

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**MİKOZİS FUNGOİDES HASTALARINDA
HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNFENOTİPİK
ÖZELLİKLERİN PUVA TEDAVİSİ ÖNCESİ VE
SONRASI APOPTOTİK VE ANTİAPOPTOTİK
GENLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selda UZUN

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nilsel İLTER**

**ANKARA
2011**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**MİKOZİS FUNGOİDES HASTALARINDA
HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNFENOTİPİK
ÖZELLİKLERİN PUVA TEDAVİSİ ÖNCESİ VE
SONRASI APOPTOTİK VE ANTİAPOPTOTİK
GENLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selda UZUN

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nilsel İLTER**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi tarafından
01/2010-88 proje numarası ile desteklenmiştir

**ANKARA
2011**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER	vi
TABLolar ve RESİMLER	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Primer Kutanöz Lenfomalar	3
2.1.1. Tanım ve Sınıflama	3
2.2. Mikozis Fungoides.....	7
2.2.1. Tarihçe	7
2.2.2. Epidemiyoloji.....	7
2.2.3. Etyoloji.....	8
2.2.4. Patogenez	10
2.2.5. Klinik Özellikler	17
2.2.5.1. Klasik Mikozis Fungoides	19
2.2.5.1.1. Klinik Özellikler.....	19
2.2.5.1.2. Histopatoloji	20
2.2.5.1.3. İmmunfenotip ve T Hücre Rearanjmanı.....	22
2.2.5.1.4. Ayırıcı Tanı	24
2.2.5.1.5. Eritrodermik Mikozis Fungoides ve Sezary Sendromu.....	25
2.2.5.2. Mikozis Fungoidesin Subtipleri.....	27
2.2.5.2.1. Folikülotropik MF	27
2.2.5.2.2. Tek Lezyonlu Mikozis Fungoides ve Tek Lezyonlu Pagetoid Retikülozis (Woringer-Kolopp Hastalığı)	29

2.2.5.2.3. Granulomatöz Mikozis Fungoides ve Granulomatöz Gevşek Deri Sendromu.....	30
2.2.5.2.4. Syringotropik/Adneksotropik MF	31
2.2.5.3. Mikozis Fungoides Varyantları.....	31
2.2.5.3.1. Vezikülo-Büllöz MF	31
2.2.5.3.2. Hipopigmente MF.....	32
2.2.5.3.3. Hiperpigmente MF	33
2.2.5.3.4. Poikilodermik MF	33
2.2.5.3.5. Palmoplantar MF	34
2.2.5.3.6. Hiperkeratotik/Verrüköz MF	34
2.2.5.3.7. Vegetatif/Papillomatöz MF.....	35
2.2.5.3.8. Pigmente Purpura Benzeri MF	35
2.2.5.3.9. Püstüler MF.....	35
2.2.5.3.10. İktiyoziform MF	36
2.2.5.4. Mikozis Fungoidesde Oral Mukozal Lezyonlar	36
2.2.5.5. Çocukluk Çağı ve Adölesan Dönemde MF.....	37
2.2.6. Mikozis Fungoides Tedavisi	37
2.2.6.1. Erken Evre (1A-2A) Mikozis Fungoides Tedavisi	39
2.2.6.1.1. Topikal Tedaviler	40
2.2.6.1.2. Sistemik Tedaviler	40
2.2.6.1.2.1. PUVA (Psoralen + Ultraviyole A)	41
2.2.6.1.2.2. Ultraviyole B Fototerapisi.....	42
2.2.6.1.2.3. Retinoidler.....	43
2.2.6.1.2.4. İnterferon	43
2.2.6.1.2.5. Radyoterapi	44
2.2.6.2. İleri Evre Mikozis Fungoides Tedavisi.....	46
2.2.6.2.1. Ekstrakorporeal Fotoferez	46
2.2.6.2.2. Denileukin Diftitoks	46

2.2.6.2.3.	Histondiasetilaz İnhibitörleri	47
2.2.6.2.4.	CD52 Monoklonal Antikoru.....	47
2.2.6.2.5.	Kemoterapötikler	47
2.2.6.2.6.	Kemik İliği Transplantasyonu	48
2.2.6.2.7.	Araştırma Aşamasındaki Diğer Tedavi Seçenekleri.....	48
2.3.	Apoptotik ve Antiapoptotik Genler	48
2.3.1.	Apoptozis Mekanizmaları ve Regülasyonu	49
2.3.1.1.	Apoptozisi İndükleyen Sinyaller.....	50
2.3.1.2.	Apoptozisin Kontrol ve Düzenlenmesi	51
2.3.1.3.	Parçalanma Fazı	53
2.3.1.4.	Final Fazı.....	55
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	56
3.1.	Gereç	56
3.2.	Yöntem.....	56
3.3.	Değerlendirme	58
3.4.	İstatistiksel Değerlendirme	59
4.	BULGULAR	60
5.	TARTIŞMA	75
6.	SONUÇ	92
7.	KAYNAKLAR.....	95
8.	ÖZET	120
9.	SUMMARY	122

KISALTMALAR

Ark	: Arkadaş
CD	: Farklılaşma topluluğu
CLA	: Lenfosit asosiye antijen
CCL17	: CC-kemokin ligand-17
CCL22	: CC-kemokin ligand-22
CCR4	: CC-kemokin reseptörü-4
CCR10	: CC-kemokin reseptörü-10
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EBV	: Epstein-Barr virüsü
EORTC	: Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyonu
FasL	: Fas ligand
HTLV-1	: İnsan T-hücreli lösemi/lenfoma virüsü tip 1
ICAM-1	: İnterselüler adezyon molekülü-1
IFN- γ	: İnterferon-gama
IFN- α	: İnterferon-alfa
IgE	: İmmunglobülin E
IL	: İnterlökin
IL-2r	: İnterlökin-2 reseptörü
KTHL	: Kutanöz T hücreli lenfoma
LFA	: Lenfosit fonksiyon asosiye antijen-1
MF	: Mikozis fungoides
mRNA	: Mesenger ribonükleik asit
NK	: Doğal öldürücü hücre

Ort	: Ortalama
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PUVA	: Psoralen-Ultraviyole A
REAL	: Yenilenmiş Avrupa-Amerika Lenfoma sınıflaması
SS	: Sezary sendromu
TNFR	: Tümör nekrozis faktör reseptörü
THR	: T hücre gen rearanjmanı
TNMB	: Tümör-lenf nodu-metastaz-kan
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
WHO	: Dünya sağlık örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kutanöz T hücreli lenfomada epidermotropizm ve Pautrier mikroabseleri.....	11
Şekil 2. Mikozis fungoides progresyonunda derinin mikroçevresi	14
Şekil 3. Malign T hücrelerinde sitokin üretiminin sonuçları.....	16
Şekil 4. Olgu grubunda CD3(+), CD4(+), CD7(+), CD8(+) ve CD20(+) T hücre değerleri.....	67
Şekil 5. Olgu grubunda kaspaz-3 pozitiflik ve negatiflik durumu ile hastalık evresi arasındaki ilişkiye yönelik değerlendirme	72

TABLÖLAR ve RESİM DİZİNİ

Tablo 1.	Kutanöz T hücreli lenfomanın WHO-EORTC (2005) klasifikasyonu.....	5
Tablo 2.	T hücreli ve NK hücreli neoplaziler WHO (2008) klasifikasyonu.....	6
Tablo 3.	Mikozis fungoides varyantları ve subtipleri	18
Tablo 4.	Mikozis fungoides ve Sezary Sendromu için TNMB evreleme sistemi	38
Tablo 5.	Mikozis fungoides ve Sezary sendromunda klinik evreleme	39
Tablo 6.	Mikozis Fungoides de tedavi seçeneklerinin özeti.....	45
Tablo 7.	Olgu grubunun demografik özellikleri	61
Tablo 8.	Olgu ve kontrol gruplarına ait demografik bilgiler	62
Tablo 9.	Olgu grubuna ait klinik bilgiler	62
Tablo 10.	Olgu grubunda histopatolojik özelliklerin analizi	63
Tablo 11.	Olgu grubunda histopatolojik özelliklerin analizi	64
Tablo 12.	Olgu grubunda CD3(+), CD4(+), CD7(+), CD8(+) ve CD20(+) T hücrelerinin boyanma derecelerine yönelik değerlendirmeler.....	67
Tablo 13.	Olgu grubunda tedavi öncesi ve sonrası Bcl-2, kaspaz-3, FasL pozitiflik derecesi ve yüzde değerleri ve p53 değerine yönelik değerlendirmeler.....	69
Tablo 14.	Tedavi öncesi olgu ve kontrol grubunda Bcl-2, kaspaz-3, FasL pozitiflik ve yüzde değerleri ve p53 değerine yönelik değerlendirmeler.....	71

Tablo 15.	Olgu grubunda kaspaz-3 pozitiflik ve negatiflik durumu ile hastalık evresi arasındaki ilişkiye yönelik değerler.....	72
Tablo 16.	Olgu grubunda kaspaz-3 pozitiflik ve negatiflik durumu ile histopatolojik özellikler arasındaki ilişki.....	73
Tablo 17.	Olgu grubunda kaspaz-3 pozitiflik ve negatiflik durumu ile immünofenotipik özellikler arasındaki ilişki.....	74
Resim 1.	Tedavi öncesi hasta grubunda yer alan MF olgusunun kaspaz-3 ekspresyonu	65
Resim 2.	Tedavi öncesi hasta grubunda yer alan MF olgusunun şiddetli CD8 (+) boyanması	65
Resim 3.	Tedavi öncesi hasta grubunda yer alan MF olgusunun zayıf CD20 (+) boyanması	66
Resim 4.	Tedavi öncesi hasta grubunda yer alan MF olgusunun FasL ekspresyonu	66

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mikozis fungoides (MF), kutanöz T hücreli lenfomaların en sık rastlanan alt tipidir ve tüm primer kutanöz lenfomaların yaklaşık %50'sini oluşturur (1). Klinik olarak eritemli, ince skuamlı yamalar, infiltrate plaklar ve tümöral lezyonlarla karakterizedir (2).

Mikozis fungoidesin erken lezyonlarının tanısı oldukça zordur ve iyi bir klinikopatolojik korelasyon gerektirir. Bu dönemdeki lezyonlara tanı koyabilmek için çeşitli histopatolojik kriterler geliştirilmeye çalışılmış, yardımcı yöntemler olarak; immünohistokimyasal araştırmalar ve moleküler genetik çalışmalar yapılmıştır. Ancak halen erken ve sınırda lezyonlar için kesin tanı kriterleri oluşturulamamıştır (3).

Mikozis fungoidesin patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (4). Normal şartlarda derideki reaktif T lenfosit infiltrasyonlarında proliferasyon bir süre devam ettikten sonra lenfositler apoptozis yolu ile elimine edilmektedir. Fakat özellikle erken evre mikozis fungoidesde bu mekanizmanın bozulduğu ve lenfositlerin apoptozise uğramayarak dokuda biriktiği öne sürülmektedir (5).

Psoralen ve ultraviyole A (UVA) kombinasyonu (PUVA), özellikle erken dönem MF tedavisinde yaygın olarak kullanılan etkili bir tedavi şeklidir. Mikozis fungoidesde etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte selektif olarak lenfositlerde apoptozise neden olduğu düşünülmektedir (6).

Çalışmamızda, 20 MF hastasında PUVA tedavisi öncesi histopatolojik paternler, immünohistokimyasal olarak immünofenotipik özellikler (CD3, CD4,

CD7, CD8 ve CD20) ve apoptoz genleri (Bcl-2, FasL, p53 ve kaspaz-3) değerlendirilirken; PUVA tedavisi sonrası sadece apoptoz genleri incelenerek hasta spektrumumuzda erken dönem MF'in histopatolojik ve immunfenotip özelliklerin belirlenmesi; hastalığın etyopatogenezi ve PUVA tedavisinin etki mekanizmasının aydınlatılmasına katkıda bulunması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Primer Kutanöz Lenfomalar

2.1.1. Tanım ve Sınıflama

Primer kutanöz lenfomalar gastrointestinal kanal tümörlerinden sonra en sık görülen ektranodal Hodgkin dışı lenfomalar olup ektranodal lenfomaların farklı klinik ve histopatolojik özelliklerini taşıyan alt tipini oluştururlar (7).

Kutanöz T hücreli lenfomalar, deriye yerleşmiş T lenfositlerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterize, klinik, histolojik, biyolojik, immünofenotipik ve prognostik özellikleri birbirinden farklı heterojen bir grup hastalığı içermektedir. Primer kutanöz lenfomaların %80'ini T hücreli lenfomalar oluştururken %20'sini kutanöz B hücreli lenfomalar oluşturmaktadır (5). Uzun yıllar sadece MF ve Sezary sendromunun (SS) KTHL'nin alt tiplerini oluşturduğu düşünülmüş fakat zamanla klinik, histolojik ve immünofenotipik kriterlere dayanarak KTHL'nin farklı birçok alt tipi olduğu ortaya konulmuştur (1).

Deri lenfomalarının tanım ve sınıflamasında son 30 yılda önemli değişimler yaşanmıştır. Bu sınıflamalar sistemik lenfomaların morfolojik özellikleri esas alınarak yapılmıştır. İlk klasifikasyon Avrupa'da Kiel klasifikasyonudur. Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu tarafından 1994 yılında yayınlanan yenilenmiş Avrupa-Amerika Lenfoma (REAL) sınıflaması klinik, histolojik, immünofenotipik ve moleküler genetik bilgilerin dikkate alınarak yapıldığı ilk sınıflamadır (8). Deri lenfomalarının histolojik ve immünofenotipik yönden benzeri olan sistemik lenfomalardan daha farklı klinik özelliklere ve prognoza sahip olduğunun gözlenmesi üzerine, 1997 yılında Avrupa Kanseri

Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) tarafından “primer kutane lenfoma” tanımlaması ve bu başlık altında yeni bir sınıflama yapılmıştır. Bu tanımlamaya göre; primer deri lenfoması, evrelemeye yönelik değerlendirme işlemleri tamamlandıktan sonra lenfoma tanısı konulduğu sırada ve sonrasındaki 6 ay içinde deri dışı tutuluma ilişkin kanıt olmayan, derinin Hodgkin dışı lenfomasıdır (9). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1999 yılında yapılan lenfoid ve hematopoetik doku tümörlerinin sınıflamasında da primer deri lenfomaları ayrı bir antite olarak kabul edilmiştir (10). Bununla birlikte, hem EORTC hem de WHO sınıflamalarında tartışma yaratan eksiklikler saptanmıştır. Bu nedenle 2005’de yayınlanan WHO/EORCT klasifikasyonundan sonra en son olarak 2008’de WHO klasifikasyonu ile kutanöz lenfomaların klasifikasyonu düzenlenmiştir (Tablo 1,2) (1, 7).

Tablo-1 Kutanöz T hücreli lenfomanın WHO-EORTC (2005) klasifikasyonu (1)

Mikozis fungoides

Mikozis fungoides varyantları

Folikülotropik mikozis fungoides

Pagetoid retikülozis

Granülomatöz gevşek deri

Sezary sendromu

CD30+ derinin lenfoproliferatif bozuklukları

Lenfomatoid papülozis

Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma

Subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma

Spesifik olmayan primer kutanöz T hücreli lenfoma

Kesin olmayan antiteler

Primer kutanöz epidermotropik CD8+ T lenfoması

Kutanöz γ/δ pozitif T hücreli lenfoma

Primer kutanöz CD4+ küçük/orta büyüklükteki pleomorfik T hücreli lenfoma

Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip

Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma

Tablo-2 T hücreli ve NK hücreli neoplaziler WHO (2008) klasifikasyonu(7)

T hücreli prolenfositik lösemi
T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
NK hücrelerinin kronik lenfoproliferatif hastalığı
Agresif NK hücreli lösemi
Çocukluk çağıının sistemik EBV ⁺ T hücreli lenfoproliferatif hastalığı
Hydroa vacciniforme benzeri lenfoma
Erişkin T hücreli lenfoma/lösemi
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip
Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma
Hepatosplenik T hücreli lenfoma
Mikozis fungoides
Sezary sendromu
Primer kutanöz CD30 ⁺ lenfoproliferatif hastalık
Lenfomatoid papülozis
Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
Subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
Primer kutanöz agresif epidermotropik CD8 ⁺ sitotoksik T lenfoması
Kutanöz γ/δ pozitif T hücreli lenfoma
Primer kutanöz CD4 ⁺ küçük/orta büyüklükteki pleomorfik T hücreli lenfoma
Anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma
Anaplastik büyük hücreli lenfoma ALK ⁺
Anaplastik büyük hücreli lenfoma ALK ⁻

2.2. Mikozis Fungoides

2.2.1. Tarihçe

İlk olarak 1806 yılında Fransız bir dermatolog olan Alibert tarafından hastalığın tümöral evresinde mantara benzer lezyonların olması nedeni ile MF olarak tanımlanmıştır. Klasik MF formu olarak bilinen formu yama ve plaklar ile başlayıp, hastalık progresyon gösterdikçe tümöral lezyonlara dönüşen formudur ve 1870 yılında Alibert'in öğrencisi olan Bazin tarafından tanımlanmıştır. 1892'de Besnier ve Hallopeu tarafından MF'nin eritrodermik formu; ve 1938'de ise Sezary ve Bouvrain tarafından kaşıntılı eritrodermi, jeneralize lenfadenopati ve periferik kanda aşırı kıvrımlı çekirdekli Sezary hücreleri varlığından oluşan triad ile Sezary sendromu tanımlanmıştır (11).

Edelson ve Lutzner 1975 yılında özellikle MF ve SS'yi kastederek kutanöz T hücreli lenfoma tanımını ilk olarak kullanmışlardır. KTHL'nin artık primer deri lenfomalarının geniş bir grubunu oluşturduğu bilinmektedir (11).

2.2.2. Epidemiyoloji

Mikozis fungoides sık görülmeyen bir lenfoma formu olmasına rağmen; primer kutanöz lenfomaların en sık görülenidir (12). Tüm Non-Hodgkin lenfomaların %1'ini oluşturan MF'nin yıllık insidansı 100.000'de 1'dir. Tipik olarak ileri yaşlarda (ortalama yaş 55-60) izlenmekle birlikte çocuk ve adölesan dönemlerde de görülür. Hastalık erkeklerde daha sık izlenmektedir (E/K: 1.6-2/1) (5).

2.2.3. Etyoloji

Uzun yıllar KTHL'nin epidermiste bir inflamatuvar yanıtın yol açtığı T hücre proliferasyonu ve sonucunda malign bir klonun oluşmasına neden olan kronik antijenik stimulasyona bağlı bir hastalık olduğu düşünülmekteydi. Bugüne kadar, bu olası antijenleri tanımlamak için yapılmış çalışmalarda kesin bir etyolojik ajan saptanamamıştır (5).

İnsan T-hücreli lösemi/lenfoma virüsü tip-1 (HTLV-1) enfeksiyonu ile ilişkili T hücreli lösemi-lenfoma ile benzerlikler göstermesi nedeni ile MF'de viral etyoloji öne sürülmüş; ancak bunu tam olarak destekleyecek bulgulara ulaşılamamıştır (5). Erken dönemde Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HTLV-1 DNA'sının pozitif olarak saptandığını bildiren çalışmalar olsa da; günümüzde PCR, southern blot ve revers transkriptaz değerlendirme ile yapılan analizlerde virüs tespit edilememiştir (13,14,15). Günümüzde KTHL etyolojisinde HTLV-1'in önemli bir rolünün olmadığı bilinmekle birlikte T hücreli lenfoma-lösemi düşünülen bazı hastalarda virüs antikoru tespit edilebilmektedir (5).

Epstein-Barr virüsünün (EBV) lenfoproliferatif hastalıklar ve Burkitt lenfoma gibi lenfomalarla ilişkisi nedeni ile MF etyolojisinde de olası bir patojen ajan olarak suçlanmıştır. Epstein-Barr virüs enfeksiyonunun epidermiste T hücre proliferasyonu ve aktivasyonuna yol açması bu olasılığı desteklemekle birlikte halen günümüzde kesin veriler bulunmamaktadır (5). Son yapılan bir çalışmada, hastalık progresyonunda etkisi olmamakla birlikte multiple enfeksiyöz ajanların varlığının özellikle HTLV-1 ve EBV birlikteliğinin kronik antijenik stimulasyona

neden olduğu ve bunun T lenfositlerin malign transformasyonundan sorumlu olabileceği belirtilmiştir (16).

Stafilokokus aureus (Staf. aureus) kolonizasyonunun KTHL’de hastalıđın aktivasyonuna neden olduđu dűřünűlműř ve bir çalıřmada MF’li hastaların kan veya deri kűltűrlerinde %70 Staf. aureus űremesi saptanmıřtır. Bunların %50’si toksik řok toksin-1 gibi enterotoksin geni tařımaktadır. Kan kűltűrűnde űreme olan hastaların, SS veya progressif plak ve tűműr evresi MF olduđu gűrűlműř; bu hastaların yalnızca 4’űnde spesifik bir monoklonal gen geniřlemesi gűsterilmiřtir. Bu bulgular superantijenin lenfositik infiltrasyonunu arttırarak ve T-hűcre klonal çođalmasına sebep olarak kronik antijenik uyarının MF etyolojisinde rol aldıđını dűřűndűrmektedir (5).

Mikozis fungoides lezyonlarının sıklıkla kronik dermatit tablosu řeklinde ortaya çıkması nedeni ile mesleki risk faktűrlerinin etyolojide rol oynayabileceđi dűřűnűlműřtir. Çalıřma ortamında karsinojenik ajana maruz kalmanın klonal geniřlemenin bařlaması için gerekli uzun sűreli antijenik uyarıyı oluřturduđu dűřűnűlmektedir. Ancak yapılmıř vaka-kontrol çalıřmalarında MF ve kimyasal ajan maruziyeti arasında bir iliřki ortaya konulamamıřtır (17).

Nonkutanűz T hűcreli lűsemi ve lenfomaların bazılarında, onkogen ekspresyonunda ve tűműr sűpresűr genlerin inaktivasyonunda direkt etkili spesifik mutasyonlar ve kromozomal anormallikler saptanmıř olup bunların klonal geniřlemeyle sonuçlandıđı dűřűnűlmektedir. Fakat kutanűz lenfomalar için bu kadar kesin molekűler veriler halen bulunmamaktadır. 17. kromozomda lokalize tűműr baskılayıcı gen olan p53’űn nokta mutasyonu ve hűcrede birikmesi yűksek

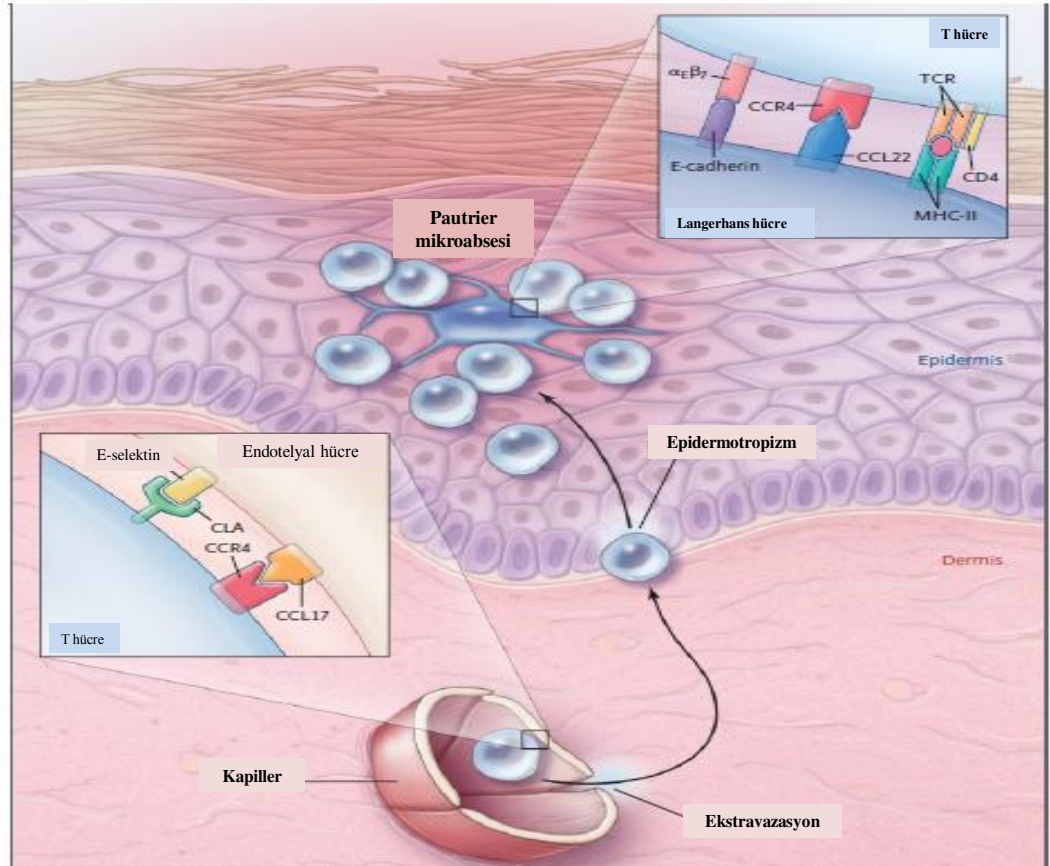
grade KTHL’de belirginken, düşük grade KTHL’de değişiklik göstermemektedir. P53 mutasyonu, apoptozisi baskılamaktadır. Bu durum, KTHL patogenezinde genetik/moleküler düzeydeki tümör baskılayıcı fonksiyonun defekte uğramasının KTHL gelişimine etkisi olabileceğini düşündürmektedir (18). Ayrıca kromozom 1p,17p, 10q ve 19’da delesyon ve 4q, 18 ve 17q’da gen amplifikasyonu saptanmış olması MF patogenezinde bu genlerin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (19).

İnflamatuvar deri hastalıklarında da eksprese edilebilen, apoptozis yavaşlatıcı etkiye sahip Bcl-2’nin artmış ekspresyonu sonucu apoptozisin baskılanmasıyla; hücrelerin ölümsüzleşmesi lenfomalardaki patogenetik mekanizmalardan biri olabilir. Bu noktada apoptozisin KTHL’deki moleküler/genetik regülasyonuna yönelik daha ileri çalışmalar önem kazanmaktadır (20).

2.2.4. Patogenezi

Mikozis fungoides, deriye yuvalanma eğilimi olan T hücre malignitesidir. Bu T hücreleri diğer T hücrelerinden ‘Cutaneous Lymphocyte Associated Antigen’ (CLA) olarak isimlendirilen kendine özgü bir hücre yüzeyi reseptörü ile ayırt edilir. Kutanöz inflamasyon durumunda uyarılan ve vasküler endotelial hücreler tarafından salınan E-selektin, bellek T hücrelerine bağlanarak deriye yuvalanma kapasitesine sahip olmalarını sağlar. T hücreleri venüller içerisinde dolaşırken, epidermisten gelen ve henüz tanımlanamamış bazı uyarılara cevap

olarak endotel hücrelerinden salınan P-selektin ve E-selektinlere bağlanarak inflame deriye ekstrasvaze olurlar (Şekil 1, 2) (5).



Şekil 1. Kutanöz T hücreli lenfomada hücreler dermal kapiller endotelial hücreler ile etkileşerek derinin üst alanlarına hareket eder. Dolaşan malign hücreler CLA ile endotelial hücreler üzerinde bulunan E-selektine bağlanarak yuvarlanırlar. Malign T hücrelerde bulunan kemokin reseptörleri endotelial hücrelerin luminal alanlarına bağlanır ve T hücre üzerinde bulunan LFA-1'in endotelial hücre üzerinde bulunan ICAM-1'e bağlanarak dermise ekstrasvaze olmasını sağlar. Malign T hücrelerin epidermise afinitesi artmış olup, Langerhans hücreleri etrafında kümelenerek Pautrier mikroabseslerinin oluşmasına neden olurlar (24).

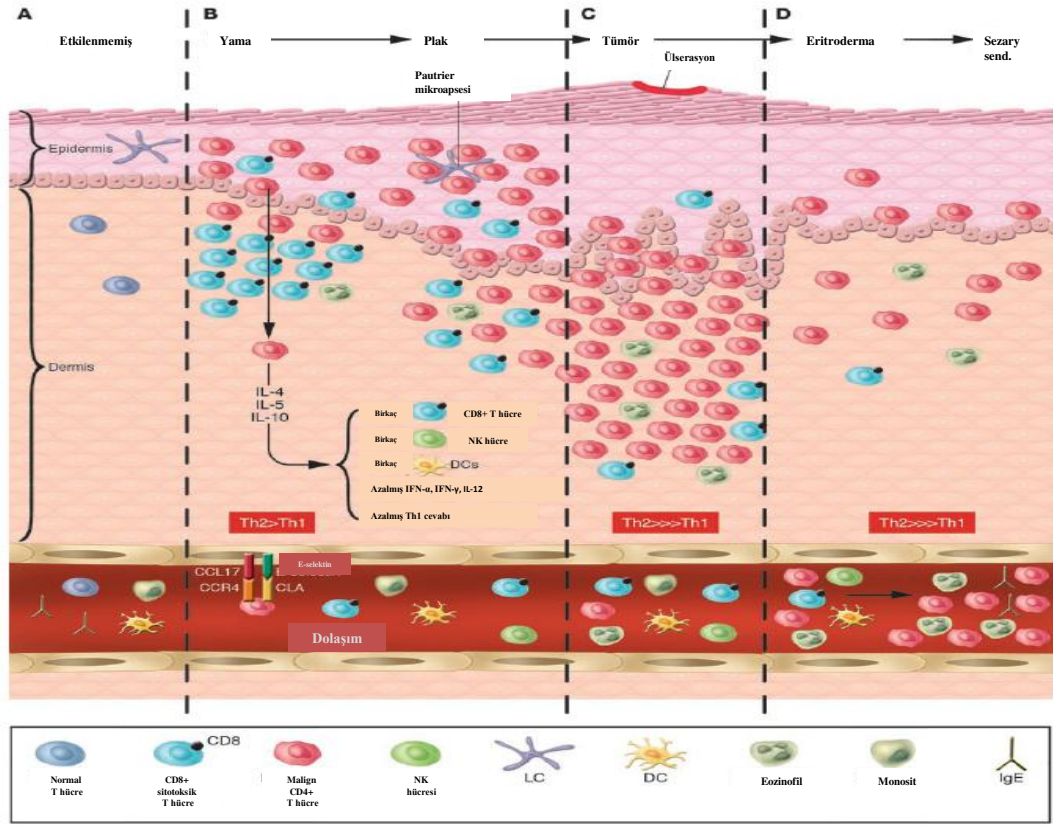
Esas olarak CLA bellek T hücrelerinde sunulsa da; monositler, nötrofiller ve dendritik hücreleri içeren miyeloid seri hücreleri tarafından da sunulmaktadır. CLA, periferdeki T lenfositlerinin %20'den daha azında saptanmakla birlikte; deriyi ilgilendiren inflamatuvar cevapta yer alan lenfositlerin %85'inde saptanmıştır. Ancak, tüm T hücreleri CLA üretme kapasitesine sahiptir ve belirli uyaranlar ile CLA üretimi indüklenebilmektedir (5).

CLA+ hücreler aynı zamanda CC-chemokine receptor 4 (CCR4) eksprese ederler. Bu kemokin, deride üretilen CC-chemokine ligand 17 (CCL17) ve CC-chemokine ligand 22 (CCL22)'ye bağlanır. Endotel, keratinosit ve Langerhans hücrelerinde bulunan bu ligandlar integrin adezyon molekülleri (örneğin; $\alpha 2\beta 7$) ve kemokin reseptörlerine bağlanarak epidermise göçü indüklerler (21, 22). Ayrıca deriye yuvalanan CLA+/CCR4+ lenfositlerin bir alt tipi CCR10 eksprese eder (23). T hücresi ve endotel arasındaki tüm bu etkileşimler yuvalanma ve bağlanma için önemli olup, T hücresinin dermis ve epidermise girişi için gereklidir. Deriye yuvalanma eğilimi olan bellek T hücrelerinin sadece inflamasyon ve hasar durumunda değil, normalde de bu etkileşimleri gösterdiğine inanılmaktadır. Bu nedenle derinin normal savunma cevabı ile uygun olmayan veya düzensiz cevabı arasındaki dengenin, MF gibi kazanılmış inflamatuvar deri hastalıklarını anlamada anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (4).

Malign T hücrelerinin, deriye yuvalanma reseptörü CLA ve CCR4 ve bu reseptörlerin ligandı olarak görev yapan CCL17 ve CCL22'yi yüksek oranda eksprese ettikleri gösterilmiştir. Deri biyopsi preparatlarında ve lösemik tutulumlu hastaların periferik kan örneklerinde klonal hücrelerin incelenmesi ile CD45RO,

prolifere hücre nükleer antijeni ve interlökin 2 alfa reseptörü (IL-2r) içeren aktivasyon belirteçlerinin klonal hücreler tarafından çoğunlukla eksprese edildikleri tespit edilmiştir. IL-2r'nin stimülasyonundan sonra aktive T hücreleri JAK-STAT ailesinden birçok intrasellüler sinyal proteinlerinin fosforilasyonuna yol açarlar. Mikozis fungoidesde bu tür moleküllerin aktivasyonu malign T hücrelerinin daimi olarak aktive halde kalmalarına katkıda bulunur (24). Ayrıca ileri evre MF hastalarının kanlarında saptanan IL-2r, önemli bir negatif prognostik faktör olması nedeniyle önemlidir (25).

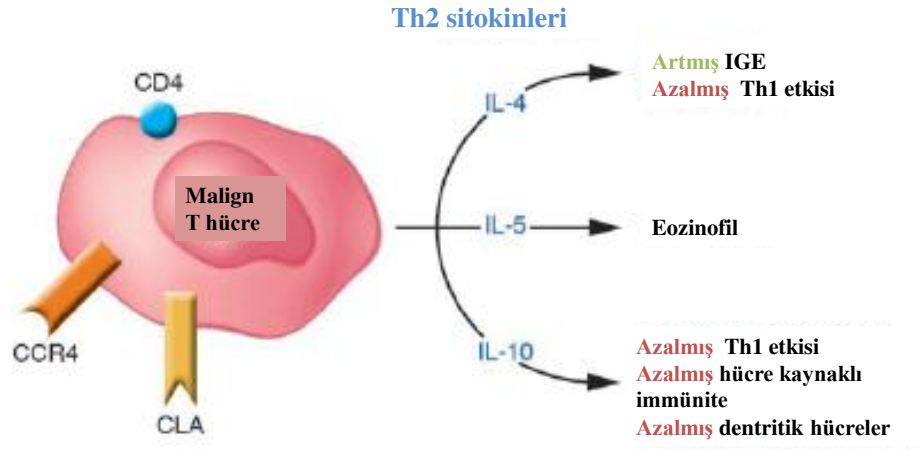
Mikozis fungoidesde saptanan neoplastik T hücreleri bellek tipi matür yardımcı (helper) T hücre olup CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-’dir. Nadiren CD4-, CD8+ matür sitotoksik T hücre fenotipi de (CD3+, CD4-, CD5+, CD8+) görülebilir (1). Son çalışmalar CD8+ sitotoksik T hücrelerinin MF’ye karşı antitümör yanıtta önemli rol oynadığını göstermektedir. Dermal infiltrasyonda CD8+ sitotoksik T hücrelerinin yoğunluğu iyi prognostik işaret olarak öne sürülmüştür (26, 27). CD8+ T hücreleri antitümör etkilerini direkt sitotoksik etki ve özellikle interferon-gama (İFN- γ) gibi sitokinler salgılayarak gösterirler. Tümör hücre lizisine perforin, granzim ve T hücre kontrollü intrasellüler antijen içeren sitotoksik granüllerin salınımı ve FasL ekspresyonu aracılık eder. Her iki yol da kaspaz-3 aktivasyonuna ve tümör hücrelerinin ölümüne neden olur (27).



Şekil 2. Mikozis fungoides progresyonunda derinin mikroçevresi.(A) Normal deri epidermiste Langerhans hücrelerine ve dermiste ise deriye yuvalanan T hücrelerinin geçişine dirençlidir.(B) Yama ve plak dönemi MF’de CD4+ malign T hücreleri epidermise göç eder ve Langerhans hücrelerinin etrafında toplanır. Konak immün sisteminin parçası olan bu basamakta, epidermal ve sıklıkla dermal infiltrat CD8+ hücrelerden zengindir.(C) Tümör evresinde tümör dermise ve subkutan dokuya ilerler ve sıklıkla malign T hücrelerden çok daha az oranda CD8+ T hücrelerinden oluşur.(D) Sezary sendromu ve eritrodermik MF’de dolaşan malign T hücreleri saptanır. CD8+ T, NK ve dentritik hücrelerin sayısında ve fonksiyonunda bozulma ile sonuçlanan Th2 sitokinlerinde artış ve buna bağlı konak immün cevabında azalma saptanır.(4)

Mikozis fungoides hastalarının deri örneklerinde Fas/FasL ekspresyonu immünohistokimyasal olarak değerlendirildiğinde, ileri evre ve agresif seyir gösteren hastalarda Fas ekspresyonunda kayıp izlenirken; erken evre hastalarında yüksek derecede ekspresyon gösterdiği saptanmıştır. Fas/FasL kaskadındaki bu anormalliğin MF hastalarında izlenen immünsupresyona katkıda bulunduğu ve tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışına olanak sağladığı düşünülmüştür (24, 28).

Deride immün cevabın başlamasında ve devamında sitokinler önemli rol oynar. Mikozis fungoidesde, T helper 1 ve 2 (Th1, Th2) sitokin üretiminin farklı sonuçları bulunmaktadır (Şekil 3). Yapılan son çalışmalarda Th1 ve Th2 sitokinlerin mRNA düzeyleri hastalığın her evresinde ölçülmüş; plak dönemde Th1 mRNA, tümöral evrede Th2 mRNA düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. MF progresyonuna neden olan immün düzenlemenin kaybından IFN- γ 'da düşüklük ve Th2 sitokinlerinde artışın sorumlu olabileceği belirtilmiştir. Tümör hücrelerinin antitümör immün cevaptan kaçışında malign T hücre popülasyonu tarafından üretilen IL-4, IL-5 ve IL-10 gibi Th2 sitokinlerin rol oynadığı düşünülmektedir (4). Ayrıca hastalık progresyon gösterdikçe Th2 sitokin üretiminde artışla beraber Th1 sitokin üretiminde belirgin bozukluklar izlenir. Bunlar arasında en belirgin olan periferik kandaki malign T hücre yükü ile korelasyon gösteren, periferik kan hücreleri tarafından üretilen IL-12 ve IFN-alfa üretimindeki progresif azalmadır (29).



Şekil 3. Malign T hücre sitokin üretiminin sonuçları. Mikozis fungoidesde malign T hücreleri (CD4+/CLA+/CCR4+) Th2 baskınlığı ile sonuçlanan IL-4, IL-5 ve IL-10 üreterek hücresel immünitede birçok bozukluğa neden olurlar.(4)

Ayrıca, MF lezyonlarının biyopsi materyallerinin kültür çalışmaları ve immünohistokimyasal analizleri sonucunda da IL-15 ve IL-7 sitokinlerinin varlığı saptanmıştır. IL-7 keratinositler tarafından üretilen bir sitokin olup T hücre büyüme faktörü olarak tanımlanmaktadır. IL-15’de deride keratinositler tarafından üretilir ve hem B hem T hücreleri için büyümeyi uyarıcı bir sitokin ve potent bir T hücre kemoatraktanı gibi davranarak IL-2’ye benzer fonksiyonel özellikler gösterir (30). Bir diğer karakteristik immünolojik özellik ise ileri evre MF hastalarında periferik kanda tespit edilen eozinofili ve artmış IgE düzeyleridir.

Eozinofilinin kötü prognoz ve hastalık progresyonu için bağımsız bir belirteç olduğu saptanmıştır (24).

2.2.5. Klinik Özellikler

Mikozis fungoides, yavaş seyirli bir KTHL tipi olarak kabul edilir. Uzun süre ve hatta çoğu zaman yaşam boyu sadece deriye sınırlı kalmakla birlikte olguların bir bölümünde lenf nodu ve iç organ tutulumu da görülebilir (1).

Klinik olarak yama, plak, tümör ve eritrodermi evreleri olmak üzere dört evreden oluşan klasik tipi ve atipik deri belirtileri gösteren farklı klinik formları bulunmaktadır (2). Mikozis fungoidesin klinik varyantlarının davranışları klasik MF'ye benzediği için farklı olarak kabul edilmemekte, fakat subtipleri ile klinikopatolojik olarak farklı özelliklere sahip olduğundan ayrı olarak değerlendirilmektedir (Tablo 3) (1).

Tablo 3. Mikozis fungoides varyantları ve subtipleri (31,32)

Mikozis fungoides klinik varyantları	
Akantoz nigrikans	Palmoplantar
Alopesi	Perioral dermatit
Anüler eritem/eritema annulare sentrifigum	Pigmente purpurik dermatoz
Saçlı deride dissekan selülit	Pitriyazis alba
Dizhidroz	Pitriyazis likenoides
Eritema multiforme	Poikilodermik
Erizipel(fasyal)	Psoriazis
Foliküler hiperkeratoz ve kistler	Püstüler
Gangren	Porokeratozis
Granüloma annulare benzeri	Pyoderma gangrenozum
Hipopigmente	Sarkoidozis
Hiperpigmente	Sarkom
İktiyozis	Tinea korporis
İnvizible dermatoz	Vezikülo-büllöz erüpsiyon
İskemik ayak	Vejetatif/papillomatöz
Komedon, epidermal kist	
Keratozis likenoides kronika	<u>Mikozis fungoidesin subtipleri</u>
Langerhans hücreli histiyozis	Folikülotropik
Lineer epidermal nevüs benzeri	Pagetoid retikülozis
Nekrobiyozis	Granülatöz gevşek deri sendromu
Ofuji'nin papülo eritroderması	

2.2.5.1. Klasik Mikozis Fungoides

2.2.5.1.1. Klinik Özellikler

Hastalar genellikle keskin sınırlı, irregüler, değişik çaplarda kepekli yamalar şeklinde başvururlar. Kronik egzema, parapsöriasis, tinea corporis ve atopik dermatit gibi çeşitli inflamatuvar dermatozları düşündüren nonspesifik kepekli lezyonlarla başvuran olgular da görülmektedir (11). Lezyonlar genellikle güneş görmeyen ve intertriginöz alanlarda izlense de herhangi bir lokalizasyonda izlenebilir (2). Lezyonlar hafif kaşıntılı veya kaşıntısız olabilir (12).

Plak evresi yama döneminden aylar veya yıllar sonra başlayabileceği gibi, doğrudan plaklar ile de başlayabilir. Lezyonlar keskin sınırlı, indurasyon gösterebilen, deriden hafif kabarık, kırmızıdan mor, kahverengiye değişen renklerde izlenebilir. Hastaların büyük bir çoğunluğunda yama evresinden farklı olarak şiddetli kaşıntı eşlik edebilir. Yama döneminde olduğu gibi spontan gerileme görülebilir. Lezyonlar zamanla anüler, polisiklik ve at nalı şeklini alabilir. Nadiren bakteriyel enfeksiyonun eşlik etmesiyle plaklar erode veya ülser olabilir ve ağrı eşlik edebilir. Bu dönemde lenfadenopati bulunabilir, fakat çoğunlukla dermatopatiktir. Histopatoloji oldukça tanısaldır (5).

Mikozis fungoides tümörleri genellikle plak ve yama üzerinden gelişebilse de doğrudan tümör olarak da başlayabilir ve vertikal büyüme fazı olarak isimlendirilir. Doğrudan başlayan tipinde, erken evre belirtilerinden herhangi biri olmaksızın hızla büyüyen büyük tümöral oluşumlar vardır ve “tumor demblee” olarak isimlendirilir. Ancak son yıllarda böyle vakaların primer kutanöz lenfomaların diğer varyantları (pleomorfik, orta veya büyük hücreli, CD30+ veya

CD30- T hücreli lenfoma) olduğu kabul edilmektedir (2,5). Tümoral evre lezyonları sıklıkla yüz ve intertriginöz alanlarda yerleşir. Nodüller kırmızı-kahve veya mor-kırmızı renkte düz yüzeylidir; genellikle ülser olmaya eğilimlidir. Sekonder olarak enfeksiyon gelişebilir. Çok seyrek de olsa spontan gerileme gözlenebilir (5).

Eritrodermi evresi doğrudan de nova şeklinde başlayabileceği gibi MF'nin diğer lezyonlarından da gelişebilir. Nadir görülür. 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 eşlik edebilir. El-içi, ayak-tabanında da eritem, skuam ve fissürler bulunabilir. Lenfadenopati genellikle vardır. Alopesi, ektropion, tırnak distrofisi izlenebilir (5).

2.2.5.1.2. Histopatoloji

Mikozis fungoides, lenfositlerin papiller dermise değişik yoğunlukta infiltrasyonu ve bu hücrelerin epidermise ilerlemesi (epidermotropizm) ile karakterizedir. MF histopatolojik bulguları klinik evreye göre farklılıklar göstermektedir. Klasik MF lezyonunda histopatolojik bulgular; lenfositlerin yüzeyel dermiste bant tarzı infiltrasyonu, küçük-orta çaplı, çentikli (serebriform) atipik lenfositlerin epidermise ilerlemesi, atipik hücrelerin intraepidermal kümelenmesi (Pautrier mikroabsesi)'dir. Histolojik görünüm, erken dönemde her zaman tipik olmayabilir. Tedavide uygulanan kortikosteroid ve ultraviyole ile de patolojik özellikler değişebilir (33).

Yama evresi: Yüzeyel dermiste seyrek lenfosit infiltrasyonu vardır. Bu infiltrasyon, dermoepidermal bileşkede küçük lineer kümelenmeler oluşturma eğilimindedir. Epidermiste serebriform, bazal tabakada sınırlı, kümelenmiş lenfositlerin varlığı tanıda önemlidir (34). Lenfositlerin çevresinde sıklıkla şeffaf halo bulunur, ancak spongiyoz yoktur veya çok azdır. Bu evrede Pautrier mikroabsesi beklenmez. Papiller dermiste rastgele yerleşmiş kollajen bantlardan oluşan fibrozis varlığı bu evrede tanı açısından önemlidir (2). Bazı olgularda liken planusu anımsatan belirgin likenoid reaksiyon vardır. Liken planusun tersine atipik lenfositlerin yanı sıra plazma hücresi ve eozinofiller olabilir (35). Epidermiste yerleşen lenfositlerin, papiller dermistekilere kıyasla hafif geniş ve daha koyu boyanan çekirdeklere sahip olması tanıda yardımcı bulgulardır (34).

Plak evresi; Yama ve plak evreleri birbirinin devamıdır. Bu evrede epidermise lenfosit infiltrasyonu daha yoğun olup, atipik lenfositler daha sıklıkla izlenir. Geç plak evresinde bant benzeri yoğun subepidermal infiltrat daha belirgindir. Bazı olgularda Pautrier mikroabsesine rastlanır (2). Atipik lenfositlerin yanısıra sıklıkla az sayıda eozinofil ve bazen plazma hücre infiltrasyonu görülebilir. Baskın kollajen ödemi mevcuttur. Epidermotropizm daha belirgin hale gelen bulgudur. Epidermiste parakeratoz, hafif-orta derecede psöriaziform hiperplazi ve epidermal müsinozis olabilir. Hafif spongiyoz olması MF'yi ekarte ettirmez (2,35).

Tümör evresi; Bu evrede karakteristik morfolojilerini kaybeden neoplastik hücreler retiküler dermiste yoğunlaşırlar. Epidermotropizm derecesi ve Pautrier mikroabselerinin azalması karakteristiktir. Tümör hücrelerinin reaktif hücrelere oranı artmıştır, mitoz sıklıkla izlenir. Tüm dermis tutulmuştur, derialtı yağ dokuya da ilerleyebilir. İnfiltrasyon diffuz veya nodüler tarzda olabilir. Dağınık eozinofiller, plazma hücreleri ve makrofajlar bulunabilir (2,35). İnfiltrasyonun %25’den fazlasını büyük ve çentikli lenfositler oluşturduğu zaman “transforme MF” olarak isimlendirilmektedir ve büyük hücre morfolojisi gösteren tümörler genellikle kötü prognozu işaret eder (36).

Mikozis fungoides için önemli histopatolojik bulgular; Pautrier mikroabseleri, şeffaf perinükleer halo içeren lenfositler, bazal tabakada dizilen lenfositler, dermiste çentikli çekirdeğe sahip lenfositler, dermistekilerden büyük epidermal lenfositler ve epidermotropizmdir. Ancak erken dönem lezyonlarda bu bulguları saptamak genellikle güçtür. Mikozis fungoidesi diğer inflamatuvar dermatozlardan ayırmak özellikle erken dönemlerde genellikle zordur. Dermatopatologlar arasında bir görüş birliği sağlanamamış olsa da klinikopatolojik korelasyon önerilen en etkin yöntemdir (35).

2.2.5.1.3. İmmünofenotip ve T Hücre Rearanjmanı

İmmünofenotipleme, hematolojik malignitelerin tanınmasına ve morfolojiye ek bilgiler kazandırarak tiplendirilmesine yardımcı olmaktadır. Hücre yüzey antijenlerinin tanımlanmasında Cluster of Differentiation (CD) terminolojisi kullanılır. Antijenlerin çoğu bir hücre serisine eşlik etseler de o seriye özgün

değildirler. Farklılaşmanın değişik evrelerinde sergilenen antijenler, hücrenin olgunlaşmasının takibinde kullanılabilir (37).

Mikozis fungoides de görülen infiltrasyonun karakteristik hücresi T helper bellek hücresi olup CD2+, CD3+, CD5+'dır. Çoğunluğu CD4+, daha nadir olarak CD8+ ve/veya CD56+ olarak bildirilmiştir. Olguların yaklaşık 1/3'ü CD7+'dır. CD25 genelde negatif olsa da pozitif olan olgular da bilinmektedir(12). Plak ve tümör evresindeki bazı olgularda dermal infiltrat içinde bulunan küçük-orta çaplı CD30+ hücreler aktive lenfositlerdir. Hastalık ilerledikçe T hücre antijenlerinin (CD2, CD3 ve CD5) kaybı görülür. Dermal infiltratda S-100+, CD1a+ dendritik hücreler ve Langerhans hücreleri görülür (2). İmmünohistokimya erken dönem MF olgularında neoplastik hücrelerde belirgin immünohistotipik değişiklik gerçekleşmediğinden daha az yardımcıdır (38).

Her T hücresi genetik olarak, antijene özgü T hücre rearanjmanı (THR) aracılığı ile özgül hücre bağımlı antijenleri tanımaya programlanmıştır. Her THR beş polipeptid zincirinden oluşan grup ile nonkovalent bağlıdır. T hücre rearanjmanları çok sayıda peptidi hatırlarlar; her T hücresi tek yapı ve özgüllükte THR salgılar. T hücre rearanjman çeşitliliği, THR zincirlerini kodlayan genlerin somatik rearanjmanı ile meydana gelir. Her T hücresi tek DNA rearanjmanına (dolayısıyla tek THR) sahip olduğu için poliklonal (nonneoplastik) T hücre proliferasyonunu monoklonal (neoplastik) T hücre proliferasyonundan moleküler yöntemlerle ayırmak mümkündür. T hücre rearanjmanı daha çok plak ve tümörlerde izlense de erken dönem MF olgularındada %51-71 arasında değişen oranlarda saptandığı bildirilmiş (39). Kanda veya lenf nodunda klonal T hücre

popülasyonun saptanması kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir (39). Mikozis fungoidesin erken evrelerinden itibaren periferik kanda monoklonal T lenfosit popülasyonuna rastlanabilse de çoğu olguda periferik kanda tespit edilen klonla deride tespit edilen klon uyumlu bulunmamıştır (40).

2.2.5.1.4. Ayırıcı Tanı

Mikozis fungoidesin tanısı klinik, histopatolojik ve gen rearanjman özelliklerine göre konulur. Bu yöntemlerin hiçbirisi tek başına tanı koymada yeterli değildir. Histopatolojik olarak MF; büyük atipik lenfositler, papiller dermiste lenfosit infiltrasyonu ve kalınlaşmış kollajen lifler ile karakterizedir. Ancak erken dönem MF de bu patolojik bulguların hiçbirisi görülmeyebilir ve inflamatuvar bir hastalıktan ayırt etmek mümkün olmayabilir (40). Hatta genel vücut kaşıntısı dışında klinik bulgusu olmayan MF olguları bile bildirilmiştir ve görünmeyen MF olarak isimlendirilmiştir (41).

Mikozis fungoidesin ayırıcı tanısında hastalıklar üç kategoriye ayrılabilir. İlk grupta psöriasis, egzema, yüzeysel mantar enfeksiyonları ve ilaç reaksiyonları gibi benign dermatozlar yer alır (35).

İkinci grupta ise histopatolojisi MF'yi düşündüren benign tablolar yer almaktadır. Mikozis fungoidesin histolojisi ile benzerlik gösteren durumlar arasında; ilaçla indüklenmiş pseudolenfoma sendromu, devam eden artropot ısırtığı reaksiyonları, sekonder sifiliz, lenfomatoid dermatit, nodüler skabies, kronik aktinik dermatit, fungal enfeksiyonlar, liken sklerozus et atrofikus, liken striatus, likenoid keratoz, pigmente purpurik dermatoz ve konnektif doku

hastalıkları yer almaktadır (42). Bu hastalıkların çoğunluğu MF ile uymayan klinik özelliklerin dikkatli şekilde incelenmesi ile ayırt edilebilir (35).

Üçüncü grupta ise histopatolojik olarak MF'ye benzeyen diğer epidermotropik kutanöz T hücreli lenfomalar yer almaktadır (35).

İmmünohistokimya ve moleküler biyoloji gibi modern teknikler de ayırıcı tanı zorluğunu ortadan kaldıramamıştır. Liken planus, pitriazis likenoides ve spongiotik dermatit gibi birçok inflamatuvar dermatozda da klonalite görülebildiği için T hücrelerinin klonal proliferasyonunun saptanması MF tanısını koyabilmek için yeterli değildir. Sonuç olarak halen MF tanısı klinik, histopatolojik ve moleküler bulguların kombinasyonuna ve tekrarlayan biyopsilerle uzun süreli takibe dayanmaktadır (42).

2.2.5.1.5. Eritrodermik Mikozis Fungoides ve Sezary Sendromu

Tarihsel olarak eritrodermi, periferik LAP, periferik kanda %5'den daha fazla atipik mononükleer hücre (Sezary hücresi) bulunması olarak tanımlanmaktadır (2). 2002 yılında Uluslararası Kutanöz Lenfoma Topluluğu SS tanısı için aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasının bulunması gerektiğini bildirmektedir. Bu hematolojik kriterler ise:

1) Total lenfosit sayısının %20'sinden fazlasının veya mm³'te yaklaşık 1000 Sezary hücresinin bulunması

2) CD4/CD8 oranının 10'dan fazla olması ve/veya T-hücre antijenleri (CD2, CD3, CD4, CD5)'nden biri veya hepsinin kaybının flow sitometri ile gösterilmesi

3) Artmış lenfosit sayısı ile birlikte moleküler veya sitogenetik metodlar ile periferel kanda T hücre klonunun gösterilmesi

4) Kromozomal olarak anormal bir T-hücre klonunda kromozomal anormallik (2, 31).

Sezary Sendromu tüm KTHL'lerin %5'inden daha azını oluşturur. Hemen hemen tümü erişkinlerde görülür. Belirgin ekfoliasyon, ödem ve likenifikasyonun eşlik ettiği, şiddetli kaşıntılı eritrodermi ile karakterizedir. Lenfadenopati, alopesi, ektropion, onikodistrofi, palmoplantar hiperkeratoz ve fissürler ve hepatosplenomegali sık görülen bulgulardır. Sezary Sendromunda eritrodermi, lenfadenopati ve hematolojik bozukluklar "De novo" gerçekleşir. Önceden kaşıntı veya nonspesifik dermatit bulunabilir. Eritrodermik MF'de ise tipik MF kliniği olan hastalarda sekonder olarak eritrodermi gelişir. Eritrodermik MF hastalarında Sezary sendromu için tipik olan hematolojik bulgular yoktur, dolaşımdaki atipik hücrelerin oranı %5'ten azdır. Lenfadenopati SS'de olduğu kadar belirgin değildir (2).

Mikozis fungoidesden farklı olarak hastalarda ciddi immünsupresyon mevcuttur. Bunun nedeni atipik lenfositlerin oran olarak artması ile beraber normal fonksiyon gören lenfositlerin azalmasıdır. Deriye sınırlı veya sistemik tekrarlayan enfeksiyonlar görülebilir (2).

Sezary sendromunun tanısında deri biyopsisi çok yararlı değildir. Erken eritrodermik evrede az sayıda perivasküler lenfosit infiltrasyonu mevcuttur. Bazen spongiyoz görülebilir. Epidermotropizm gösteren dermis içerisinde çok sayıda

atipik mononükleer hücreler mevcuttur. Geç dönemde bulgular MF ile benzerdir, ancak atipik serebriform lenfositler fazladır (2).

Sezary hücrelerinin immünofenotipi genellikle CD3+, CD4+, CD7-, CD26- ve bazen de CD7+ ve CD8+'dır. CD4:CD8 oranı CD4 lehine artmıştır. Bu oranın 10'un üzerinde olması patognomonik olmamakla beraber T hücre lenfomasını inflamatuvar olaylardan ayırmak için kullanılabilir (2).

Periferik kanda deri ile benzer T hücre klonu gösterilmesi SS'de tanıyı destekleyici önemli bulgulardandır (35).

Prognoz kötü olup, tanıdan itibaren ortalama yaşam süresi 32 ay olarak bildirilmiştir. 5 yıllık yaşam beklentisi %10-20 arasındadır (11). Ölüm nedeni genellikle şiddetli fırsatçı enfeksiyonlar veya hastalığın daha agresif anaplastik büyük hücreli lenfomaya dönüşmesidir (2).

2.2.5.2. Mikozis Fungoidesin Subtipleri:

Klinikopatolojik olarak farklı özelliklere sahip olan olgular bu grupta değerlendirilmektedir (1).

2.2.5.2.1. Folikülotropik MF

Folikülotropik MF (en uygun terim olarak tercih edilmektedir), pilotropik MF, folikülosentrik MF, MF'nin eşlik ettiği foliküler müsinozis olarak da adlandırılır. Erkeklerde daha sık olarak görülür (E/K=4-5/1). Klinik olarak akneiform lezyonlar, komedon benzeri tıkaçlar, epidermal kistler, foliküler papüller, foliküler keratoz, eritematöz yama ve plaklar ve etkilenen alanlarda kıl

kaybı vardır. Bazı hastalarda musinore gelişir. Yüz ve üst gövde en sık etkilenen alanlardır. Şiddetli kaşıntı eşlik eder (2, 11).

Histopatolojik olarak kıl foliküllerini infiltre eden yoğun lenfositik infiltrasyon vardır. Genellikle foliküller arası deri tutulmaz. Epidermotropizm bulunabilir. Neoplastik lenfositler irregüler nükleuslu olup küçük-orta çaplıdır. Bazı vakalarda foliküler epitel içinde Pautrier mikroabseleri görülebilir. Foliküllerde kistik dilatasyon, keratinize tıkaçlar ve bazı vakalarda foliküler epitelde müsün birikimi mevcuttur. Ekrin bezlerin infiltrasyonu görülebilir (43).

Foliküler MF'nin klasik MF'ye göre prognozu daha kötüdür. Tümör ve eritrodermi gelişimi daha sıktır. Hastaların evrelendirmede tümöral evre gibi değerlendirilmesi gerekmektedir (31,44). Neoplastik infiltrat derin yerleşim gösterdiği için klasik MF hastalarında kullanılan standart tedavi metodlarına daha dirençlidir (2).

Folikülotropizmin nedeni tam olarak bilinmemektedir. İntersellüler adezyon reseptörlerindeki bazı değişikliklerin bu duruma neden olduğu düşünülmektedir. İntercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) reseptörünün MF'deki lenfositler tarafından salınan Lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1)'e yüksek afinitesi mevcuttur. Epidermal keratinositlerde ICAM-1 ekspresyonu azalırken, folikülotropik LFA-1 lenfositlerinin eşlik ettiği foliküler epiteliyal hücrelerde arttığı görülmüştür (2).

Foliküler MF idyopatik foliküler müsinozdan ayrı tutulmalıdır. Foliküler müsinoz foliküler MF'den farklı olarak daha genç hastalarda ve tek lezyon şeklinde görülür. Histopatolojik incelemede kıl folikülleri içerisinde çok fazla

müsin birikimi ve lenfohistiyositik perifoliküler infiltrat görülür. Tedavi ile tam remisyon sağlanır. Ancak persistan lezyonların görüldüğü hatta MF'ye transforme olan olgularda mevcuttur (2).

2.2.5.2.2. Tek Lezyonlu Mikozis Fungoides ve Tek Lezyonlu Pagetoid Retikülozis (Woringer-Kolopp Hastalığı)

Tek lezyonlu MF vücut yüzeyinin %5'inden azını etkileyen tek bölge tutulumu ile karakterizedir. Göğüs, aksilla ve gluteal bölgelerde sık görülmekle birlikte klasik MF için tipik tutulum alanlarında lezyonlar izlenir. Histopatolojik bulgular klasik MF ile benzerdir. Topikal kemoterapi veya radyasyon tedavisine çok iyi yanıt alınır. Cerrahi eksizyon sonrası rekürens izlenebilir (2).

Tek lezyonlu MF ve tek lezyonlu pagetoid retikülozis (Woringer-Kolopp hastalığı) arasındaki bağlantı kesin değildir. Woringer-Kolopp hastalığı genellikle akral yerleşimlidir. Soliter ve yavaş gelişen plak ile karakterizedir (2).

Mikozis fungoides ve Woringer-Kolopp hastalığı arasında histopatolojik ve immünohistokimyasal farklılıklar mevcuttur. Woringer-Kolopp hastalığı belirgin hiperkeratoz, epidermotropizm gösteren kısmen daha büyük serebriform hücrelerden oluşur. Eozinofillerden yoksun, az hücreli dermal infiltrat ile MF'den histolojik olarak ayrılır. Woringer-Kolopp hastalığında lenfositlerin proliferasyon oranı (>%30) yama ve plak dönemi MF'ye kıyasla (>%10) daha fazladır. Bazı Woringer-Kolopp hastalığı olgularında çok sayıda (>%50) CD30+ hücreler saptanabilirken transforme olmamış hiçbir MF olgusunda CD30 reaktivitesi gözlenmez (2).

Pagetoid retikülozisin yaygın formu (Ketrone-Goodman hastalığı) benzer klinik seyri nedeniyle MF olarak kabul edilmektedir. Hastalarda büyük, eritemli, skuamlı veya hiperkeratotik verrüköz yama ve plaklar görülür. Lezyonlar genellikle yavaş gelişirler. Sıklıkla ekstremitelerin alt kısımlarına lokalizedirler. Lenfoma hücreleri epidermotropizm gösterirler ve çoğu olgu THR gen klonalitesi gösterebilir. Pagetoid retikülozis teriminin hastalığın lokalize formuyla sınırlı tutulması; yaygın lezyonların görüldüğü olguların ise CD8+ agresif sitotoksik epidermotropik T hücreli lenfoma olarak tanımlanmaları gerektiği düşünülmektedir (2,31).

2.2.5.2.3. Granülomatöz Mikozis Fungoides ve Granülomatöz Gevşek Deri Sendromu

Granülomatöz gevşek deri sendromu KTHL'lerin oldukça nadir görülen bir subtipidir. Granülomatöz MF'ye benzemekle birlikte farklı klinikopatolojik özelliklere sahip olması nedeni ile ayrı bir antite olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Deride özellikle fleksural alanlarda yavaş oluşan, atrofik deri kıvrımları ile karakterizedir. Histopatolojik değerlendirmede ise üst-orta dermiste diffuz veya bant şeklinde yardımcı T hücre fenotipinde küçük-orta çaplı serebriform lenfositlerden oluşan yoğun, epidermotropik infiltrasyon mevcuttur. Çelenk benzeri dev hücreler tipiktir. Lenfositleri fagosit eden (emperipolezis) ve sitoplazmalarında dejenere elastik fibriller bulunan hücreler izlenir. Dev hücreler kümeler şeklinde veya dermis içinde dağılmış halde bulunabilir. Bazen büyük damar tutulumları, lenf nodları çevresinde veya iç organlarda multinükleer dev hücre benzeri granülomatöz reaksiyonlar görülebilir (2).

2.2.5.2.4. Syringotropik/Adneksotropik MF

Kutanöz T hücreli lenfoma ekrin bezleri infiltre ederek multiple küçük papüllere neden olur. Klinik olarak kırmızı-kahverengi yamalar, hafifçe infiltre skuamlı plaklar veya küçük kırmızı veya deri rengine papüller olarak görülür. Tutulan alanlarda kıl kaybı sıklıkla bulunur ve predileksiyon alanları bulunmaz. Anhidrozis vakaların 1/3'ünde vardır. Ülserasyon son derece nadirdir. Günümüze kadar yalnız erkek olgular bildirilmiştir (2, 31).

Hiperplastik ekrin duktusların hem sekretuar hem de duktal bölümünü tutan küçük serebriform hücrelerin yoğun periekrin infiltrasyonu en belirgin özelliğidir. Bu infiltrasyon epidermisi fokal olarak invaze edebilir, ancak epidermotropizm belirgin özellik değildir ve Pautrier mikroabseleri genellikle görülmez (2, 31).

Literatür gözden geçirildiğinde prognozlarının diğer MF tiplerinden farklı olmadığı bildirilmektedir (2, 31).

2.2.5.3. Mikozis Fungoides Varyantları

Mikozis fungoidesin klinik varyantlarının davranışları ve histopatolojisi klasik MF'ye benzediği için farklı olarak kabul edilmemektedir (1).

2.2.5.3.1. Vezikülo-Büllöz MF

Yaşlılarda görülür (ort: 66 yaş), kadın ve erkek eşit oranda etkilenir. Klinik olarak normal deride, eritemli zeminde veya tipik MF plakları veya tümoral lezyonlar üzerinde multiple ve yaygın olarak gevşek vezikül veya buller görülür.

Nekrotik ülserasyonlar eşlik edebilir. En çok tutulan vücut bölgeleri gövde ve ekstremitelerdir. Gevşek büllerde Nikolsky fenomeni pozitif olabilir. Eğer lezyonlar tipik MF lezyonlarına eşlik ediyorsa veya önceden MF öyküsü varsa tanı kolay olabilir. Aksi halde tanı problemlidir. Eritema multiformeye benzer targetoid lezyonlar da bildirilmiştir (2, 11).

Histopatolojik olarak MF'nin tüm tipik özellikleri görülür. Büller; subkorneal, intraepidermal ve subepidermal farklı lokalizasyonlarda görülebilir. Bül varlığı kötü prognoz belirtisi olup, hastaların %50'si bir yıl içinde kaybedilmektedir (2, 11).

2.2.5.3.2. Hipopigmente MF

Hipopigmente MF genelde koyu renkli gençlerde görülmesine rağmen, açık renklilerde de bildirilmiştir (45). Hastalar genellikle asemptomatik veya hafif kaşıntılı, düzensiz kenarlı, skuamsız hipopigmente yamalar ile başvururlar. Plak veya tümörler hipopigmente lezyonlara eşlik edebilir. Özellikle pelvik bölge ve gövde tutulur. Farklı serilerde pediatrik yaş grubunda farklı oranlarda (%20 ve 70) bildirilmiştir (46, 47).

Histopatolojik bulgular, klinik seyir ve prognoz yama evresi MF gibidir. Mikozis fungoides lezyonlarındaki hipopigmentasyonun nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. Son çalışmalarda hipopigmente MF'deki neoplastik hücrelerin sıklıkla CD8 eksprese ettiği gösterilmiştir. Klinik ve özellikle de histopatolojik olarak vitiligo ve pitriyazis albadan ayırt edilmesi oldukça önemlidir. Çoğu zaman yanlış tanı alabilmektedir. Elektronmikroskopik çalışmalara dayandırılarak özgün

bulguların melanositlerden keratinositlere melanozom transferinde azalma ve melanosit dejenerasyonundan kaynaklanabileceği sonucuna varılmıştır (2, 31).

2.2.5.3.3. Hiperpigmente MF

Mikozis fungoidesin bu tipinde diffüz, maküler hiperpigmentasyon (ashy dermatozuna benzer) tek klinik özellik olarak görülmektedir. Histopatolojik incelemede bazal tabakada yoğun miktarda ve grup olarak, spinöz tabakada da fokal olarak melanin birikimi mevcuttur. Ultrayapısal çalışmalar neoplastik lenfositler, makrofajlar, keratinosit ve epidermisdeki Langerhans hücrelerinde dev melanin granüllerinin bulunduğunu göstermiştir. Langerhans hücrelerindeki melanin granülleri hem lizozomlar içinde hem de Langerhans cisimleri tarafından çevrelenmiş olarak bulunur. Bu bulgular özgün klinik görünümü açıklayabilir (2).

2.2.5.3.4. Poikilodermik MF

Kliniği MF için tipik olan bazı hastalarda; yaygın veya izole hiperpigmentasyon, kuruluk, atrofi ve telenjektazi ile karakterize poikilodermik lezyonlar gelişebilir. Bu lezyonlar sıklıkla daha önceki yama alanlarında genellikle de giysilerin kronik olarak sürtünme bölgelerinde ortaya çıkar. Vücudun başka alanlarında MF'nin tipik yama veya plakları bulunabilir. Genellikle gövde tutulur. Göğüsler ve pelvik alanlar da etkilenebilir. Nadiren yaygın poikiloderma eritrodermik hastalığın özelliği olabilir (2).

Poikilodermik alandan alınan biyopsinin histopatolojik bulguları uzun süreli bulunan yama veya plak lezyonlarında görülenlere benzerdir. İlave olarak

rete uzantılarının düzleşmesi veya kaybı ile epidermisde atrofi, pigment kaybı ile bazal tabakada hafif veya orta derecede vakuolar dejenerasyon, papiller ve üst retiküler dermisde melanofajların sayısında artış, eritrosit içeren yüzeyel kan damarlarında dilatasyon gibi bulgular tespit edilir (2).

2.2.5.3.5. Palmoplantar MF

Mikozis fungoidesin seyri sırasında el içi-ayak tabanı tutulumu vakaların %11,5'inde görülür. Lezyonların el içi-ayak tabanından başlaması veya öncelikle bu bölgelerin etkilenmesi palmoplantar MF olarak adlandırılır. Mikozis fungoides olgularında %0.6 oranında görülür. Lezyonlar; anüler, hiperpigmente yama ve plaklar, hiperkeratotik lezyonlar, veziküler veya dishidrotik lezyonlar, püstüller, verrüköz değişiklikler, psoriaziform plaklar, ülserasyon ve tırnak distrofisi şeklinde olabilir. Lezyonlar sadece el içi-ayak tabanına sınırlı olabileceği gibi ayaklar, kollar, parmaklara doğru yayılabilir. Eğer bu lezyonlara vücudun diğer bölgelerinde tipik MF lezyonları eşlik etmiyorsa tanı güçleşir. Histopatolojik bulgular genellikle tipik MF bulguları ile uyumludur. Monoklonal THR kesin tanıyı doğrular. Klinik seyir genellikle iyidir. Deri dışı tutulum bildirilmemiştir (2,11,31).

2.2.5.3.6. Hiperkeratotik/Verrüköz MF

Hiperkeratotik ve verrüköz plaklar bacaklar, yüz ve gövdede görülebilir. Klasik MF lezyonları veya el içi-ayak tabanı tutulumu eşlik edebilir fakat tanı için şart değildir (2,11).

2.2.5.3.7. Vegetatif/Papillomatöz MF

Bu lezyonlar aksilla, inguinal bölge gibi fleksural alanlar ile boyun ve göğüsler (areola ve meme başı) de ortaya çıkar. Dağılım, büyüklük ve rengine bağlı olarak seboreik keratoz veya akantoz nigrikansa benzer. Histopatolojik olarak papillomatozis, seboreik keratozda görülene benzer (rete uzantılarında birleşme, boynuzsu pseudokist) belirgin akantoz, bant tarzında veya diffüz atipik lenfositlerin (küçük veya blast benzeri orta boyda) infiltrasyonu görülür (2).

2.2.5.3.8. Pigmente Purpura Benzeri MF

Persistan pigmente purpurik lezyonlar ile karakterizedir. Histopatolojik incelemede genellikle küçük serebriform lenfositlerden oluşan likenoid bant tarzında infiltrasyon vardır ve buna değişen sayıda siderofaj, ekstravaze eritrosit ve bazı histiyositler eşlik eder. Lenfositler tipik olarak bazal tabakaya uzanarak epidermise ilerlerler. Bu hücrelerin çoğu CD4+ ve bazıları CD8+'dır. Epidermal değişiklikler çeşitlidir, fakat spongiosis ve apoptozis gözlenmez. Mikozis fungoidesin bu tipini pigmente purpurik dermatozdan ayırt edebilmek için yakın takip gerekmektedir (2).

2.2.5.3.9. Püstüler MF

Püstüler erüpsiyon palmoplantar alana sınırlı veya jeneralize olabilir. Histopatolojik olarak intraepidermal ayrılma, atipik lenfosit, nötrofil ve eozinofillerin karışımı ile doludur. Bu hücre tiplerinin oranı değişkendir ve inflamatuvar olanların sayısı neoplastik olanlardan daha fazla olabilir. Mikozis

fungoidesde püstüler lezyonların gelişiminde IL-8'in önemli rol oynadığı düşünülmektedir (2).

2.2.5.3.10. İktiyoziform MF

Nadir görülen klinik varyant olup son serilerde %1,8 olarak bildirilmektedir. Yaygın iktiyoziform lezyonlara sıklıkla komedo benzeri lezyonlar ve/veya foliküler keratotik papüller eşlik eder. Özellikle ekstremiteler olmak üzere tüm vücut yüzeyi tutulabilir. Şiddetli pruritusa bağlı ekskoriasyonlar yaygındır. Klasik MF lezyonları eşlik edebilir. Histopatolojik olarak iktiyoziform alanlarda yoğun ortokeratoz, hipogranüloz ve küçük serebriform lenfositlerden oluşan bant tarzında epidermotropik infiltrasyon bulunur. Folliküler papül alanlarında ise kornifiye tıkaç, kıl folikül ağzlarında kist benzeri dilatasyon ve neoplastik lenfositler tarafından foliküler epitelin infiltrasyonu gözlenir. Histopatolojik olarak granülomatöz özellik gösteren ve histiyosit/dentritik hücreden zengin iktiyoziform MF olguları bildirilmiştir. Mikozis fungoidesin bu varyantında oral retinoidlerin PUVA veya UVA tedavisi ile kombinasyonunun etkili tedavi olduğu gösterilmiştir (2).

2.2.5.4. Mikozis Fungoidesde Oral Mukozal Lezyonlar

Spesifik mukoz membran tutulumu postmortem seriler dışında nadiren tanımlanmıştır. Mukoz membran tutulumu en sık oral mukozada görülse de özefagus, meme ve göz tutulumunun olduğu da bildirilmiştir. Geniş bir seride oral mukoza tutulumu %1 olarak saptanmıştır. Sık tutulum alanları; dil, palatum, gingiva, bukkal mukoza, dudak ve orofarinksdir. Tedavi olarak radyoterapi ve

sistemik kemoterapi kullanılmakta ve iyi yanıt alınmaktadır. İntraoral MF klasik olarak hastalığın geç döneminde görülür ve kötü prognoz gösterir. Vakaların %50'si bir yıl içinde, hemen hemen tamamı ise de 3 yıl içinde kaybedilmektedir (2).

2.2.5.5. Çocukluk Çağı ve Adölesan Dönemde MF

Semptomlar çocukluk çağı veya adölesan dönemde başlayabilir. Yirmi yaşından önce başlayanların oranı yaklaşık %1,8-7 arasında bildirilmektedir. Bu dönemde erkek hakimiyeti yoktur. Lezyonlar klasik MF şeklinde veya atipik klinik varyantlar oral ülser, pitriyazis likenoides şeklinde olabilir. Bunlar arasında en fazla hipopigmente form görülmektedir (31).

2.2.6. Mikozis Fungoides Tedavisi

Mikozis fungoidesde uygun ve etkili tedavide evreleme sistemi önemli rol oynar. Mikozis fungoides için ilk evreleme sistemi 1979 yılında önerilmiştir ve önerilen TNMB evreleme sisteminde lezyonların kapladığı alan, lenf nodu ve viseral tutulum dikkate alınmıştır (Tablo 4)(48). Dünya Sağlık Örgütü'nün hematopoetik sistem tümörleri için belirlediği son evreleme sistemine göre MF evreleri Tablo 5'de gösterilmiştir. Mikozis fungoides şüphesi olan hastaların evreleme öncesi deri lezyonlarının tipi ve yaygınlığının yanında palpabl lenf nodu varlığı, deri biyopsisi, tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkiklerle değerlendirilmesi gerekmektedir (49).

Tablo 4. Mikozis fungoides ve Sezary Sendromu için TNMB evreleme sistemi

Deri (T)

T1: Sınırlı yama veya plak (Tüm vücudun %10'undan az)

T2: Generalize yama veya plak (Tüm vücudun %10'undan fazla)

T3:Tümör (1> cm çapında)

T4: Eritroderma

Lenf nodu (N)

N0: Palpabl lenf nodu yok

N1: Lenf nodu palpabl, histolojik tutulum yok

N2: Klinik olarak lenfadenopati yok, histolojik tutulum var

N3: Lenf nodunda büyüme ve histolojik tutulum var

Viseral (M)

M0: Viseral tutulum yok

M1: Sistemik tutulum var

Kan (B)

B0: Periferik kanda atipik hücre (sezary hücreleri) yok

B1: Periferik kanda atipik hücre (sezary hücresi) var

Tablo 5. Mikozis fungoides ve Sezary sendromunda klinik evreleme

	T	N	M
1A	T1	N0	M0
1B	T2	N0	M0
2A	T1-T2	N1	M0
2B	T3	N0-N1	M0
3A	T4	N0	M0
3B	T4	N1	M0
4A	T1-T4	N2-N3	M0
4B	T1-T4	N0-N3	M1

Evre 1A, 1B ve 2A erken; Evre 2B, 3A, 3B, 4A ve 4B’de ileri evre MF olarak değerlendirilir (49). Tedavi seçimi hastalığın evresine, hastanın genel durumu ve yaşına bağlı olarak değişmektedir. Genel olarak verilen tedaviler hastalığın kontrolünde etkili iken, yaşam süresinin uzatılmasında etkinlikleri gösterilememiştir (50). Tablo 6’da MF’de tedavi seçeneklerinin özeti gösterilmektedir (49).

2.2.6.1. Erken Evre (1A-2A) MF Tedavisi

Hastaların çoğu erken evre MF hastası olup bu dönemde uygulanan tedavi, sağkalımda etkili değildir. Tedavide toksisitesi en az olan ve mevcut semptomları gideren tedavi amaçlanmaktadır. Primer tedavi deriyi hedef alan topikal veya intralezyonel kortikosteroidler veya psoralen-ultraviyole A ışını (PUVA) veya ultraviyole B (UVB)’dir (49).

2.2.6.1.1. Topikal Tedaviler

Yama ve ince plak MF lezyonlarında topikal steroidlerle tedavi sağlanabilmektedir. T1 hastalarında topikal steroidlerle %60-65 tam remisyon ve %30 parsiyel remisyon, T2 hastalarında ise %25 tam remisyon ve %57 parsiyel remisyon cevabı elde edilmiştir (50). İntralezyonel steroid enjeksiyonu plak ve tümör gibi kalın MF lezyonlarında etkili bir tedavidir (49).

Birinci basamak tedavi seçenekleri arasında mekloratamin (nitrojen mustard) veya karmustin gibi topikal kemoterapötik ajanlar da yer almaktadır (49). Fakat bu ajanların geniş yüzey tutulumunda uzun süre kullanıldıklarında sahip oldukları sekonder epidermal malignite riski nedeni ile pratikte kullanımları sınırlıdır. Diğer lokal terapötikler arasında birkaç özel merkezde kullanım olanağı bulmuş olan imiquimod ve fotodinamik terapi yer almaktadır (51, 52).

2.2.6.1.2. Sistemik Tedaviler

Birinci basamak tedavi psoralen-ultraviyole A ışını (PUVA) veya ultraviyole B (UVB) olup; erken lezyonlarda ikinci basamak tedavi seçenekleri arasında retinoidler veya rexinoidler (beksaroten), interferon- α , düşük doz methotreksat, histondiasetilaz inhibitörleri veya denileukin diftitox sıklıkla yer almaktadır. Bu tedavi modaliteleri daha çok ilk basamak tedavilere dirençli olgularda tercih edilmektedir. Radyoterapi de erken–ileri evre hastalarda veya relaps/progressif hastalıkta ilk tedavi olarak tercih edilmektedir (49).

2.2.6.1.2.1. PUVA (Psoralen + Ultraviyole A)

Psoralenler; birçok bitkiden sağlanabilen trisiklik furokumarin deriveleri olup; sentetik olarak da elde edilebilirler. UV olmadan verildiğinde inaktif olan bu fotoduyarlandırıcının 8-metoksipsoralen (8-MOP), 4, 5, 8-trimetilpsoralen, 5-metoksipsoralen gibi çeşitleri vardır (53). PUVA, MF tedavisinde ilk olarak 1976 yılında Gilchrest ve ark. tarafından kullanılmıştır ve bu tarihten sonra özellikle erken evre MF’de tercih edilen bir tedavi şekli olmuştur (54).

PUVA’nın MF’de tedavi edici etkisi çeşitli mekanizmalarla açıklanmıştır. Psoralenin, UVA aralığındaki (320-400 nm) fotonları absorpsiyonu ile hücre DNA’sına fotokonjugasyonu sonucunda hücre mitozu ve DNA senteziyle hücre proliferasyonun baskılanması en geçerli hipotez olarak düşünülmektedir (55). PUVA uygulaması sonrası periferik kandaki mononükleer hücrelerde apoptoz olur; epidermiste ise epidermal antijen sunucu Langerhans hücrelerinin sayısı azalır. Eroğlu ve ark.’larının MF’de fototerapi ile Langerhans hücre yoğunluğunu değerlendirdikleri tez çalışmalarında benzer şekilde tedavi ile Langerhans hücre sayısının azaldığı gösterilmiştir (56). PUVA tedavisi epidermisi ve papiller dermisi hedef alır; tedavinin lenf nodlarına ve iç organlara doğrudan etkisi yoktur (57, 58).

Psoralen tek başına veya UVA ile birlikte DNA sentezini engelleyerek veya mitokondriyal disfonksiyonu etkileyerek reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olur. Oluşan reaktif oksijen türlerinin apoptoz mekanizmalarını indüklediği düşünülmektedir (59). İn vitro çalışmalarda PUVA’nın etkisini selektif olarak lenfositlerde apoptozise neden olarak gösterdiği bildirilmiştir (6). Çalışmalarda

PUVA'nın MF'de apoptotik etkisinin hücrenin siklusunun evresine ve CD95 gibi özel reseptör ekspresyon düzeylerine bağlı olduğu gösterilmiştir (60). Hayvan çalışmalarında epidermal hücrelerde PUVA ile indüklenen apoptozda P53, Bcl-2 ve P53 ile Fas/FasL etkileşiminin önemi vurgulanmıştır (58, 61).

Geniş yüzeylerin etkilendiği hastalarda PUVA önerilmektedir. Yama dönemindeki hastalarda PUVA'nın %58-83 tam remisyon ve %95 parsiyel remisyon cevabı sağladığı gösterilmiştir (49, 62). Ortalama remisyon süresinin 43 ay kadar olduğu ve haftada bir veya iki haftada bir olarak uygulanan idame tedavisinin remisyonu korumada etkili olduğu görülmüştür(62). PUVA ile tam remisyon sağlanan olgularda bile dolaşan atipik lenfositler üzerinde bir etkisinin olmadığı görülmüş ve bu durum PUVA tedavisinde görülen sık relapslarla ilişkilendirilmiştir (63). PUVA tedavisinin interferon- α -2b veya retinoidlerle kombinasyonuyla daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (57, 64).

PUVA kolay tolere edilebilen bir tedavi olmakla beraber; kusma ve fotosensivite gibi akut yan etkiler yanında aktinik hasar, skuamöz hücreli kanser ve melanoma gibi malignitelerin gelişim riskinde artışa yol açan kronik yan etkilere de sahiptir (65, 66).

2.2.6.1.2.2. Ultraviyole B Fototerapisi (UVB)

Ultraviyole B'nin deriyi infiltre eden T hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonunu durdurduğu düşünülmektedir. UVB, kısa dalga boyu nedeni ile kalın lezyonlara penetre olamaz (67). Mikozis fungoides tedavisinde geniş ve darbant UVB tedavileri erken dönem lezyonlarında etkili olmakla birlikte;

PUVA'ya göre remisyon süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Fakat UVB'nin ulaşılabilirliğinin daha kolay olması, gözlük gereksiniminin olmaması, düşük yan etki oranı psoralen ihtiyacının olmaması bazı durumlarda tercih edilebilirliğini artırmaktadır (49). Ayrıca yapılan son çalışmalarda erken dönem MF lezyonlarında UVB ve PUVA tedavileri ile tam, parsiyel cevap ve relaps sürelerinde benzer sonuçlar elde edilmiştir (68,69).

2.2.6.1.2.3. Retinoidler

Retinoidler lipofilik yapıda olup etkilerini nükleer reseptörlere [retinoid asid reseptör (RAR); retinoid X reseptör (RXR)] bağlanarak gösterirler. Non-RXR selektif retinoidler (etretinat, acitretin ve isotretinoin gibi) tek başına veya PUVA, IFN- α veya kemoterapötiklerle kombine kullanılabilir. Bu tedavilerle %5-65 arasında başarı oranları bildirilmiştir (64, 70, 71).Yeni bulunan RXR selektif retinoidin (beksaroten) tek başına kullanımı elde edilen tam remisyon oranları, IFN- α ile hemen hemen aynı bulunmuştur (49). Beksaroten, malign T hücrelerin apoptozisine yol açar; ayrıca Sezary sendromlu hastaların periferik kan hücrelerinde in vitro olarak IL-4 ve diğer Th2 sitokinlerin üretimini engelleme yeteneğine sahiptir (4).

2.2.6.1.2.4. İnterferon

İnterferonlar MF tedavisinde en sık kullanılan biyolojik yanıt düzenleyicilerdir. İnterferonların etki mekanizmaları oldukça karışıktır. Daha çok keratinosit fonksiyonları üzerinde etkili olup; makrofaj ve NK hücreleri üzerinde

immünmodölatör etki oluştururlar (72). Evre 1A-1B için ikinci; evre 2B, 3A-B ve SS için birinci basamak tedavi seçeneği içerisinde yer alırlar. PUVA, kemoterapötikler, retinoidler ve beksaroten ile kombine tedavilerde etkileri artmaktadır (57,64,70,73,74,75,76).

2.2.6.1.2.5. Radyoterapi

Kutanöz lenfomalar yüksek oranda radyosensitif olup, radyoterapi MF'li hastaların çoğunda tedavide etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır (77). Radyoterapide hastalığın evresi artıkça tam remisyon oranları düşmektedir. T1 hastalarında radyoterapi ile tam remisyon oranları %80 iken; T4 hastalarında %20-30 arasındadır. 5 yıllık sağkalım T1'de %40-60 iken; T4'de %10'a kadar düşmektedir (78). Total deri radyobeam tedavisi ise geniş alanların etkilendiği hastalarda ve şiddetli T2, T3 ve genellikle T4 hastalarında birinci veya ikinci basamak tedavi seçeneği olarak tercih edilmektedir (49). Şiddetli ve dirençli olgularda radyoterapi; PUVA, UVB, retinoidler ve topikal ve sistemik kemoterapötiklerle kullanılabilir (49).

Tablo 6. Mikozis Fungoidesde tedavi seçeneklerinin özeti (49)

Tedavi	Erken evre MF	İleri evre MF	SS/Eritrodermik MF	Öneriler
Topikal kortikosteroidler	++++	++	+++	Semptomatik.
PUVA	++++	+	+++	Kolay ulaşılabilir ve kullanımı yaygın.
UVB	+++	+	++	PUVA'dan daha fazla tolere edilebilir.
Topikal kemoterapi	+	+		Eğer lezyon sayısı az ise.
İmiquimod	+	+		Lezyonlar küçük ve az sayıda ise.
Fotodinamik terapi	+	+		Lezyon sayısı az ise. Ulaşılabilirliği zor.
Retinoidler	+	+	+	Genelde 2. basamakta yer alır, beksaroten kullanımı artıkça kullanımı azalıyor.
Beksaroten	++	+++	+++	Genelde 2. basamakta. PUVE ve IFN ile kombine kullanılır.
İnterferon alfa	++	+++	++++	2. basamakta.
Histidin diasetilaz inh.	+	+++	++++	2. basamakta.
Oral metotreksat	+	+++	++	Haftalık düşük dozlar.
Lokelize radyoterapi	+	+++		Lokelize veya büyük plak ve tümör nodüllerinde.
Total radyobeam	+	++	+	Yaygın tutulumda.
Sistemik kemoterapi		++	++	2. basamakta.
ECP		++++		Dolaşan klonlar saptanırsa.
Otolog transplantasyon		+	+	Seçilmiş ender vakalarda.
Allojenik transplantasyon		+	+	Seçilmiş ender vakalarda.
Denileukin diftitoks		++	++	2. basamakta.
Alemtuzamab		+	+	İmmüsupressif.
Proteozom inhibitörleri		+		Araştırma safhasında.
İmmunomodülatör ajanlar		+		Araştırma safhasında.

Kullanım sıklığı: +++++, hemen hemen her zaman; +++, çok sık; ++, orta sıklıkta; +, bazen

2.2.6.2. İleri Evre MF Tedavisi

İleri evre ve tedaviye dirençli erken evre MF hastalarında tedavi oldukça problemlili olup multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Sistemik multiajan kemoterapi daha çok ileri evre hastalarda tercih edilmekle beraber; yaşam beklentisi açısından konservatif tedavilere üstünlüğü gösterilememiştir (50). İleri evre MF hastalarında antitümöral immünitede yer alan immün yanıtın her kolunda (CD8+, doğal öldürücü hücreler ve dentritik hücreler) bozukluk mevcuttur. Bu nedenle hastanın immün yanıtını tekrar düzenleyebilmek için ileri evre MF hastalarında daha agresif tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (4).

Genel olarak sistemik kemoterapiye başlamadan önce IFN- α , beksaroten, vorinostat ve füzyon toksin denileukin diftitoks gibi ajanlar tedavide uygulanır. Ancak, bazen evre 4 hastalarda bu ajanlar atlanarak ilk olarak multiajan kemoterapi verilebilir (49).

2.2.6.2.1. Ekstrakorporeal Fotoferez

Ekstrakorporeal fotoferezin kullanımı eritrodermik ve dolaşan malign hücreleri (SS gibi) olan hastalarla sınırlanmıştır (49). Fotoferez tedavisi, kutanöz T hücreli lenfoma hücrelerinin apoptozunun indüksiyonu ve kan monositlerinin dentritik hücrelere dönüşümü sonucu etki gösterir (79).

2.2.6.2.2. Denileukin Diftitoks

Denileukin diftitoks sitotoksik füzyon proteini olup; interlökin-2 reseptörlerini selektif olarak hedef alır (80,81). Yakın zamanda FDA tarafınan

IL-2 reseptörü ekspresse eden kutanöz T hücreli lenfomalar için onay almıştır (49). Beksaroten ile başarılı bir şekilde kombine edilmektedir (82).

2.2.6.2.3. Histondiasetilaz İnhibitörleri

Histondiasetilaz inhibitörleri, kutanöz T hücreli lenfoma dahil bazı hematolojik malignitelerde etkilidir (83,84). Bu grubun oral formu olan vorinostat, relaps ve dirençli MF olgularının tedavisinde FDA onayı alabilmiştir (85).

2.2.6.2.4. CD52 Monoklonal Antikoru

Yeni denenmiş ajanlardan lenfosit yüzey antijeni CD52'nin monoklonal antikoru olan alemtuzumab, hematolojik toksisite ve sitomegalovirüs reaktivasyonu gibi yan etkiler nedeni ile kullanımı sınırlandırılmıştır (86,87,88).

2.2.6.2.5. Kemoterapötikler

Mikozis fungoides ve SS hastalarında etkinliği kabul gören ajanlar arasında alkileyici ajanlar (siklofosamid, klorambusil), antrasiklinler, pürin analogları ve etoposid yer almaktadır (89). Tekli veya multiajan kemoterapi rejimleri ileri evre MF/SS hastalarında orta düzeyde yüksek yanıt oranına sahip olsalar da, yanıtın devamlılık göstermemesi önemlidir. Tedavi hastalığın özelliklerine göre seçilir. Tedavide multiajan tedavinin enfeksiyon ve myelosupresyon gibi yüksek riskli yan etkileri yanında orta yanıt düzeyi nedeni ile ilk basamak tedaviye methotreksat, klorambusil, siklofosamid veya etoposid gibi tekli ajanlarla başlanır. Fakat daha agresif hastalıkta; tedaviye dirençli,

şiddetli adenopatisi veya organ tutulumu veya konstitusyonel semptomu olan ya da hızlı tümör redüksiyonu planlanan hastalarda multiajan kemoterapötikler tercih edilir. Tedavi rejimleri genellikle siklofosamid, methotreksat, etoposid, deksametazon veya alternatif olarak doksorubisin, bleomisin ve vinblastinden oluşur. Sıklıkla genç seçilmiş hastalarda tercih edilir ve 5 yıllık sağkalım %27 olarak bildirilmiştir (49,73). Tek ajan olarak hızlı progresyon gösteren hastalarda sıklıkla tercih edilenler gemitabin, pentostatin veya lipozomal doksorubisindir (90,91,92,93,94,95,96,97).

2.2.6.2.6. Kemik İliği Transplantasyonu

Standart tedavi rejimlerine dirençli, ileri evre ve biyolojik olarak agresif tümörleri olan genç hastalarda allojenik kök hücre transplantasyonu da başarı ile uygulanmıştır (98).

2.2.6.2.7. Araştırma Aşamasındaki Diğer Tedavi Seçenekleri

Araştırma aşamasındaki diğer tedavi seçenekleri arasında pürin nükleozid fosforilaz inhibitörü, proteozom inhibitörü ve antifolat yer almaktadır (99,100,101).

2.3. Apoptotik ve Antiapoptotik Genler

Fizyolojik ya da programlanmış hücre ölümü uzun yıllardır bilinmesine rağmen apoptozis terimi ilk olarak 1972 yılında Wyllie tarafından kullanılmıştır. Apoptoz, Yunanca'da apo (=ayrı), ptosis (=düşen) kelimelerinin birleştirilmesi ile

oluşmuş, sonbaharda yaprak dökümünü tanımlamaktadır (102). Apoptozis, doku gelişimi esnasında istenmeyen hücrelerin yok edilmesinde, immün olaylarda, organizmada hasar görmüş veya organizma için tehlikeli olabilecek hücrelerin yok edilmesinde ve yaşlanma sürecinde rol oynar (103).

2.3.1. Apoptozis Mekanizmaları ve Regülasyonu

Apoptozis, hücre dışı ve hücresele seviyede oluşan çeşitli sinyaller yoluyla tetiklenebilir. Örnek olarak; büyüme faktörü, bazı hormonların eksikliği, pozitif ligand-reseptör ilişkisi (ör: Fas/FasL), tümör nekrozis faktör, transforme büyüme faktörü, viral veya bakteriyel ajanlar ve glukokortikoidler gibi spesifik hasar veren ajanlar verilebilir. Ayrıca hücre büyümesi ve apoptozis arasında koordineli fakat sıklıkla ters bir ilişki mevcuttur. Apoptozis ile normal hücre popülasyonunun yoğunluğunun korunması önemlidir. Eğer apoptozis ile sağlanan hücre ölümü baskılanırsa, kanser gelişimi izlenmektedir (104).

Apoptozisin dört ardışık basamağı vardır:

- 1- Başlatılma fazı: Ekstra ve intraselüler sinyallerle hücre ölümünün başlatılması.
- 2- Kontrol ve düzenlenme fazı: İntraselüler pozitif ve negatif düzenleyici moleküllerle apoptozisin stimülasyonu veya inhibisyonu.
- 3- Parçalanma fazı: Bu faz çoğunlukla proteazların kaspaz ailesi tarafından gerçekleştirilir.
- 4- Fagositoz fazı: Ölü hücrelerin temizlenmesi (105).

2.3.1.1. Apoptozisi İndükleyen Sinyaller

Apoptozisi indükleyen sinyaller plazma membranını geçip ya doğrudan hücre içi düzenleyici moleküllere bağlanarak veya hücre içinde bulunan hedeflerine direkt olarak bağlanarak ulaşırlar. Programlanmış hücre ölümü hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinler gibi fizyolojik uyarılar tarafından baskılanabilir. Bu faktörler herhangi bir şekilde kesildiği zaman, apoptozis tetiklenebilir.

Plazma membranındaki reseptör-ligand etkileşimi apoptozisin bir diğer tetikleyicisidir. Bu grubun en önemli örneği; tümör nekrozis faktörü reseptör (TNFR) ailesidir. Tümör nekrozis faktör sitolitik aktivitesini Fas (CD95/APO-1) antijeni aracılığı ile yürütür. Ayrıca apoptotik işaretin uyarıcısı olan Fas, birçok hücre tipinde sunulmaktadır (105,106).

Interferon-gama, TNF ve lenfosit aktivasyonu ile hücre yüzeyinden APO-1 eksprese olur. APO-1 aynı zamanda çözünebilir formda (sAPO-1) bulunur(107). Artmış sAPO-1 düzeyleri; yüksek ve düşük gradeli malign B ve T hücreli lösemilerde, sistemik lupus eritematozisde gösterilmiştir (108,109). sAPO-1, hücrelerin APO-1 ile indüklenen apoptozise girmesini engelleyebilir. Bu nedenle, sAPO-1 sekresyonu, tümör hücrelerinin immün sistemden kaçmasına ve lökomogeneze neden olabilir (110).

APO-1'in ligandı, FasL olup, 37 kDA ağırlığında tip I-membran proteindir. Sitotoksik T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler (NK) aktive olduğunda kutanöz T lenfositlerin membran yüzeyindeki FasL gen ekspresyonu artar. Artmış FasL, hedef hücredeki Fas ile bağlanır ve apoptozis gerçekleşir.

FasL; testis, göz ve bazı malign tümör hücrelerinden de eksprese olur. FasL'nin çözünebilir formu, membrana bağlı FasL'den metalloproteinaz benzeri enzim aracılığı ile oluşur. Ancak çözünebilir formların membrana bağlı formlara göre apoptozisi indüklemeye daha zayıf etkiye sahip oldukları düşünülmektedir (111,112). Dolaşımda sFasL, birçok durumda artabilir. Belirgin sFasL artışı özellikle toksik epidermal nekroliziste gösterilmiştir (113). Deri kanserlerinde DNA hasarını göstermede duyarlı bir yöntem olarak kullanılabilir. Kolorektal tümör metastazları, hepatosellüler karsinoma, meme, mide, multiple myelom, sarkom, non-Hodgkin lenfoma ve nazal lenfoma gibi birçok proliferatif bozuklukta FasL ekspresyonunda artış saptanmıştır (114,115,116).

2.3.1.2. Apoptozisin Kontrol ve Düzenlenmesi

Apoptozis sinyalinin iletimini kontrol eden iki ayrı sistem vardır. Biri final fazda hedef hücrede spesifik reseptörlere bağlanarak hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını kontrol eden Fas-FasL yoludur. İkincisi, Bcl-2 ailesinin üyeleridir. Bunlar apoptotik regülasyonda majör rol oynarlar. Bu faz da özellikle iki majör gen rol oynar; bunlar p53 ve Bcl-2 genleridir (102).

p53; kromozom 17p13.1 üzerinde lokalizedir. İnsan tümörlerinin %50'sinden fazlasında bu gende mutasyon vardır. p53 proteininin kanser oluşumunda kritik bir koruyucu olarak fonksiyon gördüğü saptanmıştır. Gerçekten de p53'ün "moleküler bir polis" gibi davranması, genetik olarak hasarlı hücrelerin çoğalmasını önler. p53 proteini nükleusta lokalizedir ve esas fonksiyonu, pek çok diğer genin transkripsiyonunu kontrol etmektir. Bilinmeyen mekanizmalarla DNA

hasarını fark eder (117). G₁ fazını durdurarak DNA'nın onarımına yardım eder ve DNA tamir genlerini indükler. Tamir edilemeyecek DNA hasarı olan bir hücre, p53 tarafından apoptozise yönlendirilir. p53'ün homozigot kaybı ile DNA hasarlanması tamir edilemez ve bölünen hücrelerdeki mutasyonlar kalıcı olur. Böylece hücre malign transformasyona gidecek zorunlu yola girmiş olur (116). C-myc gibi onkogen aktivasyonu ile indüklenen p53'ün aracılık ettiği apoptozis bir güvenlik mekanizması olarak hücre proliferasyonundan koruyucu etki gösterir. Normalde inaktif durumda bulunan p53 geni, aktif hale geldiğinde p21 genini harekete geçirir. p21 geni hücrenin geç G₁ fazında kalarak, S fazına geçmesine engel olmaktadır. p53 geni DNA tamiri yapan proteinlerin transkripsiyonunu sağlar. Bu proteinler DNA hasarını tamir ettiğinde hücre siklusunda ki blok ortadan kalkar. Hücre hasarının tamiri başarılı olmazsa p53 geni Bcl-2 grubu proteinlerden bax proteinini aktive ederek mitokondri aracılığı ile hücrenin apoptoza giderek ölmesini sağlar (117). Erişkin ve çocuk kanserlerinde görülen mutant p53 geni olasılıkla apoptozis sinyallerini etkileyerek tümör oluşumuna yol açmaktadır (118). C-myc genel bir program aktivatörü olarak hem hücre bölünmesi hem de hücre ölümünde saptanmıştır. C-myc'nin kontrolsüz ekspresyonu büyüme faktörlerinin varlığında hücresel proliferasyonu artırır, fakat hücrede büyüme faktörü azalmışsa apoptozisi indükler (119).

Bcl-2, pek çok fizyolojik ve patolojik olayda programlı hücre ölümünün regülasyonunda kritik bir role sahiptir (118). Bcl-2 terimi, "B-cell lymphoma/leukemia-2" terminolojisinden gelmektedir. İsimden de anlaşılacağı gibi bu gen ilk olarak B-hücre malignitelerinde keşfedilmiştir. Çoğunlukla foliküler B-hücreli

non-Hodgkin lenfomalarda bulunan Bcl-2 geninin aktivasyonu için kromozomal bir translokasyon meydana gelir. Bu translokasyonla Bcl-2 geni normal lokalizasyonu olan 18q21'den juxtapozisyonu olan immünoglobulin ağır zincir lokusunun yer aldığı 14q32'ye taşınır. Bu translokasyon, Bcl-2 mRNA'sının ve genin kodladığı proteinlerin aşırı üretimine neden olur. t(4;18)'in sadece malign lenfomalarda olduğu düşünülmesine rağmen; PCR ile, enfeksiyonlar sırasında da olguların %33-54'ünde, lenf nodları ve tonsillerdeki hücrelerin selim foliküler hipertrofilerinde daha az bir oranda da olsa translokasyona uğramış kromozomun mevcut olduğu gösterilmiştir. Bcl-2'nin fonksiyonu "Bcl-2 ailesi" olarak tanımlanan diğer hücre ölüm düzenleyicileri tarafından belirlenir. Bcl-2 mitokondrial geçirgenliği inhibe ederek sitokrom c ve apoptozisi indükleyen faktör (AIF)'ün tekrar mitokondri içerisine dönmesine sebep olur. Sitokrom c apoptozisin "piyade askerleri" olarak bilinen kaspazların aktivasyonuna yardım eder (103,119). Kaspaz aktivasyonunun inhibitörleri, sitokrom c'nin mitokondriden salınımını bloke etmez ancak ardışık kaspaz aktivasyonunu bloke ederek, hücre ölümünü önler. Sitokrom c gibi apoptozisi indükleyen AIF'ün de mitokondriden salınımı kaspazların aktivasyonuna sebep olur (118).

2.3.1.3. Parçalanma Fazı

Apoptozisin bu fazı bir proteolitik döngüdür. Bu faza aracılık eden ve tetikleyen proteazlar kaspaz ailesine aittir (105).

Bu kritik proteazlar sistein proteaz ailesi olup kaspazlar olarak adlandırılmaktadır. Kaspazlar (caspases: cysteine containing aspartate spesifik

proteases) latent intrasellüler proenzimler olarak sentezlenmektedir. İnsan hücrelerinde 10'dan fazla kaspaz tespit edilmiştir. Sağlıklı hücrelerde kaspazlar inaktif formda ve aktif formdan daha uzun polipeptid zincirine sahip olarak bulunmakta ve zimogen form olarak adlandırılmaktadır. Genotoksik hasar sonrası mitokondriden sitokrom c salınımı ve sitokrom c'nin Apaf-1 proteinine bağlanması hücre ölümü için gereklidir. Sitokrom c'nin açığa çıkması mitokondri membranında yerleşmiş olan Bcl-2 aile üyelerinin aktivitesinin uygun olarak düzenlenmesine bağlıdır. Sitokrom c salındığı zaman Apaf-1 ile kompleks yapar ve bu kompleks kaspaz-9'un spesifik aktivasyonunu başlatır. Aktive kaspaz-9, kaspaz-3 gibi diğer spesifik kaspazların aktivasyonu ile devam etmektedir. Aktive kaspazlar ise hücrenin yıkımını gerçekleştirmektedir (117,118).

Bir grup hücre dışı molekül de ölüm reseptörü olarak adlandırılan hücre yüzeyindeki reseptörlerle etkileşerek ölümü indükleyen sinyaller oluşturabilir. Bu yolda spesifik sitokin kendi reseptörü ile etkileşerek adaptör proteinine bağlanır ve kaspaz 8'i aktive eder. Kaspaz 8 daha aşağıda görev yapan kaspazları aktive etmek için sitokrom c ve Apaf-1'e gereksinim duymaz. Örnek olarak FasL ve Fas reseptörü bu yolda hücre ölümünü başlatan ekstrasellüler molekül ve onun reseptörüdür. Bu yol özellikle lenfoid hücrelerde hücre ölümünün düzenlenmesinde önemli görülmektedir (117,118).

Sonlandırıcı kaspazlar aktive olduktan sonra sitoplazmada ve çekirdek içerisinde hedef proteinlere bağlanarak onların yıkılmasına yol açmaktadır. Hedef proteinlerden birisi DNA endonükleaz ile bağ yapan bir proteindir. Kaspazlar bu

proteini yıkarak endonükleazı serbestleştirmektedir. Çekirdek içersine giren endonükleazlar ise DNA kırılmalarının oluşmasına yol açmaktadır (117).

2.3.1.4. Final Fazı

Apoptotik yolda patojenle enfekte ve tümör hücreleri ortadan kaldırma fazıdır. Perforinler ve granzimler, sitotoksik T lenfositler ve NK hücrelerinin sitoplazmik salgı granülleri içinde bulunan proteinlerdir. Sitotoksik T hücre lenfosit reseptörü hedef hücreye bağlandığında, perforinler salgılanır ve salgılanan perforinler hedef hücre üzerinde dairesel bir por oluşturur. Bu perforin poru, hücre içi kalsiyumda hızlı bir artışa neden olur. Granzim B, reseptör aracılığı ile bir vezikül içinde açılan delikten hedef hücreye girer. Hücre içine giren perforin proteini, vezikülden granzim B'nin serbest kalmasını sağlar. Bu andan itibaren granzim B hızlı bir şekilde DNA fragmentasyonunu ve apoptoz ile birlikte prokaspaz aktivasyonunu başlatır. Bununla birlikte granzim A da, perforinle sinerjik olarak kaspaz bağımsız yolda apoptozda rol alır (105,118).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda klinik ve histopatolojik olarak mikozis fungoides tanısı alan ve PUVA tedavisi uygulanan 20 olgunun tedavi öncesi ve klinik düzelmenin görüldüğü tedavi sonrası deri biyopsi preparatları retrospektif olarak incelendi. Olgular erken dönem (Evre 1A, 1B VE 2A) MF hastalarından oluşmakta olup, immüniteyi bozan başka bir inflamatuvar dermatozları veya genel durumları ağır şekilde etkileyecek sistemik hastalıkları olmamasına dikkat edildi. Ayrıca 10 liken planus ve 10 psöriasis vulgaris tanısı olan 20 hastanın biyopsi preparatları kontrol grubu olarak seçildi. Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı alındı.

3.2. Yöntem

Doku örnekleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda saklanmakta olan parafin bloklarından elde edildi. Evrelendirme daha önce önerilen TNM sınıflamasına göre yapıldı. Hastaların dosyalarından tanı konulduğu dönemdeki yaşları, yakınma süreleri, hastalık evreleri ve PUVA tedavisi altında ve kontrol biyopsi esnasında total joule/cm² değerleri kaydedildi.

Histopatolojik değerlendirme için tedavi öncesi grupta, parafin bloklardan 5 mikronluk seri kesitlerde hematoxilen eozin boyalı preperatlar hazırlandı. Işık mikroskopunda incelendi.

Olguların tedavi öncesi kesitlerinde CD3, CD4, CD7, CD8, CD20, Bcl-2, p53, FasL ve kaspaz-3 ve tedavi sonrası ve kontrol grubu kesitlerinde ise Bcl-2, p53, FasL ve kaspaz-3 antikorları ile boyama planlandı

İmmunhistokimyasal değerlendirme için boyanma yöntemi:

1. Parafin kesitler deparafinize edili.
2. Çeşme suyu ile yıkandı.
3. %3 lük Hidrojen Peroksitte 10 dk. bekletildi.
4. Distile sudan geçirildi.
5. pH 9.0 Tris/Edta Buffer içinde mikrodalgada yüksek sıcaklıkta 20 dk. bekletildi.
6. Oda sıcaklığında 20 dk. bekletildi.
7. PBS (fosfat buffer saline pH 7.6) ile 5 dk. yıkandı.
8. Protein Blok damlatılıp 10 dk. bekletildi.
9. Primer antikorda 1 saat oda sıcaklığında bekletildi.

Antikorların dilüsyon oranları:

P53 (Clone DO-7, code N11581, p53 DkoCytomation), CD4 (clone 4B12, CD4 Dko autostainer, IS649)), CD20 (clone L26, CD20 Dko, N1502), Bcl-2 (clone 124, Bcl-2 oncoprotein, Dko N series): Kullanıma hazır.

CD8 (clone SP16, CD8 Thermo scientific, USA), Fas Ligand (rabbit polyclonal ab, FasL thermo scientific, USA), CD7 (clone LP15, CD7 Biocare, USA), kaspaz-3 (caspase-3 SPM329, Santa cruz biotechnology): 1/50

CD3 (CD3 epsilon ab-1, thermo scientific, USA): 1/40 oranında dilüe edildi.

Granzim B ve PTEN genleri teknik nedenlerden çalışılmadı.

10. PBS ile 5 dk. yıkandı.
11. Biotinylated secondary antibody damlatılıp 20 dk. bekletildi.
12. PBS ile 5 dk. yıkandı
13. Streptavidin/peroxidase complex damlatılıp 20 dk. bekletildi.
14. PBS ile 5 dk. yıkandı
15. AEC kromojen damlatılıp 5 dk. bekletildi.
16. Çeşme suyunda yıkandı.
17. Mayer's Hematoksilen ile 10 saniye zıt boyama yapıldı.
18. Çeşme suyunda yıkandı.
19. Su bazlı kapatıcı ile kapatıldı.

3.3. Değerlendirme

Olgulara ait hematoksilen eozin boyalı kesitlerde ışık mikroskobu ile histopatolojik değerlendirme yapıldı.

İmmünohistokimyasal olarak uygulanan CD3, CD4, CD7, CD8 ve CD20 antikorları ile membranöz, p53 ve Bcl-2 ile nükleer, FasL membranöz ve stoplazmik ve kaspaz-3 ile sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. İmmünohistokimyasal değerlendirme mikroskopta x200 büyütme ile yapıldı. Deri örneklerindeki CD3 (+), CD4 (+), CD7(+) ve CD8(+) T hücreler ve Bcl-2, p53, FasL ve kaspaz-3 boyanma gösteren alanlar için değerlendirme infiltrat derecesi ve yüzdesi belirlenerek yapıldı.

İnfiltrat derecesi, 0'dan 3'e kadar skorlandı. Buna göre;

(-): Hiç boyanma olmaması

(+): Hafif boyanma olması

(++): Orta derecede boyanma olması

(+++): Şiddetli boyanma olması şeklinde yorumlandı.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Elektronik ortama aktarılan veriler SPSS Windows 16.0 paket programı ile değerlendirildi. Elde edilen veriler ortalama (ort.) $\pm$ standart sapma, ortanca (min-max) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

Kullanılan istatistiksel yöntemler:

1. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı kolmogorov-smirnov testi ile değerlendirildi, normal dağılmadığı için non-parametrik testler kullanıldı.
2. İki grup (hasta ve kontrol grubu) arasındaki cinsiyet oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı.
3. Hasta grubunda tedavi öncesi kaspaz-3(+)'liği ile histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerin ilişkisini belirlemede fisher kesin ki-kare testi kullanıldı.
4. İki grup (hasta ve kontrol grubu) arasındaki boyanma derecesi ve yüzdesinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.
5. Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrasında elde edilen değerlerin (Bcl-2, kaspaz-3, FasL) karşılaştırılmasında Wilcoxon Sign testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda PUVA tedavisi almış olan 10'u kadın (%50), 10'u erkek (%50) toplam 20 MF olgusunun yaşları 28 ile 72 arasında (ort. 50.15 ± 12.16) (Tablo 7, 8), hastalık süreleri 1 ile 10 yıl (ort. 3.67 ± 3.35) arasında değişmekteydi (Tablo 9). Hastaların aldığı kümülatif PUVA dozu 60 ile 490 J/cm² (ort. 175.75 ± 104.68) arasında yeralmaktaydı (Tablo 7, 8).

Kontrol grubunun 14'ü kadın (%70), 6'sı erkek (%30) olup yaş ortalaması 46.20 ± 12.79 idi (Tablo 8).

Olgu ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuyordu ($p > 0.05$) (Tablo 8).

Tablo 7. Olgu grubunun demografik özellikleri

Sıra No	Yaş	Cinsiyet	Süre (yıl)	Evre	Kümülatif J/cm ²
1	47	E	1	1B	97
2	66	E	3	2A	290
3	61	E	6	1B	192
4	69	K	1	2A	150
5	42	K	1	1B	165
6	46	E	2	1B	161
7	46	K	10	1B	256
8	36	K	1	1B	490
9	50	K	1,5	1B	192
10	32	E	3	1B	176
11	28	K	1	1B	74
12	46	E	10	2A	198
13	45	K	2	1A	92
14	55	K	2	1B	60
15	54	K	3	1B	290
16	72	E	1	1B	75
17	57	E	9	1B	67
18	53	K	1	1A	88
19	36	E	4	1B	142
20	62	E	2	1A	260

Tablo 8. Olgu ve kontrol gruplarına ait demografik bilgiler

	Olgu	Kontrol
*Yaş (±SD)	50.15±12.16	46.20±12.79
*Cinsiyet Kadın (%)	10 (%50)	14 (%70)
Erkek (%)	10 (%50)	6 (%30)

SD; Standart Deviasyon, * p>0.05

Tablo 9. Olgu grubuna ait klinik bilgiler

	Ortalama	SD	Min	Max
Hastalık süresi (yıl)	3.67	3.35	1	10
Kümülatif doz (J/cm²)	175.75	104.68	60	490

SD; Standart Deviasyon, Min; Minimum, Max; Maximum

Olgu grubunda histopatolojik özelliklerin analizi tablo 10 ve 11’de sunulmuştur.

Tablo 10. Olgu grubunda histopatolojik özelliklerin analizi

Bx no.	Epidermis	Spongios	Nekrotik Keratino sit	DEB	Epidermotropizm	Atipik Lenfosit	Dermal Lenfositik İnfiltrat	Dermal Değişiklikler
21363.09	İrregüler	+	Var	Fokal	BL, HL	Dermis	YL	Yok
14543.09	Psöriaziform	+	Var	Fokal	BL, PM, HL	Dermis/Epider mis	YL, Pİ	Yok
19347.08	Psöriaziform	++	Var	Fokal	BL, HL	Dermis/Epider mis	YL, Pİ	Yok
15965.09	İrregüler	Yok	Var	Fokal	BL, HL	Yok	Pİ	yok
23431.09	Düz/Atrofik	Yok	Var	Yaygın	BL	Dermis	YL	yok
5485.06	İrregüler	Yok	Yok	Fokal	TL, BL, HL, PM	Dermis/Epider mis	Bant	Yok
16656.07	Psöriaziform	Yok	Yok	Fokal	BL, PM	Dermis/Epider mis	Bant	Yok
946.07	Psöriaziform	Yok	Var	Fokal	PM	Yok	YL	Yok
23635.08	İrregüler	Yok	Var	Fokal	BL, HL	Dermis	Pİ	Yok
13840.08	İrregüler	Yok	Var	Yaygın	TL, HL	Dermis/Epider mis	Bant	Yok
3124.07	İrregüler	Yok	Yok	Fokal	BL, HL	Dermis/Epider mis	YL	Eozinofil
18823.06	Düz/Atrofik	Yok	Var	Fokal	BL	Yok	YL	Melanofaj Ödem
10435.08	İrregüler	Yok	Yok	Yaygın	TL, BL, PM, HL	Dermis	YL	Yok
7040.04	İrregüler	Yok	Yok	Fokal	BL, PM, HL	Dermis/Epider mis	Yİ	Yok
18646.05	Düz/Atrofik	Yok	Yok	Fokal	BL	Epidermis	Pİ	Yok
22331.07	İrregüler	+	Var	Fokal	TL, HL	Yok	YL	Yok
3020.05	İrregüler	Yok	Var	Fokal	TL, PM, HL	Yok	Pİ	Yok
5906.07	İrregüler	Yok	Yok	Fokal	TL, HL	Yok	Pİ	Yok
6576.07	Psöriaziform	Yok	Yok	Fokal	TL, BL	Yok	Pİ	Yok
15616.05	Psöriaziform	Yok	Yok	Fokal	TL, HL	Dermis	YL	Yok

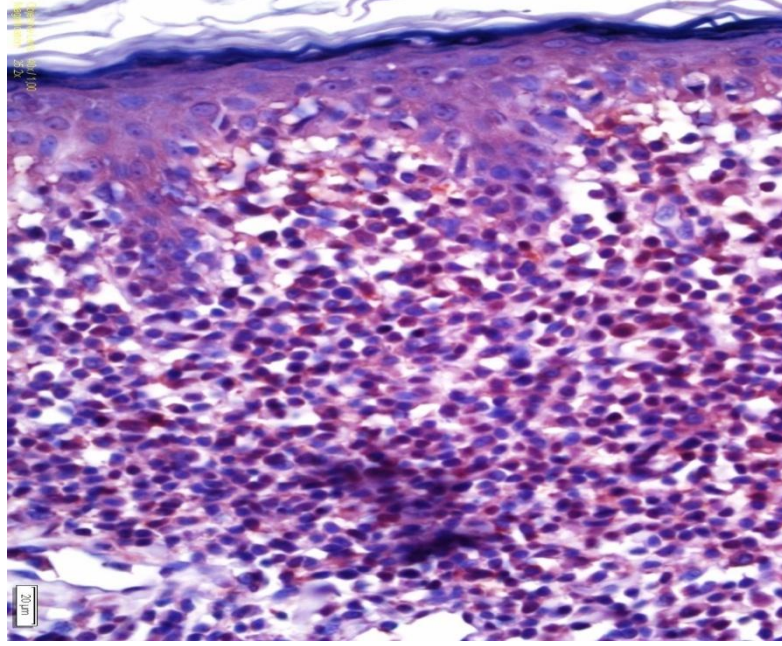
BL; Baziler lenfosit, HL; halo lenfosit, TL; tek lenfosit, PM; Pautrier mikroabsesi, Pİ; perivasküler infiltrasyon, YL; yama tarzı likenoid, DEB; dermoepidermal bileşke, (+); zayıf, (++); orta

Tablo 11. Olgu grubunda histopatolojik özelliklerin analizi

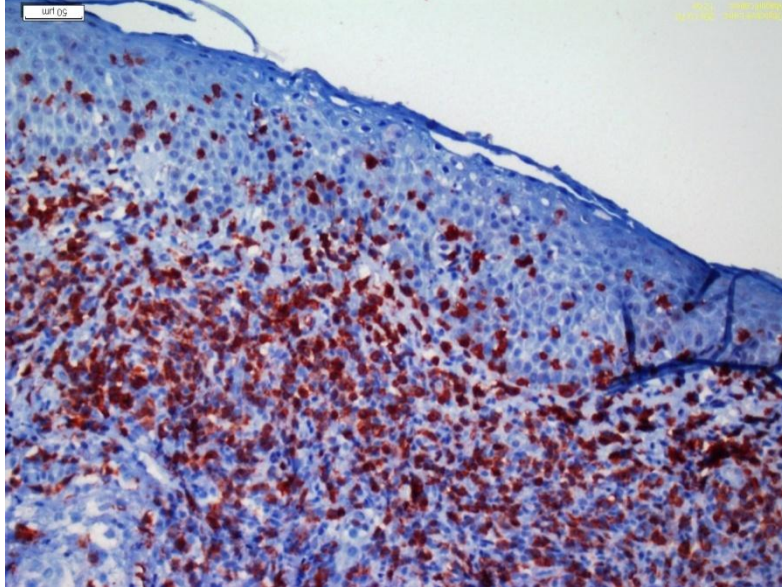
	+	-
	% (n)	%-(n)
Epidermis		
Psöriaziform hiperplazi	%30 (6)	%70 (14)
İrregüler hiperplazi	%55 (11)	%45 (9)
Düz ve atrofik	%15 (3)	%85 (17)
Spongioz	%20 (4)	%80 (16)
Nekrotik keratinosit	%50 (10)	%50 (10)
Dermoepidermal bileşke		
Fokal interfaz dermatiti	%85 (17)	%15 (3)
Yaygın interfaz dermatiti	%15 (3)	%85 (17)
Epidermotropizm		
Tek lenfosit	%35 (7)	%65 (13)
Baziler lenfosit	%75 (15)	%25 (5)
Pautrier mikroabsesi	%35 (7)	%65 (13)
Halo lenfosit	%70 (14)	%30 (6)
Atipik lenfosit		
Epidermis	%40 (8)	%60 (12)
Dermis	%60 (12)	%40 (8)
Dermal lenfositik infiltrat		
Bant benzeri	%10 (2)	%90 (18)
Yama tarzı likenoid	%50 (10)	%50 (10)
Perivasküler infiltrasyon	%40 (8)	%60 (12)

n; hasta sayısı

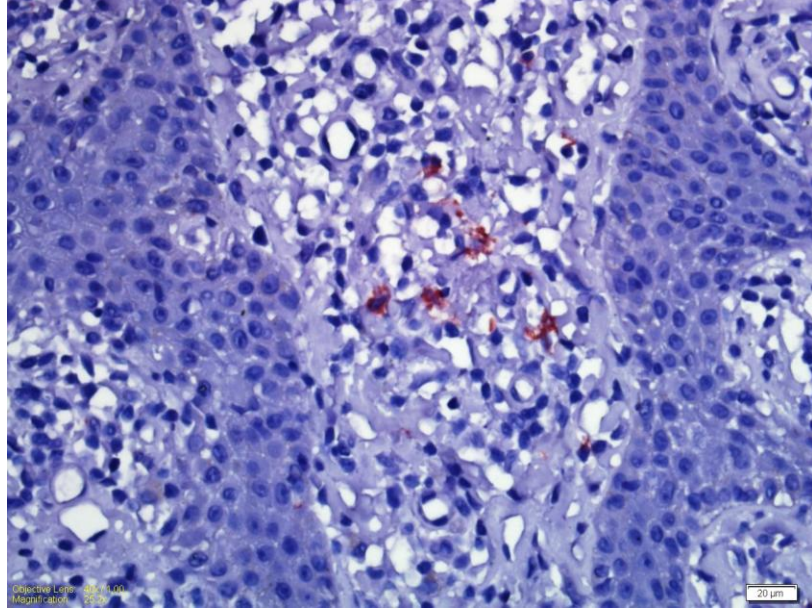
İmmunhistokimya ile değerlendirilen kaspaz-3, CD8 (+), CD20 (+) ve FasL ile pozitif boyanan kesitler resim 1, 2, 3 ve 4’de görülmektedir.



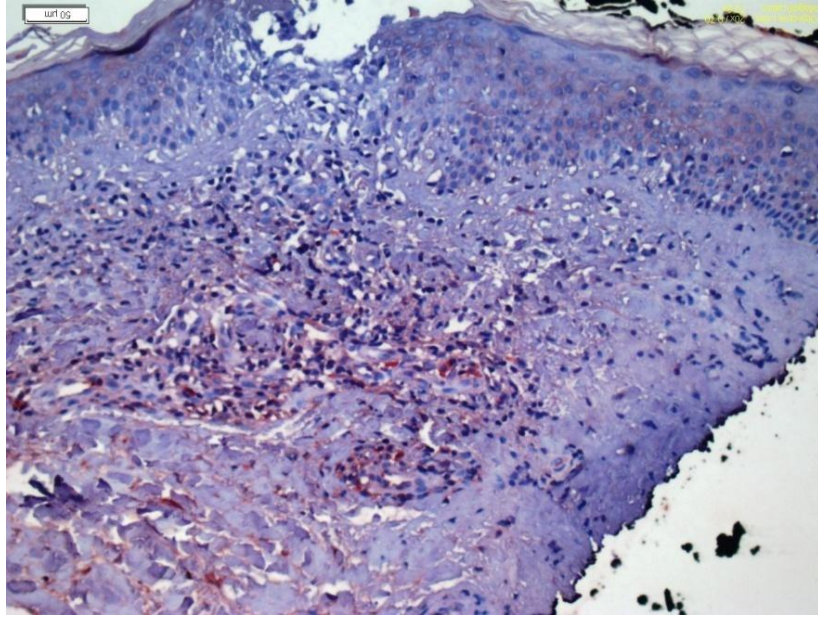
Resim 1. Tedavi öncesi hasta grubunda yer alan MF olgusunun kaspaz-3 ekspresyonu (Avidin Biotin Peroksidaz, AECx200).



Resim 2. Tedavi öncesi hasta grubunda yer alan MF olgusunun şiddetli CD8(+) boyanması (Avidin Biotin Peroksidaz, AECx200)



Resim 3. Tedavi öncesi hasta grubunda yer alan MF olgusunun zayıf CD20(+) boyanması (Avidin Biotin Peroksidaz, AECx200)



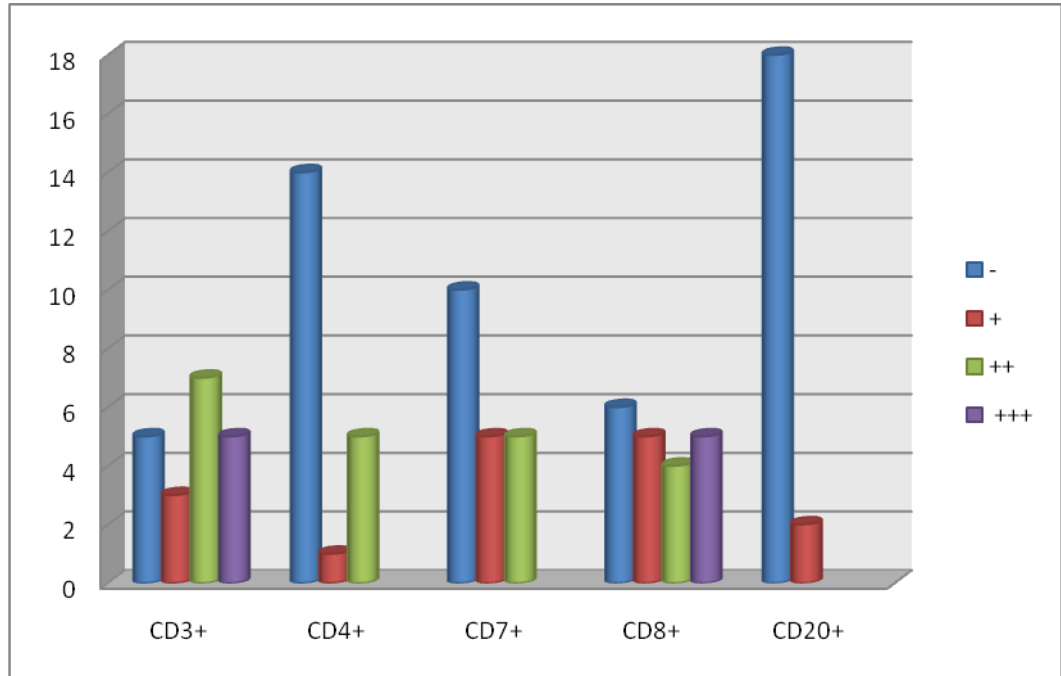
Resim 4. Tedavi öncesi hasta grubunda yer alan MF olgusunun FasL ekspresyonu (Avidin Biotin Peroksidaz, AECx200)

Olgu grubunda CD3(+), CD4(+), CD7(+), CD8(+) ve CD20(+) T hücrelerinin boyanma dereceleri tablo 12 ve şekil 4’de görülmektedir.

Tablo 12. Olgu grubunda CD3(+), CD4(+), CD7(+), CD8(+) ve CD20(+) T hücrelerinin boyanma derecelerine yönelik değerlendirmeler

	- %-(n)	+ %-(n)	++ %-(n)	+++ %-(n)
CD3+	%25-5	%15-3	%35-7	%25-5
CD4+	%70-14	%5-1	%25-5	
CD7+	%50-10	%25-5	%25-5	
CD8+	%30-6	%25-5	%20-4	%25-5
CD20+	%90-18	%10-2		

n; Hasta sayısı, (-): Boyanma yok, (+) ; Hafif boyanma, (++) ; Orta derecede boyanma, (+++); Şiddetli boyanma



(-): Hiç boyanma, (+) ; Hafif boyanma, (++) ; Orta derecede boyanma, (+++); Şiddetli boyanma

Şekil 4. Olgu grubunda CD3(+), CD4(+), CD7(+), CD8(+) ve CD20(+) T hücre değerleri

Olgu grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası, Bcl-2 pozitiflik derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [sırasıyla medyan değer (min-maks); 0(0-0), 0(0-1), (p=0.830)] (Tablo 13).

Olgu grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası Bcl-2, yüzde değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [sırasıyla medyan değer (min-maks)]; 0(0-0), 0(0-5) (p=0.102)] (Tablo 13).

Olgu grubunda tedavi öncesi kaspaz-3 pozitiflik derecesi, tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yükseldi [sırasıyla medyan değer (min-maks); 0(0-3), 0(0-1), (p=0.034)] (Tablo 13).

Olgu grubunda tedavi öncesi kaspaz-3 yüzde değerleri, tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yükseldi [sırasıyla medyan değer (min-maks); 0(0-80), 0(0-2), (p=0.035)] (Tablo 13).

Olgu grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası FasL pozitiflik derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [sırasıyla medyan değer (min-maks); 0(0-2), 0(0-2), (p=0.450)] (Tablo 13).

Olgu grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası FasL, yüzde değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [sırasıyla medyan değer (min-maks); 0(0-5), 0(0-2), (p=0.713)] (Tablo 13).

Olgu grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası p53 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [sırasıyla medyan değer (min-maks); 0(0-0), 0(0-0), (p=1)] (Tablo 13).

Tablo 13. Olgu grubunda tedavi öncesi ve sonrası Bcl-2, kaspaz-3, FasL pozitiflik derecesi ve yüzde değerleri ve p53 değerine yönelik değerlendirmeler

	Olgu tedavi öncesi [medyan değer (min-maks)]	Olgu tedavi sonrası [medyan değer (min-maks)]	P değeri
Bcl-2 (+)	0(0-0)	0(0-1)	0.083*
Bcl-2 (%)	0(0-0)	0(0-5)	0.102*
Kaspaz-3 (+)	0(0-3)	0(0-1)	0.034**
Kaspaz-3 (%)	0(0-80)	0(0-2)	0.035**
FasL (+)	0(0-2)	0(0-2)	0.450*
FasL (%)	0(0-5)	0(0-2)	0.713*
P53	0(0-0)	0(0-0)	1***

Min; Minimum, Max; Maximum

*Olgu grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında pozitiflik ve yüzde değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

** Olgu grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında pozitiflik ve yüzde değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

*** Olgu grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

Kontrol grubunda Bcl-2 pozitiflik derecesi, olgu grubundaki tedavi öncesi değerden yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı [sırasıyla medyan değer (min-maks); 0(0-3), 0(0-0), (p=0.001)] (Tablo 14).

Kontrol grubunda Bcl-2 yüzde değeri, olgu grubundaki tedavi öncesi değerden yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı [sırasıyla medyan değer (min-maks); 0(0-70), 0(0-0), (p=0.001)] (Tablo 14).

Kontrol grubunda kaspaz-3 pozitiflik derecesi ile tedavi öncesi olgu grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu [sırasıyla medyan değer (min-maks); 0(0-2), 0(0-3), (p=0.112)] (Tablo 14).

Kontrol grubunda kaspaz-3 yüzde değerleri ile tedavi öncesi olgu grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu [sırasıyla medyan değer (min-maks); 0(0-30), 0(0-80), (p=0.085)] (Tablo 14).

Kontrol grubunda FasL pozitifliği, olgu grubundaki tedavi öncesi değerden yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı [sırasıyla, medyan değer (min-maks); 0(0-3), 0(0-2), (p=0.011)] (Tablo 14).

Kontrol grubunda FasL yüzde değeri, olgu grubundaki tedavi öncesi değerden yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı [sırasıyla medyan değer (min-maks); 0(0-0), 0(0-5), (p=0.010)] (Tablo 14).

Kontrol grubunda p53 değeri ile tedavi öncesi olgu grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu [sırasıyla medyan değer (min-maks); 0(0-0), 0(0-0), (p=1)] (Tablo 14).

Tablo 14. Tedavi öncesi olgu ve kontrol grubunda Bcl-2, kaspaz-3, FasL pozitiflik ve yüzde değerleri ve p53 değerine yönelik değerlendirmeler

	Olgu tedavi öncesi [medyan değer (min-maks)]	Kontrol [medyan değer (min-maks)]	P değeri
Bcl-2 (+)	0(0-0)	0(0-3)	0.001*
Bcl-2 (%)	0(0-0)	0(0-70)	0.001*
Kaspaz-3 (+)	0(0-3)	0(0-2)	0.112**
Kaspaz-3 (%)	0(0-80)	0(0-30)	0.085**
FasL (+)	0(0-2)	0(0-3)	0.011*
FasL (%)	0(0-5)	0(0-10)	0.010*
P53	0(0-0)	0(0-0)	1***

Min; Minimum, Max; Maximum

*Olgu ve kontrol grubu arasında pozitiflik ve yüzde değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı

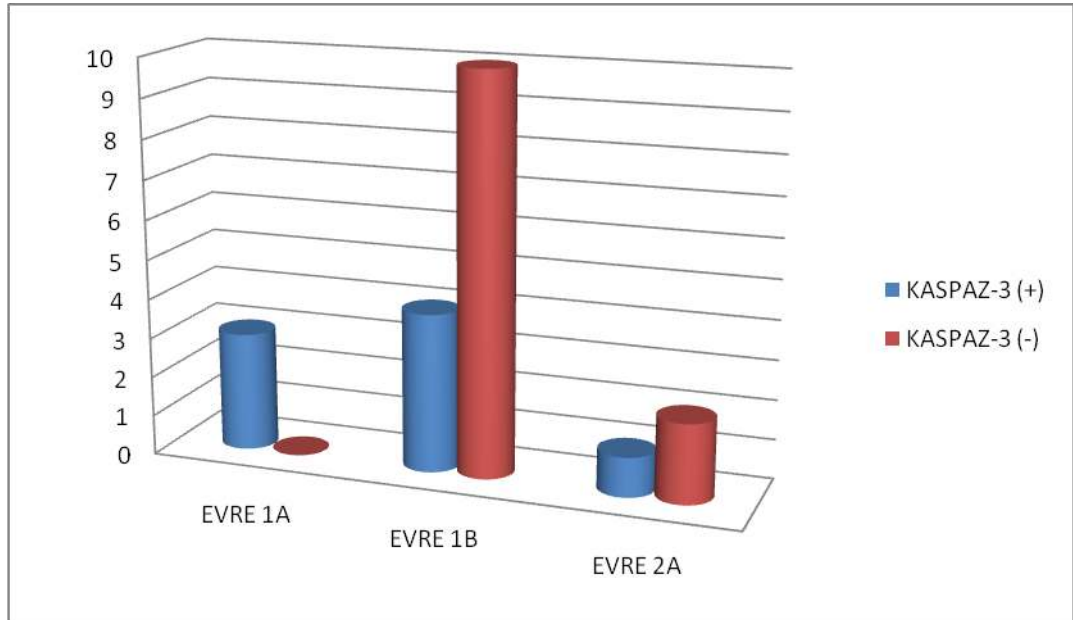
**Olgu ve kontrol grubu arasında pozitiflik ve yüzde değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

*** Olgu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

Olgu grubunda kaspaz-3 pozitifliğinin görüldüğü 8 hastanın 3'ü evre 1A, 4'ü evre 1B ve 1'i evre 2A'da yer almaktaydı. Kaspaz-3 negatifliğinin görüldüğü 12 hastanın 10'u evre 1B ve 2'si evre 2A'da yer almaktaydı (tablo 15, şekil 5).

Tablo 15. Olgu grubunda kaspaz-3 pozitiflik ve negatiflik durumu ile hastalık evresi arasındaki ilişkiye yönelik değerler

	Evre 1A	Evre 1B	Evre 2A	Toplam
Kaspaz-3 -	0	10	2	12
Kaspaz-3 +	3	4	1	8
Toplam	3	14	3	20



Şekil 5. Olgu grubunda kaspaz-3 pozitiflik ve negatiflik durumu ile hastalık evresi arasındaki ilişkiye yönelik değerlendirme

Olgu grubunda kaspaz-3 pozitiflik ve negatiflik durumu ile histopatolojik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Olgu grubunda kaspaz-3 pozitiflik ve negatiflik durumu ile histopatolojik özellikler arasındaki ilişki

	Kaspaz-3 (+)	Kaspaz-3(-)	P değeri
Epidermis			
Psöriaziform hiperplazi	%50	%16.7	0.161*
İrregüler hiperplazi	%50	%58.3	1*
Düz ve atrofik	%0	%25	0.242*
Spongioz	%25	%16.7	1*
Nekrotik keratinosit	%50	%50	1*
Dermoepidermal bileşke			
Fokal interfaz dermatiti	%87.5	%83.3	1*
Yaygın interfaz dermatiti	%12.5	%16.7	1*
Epidermotropizm			
Tek lenfosit	%37.5	%33.3	1*
Baziler lenfosit	%75	%75	1*
Pautrier mikroabsesi	%50	%25	0.356*
Halo lenfosit	%87.5	%58.3	0.325*
Atipik lenfosit			
Epidermis	%37.5	%41.7	1*
Dermis	%50	%58.3	1*
Dermal lenfositik infiltrat			
Bant benzeri	%0	%16.7	0.495*
Patch-likenoid	%50	%50	1*
Perivasküler inf	%50	%33.3	0.648*

*Kaspaz-3 pozitifliği ve kaspaz-3 negatifliği ile histopatolojik özelliklerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Olgu grubunda kaspaz-3 pozitiflik ve negatiflik durumu ile immünofenotipik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Olgu grubunda kaspaz-3 pozitiflik ve negatiflik durumu ile immünofenotipik özellikler arasındaki ilişki

	Kaspaz-3 (+)	Kaspaz-3 (-)	P değeri
CD3 (+)	% 87.5	% 66.7	0.603*
CD3 (-)	% 12.5	% 33.3	
CD4 (+)	% 25	% 33.3	1*
CD4 (-)	% 75	% 66.7	
CD7 (+)	% 62.5	% 41.7	0.605*
CD7 (-)	% 37.5	% 58.3	
CD8 (+)	% 87.5	% 58.3	0.325*
CD8 (-)	% 12.5	% 41.7	
CD20 (+)	% 25	% 0	0.147*
CD20 (-)	% 75	% 100	

*Kaspaz-3 pozitifliği ve kaspaz-3 negatifliği ile immünofenotipik özelliklerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı

5. TARTIŞMA

Mikozis fungoides, primer kutanöz T hücreli lenfomaların en sık görülen varyantıdır. Klinik olarak yavaş seyirli bir hastalıktır. Birbirini takip eden erken yama, plak ve tümöral (nodüler) dönem olmak üzere 3 evre halinde gözlenir. Klinik ve histopatolojik olarak MF'nin erken dönemde tanı alması hastalığın tedavisi açısından oldukça önemlidir. Çünkü erken dönemde tedaviye yanıtın iyi olduğu bilinmektedir. Hastalık ilerleyip sistemik tutulum başladığında prognoz kötüleşmekte ve tedaviye yanıt azalmaktadır (9,120).

Mikozis fungoidese erken dönemde klinik olarak tanı; bulguların non-spesifik olması ve birçok benign dermatozu taklit edebilmesi nedeniyle oldukça zordur (34,121,122). Bu nedenle MF tanısı dermatopatologlar arasında oldukça yüksek değişkenlik göstermektedir (121). Bu değişkenliklerin en önemli nedeni erken dönem MF'de neoplastik T lenfositlerin mikst reaktif lenfositler ve antijen sunan histiyositlerden oluşan mikroçevreye sahip olmalarıdır. Erken evre lezyonlar histopatolojik olarak kolaylıkla gözden kaçabilmekte ve hemen hemen tüm inflamatuvar deri hastalıklarını taklit edebilmektedir (123).

Bugüne kadar yapılan bazı çalışmalarda, immünohistokimyanın ve moleküler biyolojik tekniklerin tanıda yardımcı olabilecekleri gösterilmekle birlikte, MF'nin erken dönem tanısında altın standart halen ışık mikroskopi bulgularıdır (124).

Mikozis fungoides tanısı için birçok araştırmacı histopatolojik kriterler kullanarak bunlardan anlamlı olanlarını belirlemeye çalışmışlardır (3,123,125). Bu

Çalışmaların bazılarında intraepidermal lenfosit varlığı, epidermis bazal tabakasında lenfosit dizilimi ile Pautrier mikroabseleri gibi epidermotropizm paternleri ve eşlik eden lenfositik infiltrat, lenfosit çapı, atipik serebriform lenfositler ve papiller dermiste fibrozis varlığı gibi histopatolojik bulguların MF erken dönem tanısında güvenilir kriterler oldukları ileri srlmştr (3,34,124). Bununla birlikte, inflamatuvar deri hastalıkları için tanımlanan inflamatuvar infiltrasyon paternlerinin hemen hemen hepsinin MF’de gözlenmesi, atipik lenfosit varlığının oldukça subjektif bir kriter olduğunun gösterilmesi ve sadece klinikopatolojik korelasyonun tanıda altın standart olduğuna dair sonuçlara ulaşılması, MF erken dönem tanısı ve ayırıcı tanısında karşılaşılan sorunların devam ettiğini göstermektedir (126,127,128).

2005 yılında ISCL (International Society for Cutaneous Lymphomas) klasik MF tanısında kullanılması için bir algoritma yayınlamıştır. Bu algoritmaya göre; ana histopatolojik kriterler yüzeyel lenfosit infiltrasyonu ile beraber epidermotropizm veya atipik lenfosit varlığıdır (129). Biz alışmamızda Massone ve ark.’nın 427 erken evre MF hastasıyla yaptıkları çalışmayı esas alarak; epidermal ve dermoepidermal bileşke değişikliklerini, nekrotik keratinosit, epidermotropizm, atipik lenfosit ve spongioz varlığını ve dermal lenfositik infiltrat tipini değerlendirdik (34).

Erken dönem MF hastalarında yapılan çalışmalarda epidermotropizm varlığı %75-100 arasında bildirilmiştir (34,123,124,126). Bizim alışmamızda da hasta grubunda epidermotropizm %100 oranında saptandı. Epidermotropizmin farklı paternleri değerlendirildiğinde; Pautrier mikroabsesi %35, baziler lenfosit

%75, halo lenfosit %70 ve tek lenfosit (single lenfosit) %35 oranında saptandı. Massone ve ark. erken dönem MF hastalarında değerlendirdikleri bu paternleri sırasıyla % 19, %23, %40 ve %22 olarak bildirmiş olup hasta grubumuzda daha yüksek tespit edildiği görüldü (34). Ayrıca olgularımızın %80'inde birden fazla paternde pozitiflik saptandı. Bu bulgular diğer benzer çalışma sonuçlarını desteklemekte ve epidermotropizmin en sık rastlanan histopatolojik bulgu olduğunu göstermektedir.

Epidermotropik paternler arasında en spesifik histopatolojik kriter olarak Pautrier mikroabsesi düşünülmektedir. Hasta grubumuzda olduğu gibi (%35), erken dönem MF'de %4-37.5 gibi düşük oranlarda bildirilmesi tanıda kullanımını sınırlandırmaktadır.

Atipik lenfositlerin erken dönem MF'de varlığı ve tanıda kullanılması halen tartışmalı bir konudur (3,34,121,123). Lenfositik atipinin lenfoma tanısında önemli bir bulgu olduğu, fakat hafif atipi değerlendirilmesinin subjektif ve zor olması nedeni ile histopatolojik değerlendirmede kullanımının sınırlandığı düşünülmektedir (123). Literatürde erken dönem MF'de lenfositlerde atipi düşük oranlarda (%9) bildirilmiş olup bizim çalışmamızda farklı olarak epidermiste (%40) ve dermiste (%55) daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Atipi değerlendirmelerinde gözlemciler arası uyumun düşük ve yapısal özelliklerin sitolojik kriterlere göre diagnostik açıdan daha önemli olduğu son zamanlarda bazı yazarlarca kabul gören bir görüştür (127). Biz de yüksek bulduğumuz değerlerin bu farklılıktan kaynaklanabileceğini düşündük.

Dermoepidermal bileşkede çoğunlukla fokal interfaz dermatit bulguları (%59) izlenmekle birlikte daha düşük oranlarda yaygın interfaz tutulumu (%4) olan olgular da bildirilmiştir (34). Bizim çalışmamızda ise yaygın interfaz dermatit bulgusu gösteren olgular %15 olarak tespit edilmiş olup; literatürde bildirilen oranlardan daha yüksektir. Bizim sonuçlarımız MF’de yaygın interfaz dermatitinin de tanıda önemli olabileceğini gösteriyor olabilir.

Erken dönem MF hastalarında, nekrotik keratinosit varlığı seyrek olarak izlenmektedir (124,129,131). Dermoepidermal bileşkede vakuolar dejenerasyon ve nekrotik keratinosit birlikteliğinin lupus eritematozus, dermatomyozit, ilaç erüpsiyonları, graft versus host hastalığı, pitriazis likenoides, liken planus ve eritema multiforme gibi inflamatuvar deri hastalıklarında görülmesi ayırıcı tanıda büyük zorluklara sebep olmaktadır. Nekrotik keratinosit varlığı için farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Daha önceki çalışmalarda %23 olarak bildirilen bu oran literatürden farklı olarak çalışma grubumuzda %50 oranında saptanmıştır (34). Bu farklılık olgu grubumuzdaki bireysel farklılıklardan veya gözlemciler arasında belirlenmiş kesin değerlendirme kriterlerinin olmamasından kaynaklanabilir. Ancak inflamatuvar hastalıklar ile erken dönem MF ayırıcı tanısında; epidermotropizm, fokal fibrozisle birlikte kalınlaşmış papiller dermis ve kollajen lifler, nekrotik keratinosit varlığında tanıya yardımcı histopatolojik parametrelerdir.

Naraghi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada erken dönem MF’de perivasküler ve likenoid lenfositik infiltrasyon paternlerinin eşit oranda dağıldıklarını ve dermal infiltrasyon paternlerinin diagnostik açıdan birbirlerine

üstünlüklerinin olmadıkları bildirilmiştir (128). İnflamatuvar infiltrasyon paternlerinin değerlendirildiği diğer çalışmalarda ise MF'nin inflamatuvar deri hastalıkları için tanımlanan tüm inflamatuvar infiltrasyon paternlerini gösterebildiği vurgulanmıştır (3,126). Seçkin ve ark. erken dönem MF hastalarında yüzeysel perivasküler infiltrasyonu %33, yama tarzı likenoid infiltrasyonu %52 ve bant tarzı infiltrasyon bulgusunu %23 olarak saptamışlardır (132). Biz ise bu infiltrasyon paternlerini hasta grubumuzda sırasıyla %40, %50 ve %10 olarak saptadık. Çalışmamızda ortaya çıkan bu heterojen infiltrasyon patern dağılımı diğer çalışma sonuçlarıyla birlikte değerlendirildiğinde, erken dönem MF tanısı ve ayırıcı tanısında bu paternlerin dikkat edilmesi gereken bir bulgu olduğunu düşündürmektedir.

Erken dönemde hafif spongioz olabileceği kabul edilmektedir (34). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde hastaların %80'inde spongioz saptanmazken %15'de hafif, %5'de ise orta şiddette spongioz saptandı. Erken dönem MF tanısı ve ayırıcı tanıda yer alan spongiotik dermatitler açısından spongiozis varlığının diğer histopatolojik parametrelerle birlikte değerlendirilmesi gereken bir parametre olduğu sonucuna varıldı.

Shapiro ve ark.'nın epidermal reaksiyon paternlerini değerlendirdikleri çalışmada psöriaziform hiperplazi oranı %42 olarak saptanmıştır (126). Bizim çalışmamızda hasta grubunda ise psöriaziform hiperplazi %30 olarak kaydedilmiştir. Sonuçlar MF erken döneminde izlenen epidermal reaksiyon paternleri içerisinde psöriaziform hiperplazinin önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir.

Çalışmamızda erken dönem MF’de sıklıkla izlenen histopatolojik parametrelerin değerlendirilmesi sonucunda; spongioz yokluğunda epidermotropizm varlığının, önemli bir tanı bulgusu olarak kabul edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Mikozis fungoides hastaları sadece klinik ve histopatolojik bulgularla değerlendirildiğinde, yetersiz ve yanlış tanımlar alabilmektedir. Bu nedenle tanıya yardımcı olabilecek immünohistokimyasal ve moleküler yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır (3).

Mikozis fungoidesde neoplastik hücreler baskın olarak CD3+, CD4+, CD8- immünofenotipe sahiptir. Her ne kadar tümör hücreleri yardımcı T hücre fenotipinde olsa da; özellikle erken dönem MF’de neoplastik hücre oranlarının düşük olması nedeni ile CD4+ hakimiyetinin saptanması her zaman mümkün olmamaktadır (3,123,133). Mikozis fungoides infiltrasyonu aynı zamanda neoplastik olmayan CD8+ T hücreleri de içerir. Kutanöz T hücreli lenfomada CD8+ hastaların tanısında zorluk çekilmektedir. Erken evre MF hastalarında, CD8+ inflamatuvar hastalıklarla ayırıcı tanıyı yapmak önemlidir. Kutanöz lupus ve diğer konnektif doku hastalıkları, HIV gibi enfeksiyöz nedenlere bağlı dermatitlerde ve psöriasiste CD8+ sitotoksik lenfosit oranında artış gösterilmiştir (134,135,136). Ayrıca bazı CD4+ MF hastalarında reaktif CD8+ hücrelerde bulunabilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu reaktif hücrelerin epidermotropik komponentten daha çok yüzeysel dermal infiltrat içinde yerleştikleri gösterilmiştir (137).

Çalışmamızda; erken evre MF olgularının immünofenotipik özellikleri değerlendirildiğinde, CD8+'lığı hastaların %30 (6)'unda saptanmazken, %15 (3)'inde zayıf, %35 (7)'inde orta ve %25 (5)'inde şiddetli boyanma olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak; olgularımızın %70'inde CD8+ saptandı. Bu bulgular MF patogenezinde erken dönemde inflamatuvar süreçte CD8+ sitotoksik T hücrelerin rol oynadığını desteklemektedir.

Son yıllarda sitotoksik fenotip gösteren KTHL hastalarının, daha agresif seyir gösterdiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (138). Yeni WHO-EORTC kalsifikasyonuna göre; agresif seyir ve kötü prognoz gösteren olgular, kesin olarak tanımlanamayan primer agresif epidermotropik CD8+ α/β sitotoksik KTHL grubunda yer almaktadır (1). Bununla birlikte son çalışmalarda sitotoksik fenotip gösteren erken dönem MF lezyonlarının prognostik bir önem göstermediği bildirilmiştir (39,139,140).

Hasta grubumuzda da 20 olgunun 9'unda CD4-/CD8+ fenotip saptandı. CD8+ ile CD8- olgular arasında klinik seyrinde bir fark olmadığı görüldü. Bu bulgularla daha önce yapılmış çalışmalara benzer şekilde erken evre MF hastalarında sitotoksik fenotip özelliklerinin hastalık prognozunda etkili olmadığı düşünüldü.

Hodak ve ark. CD4-/CD8- fenotip özelliğinin literatürde belirtildiği kadar nadir olmadığını ve genelde bu fenotipik özelliğin MF varyantları ile daha sık izlendiğini belirtmişlerdir (141). Hasta grubumuz klasik MF hastalarından oluşmakla birlikte olgularımızın %25 (5)'inde CD4-/CD8- fenotipik özellik

saptandı. Literatürdeki çalışmaları destekler şekilde bu hasta grubunda prognoz açısından bir fark izlenmedi.

CD7 periferel T hücre yüzeyinde yer alan; hücre büyümesinde, hücreler arası adezyonda ve hücreler arası sinyal iletiminde görevli bir antijendir. Mikozis fungoidesde CD7 ekspresyon kaybı neoplastik progresyonun belirtisidir. Histolojik olarak MF ile karışan benign inflamatuvar durumların immünofenotip ayırımında önemlidir (142). CD7+ erken evre MF hastaları olduğu gibi, CD7- benign inflamatuvar dermatozlar da bulunmaktadır (143). Çalışmalarda benign inflamatuvar dermatozlarda %12 ve akut enfeksiyöz mononükleozda %100 CD7 ekspresyon kaybının izlendiği gösterilmiştir (144,145).

CD7 kaybının MF’de en sık izlenen ve aynı zamanda en erken antijen defekti olduğu düşünülmektedir (146,147,148). Bergman ve ark. 16 MF, 19 şüpheli ve 12 inflamatuvar dermatozdan oluşan olguların bulunduğu bir çalışmada; CD4, CD5, CD7 ve CD8 antijen ekspresyonlarını karşılaştırdıklarında, MF ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak en anlamlı farkı CD7 kaybında bulmuşlardır (149). Smoller ve ark. 151 MF olgusundan oluşan çalışmalarında, olguların %90’ında CD7 ve Leu-8’de ekspresyon kaybı bulmuşlardır (147). Bizim çalışmamızda da erken dönem MF hastalarında CD7 ekspresyon kaybı %50 olarak saptanmıştır. Bu bulgular literatürdeki çalışmalar ile paralellik göstermektedir.

CD20+ periferel T hücreli lenfoma oldukça nadirdir. Olguların çoğu ektranodal tutulumu olmayan, lenf nodu tutulumu bulunan hastalardan oluşmaktadır (150,151). Kutanöz CD20+ olan ilk MF olgusu 2000 yılında

Blakolmer ve ark. tarafından bildirilmiştir (150). MF hastalarında CD20+'lığının önemi halen netlik kazanmamış olmakla birlikte CD20+ periferik T hücre lenfomalarının lenf noduna yayılma eğiliminde olduğu ve sıklıkla CD8+'lığı ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır (152). Bizim hasta grubumuzda 20 hastanın 2'sinde zayıf CD20+'lığı saptandı. Her iki hastada da CD4- /CD8+ olarak izlenmiş olması CD8+'lığı ile birlikteliği desteklemektedir. Ayrıca 2 hastada CD20(+)'lığının saptanmış olması MF'de bu immünofenotipik özelliğin zannedildiği kadar da nadir olmadığını düşündürmektedir.

Bildirilen immünohistokimyasal çalışma sonuçlarında farklılıklara neden olabilecek faktörlerin başında teknik faktörlerin gelebileceği unutulmamalıdır. Materyalin cinsi (taze veya parafin), dokunun tespiti (tespit solüsyonu ve süresi), kullanılan kitin cinsi ve monoklonal veya poliklonal olması farklı sonuçlara neden olabilmektedir. Nuckols ve ark.'nın yaptığı çalışmada MF tanısı olan 9 olguda eş zamanlı hem taze doku hem de tespitli dokuda CD4 ve CD8 antijen ekspresyon düzeylerine bakılmıştır. Sonuçta, taze dokuyla tespitli doku karşılaştırıldığında; taze dokuda CD4 sayısı fazla, CD8 sayısı düşük olarak saptanmıştır (153).

Mikozis fungoides etiyopatogenezi tam olarak açıklanamamış bir hastalıktır. Genel olarak genetik, çevresel ve enfeksiyöz faktörlerin neden olduğu kronik antijenik uyarının, epidermiste T-hücrelerinin malign klonal proliferasyonuna neden olduğu görüşü kabul görmektedir (5). Normal şartlarda derideki reaktif T lenfositlerinde proliferasyon bir süre devam ettikten sonra lenfositler apoptoz yolu ile elimine edilir. Ancak KTHL'de özellikle erken evrelerde bu mekanizmanın

bozulduğu ve lenfositlerin apoptozise uğramayarak dokuda biriktiği öne sürülmektedir (5).

Apoptotik ve antiapoptotik genler KTHL’de birçok çalışmada araştırılmış, ancak etkili faktörler ve mekanizmalar tam olarak netlik kazanamamıştır. Apoptotik bir gen olan p53 bunlar arasında en çok incelenendir. p53 geninde ortaya çıkan mutasyonlar malignitelerde en sık rastlanan genetik değişikliklerdir. Burkitt lenfoması ve bazı agresif seyirli lenfoma tiplerinde p53’ün sıklıkla mutasyona uğradığı saptanmıştır (154,155).

Mikozis fungoidesli hastalarda da ileri evre olguların %43’ünde p53 gen ekspresyonu görülürken, erken evrede bu oran %21’dir (156). Bu durum p53 mutasyonlarının MF’de ileri evrelerde ortaya çıktığı ve tümör gelişimi ile ilişkili olduğu şeklinde değerlendirilmektedir. Bellei ve ark. ise MF’de p53 ekspresyon düzeyinin ileri tümör evrelerinde arttığını ve büyük hücre transformasyonu ile birlikteliğini göstermişlerdir (157). Sekulovic ve Bellei’nin çalışmalarında sırasıyla p53 ekspresyon düzeyleri %38.7 ve %38 olarak benzer oranlarda saptanmıştır (157,158). Ayrıca Sekulovic çalışmasında p53 gen ekspresyon düzeylerinin yaş, cinsiyet ve hastalık süresi ile ilişkili olmadığını ve takipte progresyon görülen olgularda p53 gen ekspresyon düzeylerinin daha yüksek saptandığını vurgulamıştır (158).

Piris ve ark. B hücreli lenfoma hastalarında p53’ün tek başına ekspresyonunun Bcl-2 ve p53’ün birlikte ekspresyonuna kıyasla daha kötü prognoz göstergesi olduğunu bildirmişlerdir (159).

Mikozis fungoidesde moleküler analizler ile p53 gen mutasyonu saptanan olguların; ileri, tümör evresi veya transforme agresif büyük hücreli lenfoma olguları olduğu, literatürde yama-plak evresindeki hiçbir olguda bu mutasyonların saptanmadığı gösterilmiştir (160,161,162,163).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda hiçbir olguda lenfoid hücrelerde p53 gen ekspresyonu saptanmamıştır. Bu sonuçlar Şahin ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer şekilde olup teknik nedenlerden kaynaklı olabileceği gibi çalışma grubumuzun erken evre MF hastalarından oluşmuş olmasıyla da açıklanabilmektedir (164).

Antiapoptotik bir gen olan Bcl-2; apoptozisi engelleyip hücrenin yaşam süresini uzatarak, kanser oluşumunda etki gösteren bir proteindir. Birçok B ve T hücre neoplazisinde Bcl-2 ekspresyonunun arttığı görülmüştür (159).

Bcl-2 proteinin aşırı ekspresyonu Fas yönetimindeki apoptozu inhibe etmektedir (165). Farklı çalışmalar Fas ile Bcl-2 ekspresyonu arasında ters bir ilişkinin varlığını ortaya koymuştur (166). Nguyen ve ark. düşük grade B hücreli lenfomalarda Fas ve Bcl-2 ortak ekspresyonunun görüldüğünü, yüksek grade Fas+ B hücreli lenfomalarda ise Bcl-2 ekspresyonunda kayıp izlendiğini bildirmiştir (167).

Kutanöz T hücreli lenfomada Bcl-2 ile pozitif boyanma %22-86 arasında bildirilmiştir (20,168,169,170,171). Jung ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 5 kutanöz T hücreli lenfoma hastasının 1'inde (%20) Bcl-2 proteini negatif, 4'ünde (%80) pozitif olarak tespit edilmiş, Bcl-2 pozitifliğinin hastalığın progresyonu ve tedaviye direnci ile ilişkili olduğu saptanmıştır (172).

Osella ve ark. MF'li hastalara ekstrakorporeal fotokemoterapi uygulamış ve Bcl-2 ekspresyon varlığının apoptoza direnç gelişimine yol açtığını ve negatif bir prognostik faktör olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur (173).

Seculovic ve ark. erken evre MF hastalarına kıyasla, ileri evre MF hastalarında düşük/negatif Bcl-2 ekspresyonu (atipik lenfoid hücrelerin %25'inden az boyanma) yanında; Bcl-2 ekspresyonu düşük olan hastaların yaşam sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısaldığını da tespit etmişlerdir (158).

UVA1 tedavisinin Bcl-2 üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 10 atopik dermatit (akut alevlenme fazında) ve 5 kutanöz T hücreli lenfoma tanısı (Evre III-IV) olan toplam 11 hastaya UVA1 tedavisi uygulanmış ve tedavi sonrasında her iki hasta grubunda da Bcl-2 ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir (174).

İlter ve ark. çeşitli dermatolojik hastalıklar nedeniyle dar-bant UVB tedavisi alan hastalarda kümülatif dar-bant UVB dozu ile Bcl-2 ekspresyonu arasında bir ilişki belirleyememişlerdir (175). Farklı çalışmalarda UVB radyasyonunun Bcl-2 ekspresyonu üzerine farklı etkileri olduğu görülmektedir. Bu çalışmalarda UVB'nin Bcl-2 ekspresyonunu azalttığı ya da değiştirmedığı gösterilmiştir (175,177).

Weshahy ve ark.'nın MF'li hastaların PUVA tedavisi öncesi ve sonrası Bcl-2 boyanmasını değerlendirdikleri çalışmalarında, tedavi sonrasında Bcl-2 pozitif boyanan hücre sayısını azalmış bulmakla birlikte, bu bulgunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. PUVA'nın Bcl-2 ekspresyonuna etkisi minimal olarak değerlendirilmiş, tedavi öncesi ve sonrası Bcl-2 düzeylerinin yaş,

cinsiyet, hastalık süresi, hastalık evresi ve MF tipi ile ilişkili olmadığı görülmüştür, bu nedenle Bcl-2'nin PUVA tedavisi alan MF'li hastalarda takip için uygun bir parametre olmadığı sonucuna varılmıştır (177).

Bizim çalışmamızda tedavi öncesi hiçbir olguda pozitif boyanma saptanmazken tedavi sonrası 3 hastada zayıf pozitif boyanma tespit edilmiştir. Tedavi öncesi pozitif boyanmanın izlenmemesinin olguların tümünün erken dönem MF hastası olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca, PUVA tedavisi ile Bcl-2 ekspresyonunun azaldığı bilinse de, 3 olgumuzda tedavi sonrası zayıf pozitifliğin saptanması, değerlendirme kriterlerinin yeterince duyarlı olmamasına bağlanmaktadır.

İnflamatuvar dermatozlarda T hücrelerinde Bcl-2 ekspresyonunun düşük olduğu, fakat hastalığın aktivasyon dönemlerinde ekspresyonun arttığı düşünülmektedir. Kontrol grubumuzda aktif hastalık dönemindeki olgulardan oluştuğu için yüksek Bcl-2 ekspresyonunun saptandığı düşünülmektedir. Ayrıca daha önceki çalışmalarda, bizim kontrol grubumuza benzer şekilde inflamatuvar deri hastalıklarının %50'sinden fazlasında Bcl-2 ekspresyonunun izlenmesi, değerlendirme standartlarının yanlış pozitifleri eleyecek kadar duyarlı olmadığını ya da Bcl-2 ekspresyonunun non-spesifik bir bulgu olduğunu düşündürmektedir. Mao ve ark. immünohistokimyasal tecrübelerine dayanarak büyük tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında Bcl-2 ekspresyonunun, yanlış pozitif ve yanlış negatifleri eleyebilecek düzeyde, makul bir cut-off değeri olarak da kabul edilebileceğini belirtmişlerdir (171).

Fas/FasL reseptör-ligand ikilisi apoptozu kontrol eden ve başlatan moleküllerin başında gelir. Fas/FasL ekspresyonlarının otoimmün hastalıklarda, bazı tümörlerde ve transplant rejeksiyonlarının önlenmesinde rol oynayabileceği ve daha gelişmiş tedavi yöntemleri için bir basamak olabileceği düşünülmektedir. FasL temel olarak aktive T lenfositlerde bulunur. Fas/FasL eksprese eden tümörlerin bunu tümöre karşı gelişmesi beklenen immün yanıttan kaçış için kullandığı, konağın immün yanıt derecesini azaltarak tümör progresyonuna neden olabildiği bildirilmektedir (178,179).

Kutanöz T hücreli lenfomada FasL ekspresyonu ile ilgili veriler kesin değildir. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir (28,120,180,181).

Zoi-Toli ve ark.'nın 56 KTHL hastasında yaptığı bir çalışmada 46 hastada %50'den fazla pozitif boyanma gösterilmiş, ancak FasL ile KTHL'nin tipi ve hastalığın prognozu arasında bir ilişki saptanamamıştır (182). Nevala ve ark.'nın KTHL ile lenfomatoid papülozis hastalarında FasL ekspresyonunu karşılaştırdıkları çalışmalarında FasL ekspresyonu KTHL'de %29 ve lenfomatoid papüloziste %61 oranında pozitif bulunmuştur. Bu sonuçlarla tümör lizisinde FasL'den bağımsız bir kaskadın olabileceği vurgulanmıştır (120).

Dereure ve ark.'nın periferik kanda CD4+ T lenfositlerin Fas/FasL ekspresyon düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada; FasL ekspresyonu KTHL hastalarında %23, inflamatuvar deri hastalıklarında (psöriasis vulgaris, atopik ve kontakt dermatit) %46 ve sağlıklı kontrolde %52 olarak tespit edilmiştir (181). Ni ve ark. ise neoplastik T lenfositlerde FasL ekspresyonunun MF'nin tüm evrelerinde saptandığını fakat ileri evrelerde ekspresyon düzeyinin daha yüksek

olduğunu bildirmişlerdir. FasL ekspresyonunun artmış olduğu alanlarda CD8+ hücre sayısının azaldığını ve FasL ile CD8+ T hücre arasında ters bir korelasyonun olduğunu bildirmişlerdir (180).

Fas/FasL yolundaki bozukluğun kemoterapiye yanıtızlığın nedeni olabileceği öne sürölmüştür (183). PUVA tedavisi sonrası bazı hastalarda Fas/FasL+ malign hücre sayısında azalma saptanırken bazı hastalarda ise değişiklik saptanmamıştır (120). Çalışmamızda tedavi öncesi sadece 1 hastada zayıf pozitif boyanma izlenmiştir. Erken dönem MF hastalarında FasL ekspresyonunda artış olmaması; immün sistemin sağlam, neoplastik T hücre yükünün az ve CD8+ T hücre sayısının fazla olmasıyla açıklanabilir.

Ayrıca inflamatuvar dermatozlardan oluşan kontrol grubumuzda FasL ekspresyonunun yüksek saptanması T hücrelerinin aşırı aktivasyonu ile ilişkili olup T hücre defekti bulunan tüm hastalıklarda FasL kaskadının etkilenebileceğini göstermektedir (181).

Kaspazlar proteolitik olarak aktif enzimleri parçalayan ve normalde hücrede inaktif olarak bulunan, proenzimler olarak sentezlenir. Apoptotik programın merkezi bileşeni olan kaspazlar, apoptotik bir protein olarak görev yapar. Sitoplazmik prokaspaz aktive olarak kaspaz-3 oluşur. Kaspaz-3 apoptozun erken fazında yer alan bir belirteçtir. B hücrelerinde kaspaz-3'ün hücre siklusunu düzenlediği bilinmektedir (184). Burkitt lenfomalı hasta grubu ile yapılan bir çalışmada kaspaz-3 ekspresyonu yüksek olan grupta, düşük olan gruba göre sağkalım ve prognoz daha iyi olduğu bildirilmiştir (185). Akut myeloid lösemi

ve akut lenfositik lösemi hasta gruplarında yapılan benzer çalışmalarda da kaspaz-3 pozitifliğinin prognoza olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir (186,187).

Hakimelahi ve ark. Bcl-2'nin antiapoptotik etkisini kaspaz-3 üzerinden sağladığını göstermişlerdir (188). Ayrıca non-Hodgkin lenfoma hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada, bu hasta grubunda kaspaz genlerinde genetik bir değişiklik saptanmadığı bildirilmiştir (189).

Literatürde T hücreli lenfomalarda kaspaz etkisini değerlendiren çalışma sayısı oldukça azdır. Kutanöz T hücreli lenfomada; dokuda immünhistokimyasal olarak kaspazın değerlendirildiği tek çalışma olan Nevala ve ark.'larının yaptığı çalışmada, KTHL ve lenfomatoid papülozis hastalarında kaspaz-3 proteinin pozitifliği açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadığı bildirilmiştir. Kaspaz-3 pozitifliği KTHL hastalarında %62 ve lenfomatoid papülozis hastalarında ise %71 oranında saptanmıştır. Aynı çalışmada kaspaz-3 düzeylerinin PUVA ve total radyobeam tedavisi ile anlamlı olarak değişmediği ve kaspaz-3 pozitifliğinin klinik prognozla bir ilişki göstermediği belirtilmiştir (120).

Biz ise çalışmamızda Nevala'nın çalışmasından farklı olarak hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası kaspaz pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık.

Kimura ve ark.'nın ultraviyole ile indüklenen apoptoz mekanizmasında kaspaz-3 etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında; kaspaz-1'in değil fakat kaspaz-3'ün ultraviyolenin apoptoz mekanizmasında rol oynadığını göstermişlerdir. Kaspaz-3 aktivasyonu ile ultraviyolenin, p53 ve Bax kaynaklı apoptoz mekanizmalarını gerçekleştirdiği düşünülmektedir (190). PUVA düşük

dozlarda bile neoplastik T lenfositlerin büyümesini irreversible olarak engellemekte, hücre siklusunu durdurmakta ve apoptozise yol açarak hücre ölümüne neden olmaktadır (6). Bizim çalışmamızda da; PUVA tedavisi alan erken dönem MF hastalarında tedavi sonrasına göre kaspaz-3 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanması, PUVA'nın apoptoz üzerinden gelişen etkisini bir apoptotik gen olan kaspaz-3 geni üzerinden sağladığı görüşünü desteklemektedir.

Kaspaz-3 gen ekspresyonunun immünhistokimyasal olarak değerlendirildiği çalışmamızda, hasta grubumuzu oluşturan erken dönem MF olgularında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek pozitif boyanma (%40) saptandı. Kaspaz-3 pozitifliği ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi arasında bir ilişki bulunmadı. Kaspaz-3 pozitifliği saptanan 8 hastanın 3'ü evre 1A, 4'ü evre 1B ve 1'i evre 2A'ydı. Sonuç olarak kaspaz-3 pozitifliğinin erken evre MF'de daha yüksek olduğu görüldü.

İnflamatuvar deri hastalıklarından oluşan kontrol grubumuzun ise %15'inde kaspaz-3 ile pozitif boyanma saptandı. Bu durum bize kaspaz-3 proteininin sadece malign durumlarda değil, immün sistemi ilgilendiren diğer durumlarda da pozitif olabileceğini göstermektedir.

Hasta grubunda; tedavi öncesi, kaspaz-3 pozitifliği ile immüfenotipik ve histopatolojik özellikler arasında anlamlı bir ilişki saptanmaması MF etyopatogenezinde birden çok faktörün etkili olduğu hipotezini desteklemektedir.

Mikozis fungoides sessiz ve yavaş gelişen, birçok inflamatuvar hastalığa benzerlik gösteren bir durumdur. Erken dönemde tanıyı koyacak kesin

histopatolojik kriterler ortaya konulamamış olsa da tanıda altın standart klinikopatolojik korelasyondur, ancak immunfenotipik özellikler gibi yardımcı yöntemlere de halen ihtiyaç duyulmaktadır.

Mikozis fungoidesin primer olarak deride başlayan CD4+ T lenfositlere ait bir malignite olduğu bilinmekle birlikte, halen hastalığın etyopatogenezi kesin olarak açıklanamamıştır. Mikozis fungoidesde apoptoz mekanizmalarının araştırıldığı birçok çalışmada birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bizim çalışmamız erken dönem hastalarında apoptoz genlerinin nadiren izlendiğini ve PUVA'nın apoptoz üzerindeki etkisini kaspaz-3 geni üzerinden sağladığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak: MF etyopatogenezi aydınlatacak ve erken dönem MF hastalarında tanıyı destekleyecek histopatolojik ve immünfenotipik özellikleri ortaya koyan daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

1. Erken evre 20 MF olgumuzun tamamında (%100) epidermotropizm saptanmış olması (%35'inde Pautrier mikroabsesi, %75'inde baziler lenfosit, %35'inde tek lenfosit ve %70'inde halo lenfosit); daha önce literatürde de bildirildiği gibi MF tanısında en önemli histopatolojik parametrenin epidermotropizm olduğunu göstermektedir.
2. Atipik lenfosit oranının literatürden yüksek (%5'inde sadece epidermiste, %25'inde sadece dermiste ve %35'inde ise hem epidermis hem de dermiste) bulunmuş olmasının, atipi değerlendirmesinde gözlemciler arası farka bağlı olabileceği ve MF tanısında pratik bir parametre olmadığı düşünülmüştür.
3. Histopatolojik bulgularımız erken dönem MF tanısında tanıyı doğrulamada ortaya konmuş kesin bir histopatolojik paternin olmadığını desteklemiştir.
4. CD3(+), CD4(+), CD7(-), CD8(+) ve CD20(+) boyanma sırasıyla %75, %30, %50, %70 ve %10 hastada izlenmiştir; ve daha önce bildirilen erken evre MF immünofenotipik özellikleriyle uyumlu bulunmuştur. Bu immünofenotipik panelin MF tanısına katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır.
5. Hasta ve kontrol grubunda p53 proteininde hiçbir olguda pozitif boyanmanın tespit edilememiş olmasının teknik nedenlere bağlı olabileceği düşünülmüştür. Literatürde de benzer sonuçlar olması bu parametrenin MF tanısında yerinin olmadığı şeklinde yorumlanmıştır.
6. Hasta grubunda; tedavi öncesi ve tedavi sonrası Bcl-2 protein ekspresyonu açısından anlamlı fark bulunamamış olmasının olgularımızın tümünün erken

evre MF hastası olmasından kaynaklandığı düşünülmüş ve erken evre MF tanısında bu protein ekspresyonunun yeri olmadığı sonucuna varılmıştır.

7. Hasta grubunda; tedavi öncesi ve tedavi sonrası FasL protein ekspresyonu açısından anlamlı fark bulunamamış olması, MF'nin apoptoz mekanizmasında FasL'den bağımsız bir kaskadın olabileceği ya da erken dönemde neoplastik T hücre yükünün az, immün sistemin sağlam olması nedeni ile gen ekspresyonunda bir bozukluğun olmayacağını düşündürmüştür.
8. Hasta grubunda; PUVA tedavisi öncesi ve sonrası kaspaz-3 boyanma derecesi ve yüzdesi karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olması, MF tedavisinde, PUVA'nın kaspaz-3 geni üzerinden apoptoz mekanizmasında rolü olabileceğini göstermiştir.
9. Tedavi öncesi hasta grubu ve kontrol grubu Bcl-2 protein ekspresyonu boyanma derecesi ve yüzdesi karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olması Bcl-2 değerlendirme standartlarının yanlış pozitifleri eleyecek kadar duyarlı olmadığına veya Bcl-2 ekspresyonunun non-spesifik bir bulgu olduğuna işaret olarak değerlendirilmiştir.
10. Tedavi öncesi hasta grubu ve kontrol grubu FasL protein ekspresyonu boyanma derecesi ve yüzdesi karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olması; T hücre defekti bulunan tüm hastalıklarda FasL kaskadının etkilenebileceğini düşündürmüştür.
11. Tedavi öncesi hasta grubu ve kontrol grubu kaspaz-3 protein ekspresyonu boyanma derecesi ve yüzdesi karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark olmasa da daha yüksek olması; kaspaz-3 geninin erken evre MF etyopatogenezinde rol alabileceğini düşündürmüştür.

12. Hasta grubunda tedavi öncesi histopatolojik özellikler ile kaspaz-3 pozitifliği arasında bir ilişki saptanmamış olması, MF'nin histopatolojisinde apoptoz mekanizmalarının bir rolü olmadığını düşündürmüştür.
13. Hasta grubunda tedavi öncesi, immünofenotipik özellikler ile kaspaz-3 pozitifliği arasında bir ilişki saptanmamış olması, MF patogenezinde rol alan T hücrelerinin kaspaz-3 geninden farklı genlerle apoptoza uğramış olabileceğini göstermiştir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005; 105: 3768-3785.
- 2- Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004; 18: 397-415
- 3- Santucci M, Biggeri A, Feller AC, Massi D, Burg G. Efficacy of Histologic Criteria for Diagnosis Early Mycosis Fungoides. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24: 40-50.
- 4- Kim EJ, Hess S, Richardson SK, Newton S, Showe LC, Benoit BM, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest*. 2005; 115: 798-812.
- 5- Assaf C, Sterry W. Cutaneous lymphoma. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th edition. New York: McGraw-Hill, 2008; 1386-1402.
- 6- Johnson R, Staiano-Coco L, Austin L, Cardinale I, Nabeya-Tsukifuji R, Krueger JG. PUVA treatment selectively induces a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes. *Photochem Photobiol*. 1996; 63: 566-571.
- 7- Jaffe AS. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 523-531.

- 8- Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46: 325-357.
- 9- Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, 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; 90: 354-371.
- 10- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia 1997. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 3835-3849
- 11- Gürer MA, Adışen E. Kutanöz T hücreli Lenfomalar. *Dermatose*. 2007;6:98-111).
- 12- Zinzani PL, Ferreri AJ, Cerroni L. Mycosis fungoides. Critical reviews in oncology/hematology. 2008; 65: 172-182.
- 13- Shohot M, Hodak E, Hanniq H, Bodemer W, David M, Shohot B. Evidence for the cofactor role of human T-cell-lymphotropic virus type-1 in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol*. 1999; 141; 44-49.
- 14- Bazarbachi A, Soriano V, Pawson R, Vallejo A. Mycosis fungoides and Sezary syndrome are not associated with HTLV-I infection: an international study. *Br J Haematol*. 1997; 98: 927-933.
- 15- Morozov VA, Syrtsev AV, Ellerbrok H, Nikolaeva EV, Bavykin AS, Pauli G. Mycosis fungoides in European Russia: no antibodies to human T-cell leukemia virus type I structural proteins, but virus-like sequences in blood and saliva. *Intervirology*. 2005; 48: 362-367.

- 16- Bonin S, Tothova SM, Barbazza R, Brunetti D, Stanta G, Trevisan G. Evidence of multiple infectious agents in mycosis fungoides lesions. *Exp Mol Pathol.* 2010; 89: 46-50.
- 17- Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, Abel EA, Adams RM, Nickoloff BJ, et al: Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81: 1560-1567.
- 18- Lauritzen AF, Vejlsgaard GL, Hou-Jensen K. P 53 protein expression in cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol.* 1995; 133: 32-36.
- 19- Mao X, Lillington D, Scarisbrick JJ, Mitchell T, Bukowski B, Russell-Jones R, et al. Molecular cytogenetic analysis of cutaneous T-cell lymphomas: identification of common genetic alterations in Sézary syndrome and mycosis fungoides. *Br J Dermatol.* 2002; 147: 464-475.
- 20- Dummer R, Michie SA, Kell D, Gould JW, Haeffner AC, Smoller BR, et al. Expression of Bcl-2 protein and ki-67 nuclear proliferation antigen in benign and malignant cutaneous T-cell infiltrates. *J Cutan Pathol.* 1995; 22: 11-17.
- 21- Dietz SB, Whitaker-Menezes D, Lessin SR. The role of alpha VE beta 7 integrin (CD103) and E-cadherin in epidermotropism in cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* 1996; 23: 312-318.
- 22- Kallinich T, Muche JM, Qin S, Sterry W, Audring H, Kroczeck RA. Chemokine receptor in expression on neoplastic and reactive T cells in the skin at different stages of mycosis fungoides. *J Invest Dermatol.* 2003; 121: 1045-1052.
- 23- Hudk S, Hagen M, Liu Y, Catron D, Oldham E, McEvoy LM. Immune surveillance and effector functions of CCR10(+) skin homing T cells. *J Immunol.* 2002; 169: 1189-1196.

- 24- Giardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of Mycosis fungoides. N Eng J MED. 2004; 350: 1978-1988.
- 25- Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Dhodapkar M, Lombillo V, Wang N et al. The growth of cutaneous T-cell lymphoma is stimulated by immature dendritic cells. Blood. 2002; 99: 2929-2939.
- 26- Hoppe RT, Medeiros LJ, Warnke RA, Wood GS. CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes influence the long-term survival of patients with mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. 1995; 32: 448-453.
- 27- Vermeer MH, Doorn RV, Dukers D, Bekkenk W, Meijer CJ, Willemze R. CD8+ T cells in cutaneous T-cell lymphoma: expression of cytotoxic proteins, Fas Ligand, and killing inhibitory receptors and their relationship with clinical behavior. J Clin Oncol. 2001; 19: 4322-4329.
- 28- Dereure O, Levi E, Vonderheid EC, Kadin ME. Infrequent Fas mutations but no Bcl-2 or p53 mutations in early mycosis fungoides: a possible mechanism for the accumulation of malignant T lymphocytes in the skin. J Invest Dermatol. 2002; 118: 949-956.
- 29- Wysocka M, Zaki MH, French LE, Chehimi J, Shapiro M, Everetts SE et al. Sézary syndrome patients demonstrate a defect in dendritic cells populations: effects of CD40 ligand and treatment with GM-CSF on dendritic cells numbers and the production of cytokines. Blood. 2002; 100: 3287-3294.
- 30- Dummer R, Willers J, Kamarashev J, Urosevic M, Döbbeling U, Burg G. Pathogenesis of cutaneous lymphomas. Semin Cutan Med Surg. 2000; 19: 78-86.
- 31- Ferahbaş A. Mikozis Fungoides, Klinik Varyantları ve Subtipleri. Türkiye Klinikleri J Dermatol. 2007; 17: 242-251.

- 32- Nashan D, Faulhaber D, Ständer S, Luger TA, Stadler R. Mycosis fungoides: a dermatological masquerader. *Br J Dermatol.* 2007; 156: 1-10.
- 33- Guitart J, Kennedy J, Ronan JS, Hsieh Y, Variakojis D. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol.* 2001; 28: 174-183.
- 34- Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29: 550-560.
- 35- Willemze R. Cutaneous T-cell lymphoma. In: Bologna JL, Jorizzo J, Rapini R, editors. *Dermatology.* 2nd edition. Mosby Elsevier, 2008; 1867-1885.
- 36- Barberio E, Thomas L, Skowron F, Balme B, Dalle S. Transformed mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome. *Br J Dermatol.* 2007; 157: 284-289.
- 37- Lewis RE, Cruse JM, Sanders CM, Webb RN, Tillman BF, Beason KL, et al. The immunophenotype of pre-TALL/LBL revisited. *Exp Mol Pathol.* 2006; 81: 162-165.
- 38- Oğuz O, Engin B. Derinin Lenfoproliferatif Hastalıkları. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji.* 3. Baskı, 2. Cilt, İstanbul, Nobel tıp kitabevleri, 2008; 1963-2000.
- 39- Massone C, Crisman G, Kerl H, Cerroni L. The prognosis of early mycosis fungoides is not influenced by phenotype and T-cell clonality. *Br J Dermatol.* 2008; 159: 881-886.
- 40- Muche JM, Lukowsky A, Heim J, Friedrich M, Audring H, Sterry W. Demonstration of frequent occurrence of clonal T cells in the peripheral

blood but not in the skin of patients with small plaque parapsoriasis. *Blood*. 1999; 94: 1409-1417.

- 41- Pujol RM, Gallardo F, Llistosella E, Blanco A, Bernadó L, Bordes R, et al. Invisible mycosis fungoides: A diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42: 324-328.
- 42- Reddy K, Bhawan J. Histologic mimickers of mycosis fungoides: a review. *J Cutan Pathol*. 2007; 34: 519-525.
- 43- Gerami P, Guitart J. The spectrum of histopathologic and immunohistochemical findings in folliculotropic mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31: 1430-1438.
- 44- Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart J. Folliculotropic mycosis fungoides: an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2008; 144: 738-746.
- 45- Gülekon A, Özsoy E, Gürer MA, Ataoğlu Ö. Hypopigmented mycosis fungoides in an adolescent Turkish boy. *Int J Dermatol*. 2005; 44:795-796.
- 46- Quaglino P, Zaccagna A, Verone A, Dardano F, Berlingo MG. Mycosis fungoides in patients under 20 years of age: report of 7 cases, review of the literature and study of the clinical course. *Dermatology*. 1999;199: 8-14.
- 47- Ben-Amitai D, Michael D, Feinmesser M, Hodk E. Juvenile mycosis fungoides diagnosed before 18 years of age. *Acta DermVenereol*. 2003; 83: 451-456.
- 48- Bunn P, Lemberg S. Report of the committee on staging and classification of cutaneous T cell lymphoma. *Cancer Treat Rep*. 1979; 63: 725-728.
- 49- Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2009; 114: 4337-4353.

- 50- Kaye FJ, Bunn PA, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde DC, Fischmann AB, et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Eng J MED*. 1989; 321: 1784-1790.
- 51- Deaths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C, Aeling JL. Treatment of patch and plaquestage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52: 275-280.
- 52- Herrmann JR, Roenigk HH, Hurria A, Kuzel TM, Samuelson E, Rademaker AW, et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 33: 234-242.
- 53- Wackernagel A, Hover A, Legat F, Karl H, Wolf P. Efficacy of 8-methoxypsoralen vs. 5-methoxypsoralen plus ultraviolet A therapy in patients with mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2006; 154: 519-523.
- 54- Gilchrist BA, Parrish JA, Tanenbaum L, Haynes HA, Fitzpatrick TB. Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cancer*. 1976; 38: 683-689.
- 55- Horio T. Indications and action mechanisms of phototherapy. *J Dermatol Sci*. 2000; 23: 17-21.
- 56- Eroğlu EN. Mikozis fungoidesde fototerapinin Langerhans hücre yoğunluğuna etkisinin değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi*. Ankara: Gazi Tıp Fakültesi, 2006.
- 57- Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, Kirby KA, Roenigk HH, Prinz BM, et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UVA monotherapy. *Arch Dermatol*. 2005; 141: 305-311.

- 58- Yoo EK, Rook AH, Elenitsam R, Gasparro FP, Vowels BR. Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell. Lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol.* 1996; 107: 235-242.
- 59- Caffieri S, Lisa FD, Bolesani F, Facco M, Semenzato G, Dall'Acqua F, et al. The mitochondrial effects of novel apoptogenic molecules generated by psoralen photolysis as a crucial mechanism in PUVA therapy. *Blood.* 2007; 109: 4988-4994.
- 60- Santamaria AB, Davis DW, Nghiem DX, McConkey DJ, Ullrich SE, et al. p53 and Fas ligand are required for psoralen and UVA-induced apoptosis in mouse epidermal cells. *Cell Death Differ.* 2002; 9: 549-560.
- 61- Wolf P, Nghiem DX, Walterscheid JP, Byrne S, Matsumura Y, Matsumura Y, et al. Platelet-activating factor is crucial in psoralen and ultraviolet A-induced immune suppression, inflammation, and apoptosis. *Am J Pathol.* 2006; 169: 795-805.
- 62- Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Johannesson A, Berne B, et al. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol.* 1999; 141: 108-112.
- 63- Stern RS, Nichols KD, Väkevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1041-1045.
- 64- Herrmann JR, Roenigk HH, Hurria A, Kuzel TM, Samuelson E, Rademaker AW, et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 33: 234-242.
- 65- Child FJ, Mitchell TJ, Whittaker SJ, Scarisbrick JJ, Seed PT, Russell-Jones R. A randomized cross-over study to compare PUVA and extracorporeal

photopheresis in the treatment of plaque stage (T2) mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29: 231-236.

- 66- Stadler R, Otte HG, Luger T, Henz BM, Köhl P, Zwingers 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; 15;92: 3578-3581.
- 67- Baron ED, Stevens SR. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther.* 2003; 16: 303-310.
- 68- Ponte P, Serrão V, Apetito M. Efficacy of narrowband UVB, PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24: 716-721.
- 69- Gökdemir G, Barutcuoglu B, Sakiz D, Köşlü A. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20: 804-809.
- 70- Knobler RM, Trautinger F, Araszkievicz T, Kokoschka EM, Micksche M. Treatment of cutaneous T cell lymphoma with a combination of low-dose interferon alfa-2b and retinoids. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24: 247-252.
- 71- Zhang C, Duvic M. Retinoids: therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther.* 2003; 16: 322-330.
- 72- Diamantidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood.* 1996; 88: 2385-2409.
- 73- Strauss DJ, Duvic M, Kuzel T, Horwitz S, Demierre MF, Myskowski P, et al. Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa-2b (Intron-A) for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer.* 2007; 109: 1799-1803.

- 74- Gadecki R, Assaf C, Bagot M, Dummer R, Duvic M, Knobler R, et al. The optimal use of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2007; 157: 433-440.
- 75- Foss FM, De DC, Linnoila IR, Fischmann AB, Schechter GP, Cotelingam JD, et al. Phase II trial of fludarabine phosphate and interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 2051-257.
- 76- Foss FM, De DC, Brenneman DL, Phelps RM, Fischmann AB, Schechter GP, et al. Phase II study of pentostatin and intermittent high-dose recombinant interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Clin Oncol.* 1992; 10: 1907-1913.
- 77- Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther.* 2003; 16: 347-354.
- 78- Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH, Senff NJ, Willemze R. Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 74: 154-158.
- 79- Edelson RL. Cutaneous T cell lymphoma: the helping hand of dendritic cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 941: 1-11.
- 80- Eklund JW, Kuzel TM. Denileukin diftitox: a concise clinical review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2005; 5: 33-38.
- 81- Olsen E, Duvic M, Frankel A, Kim Y, Martin A, Vonderheid E, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 376-388.
- 82- Talpur R, Duvic M. Treatment of mycosis fungoides with denileukin diftitox and oral bexarotene. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006; 6: 488-492.

- 83- Rasheed WK, Johnstone RW, Prince HM. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007; 16: 659-678.
- 84- Prince HM, Bishton MJ, Harrison SJ. Clinical studies of histone deacetylase inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2009; 15: 3958-3969.
- 85- Mann BS, Johnson JR, Cohen MAH, Justice R, Pazdur R. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Oncologist*. 2007; 12: 1247-1252.
- 86- Berlingo MG, Quaglino P, Comessatti A, Ortoncelli M, Novelli M, Lisa F, Fierro MT. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica*. 2007; 92: 784-794.
- 87- Nosari A, Tedeschi A, Ricci F, Montillo M. Characteristics and stage of the underlying diseases could determine the risk of opportunistic infections in patients receiving alemtuzumab. *Haematologica*. 2008; 93: 30-31.
- 88- Querfeld C, Mehta N, Roses ST, Guitart J, Rademaker A, Gerami P, Kuzel TM. Alemtuzumab for relapsed and refractory erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single institution experience from the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center. *Lymphoma*. 2009; 50: 1969-1976.
- 89- 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: 146-160.
- 90- Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, Bendandi M, Modugno G, Gherlinzoni F, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2603-2606.

- 91- Duvic M, Talpur R, Wen S, Kurzrock R, David CL, Apisarnthanarax N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006; 7: 51-58.
- 92- Jidar K, Ingen-Housz-Oro S, Beylot-Barry M, Paul C, Chaoui D, Sigal-Grinberg M, et al. Gemcitabine treatment in cutaneous T-cell lymphoma: a multicentre study of 23 cases. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 660-663.
- 93- Foss FM, Ihde DC, Brenneman DL, Phelps RM, Fischmann AB, Schechter GP, et al. Phase II study of pentostatin and intermittent high-dose recombinant interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Clin Oncol*. 1992; 10: 1907-1913.
- 94- Tsimberidou AM, Giles F, Duvic M, Fayad L, Kurzrock R. Phase II study of pentostatin in advanced T-cell lymphoid malignancies: update of an M.D. Anderson Cancer Center series. *Cancer*. 2004; 100: 342-349.
- 95- Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, Konrad H, Busch JO, Kaatz M. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*. 2003; 98: 993-1001.
- 96- Quereux G, Marques S, Nguyen JM, Bedane C, D'incan M, Dereure O, et al. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sézary syndrome. *Arch Dermatol*. 2008; 144: 727-733.
- 97- Polini S, Rupali S, Goteri G, Pimpinelli N, Alterini R, Tasseti A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Haematologica*. 2007; 92: 686-689.
- 98- Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41: 597-604.

- 99- Zinzani PL, Musuraca G, Tanim M, Stefani V, Marchi E, Fina M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 4293-4297.
- 100- O'Connor OA. Pralatrexate: an emerging new agent with activity in T-cell lymphomas. *Curr Opin Oncol.* 2006; 18: 591-597.
- 101- Robak T. New nucleoside analogs for patients with hematologic malignancies. *Expert Opin Investig Drugs.* 2011; 20: 343-359.
- 102- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer.* 1972; 26: 239-257.
- 103- Searle J, Kerr JF, Bishop CJ. Necrosis and apoptosis: distinct modes of cell death with fundamentally different significance. *Pathol b Annu.* 1982; 2: 229-259.
- 104- Israels LG, Israels ED. Apoptosis. *StemCells.* 1999; 17: 306-313.
- 105- Altunkaynak BZ, Özbek A. Programlanmış hücre ölümü: apoptozis nedir? *Tıp araştırmaları dergisi.* 2008; 6: 93-104.
- 106- Clement MV, Stamenkovic I. Fast and tumor necrosis factor receptor-mediated cell death: similarities and distinctions. *J Exp Med.* 1994; 180: 5575-67.
- 107- Daniel P, Kramer P. Activation induced sensitivity toward APO-1 mediated apoptosis in human B cells. *J Immünol.* 1994; 152: 5624-5632.
- 108- Knipping E, Debatin KM, Stricker K, Heilig B, Eder A, Krammer PH. Identification of soluble APO-1 in supernatants of human B- and T-cell lines and increased serum levels in B- and T-cell leukemias. *Blood.* 1995; 85: 1562-1569.

- 109- Bijl M, Vanlopik T, Limburg PC, Spronk PE, Jaegers SM, Aarden LA, et al. Do elevated levels of serum-soluble fas contribute to the persistence of activated lymphocytes in systemic lupus erythematosus? *J Autoimmun.* 1998; 11: 457-463.
- 110- Cheng J, Zhou T, Liu C, Shapiro JP, Brauer MJ, Kiefer MC, et al. Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule. *Science.* 1994; 263: 1759-1762.
- 111- Sloand EM, Young NS, Kumar P, Weichold FF, Sato T, Maciejewski JP. Role of Fas ligand and receptor in the mechanism of T-cell depletion in acquired immunodeficiency syndrome: effect on CD4+ lymphocyte depletion and human immunodeficiency virus replication. *Blood.* 1997; 89: 1357-1363.
- 112- Li JH, Rosen D, Ronen D, Behrens CK, Krammer PH, Clark WR, et al. The regulation of CD95 Ligand expression and Function CTL. *J Immunol.* 1998; 161: 3943-3949.
- 113- Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998; 282: 490-493.
- 114- Pryczynicz A, Guzińska-Ustymowicz K, Folia KA. Fas/FasL expression in colorectal cancer: An immunohistochemical study. *Histochem Cytobiol.* 2010; 48: 425-429.
- 115- Niehans GA, Brunner T, Frizelle SP, Liston CJ, Salerno CT, Knapp DJ, et al. Human Lung Carcinomas Express Fas Ligand. *Cancer Research.* 1997; 57: 1007-1012.
- 116- Bębenek M, Duś D, Koźlak J. Fas expression in primary breast cancer is related to neoplastic infiltration of perilymphatic fat. *Adv Med Sci.* 2008; 53: 49-53.

- 117- Bellamy CO. p53 and apoptosis. *B Medical Bulletin*. 1996; 3: 522-538.
- 118- Wickremasinghe G, Hoffbrand AV. Biochemical and Genetic Control of Apoptosis: Relevance to Normal Hematopoiesis and Hematological Malignancies. *Blood*. 1999; 93: 3587-3600.
- 119- Reed JC. Bcl-2 and the regulation of programmed cell death. *J Cell Biol*. 1994; 124: 1-6.
- 120- Nevala H, Karenko L, Vakeva L, Ranki A. Proapoptotic and antiapoptotic markers in cutaneous T-cell lymphoma skin infiltrates and lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol*. 2001; 145: 928-937.
- 121- Santucci M, Biggeri A, Feller AC, Massi D, Burg G. Accuracy, concordance, and reproducibility of histologic diagnosis in cutaneous T-cell lymphoma: an EORTC Cutaneous Lymphoma Project Group Study. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Arch Dermatol*. 2000; 136: 497-502.
- 122- Guitart J, Kennedy J, Ronan S, Chmiel JS, Hsiegh Y, Variakojis D. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol*. 2001; 28: 174-183.
- 123- Smoller BR, Bishop K, Glusac E. Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol*. 1995; 19: 1423-1430.
- 124- Nickoloff BJ. Light-microscopic assessment of 100 patients with patch/plaque stage mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*. 1988; 10: 469-477.
- 125- Smith NP. Histologic criteria for early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin*. 1994; 12: 315-322.

- 126- Shapiro PE, Pinto FJ. The histologic spectrum of mycosis fungoides/sezary syndrome. *Am J Surg Pathol.* 1994; 18: 645-677.
- 127- Yeh YA, Hudson AR, Prieto VG, Shea CR, Smoller BR. Reassessment of lymphocytic atypia in the diagnosis of mycosis fungoides. *Mod Pathol.* 2001; 14: 285-288.
- 128- Naraghi ZS, Seirafi H, Valikhani M, Farnaghi F, Kavusi S, Dowlati Y. Assesment of histological criteria in the diagnosis of mycosis fungoides. *Int J Derm.* 2003; 42: 45-52.
- 129- Ferrara G, Blasi AD, Zalaudek I, Argenziano G, Cerroni L. Regarding the algorithm for the diagnosis of early mycosis fungoides proposed by the International Society for Cutaneous Lymphomas: suggestions from routine histopathology practice. *J Cutan Pathol.* 2008; 35: 549-553
- 130- Everett MA. Early diagnosis of Mycosis fungoides: vacuolar interface dermatitis. *J Cutan Pathol.* 1985; 12: 271-278.
- 131- Sanchez JL, Ackerman AB. The patch stage of mycosis fungoides. Criteria for histologic diagnosis. *Am J Dermatopathol.* 1979; 1: 5-26.
- 132- Seçkin S, Eruyara AT. Mikozis Fungoides Tanısında Histopatolojik Kriterlerin Değeri. *Türkiye Klinikleri J Dermatol.* 2007; 17: 73-78.
- 133- Eros N, Károlyi Z, Marschalkó M, Kárpáti S, Matolcsy A. Clinical, histopathological, immünophenotypic and molecular analysis of 60 patients with cutaneous T-cell infiltrates with follow up of indeterminate cases to identify T-cell lymphoma. *Pathol Oncol Res.* 2008; 14: 63-67.
- 134- Mackie RM, Turbitt ML. A Case Of Pagetoid Reticulosis Bearing The T Cytotoxic Suppressor Surface Marker On The Lymphoid Infiltrate: Further Evidence That Pagetoid Reticulosis Is Not A Variant Of Mycosis Fungoides. *Br J Dermatol.* 1984; 110: 89-94.

- 135- Urrutia S, Piris MA, Orradre JL, Martinez B, Cruz MA, Garcia-Almagro D. Cytotoxic/suppressor (CD8+, CD4-) cutaneous T-cell lymphoma with aggressive course. *Am J Dermatopathol*. 1990; 12: 603-606.
- 136- Ashworth J, Turbitt M, Mackiea R. Comparison of the dermal lymphoid infiltrates in discoid lupus erythematosus and Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin using the monoclonal antibody Leu 8. *J Cutan Pathol*. 1987; 14: 198-201.
- 137- Lu D, Patel KA, Duvic M, Jones D. Clinical and pathological spectrum of CD8-positive cutaneous T-cell lymphomas. *J Cutan Pathol*. 2002; 29: 465-472.
- 138- Agnarsson BA, Vonderheid EC, Kadin ME. Cutaneous T cell lymphoma with suppressor/cytotoxic (CD8) phenotype: identification of rapidly progressive and chronic subtypes. *J Am Acad Dermatol*. 1990; 22: 569-577.
- 139- Nikolaou VA, Papadavid E, Katsambas A, Stratigos AJ, Marinos L, Anagnostou D, et al. Clinical characteristics and course of CD8+ cytotoxic variant of mycosis fungoides: a case series of seven patients. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 826-830.
- 140- Dummer R, Kamarashev J, Kempf W, Häffner AC, Hess-Schmid M, Burg G. Junctional CD8+ cutaneous lymphomas with nonaggressive clinical behavior: a CD8+ variant of mycosis fungoides? *Arch Dermatol*. 2002; 138: 199-203.
- 141- Hodak E, David M, Maron L, Aviram A, Kaganovsky E, Feinmesser M. CD4/CD8 double-negative epidermotropic cutaneous T-cell lymphoma: an immunohistochemical variant of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55: 276-284.

- 142- Liu L, Abken H, Pföhler C, Rappl G, Tilgen W, Reinhold U. Accumulation of CD4+CD7- T cells in inflammatory skin lesions: evidence for preferential adhesion to vascular endothelial cells. *Clin Exp Immunol*. 2000; 121: 94-99.
- 143- Murphy M, Fullen D, Carlson JA. Low CD7 expression in benign and malignant cutaneous lymphocytic infiltrates: experience with an antibody reactive with paraffin-embedded tissue. *Am J Dermatopathol*. 2002; 24: 6-16.
- 144- Al Saati T, Alibaud L, Lamant L, Boyes J, March M, Delsol G. A new monoclonal anti-CD7 antibody reactive on paraffin sections. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2001; 9: 289-296.
- 145- Weisberger J, Cornfield D, Gorczyca W, Liu Z. Down-regulation of pan-T-cell antigens, particularly CD7, in acute infectious mononucleosis. *Am J Clin Pathol*. 2003; 120: 49-55.
- 146- Wood GS, Hong SR, Sasaki DT, Abel EA, Hoppe RT, Warnke RA. Leu-8/CD7 antigen expression by CD3+ T cells: comparative analysis of skin and blood in mycosis fungoides/sezary syndrome relative to normal blood values. *J Am Acad Dermatol*. 1990; 22: 602-607.
- 147- Smoller BR, Bishop K, Glusac EJ, Kim YH, Bhargava V, Warnke RA. Reassessment of lymphocyte immunophenotyping in the diagnosis of patch and plaque stage lesions of mycosis fungoides. *Appl Immunohistochem*. 1995; 3: 32-36.
- 148- Michie SA, Abel EA, Hoppe RT, Warnke RA, Wood GS. Discordant expression antigens between intraepidermal and intradermal T cells in mycosis fungoides. *Am J Pathol*. 1990; 137: 1447-1451.
- 149- Bergman R, Faclieru D, Sahar D, Sander CA, Kerner H, Ben-Aryeh Y, Manov L, Hertz E, Sabo E, Friedman-Birnbaum R. Immunophenotyping

and Tcell receptor γ gene rearrangement analysis as an adjunct to the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39 : 54-59.

- 150- Blakolmer K, Vesely M, Kummer JA, Jurecka W, Mannhalter C, Chott A. İmmünoreactivity of B-cell markers (CD79a, L26) in rare cases of extranodal cytotoxic peripheral T- (NK/T-) cell lymphomas. *Mod Pathol.* 2000; 13: 766-772.
- 151- Norton AJ, Isaacson PG. Monoclonal antibody L26: an antibody that is reactive with normal and neoplastic B lymphocytes in routinely fixed and paraffin wax embedded tissues. *J Clin Pathol.* 1987; 40: 1405–1412.
- 152- Mohrmann RL, Arber DA. CD20-Positive peripheral T-cell lymphoma: report of a case after nodular sclerosis Hodgkin's disease and review of the literature. *Mod Pathol.* 2000; 13: 1244-1252.
- 153- Nuckols JD, Shea CR, Horenstein MG, Burchette JL, Prieto VG. Quantitation of intraepidermal Tcell subsets in formalin-fixed, parafin-embedded tissue helps in the diagnosis of mycosis fungoides. *J Cutan Pathol.* 1999; 26: 169-175.
- 154- Sander CA, Yano T, Clark HM, Harris C, Longo DL, Jaffe ES, et al. p53 mutation is associated with progression in follicular lymphomas. *Blood.* 1993; 82: 1994-2004.
- 155- Hernandez L, Fest T, Cazorla M, Teruya-Feldstein J, Bosch F, Peinado MA, et al. p53 gene mutations and protein overexpression are associated with aggressive variants of mantle cell lymphomas. *Blood.* 1996; 87: 3351-3359.
- 156- Kanavaros P, Ioannidou D, Tzardi M, Datseris G, Katsantonis J, Delidis G. Mycosis fungoides: expression of C-myc p62 p53, Bcl-2 and PCNA proteins and absence of association with Epstein-Barr virus. *Pathol Res Pract.* 1994; 190: 767-774.

- 157- Bellei B, Cota C, Amantea A, Muscardin L, Picardo M. Association of p53 Arg72Pro polymorphism and b-catenin accumulation in mycosis fungoides. *Br J Dermatol.* 2006; 155: 1223–1229.
- 158- Seculovic LK, Cikota B, Jovic M, Skiljevic D. The role of apoptosis and cell-proliferation regulating genes in mycosis fungoides. *J Dermatol Sci.* 2009; 55: 53-72.
- 159- Piris MA, Pezzella F, Martinez-Montero JC, Orradre JL, Villuendas R, Sanchez-Beato M, et al. p53 and Bcl-2 expression in high-grade B-cell lymphomas: correlation with survival time. *Br J Cancer.* 1994; 69: 337-341.
- 160- Garatti SA, Roscetti E, Trecca D, Fracchiolla NS, Neri A, Berti E. bcl-1, Bcl-2, 53, c-myc, and lyt-10 analysis in cutaneous lymphomas. *Recent Results Cancer Res.* 1995; 139: 249–261.
- 161- Li G, Chooback L, Wolfe JT, Rook AH, Felix CA, Lessin SR, et al. Overexpression of p53 protein in cutaneous T cell lymphoma: relationship to large cell transformation and disease progression. *J Invest Dermatol.* 1998; 110: 767–770.
- 162- Marrogi AJ, Khan MA, Vonderheid EC, Wood GS, McBurney E. p53 tumor suppressor gene mutations in transformed cutaneous T-cell lymphoma: a study of 12 cases. *J Cutan Pathol.* 1999; 26: 369–378.
- 163- McGregor JM, Dublin EA, Levison DA, MacDonald DM, Smith NP, Whittaker S. p53 immunoreactivity is uncommon in primary cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol.* 1995; 132: 353–358.
- 164- Şahin S, Bükülmez G, Sungur A, Atakan N. Mycosis fungoides'te c-myc, Bcl-2, p53, PCNA protein ekspresyonları ve apoptosis. *Türkderm.* 2001; 35: 26-31.

- 165- Iwai K, Miyawaki T, Takizawa T, Konno A, Ohta K, Yachie A, et al. Differential expression of Bcl-2 and susceptibility to anti-Fas-mediated cell death in peripheral blood lymphocytes, monocytes, and neutrophils. *Blood*. 1994; 84: 1201-1208.
- 166- Yoshino T, Kondo E, Cao L, Takahashi K, Hayashi K, Nomura S, et al. Inverse expression of Bcl-2 protein and Fas antigen in lymphoblasts in peripheral lymph nodes and activated peripheral blood T and B lymphocytes. *Blood*. 1994; 83: 1856-1861.
- 167- Nguyen PL, Harris NL, Ritz J, Robertson MJ. Expression of CD95 antigen and Bcl-2 protein in non-Hodgkin's lymphomas and Hodgkin's disease. *Am J Pathol*. 1996; 148: 847-853.
- 168- Qin JZ, Zhang CL, Kamarashev J, Dummer R, Burg G, Döbbeling U. Interleukin-7 and interleukin-15 regulate the expression of the Bcl-2 and c-myc genes in cutaneous T-cell lymphoma cells. *Blood*. 2001; 98: 2778-2783.
- 169- Rassidkis GZ, Jones D, Lai R, Ramalingam P, Sarris AH, McDonnell TJ, et al. BCL-2 family proteins in peripheral T-cell lymphomas: correlation with tumour apoptosis and proliferation. *J Pathol*. 2003; 200: 240-248.
- 170- Zhang CL, Kamarashev J, Qin JZ, Burg G, Dummer R, Döbbeling U. Expression of apoptosis regulators in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) cells. *J Pathol*. 2003; 200: 249-254.
- 171- Mao X, Orchard G, Lillington DM et al. BCL2 and JUNB abnormalities in primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol*. 2004; 151: 546-556.
- 172- Jung JT, Kim DH, Kwak EK. Clinical role of Bcl-2, bax, or p53 overexpression in peripheral T-cell lymphomas. *Ann Hematol*. 2006; 85: 575-581.

- 173- Osella-Abate S, Zaccagna A, Savoia P, Quaglino P, Salomone B, Bernengo MG. Expression of apoptosis markers on peripheral blood lymphocytes from patients with cutaneous T-cell lymphoma during extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44:40-47.
- 174- Breuckmann F, Kobyletzki G, Avermaete A, Kreuter A, Altmeyer P. Efficacy of ultraviolet A1 phototherapy on the expression of Bcl-2 in atopic dermatitis and cutaneous T-cell lymphoma in vivo: a comparison study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002; 18: 217-222.
- 175- İltir N, Dursun A, Adışen E, Erdem Ö, Gürer MA. Dar-bant UVB Fototerapinin Bcl-2 ve p53 Ekspresyonlarına Etkisi: Pilot Çalışma. *Türkderm*. 2006; 40: 23-26.
- 176- Takahashi H, Honma M, Yamamoto AI. Invitro and invivo transfer of Bcl-2 gene into keratinocytes suppresses UVB-induced apoptosis. *Photochem Photobiol*. 2001; 74: 579-586.
- 177- Weshahy H, Mahgoub D, El-Eishy N. Bcl-2 expression in mycosis fungoides before and after PUVA therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010; 26: 107-109.
- 178- Nagata S, Golstein P. The Fas death factor. *Science*. 1995; 10: 1449-1456.
- 179- Lynch DH, Ramsdell F, Alderson MR. Fas and FasL in the homeostatic regulation of immune responses. *Immunol Today*. 1995; 16: 569-574.
- 180- Ni X, Hazarika P, Zhang C, Talpur R, Duvic M. Fas Ligand Expression by Neoplastic T Lymphocytes Mediates Elimination of CD8+ Cytotoxic T Lymphocytes in Mycosis Fungoides. A Potential Mechanism of Tumor Immune Escape? *Clin Cancer Res*. 2001; 7: 2682-2692.

- 181- Dereure O, Portales P, Clot J, Guilhou JJ. Decreased expression of Fas (APO-1/CD95) on peripheral blood CD4+ T lymphocytes in cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol.* 2000; 143: 1205-1210.
- 182- Zoi-Toli O, Vermeer MH, De Vries E, Van Beek P, Meijer CJ, Willemze R. Expression of Fas and Fas-ligand in primary cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): association between lack of Fas expression and aggressive types of CTCL. *Br J Dermatol.* 2000; 143: 313-319.
- 183- Ni X, Zhang C, Talpur R, Duvic M. Resistance to activation-induced cell death and by stander cytotoxicity via the fas/fas ligand pathway are implicated in the pathogenesis of cutaneous T cell lymphomas. *J Invest Dermatol.* 2005; 124: 741- 750.
- 184- Woo M, Hakem R, Furlonger C, Hakem A, Duncan GS, Sasaki T, et al. Caspase-3 regulates cell cycle in B cells: a consequence of substrate specificity. *Nat Immunol.* 2003; 4: 1016-1022.
- 185- Nomura Y, Sugita Y, Yoshida S, Karube K, Shimizu K, Aoki R, et al. Estimation of apoptosis and cell proliferation in histiocytic necrotizing lymphadenitis using immunohistochemical double staining. *Pathol Int.* 2008; 58; 98–103.
- 186- Faderl S, Thall PF, Kantarjian HM, Talpaz M, Harris D, Van Q, et al. Leukemia Caspase 2 and caspase 3 as predictors of complete remission and survival in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res.* 1999; 5: 4041-4047.
- 187- Estrov Z, Thall PF, Talpaz M, Estey EH, Kantarjian HM, Andreeff M, et al. Caspase 2 and caspase 3 protein levels as predictors of survival in acute myelogenous leukemia. *Blood.* 1998; 92: 3090-3097.

- 188- Hakimelahi S, Parker HR, Gilchrist AJ, Barry M, Li Z, Bleackley RC, et al. Plakoglobin regulates the expression of the anti-apoptotic protein BCL-2. *J Biol Chem.* 2000; 275: 1905-1911.
- 189- Lan Q, Zheng T, Chanock S, Zhang Y, Shen M, Wang SS, et al. Genetic variants in caspase genes and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma. *Carcinogenesis.* 2007; 28: 823-827.
- 190- Kimura C, Zhao QL, Kondo T, Amatsu M, Fujiwara Y. Mechanism of UV-induced apoptosis in human leukemia cells: roles of $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -dependent endonuclease, caspase-3, and stress-activated protein kinases. *Exp Cell Res.* 1998; 239: 411-422.

8. ÖZET

Mikozis Fungoides Hastalarında Histopatolojik Ve İmmünofenotipik Özelliklerin Puva Tedavisi Öncesi Ve Sonrası Apoptotik Ve Antiapoptotik Genlerle Karşılaştırılması

Mikozis fungoides en sık görülen kutanöz T hücreli lenfomadır. Etyopatogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Lezyonların karakteristik olarak yavaş progresyon gösteriyor olması MF'nin epidermotropik T hücrelerinin bozuk apoptozis nedeniyle dokuda biriktiği hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur. Mikozis fungoidesin erken lezyonlarının tanısı oldukça zordur; ve bu dönemdeki lezyonlara tanı koyabilmek için çeşitli histopatolojik kriterler ortaya konmaya çalışılmıştır, yardımcı yöntemler olarak; immünohistokimyasal araştırmalar ve moleküler genetik çalışmalar yapılmıştır. Ancak halen erken ve sınırda lezyonlar için kesin tanı kriterleri oluşturulamamıştır. Biz de çalışmamızda erken dönem MF tanı kriterlerinin geçerliliğinin; hastalığın etyopatogenezinin ve PUVA tedavisinin etki mekanizmasının aydınlatılmasını amaçladık.

Çalışmamıza; PUVA tedavisi almış olan 20 MF hastası ile benign inflamatuvar dermatozu (10 liken planus ve 10 psöriasis vulgaris) bulunan 20 kontrol grubu hastası dahil edildi.

İlk olarak doku kesitleri histopatolojik değerlendirme için rutin hematoxilen eozin boyası ile boyandı ve daha önceden literatürde belirlenmiş olan kriterler doğrultusunda incelendi. Daha sonraki incelemede ise immünohistokimyasal yöntemle CD3, CD4, CD7, CD8, CD20, p53, Bcl-2, FasL ve kaspaz-3 proteinlerinin boyanma dereceleri ve yüzdeleri belirlendi. Tedavi

öncesi p53, Bcl-2, FasL ve kaspaz-3 proteinlerinin boyanma dereceleri ve yüzdeleri, hem tedavi sonrası hasta grubu hem de kontrol grubu sonuçları ile karşılaştırıldı. Ayrıca tedavi öncesi hasta grubunda histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikler bu genlerle karşılaştırıldı.

Hasta grubunda; histopatolojik olarak olguların %100'ünde epidermotropizm izlendi. CD3(+), CD4(+), CD7(-), CD8(+) ve CD20(+) oranları sırasıyla; %75, %30, %50, %70 ve %20 olarak saptandı. Olgu ve kontrol grubunda hiçbir hastada p53'de pozitif boyanma saptanmadı. Olgu grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası, Bcl-2 ve FasL boyanma derecesi ve yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Olgu grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası kaspaz-3 boyanma derecesi ve yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Kontrol grubunda Bcl-2 ve FasL boyanma derecesi ve yüzdesi, olgu grubunda tedavi öncesi değerden yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Kontrol grubu ile olgu grubunda tedavi öncesi kaspaz-3 boyanma derecesi ve yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Kaspaz-3 pozitifliği ile histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikler arasında ise bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışma sonuçlarımız; erken dönem MF tanısında birden çok histopatolojik paternin izlenebileceğini ve tanıyı desteklemede immünohistokimyasal özelliklerin kullanılabileceğini göstermekle birlikte; MF hastalarında apoptotik ve antiapoptotik gen ekspresyonunun nadiren izlendiğini ve MF hastalarında PUVA'nın etkisini apoptotik bir gen olan kaspaz-3 üzerinden gösterdiğini düşündürmektedir.

9. SUMMARY

Evaluation of histopatologic and immunphenotype features of mycosis fungoides and comparing them with apoptotic and antiapoptotic genes before and after PUVA treatment

Mycosis fungoides is the most common cutaneous lymphoma. The etiopathogenesis is not still completely understood. The characteristically slow progression of the lesions have lead to the hypothesis that MF originates from an accumulation of lymphocytes due to defective apoptosis of skin homing T lymphocytes. The diagnosis of early stage MF lesions is quite difficult and a number of histopathological criteria have been suggested for correct diagnosis. Immunohistochemical and molecular genetical researches have been proposed as supportive methods to help confirmation. No definite criteria for the diagnosis of early and limited stage of MF have been constituted up to date. In our study we aimed to clarify the etiopathogenesis of MF, the mechanism of PUVA treatment and to determine the validity of the diagnostic criteria in the early stage of MF.

In our study 20 MF patients who had received PUVA treatment were included. 20 patients with benign inflammatory dermatosis (10 lichen planus, 10 psoriasis vulgaris) were considered as the control group.

First paraffin sections were stained with hematoxylin and eosin and the slides were evaluated according to the recent published histological criteria for the differentiation of early lesions of MF. There after CD3, CD4, CD7, CD8, CD20, p53, Bcl-2, FasL and caspase-3 proteins were immunohistochemically stained and expression of the proteins was quantified in terms of staining grade and

percentage. The staining grade and percentage of p53, Bcl-2, FasL and caspase-3 proteins before treatment were compared with the after treatment as well as the control group. Also histopathological and immunophenotypical characteristics of MF patients before treatment were compared with these proteins.

In the MF group epidermotropism was detected in %100 of patients. CD3(+), CD4(+), CD7(-), CD8(+) and CD20(+) lymphocytes were seen in %75, %30, %50, %70 and %20 of the patients respectively. Positive immunostaining of p53 was not detected in neither MF nor the control group. There was no statistically significant difference between immunostaining grade and percentage of Bcl-2 and FasL before and after treatment of the MF group ($p>0.05$), but the difference was statistically significant for caspase-3 ($p<0.05$). Immunostaining grade and percentage of Bcl-2 and FasL of the control group were found to be higher than the MF group before treatment, and this was also statistically significant ($p<0.05$). No statistically significant difference of the immunostaining grade and percentage of caspase-3 was found in MF patients before treatment and control group ($p>0.05$). Any association between positive immunostaining of caspase-3 and histopathological and immunophenotypical features were not determined ($p>0.05$).

Our results revealed that a variety of histopathological patterns can be seen in early MF lesions and the evaluation of immunphenotypical features can help to confirm the diagnosis. We also concluded that the expression of apoptotic and antiapoptotic genes in the early stage MF patients was rare, and PUVA shows its effect by acting on an antiapoptotic gene; caspase- 3.