachusets: Blackwell; 2004:1-53.
37. Latkowski JA, Heald P. Cutaneus T Cell Lyphomas. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* 6.th ed. Newyork: McGraw-Hill;2003:1537-1558.
38. Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:397-415.
39. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1053-1063
40. Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 1996;88:2385-409.
41. Ferahbas A. Mikozis Fungoides, klinik varyantları ve subtipleri. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2007;17:242-251.
42. Lorincz AL. Cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Lancet*. 1996;347:871-6.
43. Baykal C. Derinin lenfoproliferatif hastalıkları. *Dermatoloji Atlası* (2. baskı).Argos, .stanbul 2004, ss. 630-53.
44. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: Report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:95-106.
45. Vonderheid EC. On the diagnosis of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol* 2006;33:27-42.
46. Muniesa C, Estrach T, Pujol RM et al. Folliculotropic mycosis fungoides: Clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:418-26.
47. 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 Feb;138(2):191-8.
48. Bonta MD, Tannous ZS, Demierre MF, Gonzalez E, Harris NL, Duncan LM. Rapidly progressing mycosis fungoides presenting as follicular mucinosis. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Oct;43(4):635-40.

49. Burns MK, Chan LS, Cooper KD. Woringer-Kolopp disease (localized pagetoid reticulosis) or unilesional mycosis fungoides? An analysis of eight cases with benign disease. *Arch Dermatol*. 1995 Mar;131(3):325-9.
50. Haghighi B, Smoller BR, LeBoit PE, Warnke RA, Sander CA, Kohler S. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. *Mod Pathol*. 2000 May;13(5):502-10.
51. LeBoit PE. Granulomatous slack skin. *Dermatol Clin*. 1994 Apr;12(2):375-89.
52. Haller A, Elzubi E, Petzelbauer P. Localized syringolymphoid hyperplasia with alopecia and anhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:127-130.
53. Charles J, Lantuejoul S, Reymond J-L, Cuchet E, Wechsler J. Syringotropic and pilotropic cutaneous T-cell lymphoma without follicular mucinosis. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:155-159.
54. Gantcheva M, Lalova A, Broshtilova V, Negenzova Z, Tsankov N. Vesicular mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 11: 898 – 900.
55. Mc Bride SR, Dahl MG, Slater DN et al. Vesicular mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 1998; 138: 141 – 144.
56. Derviş E, Koç K, Balaban D, Akalın G. Hipopigmented mycosis fungoides: case report. *Türkderm Deri hastalıkları ve Frengi* 2004;34:286-290.
57. Roupe G. Hipopigmented Mycosis Fungoides in a child successfully treated with UVA1 light. *Pediatr Dermatol* 2005;22(1):82.
58. Onsun N, Kural Y, Su Ö, Demirkesen C, Büyükbabani N. Hipopigmented mycosis fungoides associated with atopy in two children. *Pediatr Dermatol* 2006;23:493-496.
59. Doğan G, Karadağ N, Hazneci E. Hipopigmented mycosis fungoides. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006;13:189-191.
60. Gülekon A, Özsoy E, Gürer MA, Ataoğlu Ö. Hipopigmented mycosis fungoides in an adolescent Turkish boy. *Int J Dermatol* 2005;9:795-796.
61. Sezer E, Sezer T, Şenaylı A, Köseoğlu D, Filiz N. Hipopigmented mycosis fungoides in a caucasian child. *Eur J Dermatol* 2006;16:584.
62. Goldberg DJ, Schinella RS, Kechijian P. Hipopigmented mycosis fungoides. Speculations about the mechanism of hipopigmentation. *Am J Dermatopathol* 1986;8:326-330.
63. Ardigo M, Borroni G, Muscardin L, Kerl H, Cerroni L. Hipopigmented mycosis fungoides in caucasian patients: a clinicopathologic study of 7 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:264-270.
64. Gönül M, Gül Ü, Erinçkan C ve ark. Poikiloderma vaskülar atrofikans ile kendini gösteren mikozis fungoides olgusu. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2005;15:164-167.
65. Mataix J, Banuls J, Lucas A, Belinchon I, Betolloch I. Poikilodermatous mycosis fungoides. *Int J Dermatol* 2007; 46: 950 – 951.
66. Abel EA, Wood GS, Hoppe RT. Mycosis fungoides: clinical and histologic features, staging, evaluation and approach to treatment. *CA Cancer J Clin* 1993; 43: 93 – 115.

67. Kim ST, Jeon YS, Sim HJ, Kim SH, Kim YK. Clinicopathologic features and T-cell receptor gene rearrangement findings of mycosis fungoides palmaris et plantaris. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:466-471.
68. Price NM, Fuks ZY, Hoffman TE. Hyperkeratotic and verrucous features of mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1977;113:57-60.
69. Nicolis GD, Stratigas JD, Tosca AD. Mycosis fungoides with verrucous lesions. *Acta Derma Venereol* 1979;59:80-82.
70. Toro JR, Sander CA, LeBoit PE. Persistent pigmented purpuric dermatitis and mycosis fungoides: Simulant, precursor, or both? *Am J Dermatopathol* 1997;19:108-118.
71. Seçkin S, Eruyar AT. Mikozis fungoides tanısında histopatolojik kriterlerin degeri. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2007;17:73-8.
72. Eruyar AT, Seçkin S. Mikozis fungoides erken dönemindeki histopatolojik bulguların tanısal yararlılığı ve önemi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol*. 2007;17:217-7.
73. Odom RB, James WD, Berger TG. Cutaneous lymphoid hyperplasia, cutaneous T cell lymphoma, other malignant lymphomas, and allied diseases. *Andrews' Diseases of the Skin. Clinical dermatology (10th ed)*. WB Saunders, Philadelphia 2006, pp. 725-49.
74. Oguz O, Engin B. Derinin lenfoproliferatif hastalıkları. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroglu S (eds). *Dermatoloji (3rd ed)*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2008; ss 1963-94.
75. DiCaudo DJ. T cell lymphoma and myeloid leukemia. *Requisites in Dermatology. Dermatopathology. (1nd ed)*. Elston DM, Ferringer T., Philadelphia 2009, pp 389-98.
76. Naraghi ZS, Seirafi H, Valikhani M et al. Assessment of histologic criteria in the diagnosis of mycosis fungoides. *Int J Dermatol*. 2003;42:45-52.
77. Kim-James HY, Heffernan MP. The diagnosis, evaluation, and treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Probl Dermatol* 2001;13:307-40.
78. Erkin G. Mikozis fungoides tanısı. *Turkiye Klinikleri J Dermatol*. 2004;14:39-40.
79. Diamandidou E, Colome M, Fayad L et al. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:914-24.
80. Onsun N. Mikozis Fungoides. *Türk dermatoloji dergisi* 2008;2:14-20.
81. Bunn P, Lamberg S. Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancer Treat Rep*. 1979;63:725-8.
82. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. 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;114:1713-22.
83. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2009;114:4337-53.

84. Grange F, Bagot M. Prognosis of primary cutaneous lymphomas. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:30-40.
85. Kim EJ, Hess S, Richardson SK. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest* 2005;115:798-812.
86. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides: experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998;134:949-954.
87. Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther* 2003;16:347-354.
88. Knobler E: Current management strategies for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Dermatol* 2004;22:197-208
89. Baron ED, Stevens SR: Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16:303-10.
90. Pavlotsky F, Barzilai A, Kasem R, Shpiro D, Trau H: UVB in management of early stage of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:565-72.
91. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R; British Association of Dermatologists; U.K. Cutaneous Lymphoma Group: 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;149:1095-107.
92. Carter J, Zug KA: Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: Online survey and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:39-50.
93. Dummer R, Assaf C, Bagot M et al: Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma: who, when, what? *Eur J Cancer* 2007;43:2321-9.
94. Hofer A, Cerroni L, Keri H, Wolf P: Narrow band (311-nm) UVB therapy for small plaque parapsoriasis and early stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999;135:1377-80.
95. Clark C, Dawe RS, Evans AT, Lowe G, Ferguson J. Narrowband TL-01 phototherapy for patch stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2000;136:748-52.
96. Brazzelli V, Antoninetti M, Palazzini S, Prestinari F, Borroni G: Narrow-band ultraviolet therapy in early-stage mycosis fungoides: study on 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:229-33.
97. Gokdemir G, Barutcuoglu B, Sakiz D, Koslu A: Narrow-band UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:804-9.
98. Trautinger F, Knobler R, Willemze R et al: EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2006;42:1014-30.
99. Honigsmann H, Brenner W, Rauschmeier W, Konrad K, Wolff K: Photochemotherapy for cutaneous T cell lymphoma. A follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:238-45.
100. Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM et al: Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol* 2005;141:305-11.

101. Herrmann JJ, Roenigk HH, Hurria A et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): longterm follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:234-42.
102. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW: Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:191-7.
103. Rosenbaum MM, Roenigk HH Jr, Caro WA, Esker A: Photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma and parapsoriasis en plaques: long-term follow-up in forty-three patients. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:613-22.
104. Wackernagel A, Hofer A, Legat F, Kerl H, Wolf P: Efficacy of 8-methoxypsoralen vs. 5-methoxypsoralen plus ultraviolet A therapy in patients with mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2006;154:519-23.
105. Stern R, Lunder E: Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA): a meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998;134:1582-5.
106. Whittaker SJ, Foss FM. Efficacy and tolerability of currently available therapies for the mycosis fungoides and Sezary syndrome variants of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev* 2007;33:146-60.
107. Stadler R, Otte HG, Luger T et al: 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.
108. Rupoli S, Barulli S, Guiducci B et al: Low dose interferon-alpha2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study. *Cutaneous-T Cell Lymphoma Multicenter Study Group. Haematologica* 1999;84:809-13.
109. Ramsay DL, Lish KM, Yalowitz CB, Soter NA: Ultraviolet-B phototherapy for early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1992;128:931-3.
110. 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.
111. Diederer PVMM, van Weelden H, Sanders CJG, Toonstra J, van Vloten WA: Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:215-9.
112. Ghodsi SZ, Hallaji Z, Balighi K, Safar F, Chams-Davatchi C: Narrow-band UVB in the treatment of early stage mycosis fungoides: report of 16 patients. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:376-8.

113. Boztepe G, Sahin S, Ayhan M, Erkin G, Kilemen F: Narrowband ultraviolet B phototherapy to clear and maintain clearance in patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:242-6.
114. El-Mofty M, El-Darouty M, Salonas M et al: Narrowband UVB (311 nm), psoralen UVB (311 nm) and PUVA therapy in the treatment of early stage mycosis fungoides: a right-left comparative study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005;21:281-6.
115. Kural Y, Onsun N, Aygin S, Demirkesen C, Buyukbabani N: Efficacy of narrowband UVB phototherapy in early stage of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:104-6.
116. Coronel-Perez IM, Carrizosa-Esquivel AM, Camacho-Martinez F: Narrow band UVB therapy in early stage mycosis fungoides. A study of 23 patients. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98:259-64.
117. Bunn PA Jr, Ihde DC, Foon KA. The role of recombinant interferon alfa-2a in the therapy of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer* 1986; 57:1689-1695.
118. Olsen EA, Rosen ST, Vollmer RT. Interferon alfa-2a in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:395-407.
119. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16:311-321.
120. Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, Roenigk HH Jr, Saks SR, Bunn PA Jr. Phase 2 study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82:208-212.
121. McDonald CJ, Bertino JR. Treatment of mycosis fungoides: effectiveness of infusions of methotrexate followed by oral cyclosporin. *Cancer Treat Rep.* 1978;62:1009-1014.
122. Zackheim ES, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:873-878.
123. Aviles A, Nambo MJ, Neri N. Interferon and low dose methotrexate improve outcome in refractory mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Cancer Biother Radiopharm.* 2007;22:836-840.
124. Mann BS, Johnson JR, Cohen MH, Justice R, Pazdur R. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Oncologist* 2007;12:1247-1252.

125. Duvic M, Talpur R, Ni X. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) *Blood* 2007;109:31-39.
126. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM. Phase 2b multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:3109-3115.
127. Ponte P, Serrão V, Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Jun;24(6):716-21.
128. Ahmad K, Rogers S, McNicholas PD et al. Narrowband UVB and PUVA in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 413–417.
129. Xiao T, Xia LX, Yang ZH, He CD, Gao XH, Chen HD. Narrow-band ultraviolet B phototherapy for early stage mycosis fungoides. *Eur J Dermatol.* 2008 Nov-Dec;18(6):660-2.
130. Adışen E, Gürer MA. Kutanoz T Hücreli Lenfomada Foto(kemo)terapi. *Türkderm* 2010; 44 Özel Sayı 2: 105-11