



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

**MİKOZİS FUNGOİDES HASTALARINDA
KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER:
10 YILLIK RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRME**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Ali KOYUNCU

Antalya, 2021



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**MİKOZİS FUNGOİDES HASTALARINDA
KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER:
10 YILLIK RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRME**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Ali KOYUNCU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sevil ALAN

‘Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir’

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteklerini hep üzerinde hissettiğim,
asistanları olmaktan gurur duyduğum değerli hocalarıma,
Birlikte çalışmaktan her zaman çok büyük keyif aldığım tüm asistan
arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım ve klinik personelimize,
sadece tezimde değil bir ömür bana destek olan sevgili eşim Fatoş Koyuncu' ya
Ayrıca bana her anımda destek olan annem, kardeşlerim ve tabii ki dünya tatlısı
kızlarıma

Teşekkür ve sevgilerimle...

Dr. Mehmet Ali Koyuncu

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Primer Deri Lenfomaları	2
2.2 Mikozis Fungoides	2
2.3 Tarihçe	3
2.4 Epidemiyoloji	4
2.5 Etiyoloji	5
2.5.1 Genetik Faktörler	5
2.5.2 Çevresel Faktörler	5
2.5.3 İmmünolojik Faktörler	6
2.6 Klinik	7
2.6.1 Klasik Mikozis Fungoides	8
2.6.2 Diğer Klinik Alt Tipler	10
2.6.3 Klinikopatolojik Varyantlar	15
2.7. Tanı	22
2.7.1 Histopatoloji	25
2.7.2 Histopatolojik alt tipler	25
2.7.3 İmmüfenotip	30
2.7.4 İmmüngenotip	32
2.7.5. Laboratuvar	35
2.8. Ayırıcı Tanı	35
2.9 Evreleme	36

2.10 Tedavi	42
2.11 Prognoz	58
3. MATERYAL-METOD	61
4. BULGULAR.....	64
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇLAR	92
7.ÖZET.....	95
8. ABSTRACT	96
KAYNAKLAR	97



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABHL	Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma
AKATO	Avrupa Kanser Araştırma Topluluğu Organizasyonu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BV	Brentuksimab Vedotin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EKF	Ekstrakorporeal Fotoforez
FDA	Food and Drug Administration
GGDS	Granülamatöz Gevşek Deri Sendromu
HDAİ	Histon Deasetilaz İnhibitörleri
HMF	Hipopigmente Mikozis Fungoides
INF	İnterferon
KTHL	Kutanöz T Hücreli Lenfoma
LAP	Lenfadenopati
LP	Lenfomatoid Papülozis
LDH	Laktat Dehidrogenaz
mSWAT	Modified Severity-Weighted Assessment Tool
MF	Mikozis Fungoides
MMAE	Monometil Auristatin E
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin Lenfoma
NM	Nitrojen Mustard
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PKTHL	Primer Kutanöz T Hücreli Lenfoma
PR	Pagetoid Retiküloz
PUVA	Psoralen Ultraviyole A

PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RAR	Retinoik Asit Reseptörleri
SS	Sezary sendromu
THR	T hücre reseptör
TIA	T hücre sine sınırlı intrasellüler antijen
TSEBT	Total Skin Elektron Beam Terapi
UKLT	Uluslararası Kutanöz Lenfoma Topluluğu
ULÇG	Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu
UVB	Ultraviyole B
YAAL	Yenilenmiş Avrupa-Amerika Lenfoma Sınıflaması

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2. 1: Erken Evre MF Tanısı	24
Çizelge 2. 2: Lenf Nodu Histopatolojik Sınıflaması	38
Çizelge 2. 3: TNMB Sınıflaması	39
Çizelge 2. 4: Mikozis Fungoides Evreleme	41
Çizelge 2. 5: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019 kılavuzuna göre önerilen tedavi seçenekleri.....	43
Çizelge 4. 1: Demografik özellikler	64
Çizelge 4. 2: Laboratuvar Değerleri	64
Çizelge 4. 3: Farklı tanı alma durumu	66
Çizelge 4. 4: Histopatolojik özellikler	67
Çizelge 4. 5: Hastaların TNMB Evreleri	68
Çizelge 4. 6: Klinik özellikler.....	70
Çizelge 4. 7: Radyolojik özellikler	71
Çizelge 4. 8: Eşlik eden malignite	72
Çizelge 4. 9: Uygulanan tedaviler	73
Çizelge 4. 10: Tedavi ile ilgili özellikler	73
Çizelge 4. 11: Progresyon durumu ve eritrodermi gelişimi.....	74
Çizelge 4. 12: Son kontroldeki evre ve yanıt.....	75
Çizelge 4. 13: Progresyon ile ilişkili faktörler.....	76
Çizelge 4. 14: Tümör ve lezyon evresine göre progresyon durumu.....	78
Çizelge 4. 15: Son kontroldeki yanıt ile ilişkili faktörler	79
Çizelge 4. 16: Tümör ve lezyon evresine göre son kontroldeki yanıt	80

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1: Hastaların tanı anındaki yaş dağılım histogramı (yıl)	65
Şekil 4.2: Tümör evreleri	69
Şekil 4.3: Klasik subtipi	70
Şekil 4.4: Tedavi yanıtı ve nüks varlığı	77



1.GİRİŞ

Mikozis Fungoides (MF) ilk kez Alibert tarafından tanımlanan derinin primer T hücreli lenfomasıdır(1). Primer kutanöz T hücreli lenfomaların (PKTHL) en sık görülen tipidir ve tüm primer kutanöz lenfomaların % 50 'sini oluşturmaktadır (2). Klinik olarak yama, plak ve tümör olmak üzere 3 evresi mevcut olup ayrıca çeşitli klinikopatolojik varyantları vardır (3). MF insidansı 100 000' de 0.4 olup nadir bir hastalıktır. Genellikle yaşlı erişkinleri etkilemekle birlikte (medyan tanı yaşı 55-60) çocuklarda ve gençlerde de görülmektedir (4). Etyolojide virüsler, onkojenler, kromozom anomalileri, sitokinler, mesleki ve çevresel faktörler, ailesel eğilim üzerinde durulmuşsa da MF'in etyopatogenezi hala aydınlatılamamıştır (5). Klinik olarak klasik MF hastaları yama evreden plak evreye ve son olarak da tümöral evreye progresyon gösterirler ve yıllar süren uzun bir klinik seyirleri vardır (5).Kesin tanı konmadan önce hastaların büyük kısmı özgün olmayan egzematöz ya da psöriasiform deri lezyonları ve kesin tanı vermeyen deri biyopsileri ile yıllarca zaman kaybederler. Deri lezyonlarının başlangıç zamanı ile MF tanısı arasında geçen ortalama süre 4-6 yıldır; fakat birkaç ay ile 5 dekattan fazla süreler arasında değişebilir (6).Erken yama evre MF' te tipik olarak, bazen kaşıntılı olabilen, değişik boyutlarda, eritemli ince skuamlı lezyonlar gözlenmektedir. Bu erken lezyonlarda değişik derecelerde atrofi gözlenebilmekte ve alacalı hipo-hiperpigmentasyon, atrofi ve telenjektaziden oluşan poikilodermatöz bir varyant görülebilmektedir. Başlangıçtaki deri lezyonları kalçalarda ve gövde ve ekstremitelerin diğer örtülü yerlerinde yerleşme eğilimi gösterirler. Lezyonlar progresyon gösterir ve anüler, polisiklik konfigürasyon gösterebilen, giderek büyüyen, daha infiltrate, skuamlı plaklar gelişir. Hastaların çoğunda hiçbir zaman plak evreye geçiş olmamaktadır. Buna rağmen bir grup hastada nodüller ve tümörler gelişmektedir. Tümöral evrede tipik olarak yama, plak ve tümörlerin birlikteliği gözlenir.

Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen Mukozis fungoides hastalarının klinik, demografik ve histopatolojik özelliklerini tanımlamayı, uygulanan tedavileri ve bu tedavilere verilen yanıtları, bu hastalarda hastalığın seyrini ve progresyonu ölçümlemeyi hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Primer Deri Lenfomaları

Lenfoma, lenf nodu ve/ veya dokuyu tutan T, B ya da prematür hücrelerinin neoplastik proliferasyonudur (7). Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) lenf nodları ya da ektranodal dokudan köken alan B veya T hücrelerinin klonal proliferatif hastalığıdır (8). Ekstranodal non-Hodgkin lenfomalar grubunda olan primer deri lenfomaları, gastrik MALT lenfomalardan sonra ikinci sıklıkta görülen heterojen bir grup immün sistem neoplazisidir. Tanı anında deri dışı organ tutulumunun olmaması tanım itibarı ile kuraldır. İnsidansı yılda 100.000 kişide bir yeni vaka olarak bildirilmiştir (9). Primer deri lenfomalarının %73'ü kutanöz T hücreli lenfoma, %22'si kutanöz B hücreli lenfoma olarak sınıflandırılmakta olup geri kalanlar ise NK hücreli neoplaziler gibi diğer nadir görülen kutanöz lenfomalardan oluşmaktadır (10). PKTHL, genel olarak deride bulunan hafıza T lenfositlerden köken alır ve klinik, histolojik ve immünofenotipik özelliklerine göre çeşitli alt gruplara ayrılır. Bunların içerisinde MF en sık görülen tiptir.

2.2 Mikozis Fungoides

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

Deri lenfomalarının tanım ve sınıflaması ilk olarak, sistemik lenfomaların histolojik özelliklerinin esas alındığı Kiel, Rappaport, Lukes ve Collins ile Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çalışma Formülasyonu sınıflamalarıdır. Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu (ULÇG) tarafından 1994 yılında yayınlanan Yenilenmiş Avrupa-Amerika Lenfoma (YAAL) sınıflaması klinik, histolojik, immünofenotipik ve moleküler genetik bilgilerin göz önünde bulundurularak yapıldığı ilk sınıflamadır (11). Deri lenfomalarının sistemik lenfomalardan daha farklı klinik karakteristiklere ve prognoza sahip olduğunun görülmesi üzerine, 1997 yılında Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (AKATO) tarafından “primer

kutanöz lenfoma” tanımlaması ve bu başlık altında yeni bir sınıflama yapılmıştır. Primer kutanöz lenfoma, evrelemeye dönük tetkik işlemleri yapıp lenfoma tanısı konulduğu anda ve sonrasındaki 6 ay içinde deri dışı tutuluma ilişkin kanıt olmayan, derinin hodgkin dışı lenfoması olarak tanımlanmıştır (12). DSÖ tarafından 1999 yılında yapılan lenfoid ve hematopoetik doku tümörlerinin sınıflamasında da primer deri lenfomaları ayrı bir antite olarak kabul edilmiştir (7). Bununla birlikte, AKATO ve DSÖ sınıflamaları arasında tartışma yaratan çelişkiler ve uyumsuzluklar saptanmıştır. Bu nedenle DSÖ ve AKATO arasında Eylül 2003’te Lyon’da ve Ocak 2004’te Zürih’te yapılan konsensus toplantılarından sonra ortak bir sınıflama oluşturulmuştur (tablo1)(9). Son WHO sınıflaması 2016 yılında revize edilmiş olup, 2018 yılında deri tümörleri için yeni bir klasifikasyon yayınlanmıştır.

2.3 Tarihçe

İlk MF hastası 1806 yılında Fransız hekim Jean Louis Alibert tarafından tanımlanmıştır. Alibert’in 1806-1827 yılları arasında yayınladığı “Monographie de Dermatoses” isimli atlasının 9. cildinin “Description des Maladies de la Peau observees a l’Hopital Saint Louis et Exposition des Meilleures Methodes de les Guerir” başlığı altında hastalığı tanımladığı ve betimlediği kısım yer almaktadır (13). İlk yayında “pian fungoide”olarak tanımlanan bu olgu, 1835 yılında yapılan ikinci basımda mantara benzeyen bazı tümörler nedeniyle “mycosis fungoide” olarak isimlendirilmiştir. Bir deri lenfoması olduğu anlaşıldığı ve fungal bir etkenle ilişkisi olmadığı halde bu yanlış isimlendirmenin kullanımı devam etmektedir.

1870 yılında hastalığın premikotik, plak ve tümör evreleri Alibert’in öğrencisi olan Bazin tarafından tanımlanmıştır. Malignitenin farklı gelişim aşamalarının tanımlandığı ilk “çok aşamalı model” örneği ilk defa bu hastalıkta gündeme gelmiştir. Bazin’ in tanımladığı klasik seyirden farklı olarak ani oluşan tümöral kitlelerle karakterize olan “mycosis fungoides d’emblem” 1885 yılında Vidal ve Brocq tarafından tanımlanmıştır (14) . Günümüzde böyle bir tablonun olmadığı ve bu olguların KTHL’nin diğer formları ya da kutane B hücreli lenfomaların yanlış adlandırılması olduğu düşünülmektedir.

MF'in eritrodermik formu ise 1892 yılında Besnier ve Hallopeau tarafından tanımlanmıştır (15). 1938 yılında Sezary ve Bouvrain tarafından kaşıntılı eritrodermi, jeneralize lenfadenopati ve periferik kanda aşırı kıvrımlı çekirdekli Sezary hücreleri varlığından oluşan triad ile karakterize Sezary sendromu (SS) tanımlanmıştır(16).

Edelson ve Lutzner 1975 yılında bilhassa MF ve SS' yi kastederek kutanöz T hücreli lenfoma tanımını ilk olarak kullanmışlardır(17). Günümüzde kutanöz T hücreli lenfoma sınıflandırmasında farklı klinik, histolojik ve immünofenotipik özelliklere sahip çeşitli alt tipler olduğu bilinmektedir. WHO-EORTC 2005 primer deri lenfomaları sınıflandırmasında MF ve SS farklı moleküler özelliklere ve farklı prognozlara sahip olmaları nedeni ile ayrı antiteler olarak görülmektedirler(9). Bu klasifikasyon 2018'de revize edilmiştir (18).

2.4 Epidemiyoloji

KTHL'lerin yıllık insidansı Amerika Ulusal Kanser Enstitüsünün 2007 yılında yayınlanan verilerine göre bir milyonda 6,4 vaka olarak bulunmuştur. Bu değerlendirmede 1973 ile 2002 yılları arasındaki vakalar dahil edilmiş olup Amerika nüfusunun %14'ünü temsil eden 13 merkezin verileri kaydedilmiştir. Böylelikle KTHL'ler derinin epitelyal karsinomları dışındaki tüm kanserlerin %0,14'ünü ve tüm Hodgkin dışı lenfomaların da %3,9'unu oluşturmaktadır. Bu 29 yıllık bu süreçte KTHL'ler arasında %72 oranla en fazla görülen lenfoma tipi MF olmuştur. Öte yandan SS'nin bu tümörler arasındaki oranı %2,5'tur. KTHL'lerin insidansının 1973'ten beri yıllık milyon başına 6,4-9,6 vaka artışı ile yükselmekte olduğu saptanmıştır. Bu durum bölgesel özelliklere göre incelendiğinde hekim yoğunluğu ve yüksek sosyoekonomik düzey ile anlamlı bir korelasyon göstermiştir(19).

MF her iki cinsiyette de ortaya çıkabilir. Erkek kadın oranı 2:1 olup erkeklerde daha sık görülür. En sık 55-60 yaş aralığında görülmekte olup yaşlı hastalarda sıktır. Fakat çocukluk ve adölesan çağda da görülmektedir.

2.5 Etiyoloji

MF'in kronik antijenik uyarı sonucu deride hafıza T helper (Th) hücrelerinin birikimi ve kontrolsüz klonal çoğalması ile geliştiğine inanılmaktadır. Etiyolojide rol oynayan faktörler ile progresyonda rolü olan patogenetik mekanizmalar büyük oranda bilinmemektedir. Çeşitli çevresel, genetik ve immünolojik faktörler suçlanmaktadır.

2.5.1 Genetik Faktörler

Lenfomagenez, klonal proliferasyon, malign transformasyon ve en sonunda yaygın hastalıkla sonuçlanan birçok genetik anomalinin kademeli yığılmasıyla oluşan multifaktöriyel bir süreçtir. Her ne kadar, tümör progresyonundaki başarılı klinik basamaklar yüzyıl önce tanımlanmış olsa da tümör progresyonunu sağlayan farklı basamakların altında yatan moleküler olaylar halen tanımlanamamıştır(20). MF'li hastalarda birçok genetik anomali rapor edilmiş fakat, kalıcı bir patern ortaya çıkmamıştır. MF'in ileri evrelerinde 10q'da kromozom kaybı ve p53 ve CDKN2A genlerinde genetik değişiklikler saptanmıştır.

2.5.2 Çevresel Faktörler

MF'in, kronik deri hastalıkları, bir takım alerjenler ile çevresel ajanlara uzun dönemli maruziyet ve viral enfeksiyonlarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür(8). Etiyolojiyi araştırmak için yapılan ilk epidemiyolojik çalışmalarda cam, çömlek, seramik işçiliği ile petrokimya, metal, tekstil, makine ve sanayisinde çalışanlarda MF sıklığında artış bildirilmiş, fakat bu sonuç sonraki geniş vaka kontrollü çalışmalarla desteklenmemiştir(21,22). Bir çalışmada MF'in çiftçi, boyacı ve marangozlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir(23). Aromatik ve halojen hidrokarbonlar ile pestisitlere maruziyetin de etiyolojide etken olabileceği düşünülmüştür(24).

Kronik antijenik uyarının etiyolojide rol oynayabileceği düşünülen MF'de viral etkenlerden insan T-hücreli lösemi/lenfoma virüsü tip-1 (HTLV-1) potansiyel rolü üzerinde durulmuştur. MF'de Erişkin T hücreli lösemi/lenfomanın aksine

polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), southern blot ve revers transkripsiyon (RT) yöntemleri ile yapılan analizlerde virüs tespit edilememiştir(17,25). Lenfoproliferatif hastalıklar ve Burkitt lenfoma ile ilişkili olduğu bilinen EBV' nin MF etiyolojisinde de olası bir etken olabileceği düşünülmüştür(26). Sitomegalovirüs ve Herpes Simpleks virüsün ise MF etiyolojisindeki rolü hakkındaki veriler kısıtlıdır (27–29). HIV enfekte ve organ transplantasyonu yapılan hastalarda immunsupresyon ya da immunsupresif tedavinin, MF etiyolojisinde sorumlu olabileceği öne sürülmüştür(28,30,31). Staphylococcus aureus (Staf. Aureus) ve ilişkili süperantijenlerin MF etiyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bir çalışmada MF'li hastaların %70'inde deri veya kan kültürlerinde Staf. aureus ürediği tespit edilmiştir(26). Başka bir çalışmada da antibiyotik tedavisi ile kliniği gerileyen eritrodermik MF'li bir hastada yüksek oranda S. Aureus kolonizasyonu bulunmuştur(32).

Yapılan bir çalışmada sigara içiminin, vücut kütle indeksinin 30'un üzerinde olmasının ve aile bireylerinde multipl miyelom olmasının MF için risk faktörleri olabileceği bildirilmiştir(17). Bazı vaka bildirileri ve vaka serilerinde TNF-alfa inhibitörleri, antiepileptikler, antidepresanlar ve tiazid grubu diüretiklerin MF benzeri döküntüye neden olduğu bildirilmiştir.

2.5.3 İmmünolojik Faktörler

Yakın dönemde yapılan çalışmalar, CD8+ sitotoksik T hücrelerinin MF'teki antitümoral yanıtta kritik bir rol oynadığını göstermiştir. Dermal infiltrattaki artmış CD8+ sitotoksik T lenfositleri ile artmış sağkalım arasında bir ilişki tanımlanmıştır. Bu CD8+ T hücreleri, antitümoral etkilerini, hem direkt sitotoksik etki, hem de özellikle interferon (IFN)-gama olmak üzere sitokin üretimi yoluyla göstermektedirler. Tümör hücresi lizisini granzim, perforin ve T hücresine sınırlı intrasellüler antijen (TIA-1) içeren sitotoksik granüllerin ekzositozu ve neoplastik T hücrelerinde FAS ile reaksiyona giren Fas ligand ekspresyonu yoluyla yapmaktadırlar. Her iki yolak da kaspaz 3 aktivasyonuna ve apoptoz yoluyla tümör hücresi ölümüne neden olmaktadır. Neoplastik T hücrelerinde Fas

ekspresyonunun ya da fonksiyonun kaybı, tümör hücrelerinin antitümoral yanıttan kaçma yollarından biridir.

Yapılmış çalışmalar, Sezary sendromu (SS) ve tümoral evre MF'teki neoplastik T hücrelerinin Th2 sitokin profiline (IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimi) sahip CD4+ T hücrelerinden köken aldığını; buna rağmen, sitotoksik T hücrelerinin T-hücre ve NK-hücre aracılı öldürmede önemli rol oynayan INF- γ 'nın asıl üreticileri olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu sebeple, MF plaklarındaki baskın tip 1 sitokin profili, tümöral evrede yerini tip 2 ağırlıklı sitokin profiline bırakmaktadır. Th2 sitokinlerinin seviyesindeki artma, Th-1 hücre aracılı antitümoral yanıtı bozabilir ve ileri evre MF hastalarında izlenen immünsüpresyona yol açabilir.

2.6 Klinik

MF klasik olarak güneş görmeyen alanlar olan gövde, gluteal ve aksiller bölgeler ile ekstremiteler proksimalleri gibi alanlarda ortaya çıkar. Eritemli yama, plak ve daha az sıklıkta tümöral oluşumlar ile karakterizedir. Hastalık genel olarak yamadan plağa, plaktan tümöre doğru progresyon göstermektedir. Bazı vakalarda eritrodermiye progresyon da izlenebilir. Farklı sayı ve boyutlarda olabilen lezyonlarda pullanma ve kaşıntı şikayeti eşlik edebilir. Lezyonların merkezi kısımlardan iyileşmesi ve periferik doğru yayılması sonucunda anüler veya serpijinöz görünüm oluşabilir. Hastalık yıllar veya on yıllarca süren yavaş progresyon gösterir. Sıklıkla sadece deriye sınırlı kalmakla birlikte bazı olgularda lenf nodu ve sistemik tutulum da görülebilir(33).

Klinik olarak yama, plak ve tümör evrelerinden oluşan klasik tipin yanında inflamatuvar dermatozları taklit eden birçok klinik ve/veya histopatolojik varyant tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları hipopigmente, hiperpigmente, poikilodermik, pigmente purpurik dermatoz ve pitriyasis likenoides kronika benzeri, vezikülobüllöz/dizhidrotik, iktiyoziform, palmoplantar, keratotik, verrüköz MF'tir(34,35). Bu varyantların klasik MF ile benzer klinik davranış sergilemeleri nedeniyle 2017 revize WHO sınıflamasında ayrı ayrı sınıflandırılmamıştır. Ayırt edici klinikopatolojik özellikleri, klinik seyirleri ve prognozları sebebiyle sadece

folikülotropik MF, pagetoid retiküloz ve granüloamatöz gevşek deri MF'in farklı varyantları olarak kabul edilmiştir(36).

2.6.1 Klasik Mikozis Fungoides

Klasik MF en fazla görülen tip olup çoğunlukla yavaş seyirli bir hastalık olarak kabul edilir. Yama, plak ve tümör evrelerinden oluşur. Evrelerin zaman içinde ilerlemesi mümkün olsa bile bu oldukça yavaş gerçekleşir. Aynı hastada farklı evrede lezyonlar bir arada bulunabilir. Yama ve plaklar birlikte bulunuyorsa hasta plak evresinde; plak ve tümörler bir arada ise tümör evresinde kabul edilmelidir.

a. Yama Evresi

Hastalığın başlangıç evresinde sıklıkla izlenen yama evre lezyonlar, çok ince skuamlı, hafif atrofik ve eritematöz, keskin sınırlı, yuvarlak, oval veya polisiklik şekillerde, farklı sayı ve boyutlarda olabilen, infiltrate olmayan lezyonlardır. Sıklıkla intertriginöz ve gluteal bölgeler başta olmak üzere gövde, meme ve ekstremiteler üst kısımları gibi güneş görmeyen alanlarda gözlenir. Genital bölge ve mukoza sıklıkla tutulmaz. Lezyonlar sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte ara sıra hafif kaşıntı eşlik edebilir(9). Epidermis atrofisi ve elastik lif kaybı lezyonlarda buruşuk görünüme sebep olur. Bu görünüm “parşömen benzeri” veya “sigara kağıdı benzeri” olarak isimlendirilir(8). Yama evresi lezyonlarında kendiliğinden gerileme gözlenebilir(37).

b. Plak Evresi

Plak lezyonlar yamasal lezyonun deriden kabarık bir hal alması veya infiltrate olması sonucu ya da doğrudan (de novo) sağlam deri üzerinden gelişebilir. Çoğunlukla kırmızı, kahverengi, keskin sınırlı, deriden hafif kabarık palpe edildiğinde infiltrate lezyonlardır. Plakın yüzeyi skuamlı, düz ya da hipopigmente olabilir. Plakların büyüklüğü ve kalınlığı zamanla artar ve birleşmeye eğilim gösteren plaklar anüler, arksı, serpiginöz veya at nalı benzeri şekiller meydana getirebilir. Bazen infiltrate plakın merkezi kısmının iyileşmesi ile keskin sınırlı sağlam deri adacıkları görülebilir. Lezyonların dağılımı genelde yama evresinde

olduğu gibidir. Yanı sıra baş, boyun ve ekstremitelerin tutulduğu yaygın dağılımlı hastalık da olabilir. İnatçı ve şiddetli kaşıntı eşlik edebileceği gibi asemptomatik de olabilir. Birleşmeye eğilimli infiltrate plakların yüzü tuttuğu durumda ‘aslan yüzü görünümü’ ortaya çıkarabilir. Derinin diffüz infiltrasyonu sonucu skuamın eşlik ettiği veya etmediği eritrodermi (eksfolyatif dermatit) tablosu görülebilir.

Henüz tümöral hale gelmeden önce plak evresindeki lezyonlarda yüzeyel ülserler gelişebilir. Bu dönemde oluşan lenfadenopati sıklıkla dermatopatiktir.

Plak lezyonlar uzun süre farklılaşmadan kalabilir, değişik süre ile remisyonlara girebilir ya da tümöral lezyonlara ilerleyebilir.

c. Tümör Evresi

Tümöral lezyonlar, yama ve plakların aksine daha az görülür. Olguların çoğunda hiçbir zaman tümöral evreye ilerleme görülmez. Tümörler, eski bir plağın üzerinden gelişebilir ya da normal deride ilk defa ortaya çıkabilir. Ancak beraberinde yama ya da plak evre lezyonlar olmadan tek başına tümöral lezyon şeklinde ortaya çıkmaz. Geçmişte doğrudan tek başına ortaya çıkan tümöral lezyonlara verilen ‘*tumeur d’emblée*’ isimli tablonun sonradan aslında MF olmadığı; bu olguların başka T hücreli lenfomalar ya da B hücreli lenfomalar olduğu ortaya çıkmıştır (16).

Tümöral evre lezyonları yama ve plak evre gibi sadece güneşten korunan bölgeleri tutma eğilimi göstermez; vücudun herhangi bir yerinde bulunabilmesine karşın yüz, aksilla, inguinal bölge, inframammaryan bölge ve antekubital fossalarda daha fazla görülür. Yama ve plaklardan farklı klinik davranış göstererek bazen oral ve genital bölgeler de etkilenebilir. Tümöral lezyonlar en az 1 cm çapında deriden kabarık, viyolese, kırmızı, kahverengi renklerde sert nodüler lezyonlardır. Lezyonların merkezi çökük ve ülser olabilir. Büyük tümörler hastalığın adında da geçtiği gibi “mantar (mikoz, fungus) benzeri şekiller” alabilir. Kaşıntı tümöral evrede daha az görülür, ancak bazen ağır olabilir. Tümöral MF ile klinik ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken başlıca hastalıklar lenfositoma kutis başta olmak üzere psödolenfomalar, CD30 lenfoproliferatif hastalıklar ve diğer primer kutane T hücreli lenfomalar, primer kutane B hücreli lenfomalar (KBHL), kutane lösemi, kutane metastaz, derin mikozlar ve atipik mikobakteri enfeksiyonlarıdır. Tümöral

MF tanısında tümörlerin yama ve plaklarla bir arada olması klinikte tanı koyma açısından iyi bir ipucu sağlar.

MF' te gelişen ülserle tümörlere sekonder bakteriyel enfeksiyonlar eklenmesi ve sepsis, özellikle *Staphylococcus aureus* veya *Pseudomonas aeruginosa* ile olmak üzere, MF'den ölümlerin %50'sinin nedenidir(38). Yama evresinde lenf nodu ve iç organ tutulumu görülmezken, plak evresinde kısmi risk artışı söz konusudur, tümöral evrede ise önemli ölçüde sıktır(11).

Tümöral evrede hastalar tedavi ile klinik remisyona girse bile yama, plak veya tümöral lezyonlarla nüks gösterebilir. Nüksün ilk belirtisi genellikle yeni yama ve plakların gelişmesidir. Bu durumda hastalığın doğal seyri genellikle daha hızlı olmaktadır ve yeni tümörlerin de kısa sürede ortaya çıkması olasıdır. Bunlar göz önüne alındığında tümörler hastalığın deri bulguları içinde ileri evre göstergesi olup, tedavi direncinin işareti dolayısıyla kötü prognoz habercisi olarak kabul edilir.

Ayrıca tümöral lezyonlarda histolojik olarak tespit edilen büyük hücre transformasyonu görülebilir ki bu durum genellikle daha ileri tedavi yaklaşımı gerektirmesi açısından önem taşır(39).

2.6.2 Diğer Klinik Alt Tipler

MF'in klasik evreleri dışında bazıları nadir görülen bazıları ise daha sık olan klinik alt tipleri mevcuttur. Ayrıca tanımlanmış üç adet klinikopatolojik varyantı mevcuttur(35).

MF alt tipleri prognoz ve klinik özellikleri yönünden klasik MF'ye benzerlik göstermeleri nedeniyle WHO-EORTC sınıflamasına göre ayrı bir sınıf altında tanımlanmamışlardır(9).

a. Eritrodermik MF

Eritrodermi, herhangi bir sebebe bağlı olarak vücut yüzey alanının %80'in üzerinde eritem ve/veya skuamla kaplı olmasıdır. MF'de yama, plak ve tümör haricinde deri tutulumunun bir diğer evresi jeneralize eritrodermidir. Diğer tiplere göre daha az görülür. Eritem ve ödemle birlikte deri atrofik veya likenifiyedir, bu yüzden parlak görülür. Bazen aralarda sağlam deri adacıkları görülebilir. Başka

sebeplere bağılı eritrodermilere göre daha koyu renk tonuna sahip olabilmesi nedeniyle melanoeritrodermi olarak da adlandırılır(40). Klinikte ayrıca non-skatisyel alopesi, palmoplantar hiperkeratoz, onikodistrofi, ektropiyon gibi bulgular da görülür. Geç dönemde eritrodermiye tümörler de eşlik edebilir. Hastalar şiddetli kaşıntıdan yakınır. Olgularda ateş, titreme, iştahsızlık, kilo kaybı gibi konstitüsyonel bulgular bulunabilir(8).

Eritrodermik MF, öncesinde yama ve plak gibi klasik MF lezyonları bulunan hastalarda sonradan gelişebileceği gibi doğrudan bu şekilde de başlayabilir(41). Hastalığın evresinin ilerlediğine işaret eder. Esas olarak Eritrodermik MF, genellikle klasik MF'nin ilerlemiş hali olarak düşünülüp, Sezary sendromundan (SS) kan tutulumunun minimal ya da hiç olmaması ile ayrılır(42). 2005'te yapılan DSÖ-AKATO kutane lenfoma sınıflamasında SS, MF'den ayrı bir antite olarak kabul edilmektedir(9). Eritrodermik MF'de periferik kanda düşük tümör yükü tespit edilebilir(42). MF benzeri histolojik özellikler gösteren eritrodermi hastalarında periferik kandaki yüksek tümör yükünün varlığı ise SS olarak adlandırılır. Çok istisnai olarak klasik MF bulgularıyla SS'nin tipik hematolojik bulguları birlikte görülebilir, UKLB bu vakaları 'lösemik tutulum yapmış MF' olarak tanımlamıştır(43).

UKLB tarafından eritrodermik kutane T hücreli lenfoma (EKTL) uzlaşılı konferansında yeni bir EKTL sınıflaması önerilmiştir(43). Bu sınıflamaya göre Eritrodermik MF ve SS, EKTL içinde yer almaktadır. Bunun dışında sınıflandırılmayan hastalar da vardır.

Eritrodermik MF'de SS'ye göre daha az olmakla birlikte kliniğe sıklıkla lenfadenopati eşlik edebilir. Eritrodermi kronik bir hal alabilir, tedavi ile gerileyebilir veya MF'in daha ileri evrelerine geçiş gösterebilir. Eritrodermik MF'nin prognozu SS'den göre nispeten daha iyi olmakla birlikte klasik lezyonlarla seyreden MF'den kötü prognozludur(44).

Özellikle doğrudan eritrodermi ile başlayan hastalarda Eritrodermik MF tanısı koymak güçtür. Psoriasis, jeneralize seboreik dermatit, pitriyasis rubra pilaris, atopik dermatit, jeneralize ilaç reaksiyonları, enfeksiyonlar, kronik fotosensitivite reaksiyonları gibi eritrodermi nedenleri başta olmak üzere ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken birçok hastalık vardır.

b. Hipopigmente MF

Hipopigmente MF(HMF) 1973 yılında ilk defa Ryan ve arkadaşlarının birkaç olgudan oluşan bir serisinde tarif edilmiştir (129). 2011 yılında Abeldano ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada MF vakalarının %6,1'inin HMF olduğu rapor edilmiştir (75). Bu alt tip çoğunlukla koyu renk tonuna sahip çocuk ve adölesanlarda görülür fakat açık deri rengine sahiplerde ve erişkinlerde de kayıt edilmiştir (130). HMF çocukluk döneminde en fazla izlenen MF alt tipi olarak kabul görmektedir (132). Otuz altı pediatrik MF'li vakadan oluşan büyük bir seride vakaların %64'ünde HMF lezyonlarının bulunduğu ve ana klinik tipin HMF kabul edildiği vaka oranının ise %56 olduğu tespit edilmiştir (132). HMF'nin hayatın erken dönemlerinde daha fazla görülmesinin nedeni açıklığa kavuşmamıştır (133).

Hipopigmente MF klinikte, gövde veya ekstremitelere dağınık yerleşmiş küçük maküller ya da geniş yamalar şeklinde izlenir (134). Lezyonlar genelde asemptomatik olmasına ve skuam eşlik etmemesine rağmen bazen skuam bulunabilir ve kaşıntı görülebilir. Hipopigmente MF'teki beyaz lezyonlarda atrofi görülmez (134). Hipopigmente lezyonlar yalnız başına görülebileceği gibi, bunlara eritemli skuamlı klasik MF lezyonları eşlik edebilir (130). Bu miks lezyonlu görünüm, HMF'nin daha nadir rastlandığı açık tenli hastalarda görülürken; koyu tenli hastalarda hafif eritemli lezyonları seçmek zor olabilir. Yapılan çalışmalarda saf HMF daha sıktır.

MF'de hipopigmentasyon oluşumunun mekanizması net olarak bilinmemektedir. Elektron mikroskopik inceleme yapılan bir çalışmada melanositlerden keratinositlere melanozom transferinde kusur olabileceği düşünülürken (138), başka bir çalışmada bu transferde kusur bulunmayıp keratinosit ve melanositlerde dejeneratif değişikliklerin HMF'ye neden olabileceği bildirilmiştir (139). Ancak benzer elektron mikroskopik bulgular başka edinsel hipopigmente bozukluklarda da görülmektedir. HMF, histopatolojik olarak klasik MF ile benzerlik gösterir (140). Farklı olarak genellikle sitotoksik fenotiplidir; CD8 ve TIA-1 ekspresyonu belirgindir (141). Sitotoksik fenotipin melanosit kaybına yol açarak hipopigmentasyona neden olduğunu gösteren yayınlar vardır (142).

HMF'nin klinik tanısı klasik MF'ye göre güç olup, vitiligo, pitriyasis alba, pitriyasis versikolor, lepra, pitriyasis likenoides kronika, sifiliz ikinci dönemi, sarkoidoz ve postinflamatuvar hipopigmentasyon gibi beyaz maküller ile seyreden başka nedenlerle ayırıcı tanıya girer (88). Son yıllarda Magro ve arkadaşları tarafından yapılan 24 vakalık bir çalışmada HMF'ye benzeyen fakat kendine özgü özellikleri olan hipopigmente interfaz T hücre diskrazisi şeklinde adlandırılan bir tablo tanımlanmış fakat olgulardan birinin sonradan HMF'ye dönüştüğü bildirilmiştir (143). Ayırıcı tanıdaki güçlük nedeniyle HMF tanısı gecikebilmektedir (144).

HMF'nin klinik seyir ve prognozu klasik yama dönemi MF'ye benzerlik gösterir dolayısıyla prognoz açısından kötü bir işaret değildir (145) (146) (147). Bu hasta grubunda sık görülen CD8+ sitotoksik fenotipin HMF lezyonlarının progresyonunu önlediği ve hipopigmentasyonun iyi prognoz potansiyel bir habercisi olarak düşünülmesi gerektiği öne sürülmüştür (142). MF'nin yarattığı hipopigmentasyon kalıcı olmayıp uygun tedavi ile perifoliküler repigmentasyon şeklinde başlayarak iyileşme görülebilir.

c. Hiperpigmente MF

MF' in nadir formları arasında yer alır. Klinikte hiperpigmente yama ve plaklarla seyreder. Seyir ve prognozu klasik MF ile benzeridir

d. Poikilodermik MF

Telenjektazi, atrofi ve hipopigmentasyon karakterize MF' in klinik alt tiplerinden biridir. Diğer adı poikiloderma vaskülar atrofikanstır. Meme ve glutea en sık görülen alanlardandır. MF' in klasik lezyonlarına eşlik edebilir. Prognozu benzerdir.

e. Pigmente Purpurik Dermatoz Benzeri MF

MF' in bu klinik alt tipinde lezyonlarda purpurik bir görünüm mevcuttur. Tıpkı pigmente purpurik dermatozlarda olduğu gibi histopatolojide MF' in tipik bulgularının yanı sıra ekstrasvaze eritrositler mevcuttur. MF tanısından şüphelenmek hastalığın seyri açısından çok önemlidir.

f. Vezikülobüllöz MF

Daha çok yaşlılarda görülen bir klinik alt tiptir. Herhangi bir cinsiyet eğilimi yoktur. Klinikte gevşek veya gergin büller şeklinde görülür; multipl ve hatta jeneralize olabilir. Klasik MF lezyonları zemininde veya normal deride gelişebilen vezikül ve büllerle tanımlanır. Nikolsky bulgusu bazı hastalarda pozitif olabilir. Eğer hastanın daha önce MF tanısı var ise ya da MF lezyonları ile aynı anda mevcut ise tanı koymak kolay fakat böyle bir anamnez yok ise tanısı güçtür. Kötü prognoz ile ilişkilidir(34).

g. Siringotropik MF

MF' teki adneksiyal tutulum sadece kıl folliküleriyle sınırlı değildir. Klasik MF' te nadir de olsa neoplastik lenfosit hücrelerin ekrin bezleri tuttuğu görülür. Bazen kıl folliküleri de eş zamanlı tutulabilir ve kliniğe alopesi olarak yansır. Fakat folliküler müsinöz görülmez. Klinikte kırmızı kahverengi yamalar, hafif skuamlı plaklar ile kırmızı veya deri renginde papüller görülür. Ülserasyon gelişebilir. Özel bir predileksiyon sahası yoktur. Vakaların bir kısmında anhidroz tabloya eşlik eder.

h. Granülomatöz MF

Granülomatöz MF histopatolojide granülomların görüldüğü diğer bir alt tiptir. Klinikte granülom bir papül veya nodül olarak seçilebilir fakat tam klinik eşdeğeri yoktur. Klasik, eritrodermik, hiperpigmente gibi herhangi bir diğer alt tipin histopatolojisinde granülom görülebilir. MF tanısı olan hastada lezyonlarda granülomatöz değişiklikler olduğunda tanı kolaydır fakat başlangıç lezyonları olarak görüldüğünde veya geniş granülomlar alttaki neoplastik lenfosit infiltrasyonu gizlediğinde tanısı zordur.

Granülomatöz MF in klinik ve prognostik önemi belirsizdir. Başlangıçta granülomatöz reaksiyonun koruyucu olduğu düşünülmekteydi fakat sonraki çalışmalar agresif bir seyrin ve ekstrakutanöz yayılımın bu vakalarda daha fazla olabileceğini göstermiştir(45).

2.6.3 Klinikopatolojik Varyantlar

a. Folikülotropik MF

Folikülotropik MF (FMF), DSÖ tarafından 2005 yılında MF' in bir varyantı olarak kabul edilmiştir. Geniş bir klinik spektrumda görülebilmesi nedeni ile tanıyı koymak zordur ve genellikle histopatolojik korelasyon gerektirir. Histolojik ayırt edici özellik, çoğunlukla CD4 pozitif atipik T lenfositlerin follikülotropik infiltratıdır. Yakın zamana kadar, FMF' nin genellikle olumsuz bir prognozla ilişkili olduğu varsayılmıştı. Bununla birlikte, son çalışmalar, FMF' nin prognostik olarak farklı iki alt tipe bölünebileceğini göstermiştir (46,47).

Çoğu çalışma, erkek -kadın oranı 2–5: 1 olacak şekilde erkek üstünlüğü göstermiştir(48,49) . Hastaların çoğu hastalığı yetişkinlikte geliştirir; başlangıç yaşı 46 ila 59 yıl arasında değişir bildirilmiştir. Bununla birlikte, FMF çocuklukta da ortaya çıkabilir ve genellikle nadir görülen bir hastalık olan juvenil mikoz fungoides' in yaygın bir çeşididir. Ortalama olarak, tanı cilt lezyonlarının başlangıcından 18-48 ay sonra konulur.

FMF, folliküler lezyonların değişken bir kombinasyonunu içeren geniş bir klinik spektrum ile karakterizedir. Klasik mikoz fungoidesin karakteristik belirtileri olan yamalar, plaklar ve tümörler, folliküler belirginleşme ile de olsa FMF ile ilişkili en yaygın klinik bulgulardır. Plaklar sıklıkla alopesi, komedonlar ve eritematöz folliküler papüller ile ilişkilidir. Ayrıca hastaların yaklaşık %30' u akneiform ve rozasea benzeri değişiklikler (kistler ve komedonlar) sergilemektedir. Bazı hastalar birincil olarak hem gövdede hem de yüzde ortaya çıkabilen çoklu milia ile başvurur. Alopesi hastaların %81' ine varan tipik bir FMF özelliğidir. Kaş tutulumu oldukça karakteristiktir ve erken bir hastalık belirtisinin yanı sıra ayırıcı tanıda faydalı bir ipucu sunabilir. Nadir klinik bulgular, "sivri uçlar" olarak adlandırılan foliküler hiperkeratozu içerir, bu aynı zamanda erken FMF'nin bir işareti olabilir. Tomasini ve arkadaşlarının tarif ettiği 8 hastada esas olarak gövde ve ekstremitelerde bu lezyonların olduğu rapor edilmiştir(50). Buna karşın yüzde de benzer lezyonların ortaya çıktığını gözlemlenmiştir. FMF' li bazı hastalar, MF' nin nadir bir bulgusu olan leonine fasiyes şeklinde ciddi yüz tutulumu da

gösterebilir. FMF hastalarının az bir kısmında (%6) eritrodermi gelişebilir. Burada da foliküler bileşen genellikle hala belirgindir.

Baş ve boyun bölgesinin genel olarak FMF lezyonları için tercih bölgesi olduğu bildirilirken, hastaların %73' e kadarı gövde ve ekstremitelerde deri lezyonları da sergilemektedir. Son çalışmalar FMF'nin iki alt tipe ayrılabilirliğini göstermektedir. Bu aynı zamanda klinik görünümde de yansıtılmaktadır(46,47).

Klasik MF' e benzer şekilde, aynı zamanda bugüne kadar yayınlanan 17 olgu ile FMF' in bir unilezyonel varyantı vardır. Tümör aşamasına ilerleme ve büyük hücre dönüşümü meydana gelse de, bu süreç de lokalize görünmektedir. Küratif radyasyon tedavisi mümkündür ve prognoz mükemmeldir.

Yetişkinlerde kaşıntı, yönetimi genellikle zor olan yaygın bir semptomdur. Aksine, FMF olan çocuklarda sadece hafif bir kaşıntı vardır. Çocuklarda, FMF juvenil MF' nin oldukça yaygın bir tezahürü gibi görünmektedir ve bu da genel olarak nadir görülen bir hastalıktır. Hodak ve arkadaşları, juvenil MF hastalarının% 36' sının foliküler tutulum sergilediğini bildirdi(51). Bununla birlikte, yetişkin FMF' den farklı olarak, komedon benzeri lezyonlar, kistler ve apseler büyük ölçüde yoktur. Klinik bulgular, ağırlıklı olarak gövdeyi etkileyen keratoz pilaris benzeri lezyonları içerir. FMF' nin erken formu olarak sınıflandırılabilirler. Genel olarak, klinik seyir yetişkinlere göre daha hafiftir, ancak nadir durumlarda daha agresif bir klinik davranış gözlemlenmiştir(52).

Nakil sonrası lenfoproliferatif bozuklukların büyük çoğunluğu, tipik olarak, EBV ile ortaya çıkan B-hücresi tümörleridir. T hücre maligniteleri arasında, MF en yaygın lenfomalardan biridir ve ortalamanın üzerinde bir foliküler tutulum oluşumu gösterir(53) . Pediatrik lenfomalara benzer şekilde, lezyonlar ağırlıklı olarak gövdede gelişir. Genel olarak, prognoz olumlu görünmektedir.

Çok geniş klinik spektrumda görülmesi nedeni ile FMF'nin ayırıcı tanısı da geniştir. Akne benzeri lezyonların ayırıcı tanısında komedonal veya kistik akne, akne konglobata, rozasea, follikülit, Favre-Racouchot sendromu ve klorakne; alopesik lezyonların ayırıcı tanısında alopesi areata, trikotilomani ve sikatrisyel alopesiler vardır. Bunların yanında klinik olarak liken spinulozus, keratoz pilaris ve lepra (aslan yüzü) ayırıcı tanıları arasında düşünülür. Tanıda gecikme klasik MF'ye göre daha fazladır; ön planda akla gelmesi ve biyopsilerin tekrarlanması önemlidir.

İdiyopatik foliküler müsinöz (İFM), klinik ve histolojik olarak ayırıcı tanıda yer alan ve ayırımın bazen çok güç olduğu bir durumdur.

Yapılmış çalışmaların çoğunda tüm biyopsiler perifoliküler birikim ile giden bir lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir; vakaların % 36 kadarında da kistler görülür(47,54). İnterfolliküler epidermis sıklıkla korunur. Pautrier' in mikroabseleri nadiren görülür. Lenfosit pleomorfizminde önemli değişkenlik olabilir. Hafif atipinin yanı sıra bulgular ayrıca belirgin şekilde pleomorfik lenfositleri ve hatta büyük hücre transformasyonunu içerebilir; ikincisi tüm biyopsilerin yaklaşık %15'inde görülür. Ara sıra CD30 ekspresyonu görülür. FMF'nin karakteristik bir özelliği olan foliküler epiteldeki müsin birikimi (foliküler müsinöz) biyopsilerin yaklaşık %75' inde bulunur. Müsin alcian mavi boyama ile gösterilebilir. %4 ile %33 arasında değişen sıklıklarla periekrin infiltratlar (siringotropizm) da meydana gelebilir.

Yakın zamana kadar, FMF' nin 5 yıllık sağkalım oranının %66-80 arasında olduğu, dolayısıyla klasik tümör evresi MF' in prognozuna benzediği varsayılıyordu. Bu varsayım ağırlıklı olarak 2000 ve 2001 çalışmalarına dayanıyordu(47,55). Aksine, vaka raporları, küçük vaka serileri FMF' li tüm hastaların kötü prognoza sahip olmadığını göstermektedir(46,53). Son zamanlarda yapılan iki çalışma, bu gözlemleri doğruladı ve FMF'nin erken / yavaş ve ileri / agresif bir varyant olarak bölünebileceğini gösterdi(45,46). Erken FMF hastalarının 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %92 ve %72'dir; gelişmiş FMF'ye sahip olanlar, %55 ve %28. Tanı anında organ tutulumu olan hastalarda 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %23 ve %2'ye düştü. Erken / ağrısız FMF' li bireyler tipik olarak (%100) gövdede lezyonlar geliştirirken, baş ve boyun bölgesi daha az etkilenmiştir (%40). Histolojik olarak infiltrat sıklıkla daha yüzeysel ve daha az yoğundur. Öte yandan ileri / agresif FMF' li hastaların %100' ünde baş ve boyun bölgesi etkilenmiştir; vakaların %20' sinde etkilenen tek bölgeydi. Gelişmiş / agresif FMF'de, plakların daha belirgin infiltrasyonu ve daha fazla sayıda tümöral nodül vardı. Sonuç olarak, histolojik tablo, perifoliküler infiltrasyonun daha fazla yoğunluğu ve derinliği ile karakterize idi. Eozinofiller ve plazma hücreleri sıklıkla gözlendi ve ter bezlerinin tutulumu (siringotropizm) daha yaygındı.

Klasik MF' ye benzer şekilde, terapötik seçenekler arasında topikal ajanlar, fototerapi ve çeşitli sistemik ilaçlar bulunur. Genel olarak, FMF tedaviye daha zayıf yanıtla ilişkilidir. Topikal ajanlar ve fototerapi durumunda, bu muhtemelen infiltratların derinliğine ve konumuna bağlanabilir. Bununla birlikte, sistemik tedavi de belirli bir zorluk teşkil etmektedir. Sistemik ajanlara zayıf yanıtın nedenleri bilinmemektedir. Kombinasyon tedavisi genellikle faydalıdır. Yaygın kombinasyonlar topikal kortikosteroidleri ve dar bant UVB (311 nm) veya PUVA tedavisini içerir. Yanıt yetersizse, oral beksaroten ilavesinin yararlı olduğu gösterilmiştir. Diğer sistemik seçenekler interferon alfa veya metotreksattır. “Klasik” terapötik ajanlara yeterince yanıt vermeyen hastalar ekstrakorporeal fotoforezden fayda görebilir. Genel olarak agresif sistemik tedavi endikasyonu dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu bağlamda, yaygın olarak kullanılan mono (kemo) terapiler arasında gempitabin, lipozomal doksorubisin veya alemtuzumab bulunur. Hastalığın daha fazla ilerlemesi durumunda, kök hücre nakli olası bir seçenek olarak tartışılmalıdır. Polikemoterapi genellikle yalnızca geçici bir yanıtla ilişkilendirilir. Küratif radyasyon tedavisi hala tekil FMF için tercih edilen tedavi yöntemi değildir.

b. Pagetoid Retiküloz

Pagetoid Retiküloz (PR), en son WHO sınıflandırmasında resmi olarak tanınan nadir bir MF varyantıdır. PR ilk kez 1939'da Frederic Woringer ve Pierre Kolopp tarafından ön kolunda 6 yıldır olan bir lezyonu bulunan 13 yaşındaki bir erkek çocukta tanımlandı. O zamandan beri, genellikle çocuklarda ve genç yetişkinlerde olmak üzere birçok vaka bildirildi(56). PR terimi yalnızca, tek veya birkaç kümelenmiş lezyonu olan lokalize hastalığı olan hastalar için kullanılmalıdır. Woringer-Kolopp hastalığının gerçek bir lenfoma mı yoksa lenfomatoid papüloza benzer benign bir lenfoproliferatif süreç mi olduğu, zaman zaman MF'ye dönüşebilen, PR'nin pato-mekanik doğası hakkında bazı tartışmalar olmuştur.

PR tipik olarak, boyutu 1 cm'den küçük küçük papüllerden 30 cm'den büyük plaklara kadar değişen, asemptomatik, yavaş büyüyen, hiperkeratotik ve sıklıkla akral alanlarda lokalize olan verrüköz plaklar olarak kendini gösterir. Hastalar tek bir lezyonla veya birleşen ve aynı anatomik bölgeleri, çoğunlukla üst veya alt

ekstremiteleri içeren birkaç lezyonla gelebilir. Bazı durumlarda sıklıkla ağrı ile ilişkilendirilen ülserasyon görülür. Dil üzerinde yer alan istisnai bir papül vakası bildirilmiştir(57). Bununla birlikte, süreç kapsamlıysa ve özellikle oral tutulum da kaydedilmişse, yaygın olarak Bertin lenfoma olarak bilinen primer kutanöz agresif epidermotropik CD8⁺ T hücreli lenfoma gibi diğer KTHL varyantlarından şüphelenilmelidir. Lenf nodu veya sistemik tutulum tipik olarak yoktur.

PR'nin temel histopatolojik özelliği, epiderminin tüm kalınlığını kaplayan ve belirgin bir pagetoid paterni sergileyen orta ila büyük boyutlu lenfositlerin masif intraepidermal infiltrasyonudur. İnfiltrasyon monomorf olma eğilimindedir, ancak bazı pleomorfizm ve hiperkromazi görülebilir. Bazen MF hücrelerine benzer serebriform çekirdekler gözlenir(58). Sıklıkla bazı nükleer debrislerin eşlik ettiği, bitişik keratinositleri sıkıştıran hücre çevresinde açık bir hale de yaygın olarak gözlenir. Bazı durumlarda verrüköz hiperplazi ile sonuçlanan belirgin akantoz ve epiderminin kıvrılması da yaygın olarak belirtilmiştir; hızlı büyüme ve hiperplastik değişiklikler, serohemorajik kabuklanma ile eroziv değişikliklere veya bazı durumlarda açık ülser neden olabilir.

PR'nin klinik ayırıcı tanısı papüloskuamöz, neoplastik ve enfeksiyöz durumları içermelidir. PR klinik olarak kronik egzama plağı, psöriyaziform dermatit (hiperkeratotik plaklar) veya tüberküloz verrukoza kutis, blastomikozis, layşmania, dermatofit enfeksiyonu gibi enfektif durumlar şeklinde ortaya çıkabilir. Özellikle eroziv vakalarda granümatöz veya süpüratif değişiklikler kaydedildiğinde mikroorganizmalar için özel boyalar ve hatta doku kültürü gerekebilir.

CD30⁺ lenfoproliferatif durumlar, verrüköz skuamöz hücreli karsinom ve verrüköz melanom gibi bazı kutanöz maligniteler de psödoepitelyomatöz hiperplazi ile ilişkili olabilir ve ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Histoloji ve immünohistokimya çalışmaları, bu cilt kanserlerini ayırt etmeye yardımcı olur.

Topikal steroidler, topikal nitrojen mustard, PUVA, dar bant UVB, radyasyon tedavisi ve cerrahi dahil olmak üzere cilde yönelik tedaviler, bu durum için tedavi seçenekleri olarak bildirilmektedir. Lokalize elektron ışını terapisi,

özellikle belirgin verrüköz hiperplazili kalın plaklar için tek veya sınırlı alanlar için etkilidir. Bu tür kalın lezyonlar, diğer deriye yönelik tedavilere uygun değildir.

PR, sessiz bir klinik davranışa sahiptir. Bununla birlikte, nüks ve nüksler, orijinalde veya ayrı bir yerde sıktır, ancak yayılma veya deri dışı tutulum eğilimi azdır.

c. Granülamatöz Gevşek Deri Sendromu

Granülamatöz gevşek deri sendromu (GGDS), KTHL' nin alışılmadık bir şeklidir ve ayrıca WHO sınıflandırmasına göre farklı bir MF varyantı. İsminden de anlaşılacağı gibi, GGDS, kıvrım yerlerinde lokalize, elastoliz ile çok çekirdekli dev hücreler ile granülamatöz bir infiltrasyonun olduğu zayıf elastikliğe sahip fazlalık deri şeklindedir. Şimdiye kadar, birkaç küçük vaka serisi de dahil olmak üzere 50'den az vaka yayınlandı. Bu durumun nadirliği, yalnızca 4 hastadan oluşan en büyük seri ile örneklenmiştir(59).

GGDS ilk olarak, kıvrım alanlarında (aksilla ve kasık kıvrımları) atrofik deri ile kaplı tipik olarak hacimli, sertleşmiş plaklara dönüşen kötü tanımlanmış eritematöz infiltratif yamalar ve plakların gelişimi ile kendini gösterir. Zamanla, sarkık kıvrımlara dönüşen fazlalık deri görünümü ile esneklik kaybolur. Deri lezyonları vücudun diğer kısımlarını da tutabilir; ancak bu bölgelerdeki elastiklik kaybı veya kutis laksa benzeri değişiklikler daha az belirgindir. Granülamatöz lenfadenit, bu bulgu son derece nadir olmasına rağmen, ekstrasutanöz tutulum bölgesi olarak tanımlanmıştır. Biri Hodgkin dışı lenfomadan ölen 2 hastada pulmoner ve dalak nonkazeifiye granülomları bildirilmiştir. Ek olarak, ikinci bir hasta birincil kutanöz CD30 + lenfoproliferatif bozukluk geliştirdi. Bu raporlar, diğer lenfoproliferatif durumlarla ilişkili olarak GGDS' nin doğası hakkında endişeler uyandırdı. GGDS yalnızca diğer birincil lenfomalarla ilişkili bir klinikopatolojik olay mı yoksa GGDS' nin diğer lenfoid malignitelerle ilişkisi, genel olarak lenfomalara artan yatkınlığın bir yansıması mı şeklinde sorulara yanıt vermek bu durumun son derece nadir olması nedeniyle zordur. Erkek-kadın oranı artmış (2.9: 1) gibi görünmekte ve başlangıç yaşı çocukluktan yaşlıya kadar geniş bir aralıktadır.

GGDS' nin histolojik özellikleri, daha yaygın olarak interstisyel granülomatöz değişiklikler ve dağınık çok çekirdekli dev hücreler olmak üzere, küçük ila orta büyüklükteki lenfositlerin tüm dermis boyunca yaygın bir infiltrasyon ile karakterize edilir. Hücre başına 20 ila 30 çekirdek sergileyen çok çekirdekli dev hücreler, patognomonik bir özellik olarak kabul edilir. Lenfositlerin ve elastik liflerin yutulması sıklıkla gözlenir.

Neoplastik T hücre lenfositleri, bir CD3⁺ CD4⁺ CD8⁻ veya daha az yaygın olarak CD3⁺ CD4⁻ CD8⁺ fenotipi gösterebilir. Verhoeff-van Gieson boyaması, papiller ve retiküler dermiste elastik lif kaybını gösterir. Literatürde incelenen TCR gen rearanjmanı, yayınlanan 13 vakanın 8'inde tespit edildi.

Gelişmiş GGDS' de, cilt lezyonları o kadar karakteristiktir ki, tamamen klinik temellere dayalı olarak bir tanı konulabilir. Bununla birlikte, bir teşhisi doğrulamak için cilt biyopsisine her zaman ihtiyaç vardır. Erken hastalık teşhisi daha zordur, çünkü klinik ve histolojik olarak diğer KTHL varyantlarından ayırt edilemeyebilir ve bu da sıklıkla intertriginöz alanları içerir.

Granülomatöz MF, interstisyel MF ve kutis laksa benzeri MF, GGDS' nin erken aşamalarına benzeyebilen MF varyantlarıdır. Granülomatöz MF, kutis laksa benzeri klinik özelliklere dönüşmeyen; eritematöz, viyolese ila hiperpigmente yamalar / plaklar, granüloma anulare benzeri lezyonlar veya hiperkeratotik plaklar olarak kendini gösterir. Histolojik özellikler, fokal epidermotropizm ve bir likenoid bileşenle birlikte, yamasaldan diffüze kadar değişebilen ve tüm dermise yayılabilen dermal infiltratlar ile karakterizedir. Histiyositler, sarkoid kümeler halinde veya neoplastik T hücre infiltrasyonu ile iç içe geçmiş daha yaygın interstisyel bir patern düzenleyebilir. Çok çekirdekli dev hücreler ve elastofagositoz nadiren görülebilir. Bu nedenle granülomatöz MF, histopatolojik olarak GGDS ile örtüşebilir ve sınıflandırma için klinik korelasyon gereklidir. Atipik lenfositik infiltrat genellikle CD8⁺ ve nadiren CD4⁺ tır.

Ek olarak, granülomatöz özellikler FMF gibi diğer KTHL tiplerinde de bulunabilir. Daha önce tartışıldığı gibi, keratin materyalinin komşu dermise maruz kalması ile foliküler epitelin lenfomatöz bozulmasıyla bağlantılı olarak sıklıkla granülomatöz bir reaksiyon gözlenir. Diğer KTHL alt tiplerinin ara sıra Sezary sendromu, birincil kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma ve subkutan

pannikülit benzeri T hücreli lenfoma dahil olmak üzere granüloamatöz değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir.

Eklenmesi gereken diğer bir ayırıcı tanı, elastikiyet kaybı ile birlikte gevşek, sarkık ve kırışmış deri kıvrımları ile karakterize edinsel bir bağ dokusu hastalığı olan edinsel kutis laksadır. Genellikle yüz, omuz ve uylukları etkiler ve klinik olarak GGDS' de görülen deri kıvrımlarından daha incedir. Histolojik olarak atipik lenfositik infiltrat eksiktir.

GGDS için spesifik bir terapötik rejim yoktur ve literatürde kullanılan tedavi seçenekleri genel olarak KTHL için düşünülenlerdir. PUVA, radyasyon tedavisi, kemoterapi, sistemik steroidler, azatiopürin, interferon (α ve γ), cerrahi ve bazı kombinasyon tedavileriyle kısmi yanıt elde edilmesine rağmen, tam yanıt hiçbir zaman bildirilmemiştir.

GGDS' nin yavaş ilerleyen bir seyri vardır ve nadir vakalarda nodal tutulum gelişir, ancak bu daha kapsamlı vakalar bile uzun süreli hayatta kalma ile yavaş bir seyir izliyor gibi görünmektedir.

2.7. Tanı

MF' in teşhisi, ağırlıklı olarak klinik değerlendirmeye dayanır. Özellikle destekleyici bir öykü sağlamada, MF' nin tipik veya şüpheli klinik lezyonlarından birini doğrulamada ve kritik biyopsi yerinin seçimini yönlendirmede klinik değerlendirme önemlidir. MF'nin klinik teşhisini yama veya erken plak fazlı hastalıkta yapmak zor olabilir çünkü klinik özelliklerinin çoğu iyi huylu inflamatuvar hastalıklarda da bulunabilir. Bununla birlikte, bazı bulgular erken MF' in oldukça karakteristik özelliğidir ve mevcut olduğunda tanı koymada yardımcı olur. Erken MF'nin klinik tanımı için Uluslararası Kutanöz Lenfoma Topluluğu (UKLT) Görev Grubu, klasik MF' yi ilk prezentasyonunda (yama evresi) tanımak için en önemli olduğuna inandığı birkaç klinik kriter belirlemiştir (Tablo I)

Tıbbi özgeçmişin MF tanısı ile ilgili en önemli yönü, hastalığın kalıcı doğasıdır. Ek olarak, MF lezyonlarının boyutu ve sayısı zamanla artma eğilimindedir, ancak bu değişmez bir bulgu değildir. Topikal kortikosteroidler, MF' de faydalı bir etkiye sahip olmasına ve hatta çok erken lezyonları

temizleyebilmesine rağmen, MF lezyonları tipik olarak ya topikal kortikosteroidlerle tam olarak temizlenmez veya tedavi kesildiğinde tekrarlar ya da tedavi edilmeyen alanlarda gelişmeye devam eder. İlaç erüpsiyonları MF ile hem klinik hem de hafif mikroskopik özellikleri paylaşabileceğinden, bu olasılığı ortadan kaldırmak için potansiyel olarak rahatsız edici bir ilacın denenmesi gerekebilir.

Klasik yama evre MF'nin klinik görünümü, tek tek lezyonların boyutu, şekli ve rengindeki değişkenlik ile karakterizedir. MF yama lezyonlarının çoğu büyüktür (> 5 cm çapında). Genelde benzer bir şekilde küçük (genişliği <3 cm), bazen ise çok "uzun" (10 cm veya daha fazla uzunlukta) olmasına rağmen, dijital lezyonlar MF'de nadirdir ve küçük plak parapsoriasisın "dijital dermatoz" varyantından şüphelenilir. Tedavi edilmemiş MF lezyonları yavaşça büyüyerek değişken boyutlu keskin sınırlı lezyonlar şeklinde görülür. Zamanla kendiliğinden gerileme eğilimi görülebilir. Bireysel lezyonların bu ilerleme ve gerileme fenomeni, mevcut olduğunda, düzensiz şekilli lezyonlar üretir.

Erken MF için nispeten spesifik olan bir diğer önemli klinik özellik, poikilodermanın varlığıdır. Poikiloderma, klinik olarak benekli pigmentasyon, telenjektazi ve epidermal atrofinin (sigara kağıdı buruşması) bir arada bulunmasıdır.

Bazı MF vakalarında, tek başına epidermal atrofi olabilir. Poikiloderma nadiren KTHL' nın diğer alt tiplerinden granülomatöz gevşek deri, anaplastik T-hücreli lenfomanın gerilemiş lezyonlarında, dermatomiyozit gibi bağ dokusu hastalıklarında ve bazı genodermatozlarda görülebilir. Poikiloderma, atopik dermatit, nummuler egzama, sedef hastalığı, liken planus, ilaç döküntüleri, tinea korporis, eritema kronikum migrans, küçük plak parapsoriasis/dijital dermatoz, pitriyasis rozea gibi klinik olarak MF ile karıştırılması muhtemel diğer iyi huylu dermatozların bir özelliği değildir. Poikiloderma, bununla birlikte, yaygın olarak, poikiloderma vaskülar atrofikans olarak anılan büyük plak parapsoriaziste görülür. Güneşe maruz kalmayan ciltte, özellikle kalçalarda kalıcı poikilodermatöz yamalar, biyopsi ile aksi ispatlanana kadar MF olarak düşünülmelidir.

MF tek bir lezyon olarak ortaya çıkabilmesine rağmen (unilezyonel MF), klasik MF'li hastaların çoğu tipik olarak birden fazla lezyon ve çeşitli tutulum

bölgeleri ile başvurur. Özellikle, belirli ilaçlar fiks ilaç erüpsiyonuna yol açabilir ve tek taraflı MF ile karıştırılabilen soliter lezyonlar oluşturabilir. Unilezyonel MF ile karıştırılabilecek diğer bozukluklar arasında nummuler egzama, liken simpleks kronikus, eritema kronikum migrans ve tinea korporis bulunur.

Çizelge 2. 1: Erken Evre MF Tanısı

Erken evre MF tanısı (4 puan gerekli)		
Kriter	Majör (2 puan)	Minör (1 Puan)
Klinik Ana kriter Persistan ve/veya progresif yama/ince plak + Güneş görmeyen alanda yerleşim Lezyonların boyut/şekil farklılığı Poikiloderma	Ana kriter + Herhangi ikisi 2 puan	Ana kriter + Herhangi ikisi 1 puan
Histopatolojik Ana kriter Yüzeysel lenfosit infiltrasyonu + Epidermotropizm Lenfoid atipi	Ana kriter + Her iki bulgu 2 puan	Ana kriter + Herhangi biri 2 puan
Moleküler biyoloji 1.Klonal TCR gen rearanjmanı İmmünopatoloji 1. CD2+, CD3+ ve/veya CD5+ T hücre oranının <%50 olması 2. CD7+ T hücre oranının <%10 olması 3. CD2, 3, 5, 7'nin dermal/epidermal diskordansı	-- --	Varsa herhangi biri 1 puan

MF, başlangıçta, bel altı gövde ("mayo" dağılımı), flank, göğüsler, uyluk iç yüzleri, kol iç yüzleri ve periaksiller alanlar gibi cildin nispeten güneşe maruz kalmayan bölgelerinde gelişme eğilimi gösterir. Bu karakteristik dağılım koyu tenli hastalarda daha az belirgin olabilir. Bununla birlikte, özellikle foliküler tutulumun bir bileşeni varsa, hastalık seyrinin erken döneminde yüzde veya saçlı deride lezyonlar ortaya çıkabilir. Bazen MF, avuç içlerinde veya ayak tabanlarında refrakter bir dermatoz olarak ortaya çıkabilir.

2.7.1 Histopatoloji

MF, klasik biçimde yüzeysel dermiste bant tarzı atipik lenfosit infiltrasyonu ve bu lenfositlerin epidermise yerleşmesi (epidermotropizm) ile karakterizedir. Fakat MF'nin histopatolojik bulguları biyopsinin alındığı lezyonun tipine ve evresine göre farklılıklar gösterebilir. Yama tipi lezyonların bulunduğu erken evrelerde mikroskopik bulgular spesifik olmayabilir ve birçok inflamatuvar veya non-neoplastik antite ile karışabilir. Başka tanılara yönelik verilen topikal kortikosteroidler histopatolojik görünümü değiştirip bulguları maskeleyebilir, aynı durum fototerapi için de söz konusudur. Biyopsi sonucunun etkilenmemesi için bu tedavilere 2 ila 4 hafta ara verilmelidir(60). İleri evrelerde tanı daha kolay olsa da bazen diğer T hücreli lenfomalarla ayırımı güç olabilmektedir.

Özel olarak histopatoloji ile tanı konulabilen, tanımlanması histolojik özelliklere dayanan MF tipleri vardır. Bunlar büyük hücreli lenfoma transformasyonu (transforme MF), granülomatöz MF ve interstisyel MF' dir. Folikülotropik MF de kendine has klinik karakteristiklerinin olmasının yanı sıra folliküllerin neoplastik infiltrasyonu ve bunun sebep olduğu sekonder değişiklikler ile tanınır.

2.7.2 Histopatolojik alt tipler

a. Yama Evresi

Önceleri premikotik eritem de denilen erken yama evresinin histopatolojik tablosu spesifik değildir. Başlıca üst dermiste perivasküler (odaksal) hafif lenfosit infiltrasyonu görülebilir, atipik hücreye seyrek rastlanırken epidermotropizm de kayda değer olmayabilir. Erken yama evresi inflamatuvar hastalıklarda görülen bütün klinikleri taklit edebilir (61). Geç yama evresine doğru ilerledikçe histopatolojik bulgular tanısal özellik kazanmaya başlar. Lenfositler, bazal tabakada daha yoğun bir infiltrasyon oluşturacak şekilde sıralanır ve tek tek hücreler veya kümelenme oluşturacak şekilde epidermotropizm görülebilir(62). Çoğu lenfosit iyi diferansiye olarak gözüktür, hafif serebriform çekirdekli lenfositler de seçilebilir. Ayrıca hafif akantoz, hiperkeratoz gibi epidermal değişiklikler ile papiller dermiste hafif ödem, pigment inkontinensi, fibrozis ve postkapiller

venüllerde proliferasyon da görülebilecek bulgulardandır. İnfiltrasyonda çok yoğun olmamakla birlikte plazma hücreleri, eozinofiller, histiositler ve dermal dendritik hücreler de bulunabilir(63).

b. Plak Evresi

Plak dönem MF' te tanı koymak nispeten daha kolaydır. Kompakt hiperkeratoz, yamasal parakeratoz ve epidermiste psöriasiform bir görünüm sergileyen akantoz görülür. İnfiltrasyon yama dönemine göre daha yoğun ve epidermiste çok daha fazla sayıda atipik mononükleer hücreler bulunur(64). Fakat topikal tedavi almış hastalarda epidermotropizm görülmeyebilir. Dermisteki infiltrasyon bant benzeri ve süperfisyal şekildedir(64). Sezary hücreleri tek tük ya da kümeler halinde görülebilir nadiren tüm epidermisi kaplayabilir. Pautrier mikroabseleri sık değildir, vakaların %17 ila %37 sinde görülür(65). İnfiltrat dermoepidermal bileşkeyi silebilir ve sitoid cisimcikler görülebilir. Konfluent hiperkeratoz, irregüler akantoz, bazal hücre hidropik dejenerasyonu ve apoptoz gibi daha nadir özellikler liken planusu taklit edebilir(66).

Epidermal değişikliklerin yanında, folliküler epitel de tutulabilir; folliküler müsinöz görülebilir. İnfiltrasyon ayrıca ter bezi epitelini de tutabilir.

Poikilodermatöz lezyonlarda epidermis düzleşmiş ve atrofiye uğramıştır ve hiperkeratoz veya parakeratoz ile kaplanmıştır. Hipergranüloz sık görülen bir özellik değildir. Nekrotik keratinositler ara sıra görülebilir. Epiderminin bazal tabakasında hidropik dejenerasyon sıklıkla bulunur. Epidermotropizm sabit bir bulgudur fakat Sezary hücreleri daha az sıklıkta görülür. Dermiste bant benzeri veya perivasküler lenfositik infiltrasyon bulunur. Pigment inkontinansı sık bir bulgudur ve genellikle telenjektatik damarlar seçilebilir. Süperfisyal dermiste skar formasyonu görülebilir(67).

Dermal infiltrat eozinofiller, plazma hücreleri, histiositler ve atipik lenfositlerden oluşan reaktif inflamatuvar hücrelerden oluşur. Multinükleer dev hücreler ara sıra görülebilir ve mitoz seçilebilir. Papiller dermiste fibroblastların eşlik ettiği veya etmediği kaba kollajen demetleri genelde görülür(64).

c. Tümör Evresi

Neoplastik infiltrasyonun yoğun bir hal aldığı tümöral evrede epidermotropizm belirgin bir şekilde azalır veya tamamen kaybolur(68). İnfiltrasyon retiküler ve derin dermis dahil dermisin tüm katlarını tutabilir, subkutan yağ doku tutulumu da yine tümöral evrede görülebilen bulgulardandır. Büyük boyutlu veziküler çekirdekler ile birlikte küçük serebriform hücrelerin görüldüğü pleomorfizm bu dönemde tipiktir. Eozinofiller, plazma hücreleri ve histiyositlerin oluşturduğu infiltrasyon erken dönemlere göre daha yoğun bir hal alır. Mitoz daha sık görülür. İnfiltrasyonda yer alan hücrelerin yüzeyinde CD30 ekspresyon artışı görülebilir; infiltrasyonda yer alan hücrelerin %25 inden fazlasında CD 30 ekspresyonu var ise büyük hücre transformasyonu gerçekleşmiştir(39).

d. Eritrodermik MF

Eritrodermik MF ve Sezary sendromunun histolojik özellikleri, yama ve plak evresi MF' in özelliklerinden bile daha belirsizdir ve bu nedenle histolojik tanıyı daha da zorlaştırır. Eritrodermik MF' i diğer inflamatuvar dermatozların yaptığı eritrodermilerden ayırmak güçtür. En sık görülen histopatolojik bulgu spesifik olmayan akantoz ve parakeratoz gibi yüzey değişiklikleridir. Bu bulgular Klasik MF' e göre daha sık görülür. Aynı şekilde dermal papilla fibrozisi ve telenjektaziler daha sıktır. Epidermotropizmin görülme oranı azalmıştır(69). Lenfositler bant şeklinde dizilimden çok perivasküler infiltrasyon şeklinde izlenir(70).

e. Follikülotropik MF

Bu varyantın ayırt edici histolojik özelliği kıl follikülü epitelinin orta ve büyük serebriform hücreler tarafından tutulumudur. Tutulmuş folliküllerde asit mukopolisakkarit birikimi değişken seviyelerde bulunabilmesine karşın genelde yoktur(48). Diğer histolojik özellikler bazaloid folliküler hiperplazi, granümatöz inflamasyon, kıl follikülleri etrafında ve içinde çok sayıda eozinofiller, epidermoid kist ve komedon benzeri folliküler kistik değişikliklerdir(71). Bazaloid folliküler hiperplazi folliküllerin bazal hücrelerinin proliferasyonu şeklinde veya kıl folliküllerinin atipik lenfositlere bazaloid transformasyonu şeklindedir. Diğer non-

spesifik değişiklikler nötrofilik püstüler lezyonlar, siringotropizm, kalıcı interfaz dermatit ve non folliküler epitel tutan epidermotropizmdir.

Sık olmayacak şekilde blast hücreleri ve büyük hücre transformasyonu görülebilir(71).

f. Pagetoid Retiküloz

Epidermiste psöriyaziform bir görüntü veren akantoz ile birlikte hiperkeratoz ve/veya parakeratoz görülür. Epitel özellikle daha alt tabakalarda irregüler nükleuslu vakuoler sitoplazma içeren orta ve büyük lenfositler ile infiltredir. Perinükleer halo genellikle görülür. Hücreler tek tek diffüz yayılabilir ya da Pautrier mikroabseleri benzeri konfigürasyon oluşturabilir ya da geniş lakünalar içinde yer alabilir(57). Adneksiyal epitel tutulumu sıklıkla görülür. Yüzeyel dermiste sıklıkla perivasküler lenfositik infiltrasyon görülür fakat atipik hücreler seyrek ya da hiç yoktur(61).

PR T hücre derivativesi olan CD45+ hematopoetik hücrelerin proliferatif bir lezyonudur. Bu hücreler pan-T hücre antijenleri olan CD2, CD3, ve CD5 ekspresyonu gösterirler fakat CD7 genelde kaybolmuştur ya da down regüle olmuştur(72). Hem T-helper hem T-süpresör/sitotoksik fenotipleri bildirilmiştir. Her ne kadar CD4/CD8 çift negatif formlar bildirilmiş olsa da bunlar muhtemelen γ/δ T hücre lenfomalarıdır(73). Memory T hücrelerinin bir markerı olan CD45RO in kaybı bazı yazarlar tarafından bildirilmiştir. CD30 ve Ki-67'in yüksek ekspresyonu gösterilebilir(74). Dermal infiltrat imünofenotipik olarak normal T hücreleri ile birlikte B hücreleri ve makrofajları içerir. Test yapılmış çoğu vakada monoklonal TCR gen rearanjmanı gösterilmiştir(75).

g. Granülomatöz Gevşek Deri Sendromu

Erken dönemde fokal epidermotropizm ile giden klasik MF' i andırır. Süperfisyal dermiste multinükleer dev hücrelerin eşlik ettiği bant benzeri ve perivasküler lenfositik infiltrasyon bulunur. Hiperkromatik nükleuslu küçük orta boyda irregüler lenfositler bulunur. Tipik Sezary hücreleri ya seyrek ya da hiç bulunmaz.

İlerlemiş lezyonlar histolojik bulgular hem dramatiktir hem de tanı koydurucudur. Atipik, irregüler, kıvrımlı lenfositlerden oluşan yoğun bir infiltrat dermisi tutar, bazen subkutise kadar uzanabilir. Mikozis fungoides hücreleri bazen aşikar biçimde bulunur. Epidermotropizm, follikülotropizm ve Pautrier mikroapseleri görülebilir fakat çok belirgin değildir. Çok sayıda histiositler ve dağılmış multinükleer dev hücreler dermal infiltratta yer alır ve lenfofagositoz ve elsatofagositoz gösterirler.

Non-kazeifiye granülomlar bazen seçilebilir. Dev hücreler karakteristik olarak çok sayıda nükleusa sahiptir ve özel boyalar dermal elastik dokunun kaybını gösterir. Zeminde küçük lenfositler, plazma hücreleri ve eozinofillerden oluşan hücre popülasyonu bulunur. Granümatöz vaskülit bir hastada bildirilmiş, lenf nodu ve dalakta belirgin lenfoma tutulumu olmaksızın granülomlar görülmüş.

Lenfositler ağırlıklı olarak yardımcı T hücre fenotipinde olup CD4 ve CD45RO eksprese ederler. CD3, CD5 ve CD/ kaybı görülebilir. Nadir CD30 pozitif hücreler tanımlanmıştır. Dev hücreler histiositik markerlar eksprese ederler. Etraf dokudaki histiositler CD1a ile işaretlenebilir, bu da bu hücrelerin Langerhans hücreleri ve dermal dendritik hücreleri olduğunu gösterir.

h. Büyük Hücre Transformasyonu

Büyük hücre transformasyonu bütün evrelerin yer aldığı bir çalışmada MF vakalarının %10 ila 23'ünde görülür. Transformasyon daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir. Ortalama sağkalım 11 ila 36 aydır(76).

Büyük hücre transformasyonu infiltratta yer alan hücrelerin en az %25'inin büyük hücreye dönüşmesi ile gerçekleşir. Büyük hücre tanımı ise küçük bir lenfositin 4 katı kadar büyük olması ile yapılır. Bu hücreler belirgin veziküler veya hiperkromatik nükleusa, belirgin bir nükleolusa ve geniş bir sitoplazmaya sahiptirler(77). Nükleer pleomorfizm sık olup ara sıra dev hücreler görülür. Mitotik aktivite yüksektir ve arada anormal mitozlar seçilir. Her ne kadar tümör hücreleri genelde büyük hücre fenotipinde olsa da pleomorfik ve immünoblastik varyantları bildirilmiştir(78). İmmünofenotip klasik MF ile benzerdir fakat CD7, CD2 ve CD5 kaybı daha fazladır. Transforme tümör hücreleri tipik olarak CD4+ tir fakat TIA-1, perforin ve granzim B gibi molekülleri eksprese ederek sitotoksik fenotip

gösterirler. CD8+ varyantları istisnadır. Vakaların %30 ila %50 sinde CD30 ekspresyonu görülür; bunların da yarısında infiltratın %75'i bu antijeni ekspres eder. CD30 ekspresyonu prognozla ilişkili değil. CD25 ekspresyonu yine çoğu vakada görülür. Ayrıca küçük ve büyük B lenfositleri infiltrasyonda aşıkâr biçimde yer alsa da anormal CD20 ekspresyonu neoplastik T hücrelerinin yüzeyinde görülebilir(79).

CD30 pozitif büyük hücre transformasyonunu lenfomatoid papüloz ve kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfomadan ayırmak önemlidir; her iki antite de MF ile birlikte görülebilir. Her iki durum da klinik özelliklerle ayırt edilebilir ve klinik seyir genellikle tek ayırt edici özelliktir(80).

2.7.3 İmmünofenotip

Mikozis fungoides α/β yardımcı T hücrelerin ((β F1+, TCR γ -, TCR δ -, CD3+, CD4+, CD5+, CD8-, CD45Ro+, TIA-1-) infiltratından oluşur. Sadece az bir kısmı sitotoksik T hücre fenotipi (β F1+, TCR γ -, TCR δ -, CD3+, CD4-, CD5+, CD8+, TIA-1+) ve γ/δ T hücre fenotipi (β F1-, TCR γ +, TCR δ +, CD3+, CD4-, CD5+, CD8+, TIA-1+) gösterir(81). Bu farklı fenotipler arasında klinik ve prognostik açıdan bir fark yoktur. Bu vakalarda klinik ile korelasyon kurmak kutanöz agresif epidermotropik CD8+ sitotoksik T hücreli lenfoma ve kutanöz γ/δ T hücreli lenfoma gibi agresif sitotoksik lenfomalardan ayırmak açısından hayati öneme sahiptir.

Yardımcı veya Sitotoksik fenotipteki vakaların bir alt kümesinde C-C kemokin reseptörü 4 (CCR4) için pozitiflik bulunmuş olup spesifik terapi için kullanılabilir(82).

İleri evrelerde pan T hücre antijenleri ve CD4/CD8 ekspresyon kaybı görülebilir. Pan T hücre markırlarının kaybı MF tanısı için yardımcı bir bulgu olabilir fakat erken dönemlerde bu durum çok nadirdir. Nadiren erken dönem MF aberran CD4⁺/CD8⁺ veya CD4⁻/CD8⁻ fenotipe sahiptir(çift pozitif ve çift negatif fenotip ileri evrelerde daha az sıklıkta görülür)(83). Çift negatif vakalar PD-1 için pozitif olabilirler(84). Her ne kadar bu molekül folliküler yardımcı T hücreleri için markır kabul edilse de bu hücreler için spesifik kabul edilmezler(85). PD-1 MF

hastalarında Sezary sendromlu hastalara göre daha az bir hücre grubunda pozitifdir (86); fakat bazı vakalar tamamen T_{FH} fenotipine (PD-1+, Bcl-6+, CXCL13+,CD10+) sahiptirler (87). Büyük hücre transformasyonu gösteren biyopsilerde bir T_{FH} fenotipi gözlenmiştir (88).

Sitotoksik hücre ilişkili markırlar örneğin T hücre intrasellüler antijen -1 (TIA-1), granzim B ve perforin MF' te negatiftir (sitotoksik fenotipteki hücreler istisnadır). Daha önce konvansiyonel yardımcı T hücre fenotipine sahip vakalarda tümöral lezyonların biyopsisinde sitotoksik proteinler görülebilir hatta CD4 pozitifliğini sürdüren hücrelerde bile bu proteinler görülebilir(89). Bu vakalar sitotoksik lenfoma olarak sınıflandırılmamalıdır, daha çok sitotoksik fenotipe sahip tümör evre MF olarak sınıflandırılmalıdır. Sitotoksik fenotipteki vakalar ayrıca CD56 eksprese ederler, fakat CD56 pozitifliği nadiren diğer yönlerden tipik CD4⁺ MF vakalarında da görülebilir (90,91). Ardışık alınan biyopsilerde fenotipik değişim görülebilir; hatta bazen farklı lezyonlardan aynı anda alınan biyopsilerde dahi bu fenotipik değişim görülebilir (92–94). Bu durum terapi ile ilişkili fenotipik özellikleri değerlendirirken özellikle önem kazanır (95).

Plak ve tümör lezyonlarında nadiren de yamalarda neoplastik T hücreleri CD30 antijeni eksprese ederler. Non-transforme MF vakalarında daha yüksek CD30 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu öne sürülmüştür(96). Diğer taraftan transforme MF vakalarındaki CD30 negatifliği de kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (97). Aynı anda alınan farklı biyopsilerde ekspresyon variabilitesi görülmüştür; bu nedenle CD30 ekspresyonu sadece histopatolojik örneklem problemi olabilir (95).

B hücre antijeni olan CD20 nin T hücreleri tarafından aberran ekspresyonu çok nadir görülür ve büyük hücre transformasyonunda daha fazla görülür (79,98,99). Bu vakalarda CD79a ve PAX-5 gibi diğer B hücre markırlarının negatifliği ve T hücre markırlarının pozitifliği hücre orijininin belirlenmesinde yardımcı olur.

T-regülatuar (T-reg) hücreleri diğer hücreleri etkileyerek immün yanıt süprese eden ve çoğunlukla CD4⁺/CD25⁺/FOX-P3⁺ fenotipi gösteren bir T hücre alt grubudur. Yama/plak evre ile tümöral evre MF vakaları arasında T-reg hücre oranları açısından ve prognoz açısından bir fark bulunamamıştır(79). MF' te ayrıca

T-reg hücre fenotipinde olan neoplastik T hücreleri gözlenmiştir(100). İntraepidermal FOX-P3+ hücrelerin sayısı MF’de inflamatuvar dermatozlara göre daha fazla sayıda bulunmuş fakat erken evre MF ayırıcı tanısında kullanımı kısıtlıdır (101).

Artmış CD1a+ Langerhans hücre sayısı ve diğer immatür dendritik hücre gibi hücreler mikozis fungoideste özellikle de non-tümöral lezyonlarda görülebilir (102,103). Artmış Langerhans hücreleri infiltratın hem dermal komponentinde hem de epidermiste yer alabilir, Langerhans hücreli histiyositozu histopatolojik olarak taklit edebilir. Aslında bu kümeler Langerhans hücrelerinin reaktif hiperplazisini gösterir. Bu bağlamda matür B hücreli neoplazmlarda nadiren klonal olarak ilişkili dendritik ve histiositik tümörler tanımlanmıştır fakat mikozis fungoideste hiçbir zaman bildirilmemiştir. Her ne kadar Langerhans hücreli mikroabseler lenfomatoid kontakt dermatit ayırıcı tanısında bir ipucu olsa da nadiren mikozis fungoideste de bildirilmiştir. Langerhans hücreleri ve diğer dendritik hücrelerin sayısı evreye göre değişir, bu da hastalığın seyri sırasında mikozis fungoideste mikroçevrenin değişebildiğini gösterir(104).

Mikozis fungoides lezyonlarında özellikle de ileri evrelerde epey bir miktar reaktif CD20+ B lenfositleri görülebilir, öyle ki bu hücreler germinal merkezler dahi oluşturabilir(105–107). B lenfositleri o kadar yoğun olup neoplastik infiltratın T hücreli doğasını maskeleyebilir. Bu vakalar B hücreli lenfoma yanlış tanısı alabilirler. Diğer taraftan her iki lenfomanın (mikozis fungoides ve primer kutanöz B hücreli lenfoma) aynı lezyonda bulunduğu nadir vakalar akılda tutulmalıdır(108). Bu B hücreli lenfomalar genelde MF lezyonlarını kolonize eden B hücreli kronik lenfositik lösemidir(109,110).

2.7.4 İmmüngenotip

THR (T hücre reseptör) genlerinin monoklonal rearanjmanı genelde MF’in plak ve tümörlerinde görülür. Yama evresindeki lezyonların çoğunda da sensitif bir teknik kullanılarak T hücre klonalitesi tespit edilebilir. Son zamanlarda yeni nesil dizileme çalışmaları (high throughput sequencing) T hücre klonalitesi tespit edilmesinde güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmiştir(111). Bu yöntemin standart PZR’ ye göre bariz üstünlüğü vardır, belirli bir infiltrattaki neoplastik

hücrelerin niceliği hakkında bilgi verir. Diğer taraftan spesifikite hakkında yeterince çalışılmamıştır. Kapsamlı bütün ekzom dizileme çalışmalarında mikozis fungoides lezyonlarının çoğunluğundan multipl $THR\gamma$, $THR\alpha$ ve $THR\beta$ klonotipleri saptanmıştır. Bu da malign transformasyonun matür hafıza T hücrelerinden çok T lenfosit progenitörlerinde olabileceğini düşündürmüştür(112,113).

T hücre klonalitesinin standart metotlarla ilk tanısal amaçlı biyopsilerde gösterilmesinin prognozu etkilemediği gösterilmiştir(81). Fakat yeni nesil dizileme ile tespit edilen derideki tümör klon sıklığının bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir(114). Hastaya özel DNA problemlerinin geliştirilmesi histopatolojik olarak spesifik olmayan lezyonlardaki neoplastik klonun tespit edilmesinde yardımcı olabilir(115). Aynı zamanda rezidüel hastalık tespitinde de yardımcı olabilir.

Çalışmalarda erken evre MF hastalarının periferik kanlarında monoklonal T hücre popülasyonu varlığı gösterilmiştir. Hastaların önemli bir kısmında deride tespit edilen klon ile periferik kanda tespit edilen klonun farklı olduğu gösterilmiştir. Fakat bazı vakalarda başarılı tedavi hatta komplet remisyondan sonra bile deri ve kanda aynı klonun olduğu gösterilmiştir(116). Periferik kan THR gen rearanjmanının moleküler genetik analizinin tanısal ve prognostik önemi tam olarak aydınlatılamamıştır. Lenf nodlarında tespit edilen monoklonalitenin klinik ve histopatolojik tutulumun yokluğunda bile prognozu kötü etkilediği gösterilmiştir(117). Erken evre mikozis fungoideste periferik kan ve lenf nodu THR gen rearanjman analizinin rutin tetkiklerde yeri yoktur fakat histopatolojik olarak dermatopatik olduğu gösterilen lenf nodunda klonalitenin tespiti oldukça önemlidir.

Bazı çalışmalar MF' te erken genetik hadiselerden bahsetmiştir fakat sonuçlar tartışmalıdır(20,118–120). Bazı farklılıklar kullanılan metotlara, hasta sayısı ve hasta seçimine atfedilebilirken bazıları ise MF'teki moleküler heterojenite ile ilişkilidir. Bu bağlamda MF'in erken lezyonlarının moleküler analizi neoplastik hücrelerin tanımlanmasında intrinsik zorluklar nedeni ile kısıtlanır. Çünkü bu neoplastik hücreler sayıca çok az olup aynı zamanda morfolojik ve fenotipik olarak reaktif lenfositlerle identiktir. Genetik teknikler, özellikle de rutin fikse edilmiş örneklerde yapılanlar genelde belli bir tümör DNA eşik değeri gerektirdiği için az miktarda neoplastik hücre içeren erken dönem MF lezyonlarının analizi zordur(8).

Bazı anahtar hücre fonksiyonlarını yerine getiren genler, örneğin hücre siklusu, apoptoz regülasyonu, DNA hasar tamiri, histon yeniden düzenleyicileri ve epigenetik modifiye ediciler gibi genler MF' te değişikliğe uğramıştır(121,122). Somatik kopya sayısı varyantları tüm etkili mutasyonların %90' ından fazlasını oluşturur, bu sayı diğer bütün yetişkin kanserlerinden daha fazladır(121). Bu mutasyonların önemli bir kısmı tümör süpresör gen lokusunda sık hemizigot kayıpla sonuçlanan fokal delesyonlardan oluşur(121). MAPK1, BRAF, CARD11 ve PRKG1 genlerindeki mutasyonlar THR uyarımına sebep olan artmış MAPK, NF- κ B ve NFAT aktivitesine neden olurlar(122). Bazı çalışmalarda aktive B hücre transkripsiyon artırıcı nükleer faktör κ -hafif zincir içeren yolağın disregülasyonu gösterilmiştir(123)(124). Az sayıda vakada NF- κ B sinyal yolağında rol oynayan tümör nekrozis faktör reseptör TNFR2' yi kodlayan genlerde rekürren nokta mutasyonlar ve genomik artış görülmüştür(125). MF'in tümoral lezyonlarında yapılan tüm genom dizileme çalışmalarında farmakolojik tedavide hedeflenme potansiyeline sahip aktive Janus kinaz 3' ü de içeren interlökin-2 sinyal yolağı mutasyonları tespit edilmiştir(126). Her ne kadar MF' li hastaların bir alt grubunda RHOA alterasyonları görülmüş olsa da, bunlar anjiyoimmünoblastik hücrelerde görülenlerden farklıdır(127). Erken dönem lezyonlarda yapılmış çalışmalar hem inflamatuvar dermatozlarda hem de erken dönem MF' te inflamasyon, apoptoz regülasyonu ve immün aktivasyon ile ilişkili genlerin upregüle olduğunu göstermiştir(128). Ayırıcı tanıda sadece az sayıda genin değeri bulunmaktadır ve bunlar arasında TOX (bir transkripsiyon faktörü) ve PDCD1 (proapoptoz regülatuarı) hastalığın erken lezyonlarının tanınmasında daha yararlıdır(128). p16 ve p53 gibi onkogenler erken lezyonlarda değişiklik göstermezler fakat ileri lezyonlarda genelde mutasyona uğramışlardır(129–131). Bu sonuçlar p53' ü bloklayan ve c-myc ile indüklenmiş apoptozu inhibe eden bir transkripsiyon faktörü olan Twistin sadece ileri evre lezyonlarda aşırı ekspresyonu ile uyumludur(132). JUNB ve JUND' un disregüle ekspresyonu bazı vakalarda tespit edilmiş olup FAS mutasyonu ise başka vakalarda tespit edilmiştir(133). Erken mikozis fungoides lezyonlarında tümör süpresör genler olan BCL7A, SMAC/DIABLO ve RHOF' un rekürren delesyonları komperatif genom hibridizasyonu ile tespit edilmiştir(134).

cDNA mikroarray analizi kullanılarak apoptoz kontrolünde yer alan genler ile onkogenler olmak üzere toplam 27 gen erken ve geç dönem MF lezyonlarında tanımlanmıştır. MF' i inflamatuvar dermatozlardan ayırmak için 6 gen prediksyon modeli oluşturulmuştur. Bu modelde kullanılan genler FJX1, Hs.127160, STAT4, SYNE-1B, TRAF1 ve BIRC3 genleridir(135). Benzer bir çalışmada 3 küme tespit edilmiştir; ilk 2 küme erken evre MF'li hastaları kapsarken, 3. küme ileri evreleri içine almıştır(136).

Çeşitli çalışmalar microRNA (miRNA) ekspresyonu üzerine odaklanmıştır; MF' te inflamatuvar dermatozlara göre miR-92a ve miR-155 upregüle olmuşken miR-203 ve miR-205 downregüledir (137–140). miR155 aynı zamanda apoptoz rezistansı ve tümör büyümesi ile ilişkili bir gen olduğu için hastalık progresyonu ile ilişkilidir(137). Ayrıca miR-155 ve miR-200b toplam sağkalımla da anlamlı biçimde ilişkiliydi(141). Kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma ile karşılaştırıldığında MF' te farklı miRNA ekspresyon profilleri görülmüştür(142). Fakat başka bir çalışmada onco-microRNA'lar olan miR-155, miR-21 ve miR-142' nin yüksek ekspresyonu ile miR-141/200c' nin düşük ekspresyonu benzer bulunmuştur her iki hastalıkta(143). miRNA ekspresyon profilleri atopik dermatit ve mikozis fungoideste farklı bulunmuş olup ayırıcı tanıda yardımcı bir araç olabilir(144).

2.7.5. Laboratuvar

MF'de hastalığa spesifik ve ayırıcı tanıda önem taşıyan bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Th 2 ilişkili interlökinlerin artışına bağlı olarak periferik kanda eozinofili ve Ig E artışı, LDH yüksekliği görülebilir. Bazı çalışmalarda bu tetkiklerin prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan artmış beta 2 mikroglobulin seviyelerinin düşük sağkalım süresi ve hastalık progresyonuyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

2.8. Ayırıcı Tanı

MF'in ayırıcı tanısında 3 kategori göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlardan birinci kategori klinik olarak mikozis fungoidese benzeyen benign dermatozları

içerir. Bu dermatozlar içinde kontakt dermatit, egzama, psoriasis, süperfisyal fungal enfeksiyonlar, ilaç erüpsiyonları ve vitiligo sayılabilir. Bu spesifik tanımlar genellikle histopatolojik ve dermatolojik tanı araçlarıyla dışlanabilir. Bu kategori içine büyük plak psoriasis de girer. Büyük plak psoriasis (parapsoriasis en plaque) gövde ve uylukta yer alan, hafif skuamlı bazen atrofik eritematöz yama ve plaklardan oluşur(3). Her ne kadar büyük plak psoriasis klinik olarak erken dönem yama ve plaklardan ayırmaya da histolojik özellikler çoğunlukla MF ile uyumlu değildir. Çalışmalar uzun dönem takiplerde büyük plak parapsoriasis olarak takip edilen vakaların %10' unun MF' e dönüştüğünü göstermiştir. Fakat bir görüşe göre büyük plak psoriasis MF potansiyel prekürsörü yerine MF'in bir formu olarak kabul edilmelidir. Fakat bu konuda otoriteler arasında bir uzlaşma yoktur. Küçük plak psoriasisinde ise çok daha az uzlaşma vardır.

İkinci bir kategori ise histolojik özellikleri ile MF düşündüren benign hastalıkları içerir. Bunlara örnek olarak lenfomatoid kontakt dermatit, lenfomatoid ilaç erüpsiyonları ve aktinik retiküloid verilebilir. Silik histolojik farklılıklar dışında bu vakaların dikkatli klinik gözlemi MF ile ayırıcı tanıya yardımcıdır(3).

Üçüncü kategori ise MF' e histolojik olarak benzeyen diğer kutanöz T hücreli lenfomalardır. Bunlar arasında lenfomatoid papüloz, primer kutanöz CD8 pozitif agresif epidermotropik sitotoksik T hücreli lenfoma, adult T hücreli lenfoma ve primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma sayılabilir(3).

2.9 Evreleme

Mikozis fungoides ve Sezary sendromunun standart evrelemesi, deri (T), lenf nodu (N), sistemik (M) ve hematolojik tutulumun (B) değerlendirildiği TNMB sistemiyle yapılmaktadır. Evreleme için, deri biyopsisiyle birlikte dikkatli bir deri muayenesi (özellikle skalp, perine, avuç içi, ayak tabanının da değerlendirildiği), Sezary hücrelerinin değerlendirildiği periferik yayma, serolojik testler, akciğer grafisi, lenfadenopati varsa lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır(145).

a. Deri Muayenesi

Hastalara mutlaka skalp, yüz, oral mukoza, kaviterler, dört ekstremitte, tüm gövde, el, ayağı da içeren klinik deri muayenesi yapılmalıdır. Deri muayenesinde lezyonlar yama, plak, tümör olarak değerlendirilir.

Yama- İndurasyonu ve etrafındaki sağlam deriye göre belirgin elevasyonu olmayan lezyonlar, üzerinde poikiloderma olabilir.

Plak- İndurasyonu veya elevasyonu olan lezyonlar, poikiloderma olabilir.

Tümör- Deride veya vertikal büyümede derin infiltrasyonu olan, çapı 1 cm' den büyük olan solid veya nodüler lezyonlar.

Klinisyenler, foliküler/folikülotropik hastalıkla ilgili, foliküler belirginlik, saç kaybı/ alopesi, komedonal/kistik lezyonları da belirtmelidir. Ülserasyon veya pigment değişiklikleri de not edilmelidir.

Vücut Yüzey Alanı Yüzdesi: Her tipteki lezyonun (yama, plak, tümör) kapladığı vücut yüzey alanı yüzdesi hesaplanmalı ve kaydedilmelidir. MF'in folikülotropik varyantında alopesik alanların yer aldığı vücut yüzey alanı da belirtilmelidir. Tümör varsa, toplam sayısı, hacmi, en büyük lezyonun büyüklüğü, yer aldıkları vücut bölgeleri kaydedilmelidir. Vücut yüzey alanı hesaplamasında farklı metotlar kullanılmaktadır.

Avuç içi metodu: Parmaklar haricinde kalan avuç içi alanı, toplam vücut yüzey alanının ortalama %0,5'idir. Parmaklar dahil edildiğindeyse %1'dir(146).

Dokuzlar kuralı: Dokuzlar kuralında her bacak vücut yüzey alanının %18'ini, kol %9'unu, ön gövde ve arka gövde %18'ini, kafa ise %9'unu oluşturur(147).

Lund-Browder skalası: Erişkinlerde ve çocuklarda toplam vücut yüzey alanını hesaplamada kullanılan en doğru yöntemdir, büyümeden etkilenir(148).

Periferik Yayma- Sezary hücrelerini görmek için periferik yayma yapılır. B0 evresi toplam lenfositlerin %5'inden azının Sezary hücresi olmasıdır. Akım sitometrisinde, <250 Sezary hücresi/microL veya toplam CD4+ lenfositlerin %15'inden az CD4+CD7- veya CD4+CD26- lenfositlerin olmasıdır. Periferik T hücre klonuyla etkilenen derideki T hücre klonu aynı olmalıdır.

Çizelge 2. 2: Lenf Nodu Histopatolojik Sınıflaması

ISCL/EORTC	Dutch Sistemi	NCI-VA Sınıflaması
N1	Grade 1: Dermopatik LN	LN 0: Atipik lenfosit yok
		LN 1: Nadir/izole atipik lenfosit (kümeler yok)
		LN 2: Çok atipik lenfosit 3-6 hücre kümesi)
N2	Grade 2: Dermopatik LN; erken MF tutulumu (>7.5 µm serebriform nükleus	LN 3: Atipik lenfosit toplulukları (>6 hücre kümesi) (nodal yapı korunmuş)
N3	Grade 3: LN yapısında kısmi bozulma, çok sayıda atipik serebriform hücre	LN 4: Nodal yapıda kısmi/tam bozulma
	Grade 4: LN yapısında tam bozulma	

B2 ise kanda TCR klonal rearanjmanı olmasına ek olarak aşağıdakilerden birinin olmasıdır:

- $\geq 1000/\text{microL}$ Sezary hücresi
- Artmış CD4+ veya CD3+ hücreleri ve CD4/CD8 oranının ≥ 10 olması
- CD4+ Hücrelerinde artışla birlikte anormal fenotip ($>40\%$ CD4+/CD7- veya $>30\%$ dan CD4+/CD26- lenfosit olması)

Periferik kanda Sezary hücrelerinin belirgin olması, genellikle yaygın deri lezyonları (genellikle T4) ve ekstrakutanöz hastalıkla birlikte (149). Ayrıca bazı hastalarda, Sezary hücreleri büyük hücre transformasyonu veya tedaviden dolayı CD3 veya CD4 kaybedebildiği veya CD 26 kazanabildiği için, malign T hücreleri CD4+CD7- veya CD4+CD26- fenotipi göstermeyebilir.

Çizelge 2. 3: TNMB Sınıflaması

MİKOZİS FUNGOİDES, TNMB SINIFLAMASI	
Deri Tutulumu (T)	
T1	Deri yüzeyinin %10'undan azında yama veya plaklar (T1a: sadece yama; T1b: plak ± yama)
T2	Deri yüzeyinin %10'undan fazlasında yama veya plaklar (T2a: sadece yama; T2b: plak ± yama)
T3	Bir veya daha fazla tümör (çapı >1 cm)
T4	Eritrodermi
Lenf Nodu Tutulumu (N)	
N0	Klinik olarak anormal LN yok, biyopsi gerekli değil
N1	Klinik olarak anormal LN + ancak histopatolojik tutulum yok Dutch grade 1 veya NCI LN 0–2 (a = klon negatif / b = klon pozitif)
N2	Klinik olarak anormal LN + ve şüpheli histopatoloji; Dutch grade 2 veya NCI LN 3 (a = klon negatif / b = klon pozitif)
N3	Klinik olarak anormal LN + ve histopatolojik tutulum +; Dutch grade 3-4 veya NCI LN 4 (a = klon negatif / b = klon pozitif)
NX	Klinik olarak anormal LN + ancak histopatoloji mevcut değil
İç Organ Tutulumu (M)	
M0	İç organ tutulumu yok
M1	İç organ tutulumu var
Periferik Kan Tutulumu (B)	
B0	Anlamli periferik kan tutulumu yok; Sezary hücreleri <%5
B1	Periferik kanda düşük tümör yükü; B2 kriterlerini karşılamaz
B2	Periferik kanda yüksek tümör yükü: + klon ve herhangi biri 1. Sezary hücre sayısı $\geq 1000/\mu\text{L}$ 2. Artmış CD4+ veya CD3+ hücre ve CD4/CD8 oranı ≥ 10 3. Artmış CD4+ hücre ve immünofenotipte değişiklik: CD4+/CD7- $\geq 40\%$ veya $\geq 1000/\mu\text{L}$, CD4+/CD26- $\geq 30\%$ veya $\geq 1000/\mu\text{L}$

Görüntüleme- Yaygın deri tutulumu, lenf nodu, sistemik veya hematolojik tutulumdan şüphelenildiğinde veya varsa yapılmalıdır. Asemptomatik veya erken evrede olan hastalarda (T1N0B0 veya T2aN0B0) görüntüleme isteğe bağlı olarak yapılabilir. T2b'den ileri evre deri lezyonları, palpabl lenfadenopati, anormal laboratuvar sonuçları, büyük hücre transformasyonu veya folikülotropik MF'te daha ileri görüntüleme tetkikleri yapılmalıdır(150). Bu hastalarda kontrastlı boyun, toraks, abdomen, pelvis bilgisayarlı tomografi (BT) veya pozitron emisyon tomografi (PET)/BT yapılır. Manyetik rezonans görüntüleme BT çektiremeyecek durumdaki hastalarda düşünülebilir.

Visseral hastalık, belirgin kan veya nodal tutulum yoksa çok nadirdir(151). Karaciğer ve dalak dışında visseral tutulumdan şüphelenildiğinde histolojik değerlendirme de yapılmalıdır.

Lenf nodu biyopsisi- Klinik muayenede veya görüntülemede ayırt edilebilir lenfadenopati varsa lenf nodu biyopsisi yapılır. Lenf nodunun çapı $\geq 1,5$ cm ise ve/veya lenf nodu sert, düzensiz, kümelenmiş, fikse veya belirgin metabolik aktivite artışı varsa biyopsi yapılır(42). Eksizyonel biyopsi öncelikli olarak tercih edilir(152). Eğer birden fazla şüpheli lenf nodu varsa, tutulum olan derinin drene olduğu lenf noduna, veya PET görüntülemesindeki en fazla florodeoksiglukoz tutulumu olan lenf noduna yapılmalıdır. Öncelikli olarak tercih edilen ise, boyun, aksilla ve son tercih olarak inguinal lenf nodudur. Klinik olarak büyümüş lenf nodlarında, hiç atipik lenfosit olmaması N0 iken, nodal yapının tamamen atipik hücrelerden oluşması N3 olarak sınıflanır. Nodal evrelemede klonal hücrelerin yokluğu (a), varlığı (b) ile tanımlanır.

Kemik İliği Biyopsisi: Sezary sendromu klinik kriterlerini sağlayan hastalarda genellikle infiltratif histolojik paternli belirgin kemik iliği tutulumu olur. Bu hastalarda periferik kanda Sezary hücreleri de bol miktarda bulunabilir(153). B2 hematolojik tutulum olduğunda veya açıklanamayan hematolojik anormallik olan hastalarda yapılır(154).

Hastalık Evresinin Prognoza Olan Etkisi: TNMB sınıflaması MF'teki en önemli prognostik faktördür. Sezary sendromlu hastaların prognozu eritrodermik MF'i olan hastalardan daha kötüdür(44).

Evre 1A olan hastalarda, yaş, cinsiyet, ırk benzer kontrol grubuna göre yaşam beklentisi benzerdir, prognozu mükemmeldir. İleri hastalığa progresyon riski düşüktür.

Çizelge 2. 4: Mikozis Fungoides Evreleme

TNMB SINIFLAMASI				
	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1-2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	0,1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Evre 1B veya 2A olan, ekstrakutanöz yayılımı olmayan hastalarda, medyan yaşam süresi 11 yıldan fazladır. ¼'ünde hastalık ilerler, yaklaşık %20'si ise MF ile ilişkili sebeplerden hayatını kaybeder.

Ekstrakutanöz yayılımı olmayan, kutanöz tümörü veya jeneralize eritrodermisi olan (Evre 2B veya 3) hastalarda medyan sağkalım 4-6 yıldır. Bu hastaların büyük bir kısmı MF' ten dolayı kaybedilir.

Ekstrakutanöz yayılımı olan (lenf nodu veya visseral tutulum) (4A veya 4B) hastalarda, ilk tedaviden sonra medyan sağkalım genellikle 4 yıldan azdır.

Tek merkezli, retrospektif yapılan bir çalışmada, 20 yıllık süreçte, ekstrakutanöz hastalığa yayılma riski T1, T2, T3, T4 için sırasıyla yüzde 0, 10, 36, 41'dir(44).

Foliküler MF' le ilgili ileri, agresif form olduğu, tümör evresinde kabul edilmesi gerektiği düşünülse de, her zaman bu şekilde olmayacağını söyleyen bildiriler de mevcuttur(54).

Sonuç olarak, bu ve benzeri çalışmalarda, ileri evre hastalığın, özellikle vücudun %80'inden fazlasını kaplayan yama veya plakların, multipl tümörlerin,

belirgin hematolojik veya nodal tutulum olmasının hastalık progresyonunda yüksek riskli olduğu ve ortalama yaşam süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir.

2.10 Tedavi

Mikozis fungoideste (MF) uygun tedavi seçimi hastalığın evresine göre değişmektedir. Genel olarak erken evrelerde topikal tedaviler ve fototerapi gibi deri hedefli tedaviler kullanılırken ileri evre hastalıkta tedavi seçenekleri biyolojik tedaviler, kemoterapi, radyoterapi ve allojenik kök hücre nakline kadar değişmektedir. MF/Sezary Sendromu (SS) tedavisi dermatoloji, hematoloji, tıbbi onkoloji ve radyasyon onkolojisi dahil olmak üzere multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Hastalığın evresi, tedavi seçimindeki en önemli nokta olmakla birlikte hastanın yaşı, performans durumu, hastalık yükünün derecesi, hastalığın ilerleme hızı ve önceki tedavilerde tedavi seçiminde mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır(155). National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'ün 2019 yılında yayınladığı rehberde göre MF/Sezary Sendromu (SS)'unda önerilen tedavi seçenekleri Tablo 7'de; evreye göre primer tedavi önerileri ise Tablo 8'de verilmiştir.

Topikal Tedaviler

MF için topikal tedavilerin etkinliği ile ilgili az sayıda randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Topikal tedaviler erken evre MF' te özellikle lokalize hastalık ve yama-ince plak lezyonlarda birinci basamak tedavi ajanlarıdır. Topikal tedavilerin MF/SS'nin ileri evrelerinde hastalığın seyri üzerinde önemli bir etkisi olmamakla birlikte ağrı ve kaşıntı gibi cilt semptomlarını hafifletebilirler(155).

Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler (KS), lenfositlerde apoptozun indüklenmesini sağlar ve lenfositlerin endotel ve intraselüler alana bağlanmasını inhibe ederler. Bu nedenle, kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL) tedavisinde 1960 yılların başından beri kullanılmaktadırlar(156). Önerilen kullanımı sınıf I topikal KS' lerin lezyona günde 2 kez uygulanması şeklindedir. Tedavi yanıtının

değerlendirilmesi için önerilen süre 3 ay olmakla birlikte daha erken ya da geç dönemde yanıt alınabilir. Topikal KS'lerin erken evre MF' te etkinliği çok iyi bilinmesine karşın literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çizelge 2. 5: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019 kılavuzuna göre önerilen tedavi seçenekleri

Deriye Hedefli Tedaviler	
Lokalize Hastalık	Jeneralize Hastalık
Topikal steroidler Topikal kemoterapi (Nitrojen mustard-mekloreタミン) Lokalize radyoterapi (8-30 Gy) Topikal retinoik asit (Beksaroten, tazaroten) Fototerapi Ultraviyole B(UVB), psoralen Ultraviyole A(PUVA) Topikal imiquimod	Topikal steroidler Topikal kemoterapi (Nitrojen mustardmekloreタミン) Fototerapi (UVB,PUVA) TSEB (12-36 Gy)
Sistemik Tedaviler	
Kategori A	İnterferon (IFN) Beksaroten HDAİ Ekstrakorporeal fotoferez (EKF) Metotreksat (50 mg/hafta) Brentuximab vedotin Mogamulizumab
Kategori B	Brentuximab vedotin Gemsitabin Lipozomal doksorubisin Pralatreksat (düşük doz ya da standart doz)
Büyük Hücre Transformasyonu olması durumunda	Brentuximab vedotin Gemsitabin Lipozomal doksorubisin Pralatreksat (düşük doz ya da standart doz) Romidepsin
Kombinasyon Tedavileri	
Deri Hedefli Tedavi+ Sistemik	Fototerapi + Retinoid Fototerapi + IFN Fototerapi + fotoferez Total skin elektron beam + fotoferez
Sistemik Tedavi + Sistemik Tedavi	Retinoid + IFN Fotoferez + Retinoid Fotoferez+ IFN Fotoferez+ Retinoid + İnterferon

Yetmiş dokuz MF hastasından oluşan prospektif bir çalışmada sınıf I topikal kortikosteroidler ile toplam yanıt oranları T1 (Evre IA) hastalık için %94 ve T2 (Evre IB) hastalık için %82 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte otörler tam yanıt oranlarının T1 hastalık için %63 ve T2 hastalık için %25 olduğunu ve beklenenden daha düşük olduğunu bildirmiştir. Bu sonucun plak tip lezyonlarda topikal

kortikosteroidlerin retiküler dermise infiltrasyonunun yeterli olmaması ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır(157). Aynı merkezin bir sonraki raporunda ise 200 erken evre MF hastasında topikal klobetazolün günde 2 kez uygulandığında T1 hastalıkta tam yanıt oranları %90, T2 hastalıkta ise %80 olarak bildirilmiştir(158). Otörler bu uzun dönem deneyimlerinde, topikal kortikosteroidlerin kullanımı ile ilgili önerilenin aksine (önerilen doz: max. 50 gr/hafta, ardışık 2 hafta ve yüz, aksilla ve kasık gibi alanlarda dikkatli kullanılmalı) MF lezyonlarının bulunduğu aksilla inguinal gibi deri alanlarında ve yaygın vücut lezyonlarında toplam doz dikkate alınmaksızın ve uygun alanlarda oklüzyon ile uygulanmasının erken evre MF' te etkili bir tedavi olduğunu ve nadiren tedaviyi bırakmayı gerektirecek kutanöz yan etkilerin(purpura, atrofi, stria) görülebileceğini ve uzun süre, yüksek doz topikal KS kullanan kişilerde belirgin klinik bulgular yoksa rutin olarak adrenal yetmezlik açısından test edilmesine gerek olmadığını bildirmişlerdir(158).

İmidazokinolonlar (İmiquimod ve Resiquimod)

Imiquimod, antiviral ve antitümör özelliklere sahip bir toll like- reseptör-7 (TLR) agonistidir. Topikal imiquimod lokal interferon (IFN)-a, tümör nekroz faktörü- α , interlökin (IL)-1 ve IL-6 üretimine yol açar ve anti-apoptotik Bcl-2 molekülünü süprese eder(159). Doğrudan tümör hücresi ölümü ve apoptozisini indükler(160). Resiquimod ise TLR-7 ve TLR-8'i aktive eden ve aktinik keratoz, bazal hücreli karsinom ve kutanöz T hücreli lenfomada faz II çalışmalarda araştırılan bir başka imidazokinolondur (159). KTHL'da topikal imiquimod kullanımı ve yanıtları ile ilgili veriler sınırlıdır. Literatürde bildirilen Evre IA-IIIB 20 MF hastasında imiquimod %5 ile toplam yanıt oranı %80, tam yanıt oranı %45 ve parsiyel yanıt oranı %35, yanıtız hasta oranı %20 olarak bildirilmiştir. Hastaların topikal imiquimod kullanımı 3 hafta ile 7 ay arasında değişmekte, haftada üç gece ya da her gün kullanımı gibi farklı protokoller uygulanmıştır(161). Grip benzeri semptom ve yorgunluk yaşayan nadir hastalar olmakla birlikte yan etkiler sıklıkla ağrı, kızarıklık, lokal irritasyon, ülserasyon ve pruritus dahil olmak üzere deriye sınırlı bulunmuştur(161–163). Yan etkilerin çoğu tedavinin ilk birkaç haftasından sonra veya kısa süreli tedaviye ara verilmesi ile düzelmektedir(164,165). Resiquimod (%0.03 ve %0.06) jelin Faz I çalışmasında

ise Evre IA-IIA KTHL' lı 12 hastanın tedavi edilen lezyonlarında %75'inde klinik iyileşme görülmüş ve tedavi edilen lezyonların %90'nında malign T hücre klonlarında bir azalma gösterilmiştir(166). Topikal imiquimod ve resiquimod diğer tedavilere dirençli plak lezyonlarda ya da erken evre refraktör MF hastalarında alternatif bir topikal ajan olabilir.

Nitrojen Mustard (mekloretamin hidroklorid) ve Karmustin

Nitrojen Mustard (NM), DNA zincirinde çapraz bağlar oluşturarak, DNA replikasyonu ve RNA transkripsiyonunu bozar ve apoptoza neden olur. Doğrudan malign hücrelere etki ettiği düşünülen sitotoksik alkilleyici bir ajandır(167). MF tedavisinde ABD'de 1949'dan beri kullanılmaktadır ancak ülkemizde preparatı bulunmamaktadır(168). Çözelti, merhem ve jel formülasyonları bulunan NM' ın, 0.016% jel preparatı 2013 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmıştır. NM' nin etkinliği formülasyona göre değişmekle birlikte, MF'de yüksek tam remisyon ve toplam yanıt oranları bildirilmiştir. Randomize kontrollü çok merkezli bir çalışmada 260 hastaya günde 1 kez 12 ay boyunca jel veya merhem formülasyonu uygulandığında tam remisyon oranı jel kolunda %13.8 ve merhem kolunda %11.5, toplam yanıt oranı ise jel kolunda %58.5 ve merhem kolunda %47.7 bulunmuştur; %50 tedavi yanıtına; jel kolunda 26. haftada, merhem kolunda ise 42. haftada ulaşılmıştır(169). Bu çalışmanın devamında %0.02 jel formülasyonunu 12 ay boyunca kullanan ve yanıt alınamayan 98 hastaya %0.04 formülasyonu 7 ay süreyle günde 1 kez denenmiş, olguların %26'sında en az %50 tedavi yanıtı görülmüştür. Fransa'da yapılan retrospektif bir çalışmada ise erken evre MF olgularında NM ikinci basamak tedavi olarak topikal kortikosteroidler ile kombine kullanıldığında yanıt oranı %57 olarak bulunmuştur(170). Bazı çalışmalarda ise MF hastalarında NM' nin haftada 3 gün, günde 1 kez olmak üzere idame tedavide kullanıldığı ve etkili olduğu bildirilmiştir. Genel olarak topikal NM, iyi tolere edilebilen, yan etkileri minör ve deriye sınırlı bir ajandır(167,169). Sık görülen yan etkiler arasında kontakt dermatit bulunur. Sulu çözeltiyle kontakt dermatit sık görülürken, merhem preparatları ile anlamlı derecede düşüktür (<%10). Topikal steroidlerin ve NM' nin birlikte kullanılması, tolere edilebilirliği artırabilir ve daha az sıklıkta NM uygulamasına izin verebilir.

Topikal NM ile tedavi edilen hastalarda sekonder malignite riski, birçok hasta aynı anda farklı tedaviler de gördüğü için çelişkili ve zordur. Ancak, 30 yıllık popülasyona dayalı bir kohort çalışmada NM alan MF hastaları ile almayan hastalar karşılaştırılmış melanom ve non-melanom deri kanseri veya diğer kanser riskinde artış olmadığı bildirilmiştir(171). Karmustin, DNA'yı çapraz bağlayan ve apoptoza neden olan bir alkilleyici maddedir. Değişen dozlarda topikal karmustin çözeltisi ile tedavi edilen MF'li 143 hastada T1 (IA) hastalığı olanlarda toplam yanıt oranı %98, T2 (IB) hastalığı olanlarda ise %84 olarak bulunmuştur. Tüm hastalar için ortalama tam remisyon zamanı 11.5 hafta olduğu gözlenmiştir(172). NM'a benzer şekilde özellikle intertriginöz deride, sıklıkla eritem ile birlikte kontakt dermatit ortaya çıkabilir. Telenjektazi önceki eritem bölgelerinde gelişebilir ve kalıcı olabilir. Yaygın karmustin tedavisi ile hafif kemik iliği baskılanması (lökopeni ve anemi) oluşabilir; bu hastalarda tam kan sayımlarının aylık olarak izlenmesi önerilmektedir(172).

Topikal Retinoidler

Beksaroten, bir retinoid X reseptörü agonistidir. Diğer tedavilere refrakter veya persistan hastalığı olan evre IA ve IB KTHL'da %1 topikal beksaroten jel FDA tarafından onaylamıştır. Ülkemizde preparatı bulunmaktadır(168). Beksarotenin KTHL'de etki mekanizması belirsizdir, atipik lenfositlerde apoptoza yol açtığı bildirilmiştir(173). Beksaroten jelin Faz I ve II çalışmasında evre IA-IIA MF olan 67 hastada tam remisyon oranları %21 ve toplam yanıt oranları %63 olarak bulunmuştur. Döküntü, kaşıntı, ağrı ve vezikülobüllöz döküntü gibi lokal advers olaylar, hastaların % 87'sinde gözlenmiştir(174). Topikal beksaroten %1 jelin bir faz III çalışmada tam yanıt oranları %54 bulunmuş ve sıklıkla doza bağlı iritan kontakt dermatit benzeri bulgular görülmüştür(175).

Tazaroten, retinoik asit reseptörleri (RAR)- β ve RAR- γ ' yı bağlar, ciltte anti-proliferatif ve antiinflamatuvar etkilere neden olur. Ülkemizde %1 jel ve krem formu bulunmaktadır(155). KTHL'da ilk topikal tazaroten çalışması, 2016 yılında yayınlanmıştır. Erken evre KTHL/MF' i olan 10 hastaya, 2 hafta boyunca gün aşırı 6 ay boyunca her gün tazaroten %0,1 krem uygulanmış ve hastaların %60'ında tam remisyon (ortalama süre 3,8 ay) görülmüştür. Hastaların %70'inde pruritus, yanma,

eritem ve deskuamasyon gibi yan etkiler bildirmiştir(176). Topikal tazaroten %0.1 jel ayrıca 19 hastada adjuvan tedavi olarak 24 hafta boyunca günde bir kez uygulanmış tam yanıt oranı % 58, lokal deri irritasyonu % 84 olarak bildirilmiştir(177).

Fototerapi

Fototerapi erken evre MF' te etkin ve yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir. Amerika Birleşik Devletleri Kutanöz Lenfoma Konsorsiyumu (USCLC) fototerapi tedavisini erken evre (evre IA-IIA) KTHL hastaları için monoterapi olarak, refrakter erken evre hastalık veya ileri evre için sistemik tedavilerle kombine edilerek önermektedir(178). Bir fototerapi protokolü, indüksiyon fazı, konsolidasyon fazı ve bir de idame fazı içerir. Psoralen plus ultraviyole A (PUVA) veya Dar bant ultraviyole B(UVB) seçimi ise lezyonların kliniğine, hastanın medikal özgeçmişine, hastanın tercihine ya da hastanın tedaviye ulaşım imkanlarına göre seçilebilir. PUVA ve Dar bant UVB' yi karşılaştıran çoğu çalışma, MF tedavisinde PUVA' yı destekleyen etkinlikte, küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu bildirmektedir; bununla birlikte PUVA, uzun süreli fotokarsinogenisite riski ile ilişkilidir. Bir meta analizde yüksek doz PUVA (>200 tedavi veya>2000 J/cm²) alan hastalarda; düşük doz PUVA (<100 uygulama veya <1000 J/cm²) alanlara göre skuamöz hücreli karsinom insidansında 14 kat artış bulmuştur(179). UVA' nın dermise infiltrasyonu nedeni ile kalın plak tip lezyonlar ve folikülotropik MF için PUVA tedavisi daha etkilidir(178). Ayrıca koyu tenli kişilerde PUVA daha etkili bir tedavi seçeneği olabilir. Bununla birlikte PUVA tedavisi öncesi alınan psoralene (0.4-0.6 mg/kg, tedaviden 1-2 saat önce) bağlı yan etkiler ve kontrendikasyonlar nedeni ile Darbant UVB birçok hasta grubunda öncelikle tercih edilebilir. Ekstrakorporeal fotoferez (EKF) ise eritrodermik MF/SS tedavisinde birinci basamak tedavi olarak tercih edilmektedir. Diğer fototerapi modaliteleri (fotodinamik tedavi, excimer lazer ve UVA-1) sınırlı hastalıkta alternatif tedavi yöntemleri olarak tercih edilebilir. Bu başlık altında özellikle erken evre MF'te PUVA ve Darbant UVB tedavisinin etkinliği ve ileri evre MF'te EKF'nin etkinliği değerlendirilecektir.

PUVA

PUVA, KTHL’da kullanılan ilk fototerapi türüdür(180). Etki mekanizması net olmamakla birlikte epidermis ve dermisi infiltre eden T hücrelerin apoptozu ve malign T hücrelerin epidermise adezyonunu sağlayan reseptörlerde down regülasyonu sağlayan sitokin profilini indüklemesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(181). PUVA ile son 40 yıldaki geniş deneyime rağmen, çalışmaların çoğu sadece küçük hasta serilerini ve retrospektif sonuçları değerlendirmektedir. PUVA, erken evre MF için oldukça etkili bir tedavidir, toplam cevap oranları evre IA için %85 ve evre IB için % 65 olarak bildirilmiştir(178). PUVA tedavisi ile tam remisyona kadar geçen süre, hastalar haftada 2-3 kez tedavi edildiğinde 2-4 ay aralığında rapor edilmiştir(182). Tümöral lezyonlarda ise PUVA tedavisi monoterapi olarak etkin bulunmamıştır. Çalışmalarda uygulama sıklığı 2-4 hafta arasında değişmekte olup başlangıç tedavisi için net bir protokol belirlenememiştir. Uygulama sıklığına göre tedavi yanıt oranları haftada 2-3 uygulama ile %58-88, haftada 3 uygulama ile %42-86, haftada 2-4 uygulama ile %64-89 arasında değiştiği bildirilmiştir(183). Başlangıç tedavi rejimi için önerilen süre tam ya da tama yakın veya belirgin klinik düzelmenin elde edildiği zaman göz önünde bulundurularak 3-4 ay olarak belirlenmiştir. Ancak kalın plaklarda tam düzelme, ince plaklara veya yamalara kıyasla daha uzun tedavi süreleri gerektirebilir. İdame tedavisi ile ilgili ortak bir protokol bulunmamakla birlikte; relapsa kadar geçen süreyi uzattığını; ancak genel nüks ve sağ kalımı etkilemediğini gösteren çalışmalar mevcuttur(182,184).

İdame tedavinin nüksü engellememesi nedeni ile hastanın aldığı kümülatif UVA dozunun olası deri kanserleri riski açısından düşük tutulmasının uygun olduğu düşünülmektedir(178). PUVA’ nın sistemik tedavi ile kombine edilmesi kümülatif PUVA dozunun düşük tutulmasında etkili olabilir ve PUVA ile ilişkili yan etkileri azaltabilir. MF için PUVA ile kombinasyon halinde en sık kullanılan ajanlar retinoidler ve interferon-alfa’ dır. İnterferon ile PUVA tedavisinin kombinasyonunun monoterapiye göre daha hızlı ve uzun süreli remisyon sağladığı gösterilmiştir(185). Eritrodermik hastalığın tedavisi için PUVA’ yı ekstrakorporeal fotoforez ve çeşitli biyolojik ajanlar ile birleştiren multimodalite bir yaklaşım da az sayıdaki literatürde bildirilmiştir.

Dar bant UVB

Dar bant UVB antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünsüpresif özellikleri ile 1990'lı yıllardan beri kullanımı yaygınlaşan bir tedavidir. Eritemojenik aktivite oranı yüksektir. PUVA ile karşılaştırıldığında fotokarsinogenez riskinin daha düşük olması, gebe ve çocuklarda kullanılabilir olması, psoralene bağlı oluşabilecek gastrointestinal, hepatik ve diğer yan etkilerin görülmemesi ve tedavi sonrası göz koruma ihtiyacının olmaması önemli avantajlarıdır.

Dar bant UVB ile önerilen tedavi sıklığı tüm çalışmalara bakıldığında genellikle haftada 3 kez olacak şekildedir. Bu uygulama sıklığı ile erken evre KTHL'da monoterapi Dar bant UVB tedavisi ile tam remisyon yanıtları %54 ile %91 arasında değişmektedir(186). Yama lezyonları olan hastalarda tam remisyon oranları %92-%100; plak lezyonu olanlarda ise %60-%83 arasında bulunmuştur. Başlangıç tedavisinin süresi hastanın kliniğine göre değişmekle birlikte çalışmaların çoğunda bu süre 3-4 aydır.

Dar bant UVB ile idame tedavisi ise tartışmalıdır, intervaller açıldıkça oluşan koruyucu pigmentasyon hızlı azalması hastada eritem ve yanık riskini arttırmaktadır(187). Literatürde haftada birden ayda bir uygulama sıklığı ile 1 yıldan az veya 5 yıldan uzun süreli idame uygulamaları yapılmıştır(186). Bazı çalışmalarda relapsa kadar geçen süreyi değiştirmedikçe; bazı çalışmalarda ise remisyon süresini uzattığına dair veriler bulunmaktadır(188,189).

Ekstrakorporeal Fotoforez (EKF)

EKF immünomodülatör bir tedavi yöntemidir. Lökosit zengin plazmanın 8-metoksipsoralen ve UVA radyasyonuna ekstrakorporeal maruz bırakılması ve sonrasında hastaya yeniden infüzyonunu içerir. Psoralenin DNA'ya kovalan bağlanması ve UVA etkisi ile DNA arası çapraz bağ oluşumu lenfositlerde apoptozu indüklemektedir.

Bunun yanı sıra artan T helper-1 cevabı anti tümör immün cevabın oluşmasına ve sitotoksik CD8 T lenfositlerin artışına aracılık eder(190). Genellikle 2-4 haftada bir ardışık 2 gün olacak şekilde uygulanmaktadır. Tedavi cevabı ise 6.

ve 12. aylar arasında değerlendirilmelidir. İdame tedavi ise hastanın yanıtı ve/veya hastalığın şiddetine göre belirlenebilir.

NCCN ve EORTC kılavuzları EKF' yi eritrodermik MF ve SS için birinci basamak tedavi olarak önermektedir. Çalışmalara bakıldığında yanıt oranları olgu serileri arasında farklılık gösterse de monoterapi olarak genel yanıt oranları %63 (%43-100), tam yanıt oranları ise %20 olarak bildirilmiştir.35-38 İnterferon, beksaroten, PUVA ve tüm vücut elektron ışınlama gibi diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılabilir.

Radyoterapi

MF oldukça radyosensitif bir hastalıktır, bu nedenle radyoterapi MF'in birçok evresinde kullanılmaktadır. Erken evrede küratif olabileceği gibi ileri evrelerde palyatif bir tedavi olarak tercih edilebilir. Tek MF lezyonu olan hastalarda tam iyileşme oranları %100'e kadar çıkabilir ve tedavi edilen bölgelerde nüks görülmeyebilir(183). Ancak MF tedavisinde radyoterapi genellikle palyatif amaçla kullanılmaktadır. Tam iyileşme oranları 8 Gy üzerinde %90'larda bulunmuştur; bu nedenle tavsiye edilen palyatif tedavi dozu 8-12 Gy' dir, daha düşük dozlarda cevapsızlık oranları yüksektir(191). Tümöral dönem lezyonlar ve büyük hücre transformasyonunda daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir(191). Radyasyon tedavisine erişmekte güçlük çeken hastalar için, tedavi tek bir fraksiyonda uygulanabilir; yüksek tam remisyon oranları (%94.4) ve önemli maliyet tasarrufları açısından bu önemli bir yaklaşımdır(192). Lokalize radyoterapi özellikle göz kapakları, eller ve ayaklar gibi tedavisi zor olan bölgeler için özellikle yararlı olabilir(192).Lokal radyasyon tedavisinin yan etkileri doza bağlıdır ve cilde çok düşük dozlarda (2 Gy) radyoterapinin yan etkisi olmayabilir. Yaygın olarak bildirilen yan etkiler arasında eritem, deskuamasyon, atrofi ve cilt kuruluğu bulunur.

Total deri elektron ışınlama (TSEBT), genellikle hastaları konumlandırarak ve çoklu kesişen ışınlara maruz bırakarak tüm cilt yüzeyine elektron ışını radyasyonu uygulama tekniğidir(193). TSEBT, MF için en etkili deri hedefli tedavi olarak tanımlanmıştır(194). 36 Gy (geleneksel doz) kadar yüksek dozlar kullanılmış ve % 75-95 aralığında tam yanıt oranları elde edilmiştir(193). Düşük doz (12 Gy)

ile toplam yanıt oranı %88, tam yanıt oranı ise %27 olarak bulunmuştur(194). TSEBT ile eşzamanlı olarak veya hemen sonra ekstrakorporeal fotoferez tedavisi eritrodermik MF hastalarında sağkalımı arttırmaktadır(195). Geleneksel doz TSEBT' nin yaygın yan etkileri arasında eritem, deskuamasyon, alopesi, tırnak değişiklikleri ve alt ekstremitte ödemi bulunur. KTHL'da sekonder cilt malignitesi riskini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır, ancak bazı raporlar daha önce TSEBT alan hastalarda hem melanom hem non melanom deri kanserinde olası bir artış olduğunu göstermektedir.

Sistemik Tedaviler

Sistemik tedavi gerektiren hastalarda tedavinin temel hedefleri uzun süreli hastalık kontrolü ve etkili semptom yönetimi sağlamak ve yaşamı tehdit eden komplikasyonları kontrol etmektir. Genellikle çok erken evrelerde (evre IA) sistemik tedaviye ihtiyaç duyulmaz ve sadece deriye yönelik tedavi ile hastalık kontrol altına alınabilir. Öte yandan, yaygın deri tutulumu ile erken evre hastalığı olan (evre IB) bazı hastalarda deri hedefli tedaviler başarısız olabilir ve bu hastalarda sistemik tedavi gereksinimi ortaya çıkabilir. Bu nedenle erken evre hastalığı olan hastalarda sistemik tedavinin amacı ileri evrelere ilerlemeyi önlemek ve kalıcı bir yanıt elde etmektir. İleri evre hastalığı olan hastalarda (evre IIB-IV) ise semptomları kontrol etmek ve hastalık kontrolü sağlamak için sistemik tedaviler gereklidir. Evre IVA ve IVB'de ise yaygın lenfadenopatisi, yüksek laktik dehidrogenaz düzeyi, yüksek sirküle tümör yükü ve visseral hastalığı olan hastalar ise sistemik tedaviden bağımsız çok kötü sağ kalıma sahiptirler(196). Bu nedenle, hastalığın tüm kompartmanlarını hedefleyebilen yeni ilaçlar geliştirme ihtiyacı doğmuştur. Sistemik tedavilerden interferon- α , retinoidler, histon deasetilaz inhibitörleri (HDAİ), folik asit inhibitörleri, hedef antikör tedavileri, kemoterapi ajanları ve gelecekteki hedef tedavilerden bahsedilecektir.

Retinoidler

Beksaroten, retinoid-X reseptörlerini (RXR) seçici olarak bağlanan sentetik bir retinoiddir ve p53/p73 yolunu aktive ederek etki gösterir. Beksaroten 1999 yılında FDA tarafından, en az bir önceki sistemik tedaviye refrakter olan ileri evre

MF hastalarında kullanılmak üzere onaylanmıştır. Önerilen beksaroten tedavi dozu 200 veya 300 mg/m²/gündür ancak çoğu hastada yan etkiler nedeni ile 150 mg/gün gibi düşük dozda başlanır ve daha sonra 300 mg/m²'ye kadar titre edilir. Tam kan sayımı, açlık lipid profili, tiroid hormon düzeyleri ve karaciğer fonksiyon testleri beksaroten başlamadan önce bakılmalı ve tedavi sırasında izlenmelidir. Beksaroten ile lipid düşürücü ajanlar tedaviden 1 hafta önce ve tedaviyle aynı gün tiroksin hormon replasmanı başlanarak ilaç toleransı artırabilir ve daha yüksek dozlarda ilaç kullanılabilir(197). Toksikite olduğunda doz düşürülür. Düzelinece tekrar artırılır. Sekiz hafta sonra tedaviye yanıt yok ve yan etki yok ise 400 mg/m²'ye çıkılabilir. Optimal doza ulaşıldıysa ve kan değerleri normal ise tedaviye en az 6 ay devam edilmelidir. Tedaviye yanıt süresi 6 ayı bulabilmektedir. Eğer 6. ayın sonunda tam yanıt elde edilmişse 6 ay daha optimal dozda devam edilmesi, daha sonra doz düşümü önerilmektedir. Eğer parsiyel yanıt alınmışsa en az 6 ay daha optimal doza devam edilebilir, eğer stabil ise doz arttırılabilir yada başka bir tedavi eklenebilir(198). En sık görülen yan etkiler hiperlipidemi (%82), hiperkolesterolemi (%30), hipotiroidizm (%29), baş ağrısı (%20), asteni (%16), pruritus (%13), lökopeni (%11) ve döküntü (%11) olarak bildirilmiştir(199). Oral beksaroten ile yapılan çalışmalarda erken ve ileri evre olgularda tedavi yanıtı %50 olarak bildirilmiştir(174). Literatürde İFN- α , MTX, gempitabin, histon deasetilaz inhibitörleri ve pralatrexate dahil olmak üzere diğer sistemik tedaviler ile birlikte tedavi etkinliğini artırmak için kullanılmıştır. Ancak büyük randomize, prospektif çalışmalar olmaması nedeni ile beksarotenin tek ajan ve kombine tedavilerdeki etkinliği açıkça ortaya konulamamıştır. FDA tarafından onaylı tek retinoid beksaroten olmakla birlikte asitretin, deri hedefli tedavilere yeterli cevabı olmayan ve /veya yaygın kutanöz hastalık ve/veya kabul edilen diğer tedavileri alamayan hastalarda göz önünde bulundurulmuş bir retinoiddir. Non-melanom deri kanserlerinden koruyucu etkisi de sıklıkla tercih edilmesinde önemli bir faktördür. Ancak, MF'de asitretinin etkinliği değerlendiren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda parsiyel yanıt oranlarına rağmen tam remisyon oranları düşüktür ya da elde edilememiştir. Erken evre 25 MF hastasında asitretin monoterapisi ile tam remisyon yanıtı %4 olarak bildirilmiştir(200).

İnterferon

IFN- α 'nın immünomodülatör aktivitesi, MF/ SS'de önemli bir rol oynar. MF/SS hastalarındaki tümör hücreleri, IL-4, IL-5 ve IL-10 dahil olmak üzere T helper 2 (Th 2) tipi sitokinler üretir. IFN-a, CD8+ T hücrelerini ve NK hücrelerini aktive eder ve malign lenfoma hücrelerinden Th 2 sitokin üretimini baskılar, dolayısıyla Th1/Th2 dengesinin iyileştirilmesine sebep olur(201,202). İFN- α , 1980'lerin başlarından beri KTHL ve özellikle MF/SS' li hastaların tedavisinde kullanılmaktadır(185). İFN- α -2a ve pegile formu, İFN- α -2b olmak üzere 3 farklı preparatı bulunmaktadır. Subkutan, intramusküler ya da intralezyonel uygulanabilir. Birçok çalışmanın doğrultusunda kullanım sıklığı ile ilgili haftada 3 gün ya da her gün kullanımı kabul görmüştür. Bununla birlikte, bireysel olarak tolere edilen doz, her gün 3 ila 18 MÜ arasında değişir(203). Düşük doz IFN'ye cevap vermeyen hastalarda doz arttırıldığında remisyon sağlandığı gösterilmiştir. Yüksek başlangıç dozları ile elde edilen yanıtın düşük tedavi dozları ile sürdürüldüğü gösterilmekle birlikte; tam bir yanıt alınmadan önce IFNa dozu azaltıldığında objektif bir yanıt kaybının görülebileceği de bildirilmiştir(204,205). Her ne kadar KTHL'da IFN- α için tedavi rejimi konusunda fikir birliği olmasa da, Olsen ve ark. tarafından önerilen protokol şöyledir: 3 ay süreyle günlük 3 MÜ ya da beyaz küresi 3000 altında ise haftada 3 kez 3 MÜ ile tedaviye başladıktan sonra 3. ayda yanıt değerlendirilmelidir(203). Eğer hastada tedavi yanıtı varsa tedavi en az 3 ay daha devam edilmelidir. Eğer 3. ayda yanıt yoksa o zaman haftada 3 kez uygulanım sıklığı günlük uygulamaya çekilmeli ya da günlük tedavi alan hastaların tedavi dozunun 6-9 MÜ'ye çıkılması planlanmalıdır. Eğer 6. ayda cevap yoksa hastanın tolere edebileceği maksimum doza çıkılmalı ya da tedaviye başka bir tedavi ajanı eklenmeli ya da alternatif tedaviler gözden geçirilmelidir. Eğer tam remisyon sağlanmışsa tedavi aynı dozda en az 3 ay devam edilmeli ve 6-12 ayda doz ya da uygulanım sıklığı azaltılarak tedavi kesilmelidir(203). Olsen ve ark. KTHL'da evrenin IFN' ye cevap üzerinde önemli bir etkisi olmadığını bildirmiştir. Bununla birlikte, deri biyopsilerinde CD7 ve CD5 kaybı olan hastalarda IFN- α 'ya yanıtın daha düşük olduğu, büyük hücre transformasyonu gösteren tümoral dönem hastaların INF tedavisine yanıt vermediği bildirilmiştir(185). Bir başka çalışmada ise daha önce tedavi edilmemiş hastalarda IFN- α tedavisi ile yüksek cevap oranları

gözlenmiştir. Hughes ve ark. ise IFN alan kişilerde bir sonraki tedaviye geçme süresinin diğer tedavilere göre daha uzun olduğunu bildirmiştir(206). IFN tedavisinin PUVA, EKF, oral beksaroten, TSEB ve metotreksat (MTX) ile kombine edildiğinde yanıt oranlarının arttığı bildirilmekle beraber, herhangi bir kombinasyonun üstünlüğü gösterilememiştir.

IFN-a genellikle çoğunlukla tolere edilebilir ve geri dönüşümlü yan etkilere sahiptir. En sık görülen akut yan etkiler ateş, halsizlik, baş ağrıları, miyaljiler ve eklem ağrıları gibi grip benzeri semptomlardır. Bu yan etkiler sıklıkla ilk 2 hafta devam eder, tedaviden önce non steroid antiinflamatuvar tedaviler hastaların semptomlarını rahatlatır. Diğer nadir görülen yan etkiler ise kilo kaybı, sitopeni, hipotiroidi, periferik nöropati, depresif ruh hali, bilişsel işlev bozukluğu ve kardiyak yan etkileridir.

Folik Asit İnhibitörleri

MTX, S fazında hücre bölünmesini engelleyen iyi bilinen bir antimetabolittir. Düşük doz oral MTX (10-50 mg/haftalık) MF tedavisinde etkilidir(207). Zackheim ve ark. yama/plak ve tümör evre MF'li 69 hastada düşük doz MTX etkinliğini retrospektif olarak 16 yıla kadar gözlemiştir; yama ve plak lezyonları olan hastalarda ortalama yanıt oranı %33 olarak bildirilmiştir. Ancak tümör evre hastalığı olan 7 hastadan sadece birinde yanıt gözlenmiştir(208). MTX, IFN ve beksaroten veya deri hedefli tedaviler ile kombine edilebilir. MTX ve IFN- α kombinasyonunun iyi klinik yanıt ve uzun remisyon süresiyle MF'te etkili olduğu bildirilmiştir.

Pralatreksat KTHL için FDA onaylı değildir, ancak nüks ve refrakter hastalığı olan KTHL hastalarında sistemik tedavi için bir seçenek olarak NCCN tarafından tavsiye edilmektedir. Sıklıkla 15 mg/m²/hafta dozda ayın 3 haftası, günlük oral 1 mg folik asit ve aylık B12 vitamini enjeksiyonları ile kullanılır. Foss ve ark. PROPEL çalışmasının bir alt grup analizinde pralatreksat tedavisinin transforme MF hastalarında etkili olduğunu bildirmiştir(209). Talpur ve ark. refrakter ve relaps MF'li hastalarda tek ajan veya beksaroten ile kombine olarak pralatreksatın etkinliğini araştırmışlar ve ortalama yanıt oranını pralatreksat grubunda %33, kombinasyon grubunda ise %50 olarak bulunmuştur(210).

Histon Deasetilaz İnhibitörleri (HDAİ)

Histon deasetilazlar, kromatinin remodellingi ve gen ekspresyonunun epigenetik düzenlenmesinde önemli rol oynayan enzimlerdir. KTHL’da FDA tarafından onaylı olan HDAİ’ leri vorinostat ve romidepsindir. Vorinostat preklinik kanser modellerinde hücre döngüsünde arrest, apoptozis ve antitümör aktiviteyi indüklediği gösterilmiştir(211). Vorinostatın oral ve intravenöz formülasyonları ile yapılan faz I çalışmasında yorgunluk, dehidratasyon, ishal, bulantı, kusma ve trombositopeni gibi tolere edilebilir toksisiteleri saptanmıştır(212). Duvic ve ark. tarafından yürütülen refrakter KTHL’ li hastalarda vorinostat aktivitesini değerlendirdikleri faz II çalışmasında, 400 mg oral vorinostat ile ortalama yanıt oranı %31 olarak bulunmuştur(213). Faz II b çalışmasında ise hastaların %30’unda yanıt görülürken sadece bir hastada tam yanıt izlenmiştir, yanıt süresi ise 6 ay olarak gözlenmiştir(214). Bu faz II çalışmalara dayanarak, vorinostat en az iki önceki sistemik tedavi alan KTHL’ li hastaların tedavisi için 2006 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Vorinostat mevcut tek oral HDAİ’ dir ve tekrarlayan/dirençli KTHL tedavisinde rol almaya devam etmektedir.

Romidepsin güçlü bir sınıf I-selektif HDA inhibitörüdür, FDA tarafından önceden en az bir sistemik tedavi almış KTHL hastaları için 2009 yılında onaylanmıştır. Romidepsin 28 günlük siklusun 1., 8. ve 15.günlerinde 14 mg/m² dozunda intravenöz (iv) olarak altı döngüye kadar uygulanabilmektedir. Farklı çalışmalarda tekrarlayan/dirençli KTHL hastalarında %34’lerde ortalama yanıt oranları ile ileri evre hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir(215).

Antikorlar

KTHL tedavisinde kullanılan antikorlar; brentuksimab vedotin, mogamulizumab ve alemtuzumabtır. Brentuximab vedotin ve mogamulizumab yakın bir dönemde nüks/refrakter KTHL hastaları için FDA tarafından onaylanmıştır. Brentuximab vedotin (BV) bir antikor-ilaç konjugatıdır. Anti-CD30 IgG1+ Monometil auristatin E (MMAE)’den oluşmaktadır. BV, hücre yüzeyindeki CD30 reseptörlerine bağlanır ve endositozla hücre içine alındıktan sonra lizozomal proteazlar aracılığı ile MMAE ayrılır ve sitozole salınır, MMAE tübüline bağlanır ve mikrotübül ağını bozar(168). Bu nedenle BV, CD30 eksprese eden maligniteler

için ideal bir tedavi yöntemidir. İki faz II klinik çalışma KTHL' li hastalarda BV' nin etkinliğini araştırmıştır(216,217). İlk çalışmada Kim ve ark. değişen oranlarda CD30 ekspresyonu gösteren 32 MF ve SS hastasını en fazla 16 siklus olmak üzere BV (1,8 mg/kg/3 haftada bir) ile tedavi edildiğinde ortalama tedavi yanıtının %70 olduğunu bildirilmiştir. Buna ek olarak, erken ve ileri evreler arasında yanıt oranlarında anlamlı bir fark bulunmamış, periferik nöropati en sık görülen yan etki olarak saptanmıştır. %5'ten az CD30 ekspresyonu olan hastalarda tüm yanıt oranı, %5 veya daha fazla CD30 ekspresyonu olanlara göre daha düşük bulunmuştur. Duvic ve ark. aynı doz ve tedavi programına sahip 48 hastada BV' nin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmiş ve toplam yanıt oranı %73, tam yanıt oranını %35, ortalama yanıt süresini 32 hafta olarak bildirmiştir.

Farklı CD30 ekspresyonu olan MF/SS hastalarında (düşük, orta ve yüksek) benzer yanıt oranları (%50-58) saptanmıştır(216). Daha yakın zamanda, faz III ALCANZA çalışması BV' yi hekimlerin tercih ettiği diğer tedavilerle karşılaştırmış ve 4. ayda BV alan grupta toplam yanıt oranları %56.3, diğer grupta %12,5; tam yanıt oranları %16'ya karşılık diğer grupta %2; ortalama progresyonsuz süre ise BV grubunda 16.7 ay diğer grupta 3.5 ay olarak bulunmuştur(218). Bu çalışma KTHL'de bir ilk olup, randomize bir faz III çalışmada yeni bir sistemik tedavi ile standart tedaviler karşılaştırılmıştır.

Mogamulizumab, KTHL' li hastaların yaklaşık %40'ında T hücrelerinde ifade edilen bir kemokin reseptörü olan CCR4'ü hedefleyen humanize monoklonal antikordur. Japonya'da 2014 yılında KTHL kullanımı için onaylanmıştır. Özellikle eritrodermik ve periferik kan tutulumu olan hastalarda etkili bir tedavidir. ABD'de bir çalışmada mogamulizumab tedavisi verilen 37 hastada toplam yanıt oranı %35 (%14'ünde tam iyileşme) olarak bildirilmiştir(219). Faz III MAVORIC çalışmasında daha önce tedavi alan 372 KTHL hastasında mogamulizumab ile vorinostatın etkinliği karşılaştırılmış, hastalıksız yaşam süresi mogamulizumabta 7.7 ay vorinostatta 3.1 ay; toplam yanıt oranı mogamulizumab ile %28 vorinostat ile %4.8 olarak saptanmıştır(220). Mogamulizumab ilişkili yan etkiler grip benzeri semptomlar, baş ağrısı, döküntü ve infüzyon reaksiyonları, Stevens-Johnson sendromudur. Mogamulizumab kullanımı, erişkin T-hücreli lösemi lenfoması olan Japon hastalarında allojenik transplantasyon sonrası akut greft versus host hastalığı

(GVHD) riski ile ilişkilendirilmiştir. FDA Ağustos 2018’de nüks/refrakter MF ve Sezary hastalığı için mogamulizumab tedavisini onaylamıştır.

Alemtuzumab, CD52’yi hedefleyen, malign T-hücrelerinde yüksek seviyelerde ifade edilen humanize bir monoklonal antikordur(221). Kullanım dozu; 30 mg/haftada 3 gün ve 12 haftaya kadar iv ya da sc uygulanabilir. Özellikle SS’ li hastalarda etkilidir, bu da derideki malign T-hücreleri yerine dolaşımdaki atipik T hücreler üzerindeki etkisini yansıtabilir(222). Literatürde yüksek doz, intravenöz rejimler ve intravenöz veya subkutan olarak verilen daha düşük dozlar da dahil olmak üzere değişken dozlama rejimleri bildirilmiştir.

İlk çalışmalarda toplam yanıt oranları %38-86 arasında (tam remisyon oranı %47) değişmektedir(223). Bir başka çalışmada tam yanıt oranı SS hastalarında %70, MF’de ise %25 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada beş hastada 2 yıldan uzun bir süre progresyon görülmemiştir(222). En sık yan etkiler infüzyon ile ilgili yan etkileri ve CMV reaktivasyonu da dahil olmak üzere fırsatçı enfeksiyonlardır.

Alemtuzumab ile hızlı ve etkili semptomatik kontrol ve lösemik debulking elde edilirken, ciddi immünsüpresyon nedeni ile az sayıda hasta için uygun bir seçenektir.

Kemoterapi İlaçları

Birçok kemoterapi ajanın KTHL’ de aktivitesi kanıtlanmakla birlikte hiçbirinin bir diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir ve uzun hastalık kontrolünün sağlanmasında yetersizlerdir. Bazı klinisyenler çok ajanlı rejimler kullanırken, diğerleri toksisiteyi azaltmak amacıyla tek ajanlı rejimler kullanmayı tercih etmektedir. Sık yan etkiler ve sağkalım üzerindeki sınırlı etkisi nedeniyle, kemoterapi genellikle büyük lenf nodları, disemine tümörler veya visseral tutulum ile ileri evre hastalık için ayrılmıştır(224).

Kemoterapinin ancak önceki tedaviler kontraendike veya başarısız olması durumunda kullanılmasını önerilmektedir(225). Monokemoterapide gemsitabin, pegile lipozomal doksorubisin, pentostatin sık kullanılan ajanlar olmakla birlikte diğer ajanlar bendamustin ve klorambusildir. Kombinasyon kemoterapi rejimleri ise, siklofosfamid-vinkristin ve prednizon, siklofosfamid-doksorubisin- vinkristin-prednizon veya siklofosfamid-vinkristin-prokarbazin ve prednizondur.

Lenalinomide, monoklonal antikorlar, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, histon deasetilaz inhibitörleri (panobinostat, belinostat, quisinostat), bortezomib, duvelisib, everolimus ve tofasitinib gibi birçok ajan halen KTHL tedavisindeki etkinliği için araştırılan ajanlardır.

2.11 Prognoz

MF lenfoma tipleri içinde iyi prognozlu lenfoma türü olarak kabul edilir. Bununla birlikte bir kısım hastada ölümle neticelendiği bilinmektedir. Doğru evreleme yapılması tedavi tercihi ve prognoz beklentisinin saptanması açısından önemlidir. MF tanısı bir miktar gecikse bile hastaların çoğu tanı aldığı sırada erken evrededir (evre IA-IB-IIA)(226).

Kutanöz tutulumun yaygınlığı, lezyonların tipi ve ekstrakutanöz tutulum olmasının prognozla doğrudan ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bununla birlikte hastalığın prognozu ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları değişkendir. Evre IA (T1) hastaların 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları aynı yaş, cinsiyet ve ırktaki kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sırasıyla %100 ve %97 gibi çok yüksek oranda saptanması sınırlı lezyonlarda mükemmel bir prognoza işaret etmektedir(227). Evre IB’de (T2) ise 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %96 ve %83 olarak bulunmuştur(228). Bunun yanında sınırlı (T1) ya da yaygın (T2) kutanöz hastalık olması fark etmeksizin plak varlığı sadece yama varlığına göre daha düşük sağkalım oranını göstermiştir(196). Erken evre hastalıkta progresyonun %9 ile %34 arasında olduğu bildirilmektedir. Sınırlı kutanöz tutulumda (T1) beklenen yaşam süresi kontrol gruplarıyla aynı iken 20 yıl içinde %16 hastada progresyon görülür(229); yaygın kutanöz tutulumda (T2) medyan yaşam süresi 12,1 yıldır ve 20 yılda progresyon %40 oranında görülür . Başka bir çalışmada erken evre hastalar arasında en belirgin progresyon riskini evre IIA hastaların gösterdiği ve bu hastaların %40,1’inde progresyon olduğu bildirilmiştir(230). Kashani-Sabet ve arkadaşları ise evre IB ile evre IIA’ nın ve evre IIB (tümör) ile de evre III’ ün (eritrodermi) arasında sağ kalım açısından fark olmadığını bildirmiş dolayısıyla dermatopatik lenfadenopatiyi kötü prognoz işareti olarak bulmamışlardır(231). Yaygın tutulumlu yama ile plak arasında da sağkalım açısından belirgin fark olduğunu gösteren

çalışmalar vardır(196). Sonuç olarak T2'nin yama ve plak olarak ayrılmasını ve tümör (T3) ile eritroderminin (T4) bir grup olarak evre III' te birleştirilmesi önerilmiştir. Ancak tümör ve eritrodermi ile ilgili prognostik farklar tartışmalıdır. Eritroderminin tümöre göre daha iyi prognozlu olduğunu ya da tersini bildirenler olmasının yanında benzer prognoza sahip olduğunu bildirenler de vardır(232). Aslında eritrodermide uzun dönemdeki seyir değişkenlik gösterebilmektedir; hastanın yaşına (65 yaş üstü veya altı) ve periferik kan tutulumuna (B0/B1) göre çok farklı olabilir.

Tümör evresindeki hastalar ekstrakutanöz yayılım olarak daha çok lenf nodu ve visseral yayılım gösterirken, eritrodermik hastalar esas olarak hematolojik yayılım gösterir(233). Lenfadenomegali olan hastalarda lenf nodu histolojisinin de sağkalımla ilişkili olduğu bilinmektedir. Dermatopatik veya LN1 veya LN2 derecesi olan nodal tutulumda 5 yıllık sağkalım %80 iken, bu oran LN3'te %30, LN4'te %15'e düşmektedir(234). LN3 ve LN4, TNMB sınıflamasına göre N2-N3 ve evre IVA' ya tekabül eder. Ekstrakutanöz tutulum olarak kan (IVA1), lenf nodu (IVA2) ve visseral (IVB) tutulum farklı prognozlar gösterir; sırasıyla 5 yıllık hastalığa spesifik sağ kalımlar %41, %23 ve %18 olarak bildirilmiştir(196). Benton ve arkadaşları 1221 MF ve SS hastasının dahil edildiği bir çalışmanın sonuçlarını değerlendirerek bu hastalıkların prognozunu belirlemeye yönelik 'kutane lenfoma uluslararası prognostik indeks' (CLiPi = Cutaneous Lymphoma International Prognostic index) denilen bir derecelendirme yöntemi önermişlerdir(235). Buna göre erken evrede (I-IIA) erkek cinsiyet, 60 yaşın üzerinde olma, plak varlığı, folikülotropik hastalık, N1 ve Nx; ileri evrede (IIB-IV) erkek cinsiyet, 60 yaşın üzerinde olma, B1 ve B2, N2 ve N3 ve visseral tutulum negatif prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Bu parametrelerle erken ve ileri evre hastalık düşük (0-1), orta (2) ve yüksek (3-5 faktör) olmak üzere 3 farklı risk grubuna ayrılmıştır. Buna göre erken evrede on yıllık sağkalım, düşük risk grubu için %90,3, orta grup için %76,2, yüksek grup için %48,9 iken, ileri evrede aynı grupların sırasıyla %53,2, %19,8 ve %15 oranlarını gösterdikleri saptanmıştır. Bu 5 prognostik faktörün uygun ve yararsız olduğunu bildiren başka görüşler de vardır(236,237). Agar ve arkadaşları tarafından yapılan MF'de sağ kalım ve hastalık progresyonunun değerlendirildiği 1502 hasta içeren geniş bir çalışmada %34 oranında progresyon olduğu

bildirilmiştir. Bu çalışmada ileri klinik evre, ileri yaş, erkek cinsiyet, LDH artışı ve BHT sağkalım azalması ve artmış progresyon riski ile birlikte iken; HMF, MF ve LP birlikteliği ve PIMF sağkalım oranında artış ve progresyon riskinde azalmaya işaret etmiştir. Ayrıca FMF varlığı da progresyon riskinde artışa işaret eden diğer bir durumdur.



3. MATERYAL-METOD

Bu çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğinde Ocak 2010-Ocak 2020 tarihleri arasında MF tanısı alan hastalar dahil edildi. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından 01/12/2020 tarih ve 70904504/820 sayılı kararı ile onaylandı. Elektronik hasta dosyaları hastane veri sistemi üzerinden retrospektif olarak değerlendirildi; 2014'ten önce başvurusu olan hastalar ise hastane arşivinde hasta dosyaları taranarak değerlendirildi.

Çalışmaya toplam 120 hasta alındı. Mukozis fungoides tanısını klinik ve / veya histopatolojik olarak almış olup tedavi ve takip yapılmış olgulardan dosya bilgilerine ulaşılanlar çalışmaya dahil edilirken dosyasına ulaşamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Klinik olarak MF düşünüldüğü halde bir veya birkaç kez biyopsi alınmış fakat tanısı histopatolojik olarak kesinleştirilememiş hastalar da MF kabul edilerek çalışmaya dahil edildi. DSÖ-AKATO' nun yaptığı primer deri lenfoma sınıflamasına göre artık MF tipi kabul edilmeyen Sezary sendromu vakaları çalışmaya dahil edilmedi (9).

Bütün hastaların yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Yaş olarak hastaların tanı anında yaşı alındı. Hastalık süresi ve tanıya kadar geçen süre kaydedildi. Hastalık süresi, hastaların döküntülerinin ilk olarak çıktığı zamandan son kontrole kadar geçen süre olarak kaydedildi. Tanıya kadar geçen süre ise döküntülerin ilk çıktığı zamandan tanı anına kadar geçen süre olarak tanımlandı. Bir diğer süre ile ilgili veri ise hasta takip süresi idi. Hastaların ilgili döküntü şikayeti ile yaptıkları ilk başvuru anından son kontrole kadar geçen süre olarak tanımlandı. Her 3 süre de 'ay' olarak hesaplandı.

Hastaların kesinleşmiş histopatolojik tanılarının var olup olmadığı kaydedildi. Biyopsi istemlerinde ilk ön tanı MF olanlar ve olmayanlar olarak kaydedildiler. Hastaların aynı şikayet için daha önce farklı tanı alıp almadıkları ve alınan farklı tanıları kaydedildi.

Hastalarda fizik muayenenin yanı sıra hemogram, kan biyokimyası ve akciğer grafisi incelemeleri ile ilgili veriler kaydedildi. Çoğunluk hastada beta-2 mikroglobülin ve laktat dehidrogenaz (LDH) değerlerine ulaşıldı. Fizik muayenede lenf nodunda büyüme saptanan hastalarda yapılmış olan yüzeysel doku ultrasonu ve

lenf nodu biyopsisi gerek görülen hastaların histopatolojik inceleme sonuçlarına ulaşıldı. Seçilmiş vakalarda iç organ tutulumu araştırmaya (evrelemeye) yönelik olarak yapılmış toraks, batin, pelvis bilgisayarlı tomografisi, PET, MR, periferik yayma, flow sitometri ve kemik iliği biyopsisi sonuçlarına ulaşıldı.

Flow sitometri ile hastaların periferik kan tümör yükü ölçüldü. Periferik kan sınıflaması B0, B1 ve B2 olarak gruplandırıldı.

Hastaların tanı anında evreleri kayıt altına alındı. Evrelendirme TNMB evrelendirme sistemine göre yapıldı. Evre IA, IB, IIA (erken evre MF), IIB, IIIA, IIIB, IVA ve IVB (ileri evre) olarak hastaların evreleri kaydedildi.

MF tanısı konulduğunda hastalığın klinikopatolojik varyantları ile klasik subtipleri kaydedildi. Klasik tipteki hastalarda yama ile plak bir arada ise hasta plak tipi olarak, plak ile tümör bir arada ise tümör tipi olarak kaydedildi. Klasik yama ve plaklar dışında diğer subtiplerden birinden lezyon varsa hasta diğer tip ile uyumlu olarak kabul edildi. Aynı anda birden fazla klasik tip dışı lezyonun birlikte olabildiği durumlarda lezyonların daha yoğun olduğu tip baskın tip olarak kaydedildi.

Hastalarda progresyonun olup olmadığı, eğer var ise progrese oldukları evre kaydedildi. Tümöre progresyon ve eritrodermi gelişimi ayrı veriler olarak alındı. Eritrodermi için hastaların vücut yüzey alanının %80 ve üzerinde tutulum kabul edildi. Eşlik eden malignite ve var ise hangi malignite olduğu kaydedildi. Tedavi ile ilgili özellikler; tedavi türü, tedavi yanıtı, tedavinin değiştirilip değiştirilmediği, nüks kaydedildi. Tedavi türünde topikal tedaviler nemlendiriciler, topikal steroidler, topikal kalsipotriol, topikal tazaroten, topikal beksaroten olarak sınıflandırıldı. Db-UVB ve PUVA kliniğimizdeki fototerapi ünitesinde uygulanan tedaviler olarak çalışmaya alındı. 2 hasta hastanemiz radyasyon onkolojisine radyoterapi için yönlendirildi. Ekstrakorporeal fotoforez endikasyonu konulan hastalar hastanemiz hematoloji bölümü aferez birimine yönlendirildi.

MF nüksün sık görüldüğü tümörlerden biridir. Bu nedenle hastalar nüks ve tedavi değişikliği açısından takip edildi. Nüks gelişen hastalar kaydedildi.

3.1 Veri Analizi

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenlerden parametrik test varsayımlarını sağlayanlar ortalama $\pm$ standart sapma (Ss), sağlamayanlar ortanca (en küçük ve en büyük) değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton Exact Test kullanılmış, Yates ve post hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. İki grup ortalama karşılaştırmalarında parametrik test varsayımları sağlanıyor ise independent samples t testi, sağlanmıyor ise Mann Whitney U testi yapılmıştır. İki'den fazla grup ortalama karşılaştırmalarında parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda One-Way ANOVA, sağlanmadığı durumlarda Kruskal Wallis ve post hoc pairwise comparisons testleri kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen toplam 120 kişinin 62'si (%51,7) erkek, 58'i (%48,3) kadındır. Tanı anındaki yaş ortalamaları $48,94 \pm 15,69$ olarak hesaplanmıştır, en küçük tanı yaşı 9, en büyük tanı yaşı ise 83'tür (Grafik 1). Hastalık süreleri ortalama $110,22 \pm 96,72$ ay olarak hesaplanmıştır, en kısa hastalık süresi 5, en uzun hastalık süresi 576 aydır. Tanıya kadar geçen süre ortalama $56,58 \pm 78,14$ ay olarak hesaplanmıştır, tanıya kadar geçen süre en az 2, en fazla 540 aydır. Hastaların takip süresi ortalama $43,56 \pm 41,60$ ay olarak hesaplanmıştır, en kısa takip süresi 1, en uzun takip süresi 204 aydır (Çizelge 4.1).

Çizelge 4. 1: Demografik özellikler

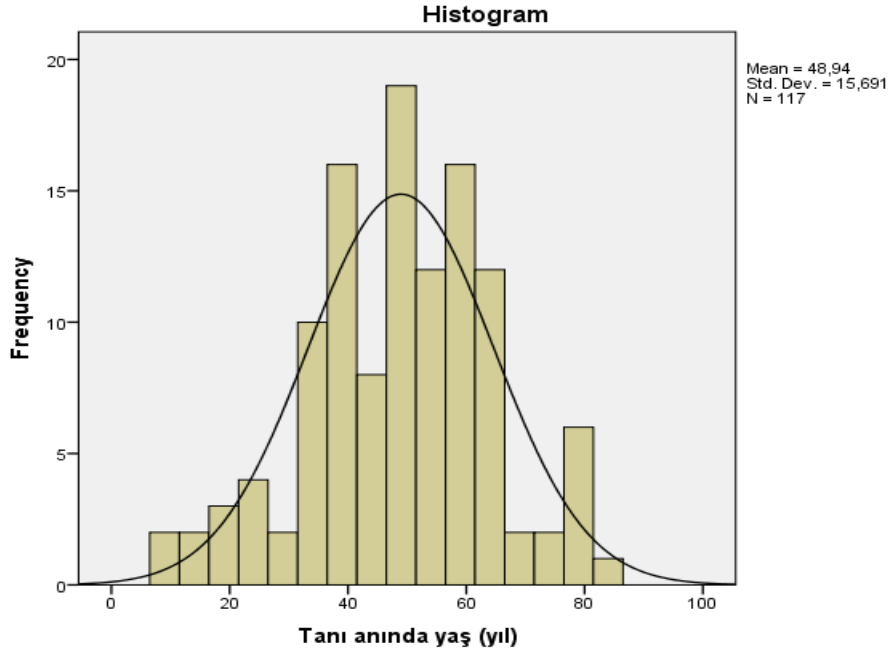
	n	n / Ort±Ss	% / min-max
Cinsiyet	n=120		
Erkek	62		51,7
Kadın	58		48,3
Tanı anındaki yaş	n=117	$48,94 \pm 15,69$	9-83
Hastalık süresi (ay)	89	$110,22 \pm 96,72$	5-576
Tanıya kadar geçen süre (ay)	77	$56,58 \pm 78,14$	2-540
Hasta takip süresi (ay)	114	$43,56 \pm 41,60$	1-204

Hastaların laboratuvar değerleri çizelge 4.2' de gösterilmiştir. Ortalama beta 2 mikroglobulin değerleri $2,34 \pm 1,13$, LDH değerleri $228,48 \pm 155,68$, CD4/CD8 değerleri $2,25 \pm 1,25$, CD7/CD4 değerleri $11,01 \pm 10,00$, CD26/CD4 değerleri $11,84 \pm 9,41$ olarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.2).

Çizelge 4. 2: Laboratuvar Değerleri

	n	Ort±Ss	Ortanca	Min-maks
Beta 2 mikroglobulin	29	$2,34 \pm 1,13$	2,04	0,61-6,20
LDH	84	$228,48 \pm 155,68$	193,50	19-1478
CD4/CD8	67	$2,25 \pm 1,25$	2	05-6,0
CD7/CD4	46	$11,01 \pm 10,00$	8,75	1,0-64,0
CD26/CD4	44	$11,84 \pm 9,41$	9,0	1,0-58,0

Şekil 4.1: Hastaların tanı anındaki yaş dağılım histogramı (yıl)



Hastaların 45 tanesi başlangıçta farklı tanı almışlardır. En fazla alınan farklı tanı parapsoriasis (n=13 %28,26) olmuştur. Bunun dışında alınan farklı tanıların sıklık sırasına göre şu şekildedir; atopik dermatit, likenoid dermatit, Ashy dermatozu, fiks ilaç erüpsiyonu, pitriyasis rozea. Bunların dışında görülen tüm tanıların çizelge 4.3’ te sunulmuştur.

Çizelge 4. 3: Farklı tanı alma durumu

	n	n / Ort±ss	% / min-max
Alınan farklı tanımlar	45		
Parapsoriasis		13	28,26
Atopik Dermatit		5	10,86
Likenoid Dermatit		4	8,69
Ashy Dermatozu		2	4,34
Fiks İlaç Erüpsiyonu		2	4,34
Pitriyazis Rozea		2	4,34
Alerjik Kontakt Dermatit		1	2,17
Atopik Dermatit, Liken Pilanopilaris		1	2,17
Büllöz Pemfigoid		1	2,17
Eozinofilili Anjiyolenfoid Hiperplazi		1	2,17
Eritema Elevatum Diutinum		1	2,17
İlaç Erüpsiyonu		1	2,17
İlaç Erüpsiyonu, Lenfomatoid Papüloz		1	2,17
İnterfaz Dermatiti		1	2,17
Kontakt Dermatit		1	2,17
Parapsoriasis, İnterfaz Dermatit		1	2,17
Pitriyazis Alba		1	2,17
Pitriyazis Likenoides Kronika		1	2,17
Pitriyazis Versikolor		1	2,17
Postinflamatuvar Pigmentasyon		1	2,17
Psoriasis		1	2,17
Subakut Dermatit		1	2,17
Tinea Korporis		1	2,17
Tinea Versikolor		1	2,17

Histopatoloji verilerine ulaşılmış 115 hastadan histopatolojik olarak tanısı doğrulanmış 101 (%87,8) hasta bulunmaktadır. 73 (%78,5) hastanın biyopsi istemindeki ilk ön tanısı MF'tir. T hücre klonalite özellikleri incelendiğinde 1 hastanın (%10,0) monoklonal, 9 hastanın (%90,0) poliklonal olduğu görülmektedir. 6 hastaya kemik iliği biyopsisi yapılmış ve tamamı normal gelmiştir. 18 hastaya lenf nodu biyopsisi yapılmış 17'si (%94,4) reaktif, 1'i (5,6) patolojik bulunmuştur. 73 hastanın flow sitometri sonuçları incelendiğinde 70'inin (%95,9) normal olduğu,

3'ünün (%4,1) normal olmadığı gözlenmiştir. 79 hastanın periferik yaymasında 3 kişide (%3,8) Sezary hücreler görülmüş, diğer 76 (%96,2) kişinin periferik yayması normal bulunmuştur (Çizelge 4.4).

Çizelge 4. 4: Histopatolojik özellikler

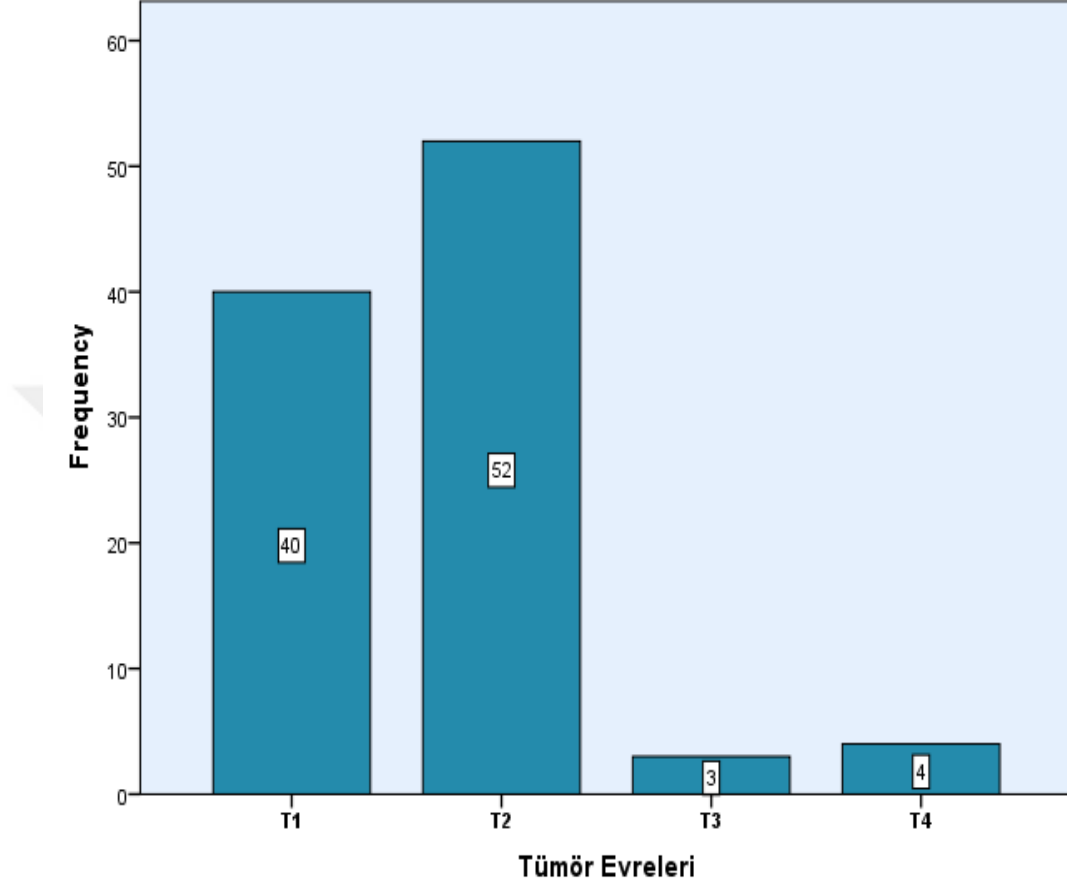
	n	%
Histopatolojik tanı	115	100,0
MF Doğrulanmış	101	87,8
MF Doğrulanmamış	14	12,2
İlk ön tanı MF mi?	93	100,0
Evet	73	78,5
Hayır	20	21,5
T hücre klonalite	10	100,0
Monoklonal	1	10,0
Poliklonal	9	90,0
Kİ Biyopsisi	6	100,0
Normal	6	100,0
Lenf nodu biyopsisi	18	100,0
Reaktif	17	94,4
Patolojik	1	5,6
Flow sitometri	73	100,0
Normal	70	95,9
Normal değil	3	4,1
Periferik yayma	79	100,0
Normal	76	96,2
Sezary	3	3,8

T evreleme kayıtlarına ulaşılan 99 hastanın %40,4'ü T1, %52,5'i T2, %3,0'ü T3, %4,0'ü T4 evresindedir (Şekil 4.2). 102 hastanın %81,4'ü N0, %16,7'si N1, %1,0'i N2 ve %1,0'i N3 evresindedir. Metastaz bilgilerine ulaşılan 103 hastanın tamamı M0 evresindedir. 103 hastanın %98,1'i B0, %1,0'i B1 ve %1,0'i B2 evresindedir. Tanı anında 1A evresinde olan 35 (%35,7), 1B evresinde olan 47 (%48,0), 2A evresinde olan 10 (%10,2), 2B evresinde olan 2 (%2,0), 3A evresinde olan 2 (%2,0), 4A1 evresinde olan 1 (%1,0) ve 4A2 evresinde olan 1 (%1,0) hasta bulunmaktadır. 113 hastanın lezyonlarının evresi incelendiğinde ise yama evresinde olan 61 (%54,0), plak evresinde olan 47 (%41,6) ve tümör evresinde olan 5 (%4,4) hasta bulunduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.5).

Çizelge 4. 5: Hastaların TNMB Evreleri

	n	%
T	99	100,0
T1	40	40,4
T2	52	52,5
T3	3	3,0
T4	4	4,0
N	102	100,0
N0	83	81,4
N1	17	16,7
N2	1	1,0
N3	1	1,0
M	103	100,0
M0	103	100,0
B	103	100,0
B0	101	98,1
B1	1	1,0
B2	1	1,0
Tanı anında evre	98	100,0
1A	35	35,7
1B	47	48,0
2A	10	10,2
2B	2	2,0
3A	2	2,0
4A1	1	1,0
4A2	1	1,0
Lezyon evresi	113	100,0
Yama	61	54,0
Plak	43	38,3
Tümör	5	4,4
Eritrodermi	4	3,3

Şekil 4. 2: T evreleri

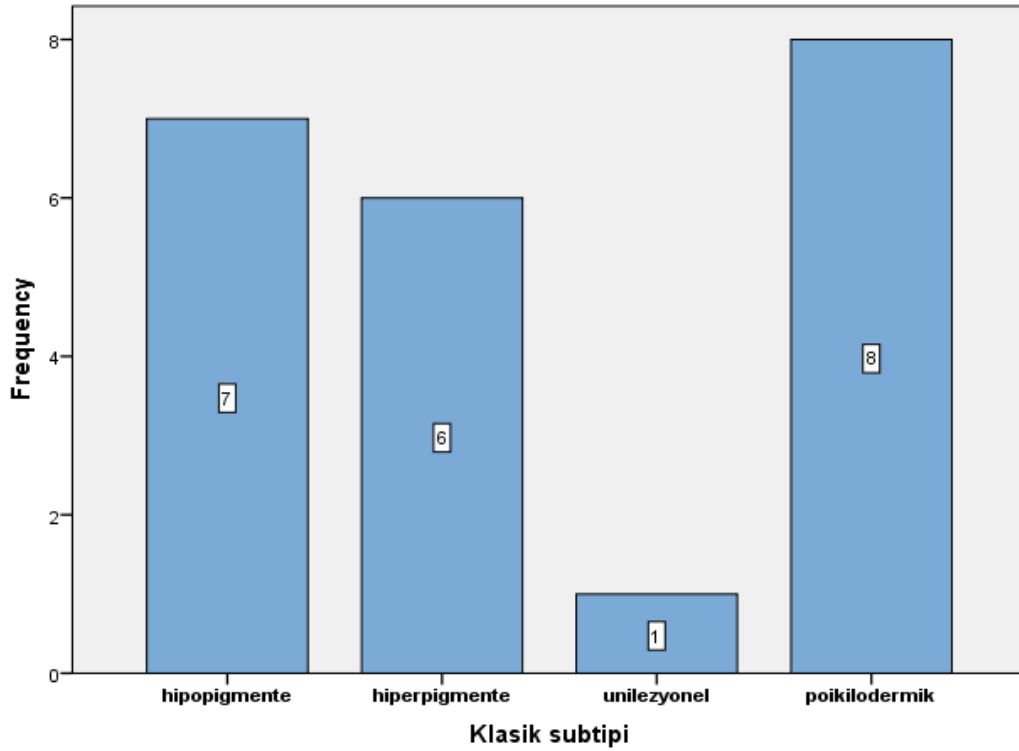


Hastaların klinik özellikleri analiz edildiğinde klinikopatolojik varyantı klasik olanların oranı %96,5, folliküler olanların oranı %2,6 ve granümatöz olanların oranı %0,9 olarak hesaplanmıştır. 22 hastanın klasik subtipleri incelendiğinde hipopigmente olan 7 (%31,8), hiperpigmente olan 6 (%27,3), unilezyonel olan 1 (%4,5) ve poikilodermik olan 8 (%36,4) hasta bulunduğu görülmüştür (Şekil 4.3, Çizelge 4.6).

Çizelge 4. 6: Klinik özellikler

	n	%
Klinikopatolojik varyant	114	100,0
Klasik	110	96,5
Foliküler	3	2,6
Granülomatöz gevşek	1	0,9
Klasik subtipi	22	100,0
Hipopigmente	7	31,8
Hiperpigmente	6	27,3
Unilezyonel	1	4,5
Poikilodermik	8	36,4

Şekil 4. 3: Klasik subtipi



Çizelge 4.7’ de hastaların radyolojik özellikleri gösterilmiştir. 12 hastanın PET BT sonuçları şu şekildedir; normal %58,3, aksiller LAP %8,3, aksiller LAP, inguinal LAP %8,3, inguinal aksiller reaktif LN %8,3, inguinal LAP %16,6. 65 hastanın USG sonuçları şu şekildedir; normal %32,5, inguinal LAP %11,7, aksiller LAP %4,2, aksiller ve inguinal LAP %2,5, hepatomegali %1,7, hepatosplenomegali %1,7. 2 hastanın MR sonucu vardır, bunlardan biri normal iken diğerinde servikal,

aksiller, inguinal LAP tespit edilmiştir. 30 hastanın tomografi sonuçları ise şu şekildedir; normal %73,3, inguinal LAP %6,7, aksiller LAP %10,0, mediastinel LAP %3,3, aksiller ve servikal LAP %3,3, hepatomegali ve splenomegali %3,3 (Çizelge 4.7).

Çizelge 4. 7: Radyolojik özellikler

	n	%
PET BT	12	100,0
Normal	7	58,3
Aksiller LAP	1	8,3
Aksiller LAP, inguinal LAP	1	8,3
İnguinal aksiller reaktif LN	1	8,3
İnguinal LAP	1	8,3
İnguinalde reaktif LN	1	8,3
USG	65	100,0
Normal	39	32,5
İnguinal Lap	14	11,7
Aksiller Lap	5	4,2
Aksiller + İnguinal Lap	3	2,5
Hepatomegali	2	1,7
Hepatosplenomegali	2	1,7
MR	2	100,0
Normal	1	50,0
Servikal, aksiller, inguinal LAP	1	50,0
TOMOGRAFİ	30	100,0
Normal	22	73,3
İnguinal LAP	2	6,7
Aksiller LAP	3	10,0
Mediastinel LAP	1	3,3
Aksiller+ servikal LAP	1	3,3
HM, SM	1	3,3

Toplam 111 hastanın 104'ünde (%93,7) eşlik eden bir malignite bulunmaz iken 7'sinde (%6,3) eşlik eden bir malignite bulunmaktadır. Bu maligniteler şunlardır; tiroid papiller ca, prostat ca, non Hodgkin lenfoma, kolon ca, Hodgkin lenfoma, akciğer ca. (Çizelge 4.8).

Çizelge 4. 8: Eşlik eden malignite

	n	%
Eşlik eden malignite	111	100,0
Var	7	6,3
Yok	104	93,7
Malignite	7	100,0
Tiroid papiller ca	1	14,3
Prostat ca	1	14,3
Non Hodgkin lenfoma	1	14,3
Kolon ca	1	14,3
KLL	1	14,3
Hodgkin Lenfoma	1	14,3
Akciğer ca	1	14,3

Çizelge 4.9’ da hastalara uygulanan tedaviler gösterilmiştir. En çok uygulanan tedaviler topikal steroid (%65,8), nemlendirici (%52,5), PUVA (%37,5), DB-UVB (%36,7), metotreksat (%30,0), asitretin (%26,7), interferon (%14,2), topikal beksaroten (%13,3) şeklindedir. Bunların dışında topikal kalsipotriol, topikal tazaroten, radyoterapi, ekstrakorporeal fotoforez ve pralatrexat tedavileri de az oranda uygulanmıştır. Kemoterapotik ajan olarak chop+ gemesitabin, gemesitabin ve chop verilmiştir. Monoklonal antikor olarak ise Brentuximab Vedotin, Brentuksimab+ Siklosporin verilmiştir (Çizelge 4.9).

Çizelge 4. 9: Uygulanan tedaviler

	n=120	%
Topikal steroid	79	65,8
Nemlendirici	63	52,5
PUVA	45	37,5
DB-UVB	44	36,7
Metotreksat	36	30,0
Asitretin	32	26,7
İnterferon	17	14,2
Topikal beksaroten	16	13,3
Ekstrakorporeal fotoforez	4	3,3
Topikal tazaroten	3	2,5
Radyoterapi	2	1,7
Topikal kalsipotriol	1	0,8
Pralatreksat	1	0,8
Kemoterapi	3	100,0
Chop+ Gemsitabin	1	33,3
Gemsitabin	1	33,3
Gemsitabin, Chop	1	33,3
Monoklonal antikor	3	100,0
Brentuximab	1	33,3
Brentuksimab Vedotin	1	33,3
Brentuksimab+ Siklosporin	1	33,3

Tedavi verilerine ulaşılabilen 83 hastanın 70'inde (%84,7) tedavi yanıtı olmuş iken 13'ünde (%15,3) yanıt alınmamıştır. 50 hastanın 38'inde (%76,0) nüks olmuştur. Hastaların en çok yanıt verdikleri tedaviler PUVA (%27,14), Db-UVB (%11,42), metotreksat (%11,42), topikal steroid (%11,42) olmuştur. Bunların dışındaki tüm ilaçlara verilen yanıt oranları Çizelge 4.10 ile gösterilmiştir.

Çizelge 4. 10: Tedavi ile ilgili özellikler

	n	%
Tedavi yanıtı	83	100,0
Var	70	80,7
Yok	13	19,3
Nüks	50	100,0
Var	38	76,0
Yok	12	24,0
Hangi ilaca yanıt	70	100,0
PUVA	19	27,14
Db-UVB	8	11,42
Metotreksat	8	11,42
Topikal Steroid	8	11,42
UVB	5	7,13
Metotreksat +Topikal Steroid	3	4,28
Metotreksat+ Beksaroten	2	2,85
Asitretin + Topikal Steroid	2	2,84
Asitretin + Db-UVB	2	2,84
Asitretin + PUVA	2	2,84
Asitretin	2	2,84
Asitretin + Nemlendirici	1	1,42
Beksaroten	1	1,42
Beksaroten + Topikal Steroid	1	1,42
Ekstrakorporeal Fotoforez + Beksaroten	1	1,42
İnterferon	1	1,42
İnterferon + PUVA	1	1,42
Metotreksat +Asitretin	1	1,42
Metotreksat + İnterferon	1	1,42
Topikal Steroid + Nemlendirici	1	1,42

Progresyon gelişimi 91 hastanın 16'sında (%17,6) olmuştur. Progrese oldukları evreler incelendiğinde 1 hastanın 1B evresinde, 3 hastanın 2A evresinde, 5 hastanın 2B evresinde, 5 hastanın 3A evresinde, 2 hastanın 4A1 evresinde progrese olduğu gözlenmiştir. 108 hastanın 7'sinde (%6,5) tümör progresyonu olmuştur. 110 hastanın 7'sinde ise (%6,4) eritrodermi gelişimi gözlenmiştir (Çizelge 4.11).

Çizelge 4. 11: Progresyon durumu ve eritrodermi gelişimi

	n	%
Progresyon	91	100,0
Var	16	17,6
Yok	75	82,4
Progrese oldukları evre	16	100,0
1B	1	6,3
2A	3	18,8
2B	5	31,3
3A	5	31,3
4A1	2	12,5
Tümör progresyonu	108	100,0
Var	7	6,5
Yok	101	93,5
Eritrodermi gelişimi	110	91,7
Var	7	6,4
Yok	103	93,6

Hastaların son kontroldeki evreleri incelendiğinde %61,9'unun 1A, %21,4'ünün 1B, %2,4'ünün 2A, %4,8'inin 2B, %6,0'sının 3A, %2,42'ünün 4A1, %1,2'sinin 4A2 evresinde oldukları gözlenmiştir. Hastaların son kontroldeki yanıtları incelendiğinde ise %80,42'ünün parsiyel yanıt verdiği, %17,6'sının komplet remisyona girdiği, %2'sinin ise exitus olduğu gözlenmiştir (Çizelge 4.12)

Çizelge 4. 12: Son kontroldeki evre ve yanıt

	n	%
Hastanın son kontrolünde evresi	84	100,0
1A	52	61,9
1B	18	21,4
2A	2	2,4
2B	4	4,8
3A	5	6,0
4A1	2	2,4
4A2	1	1,2
Hastaların son kontrolündeki yanıtı	102	100,0
Parsiyel yanıt	82	80,4
Komplet remisyon	18	17,6
Ex	2	2,0

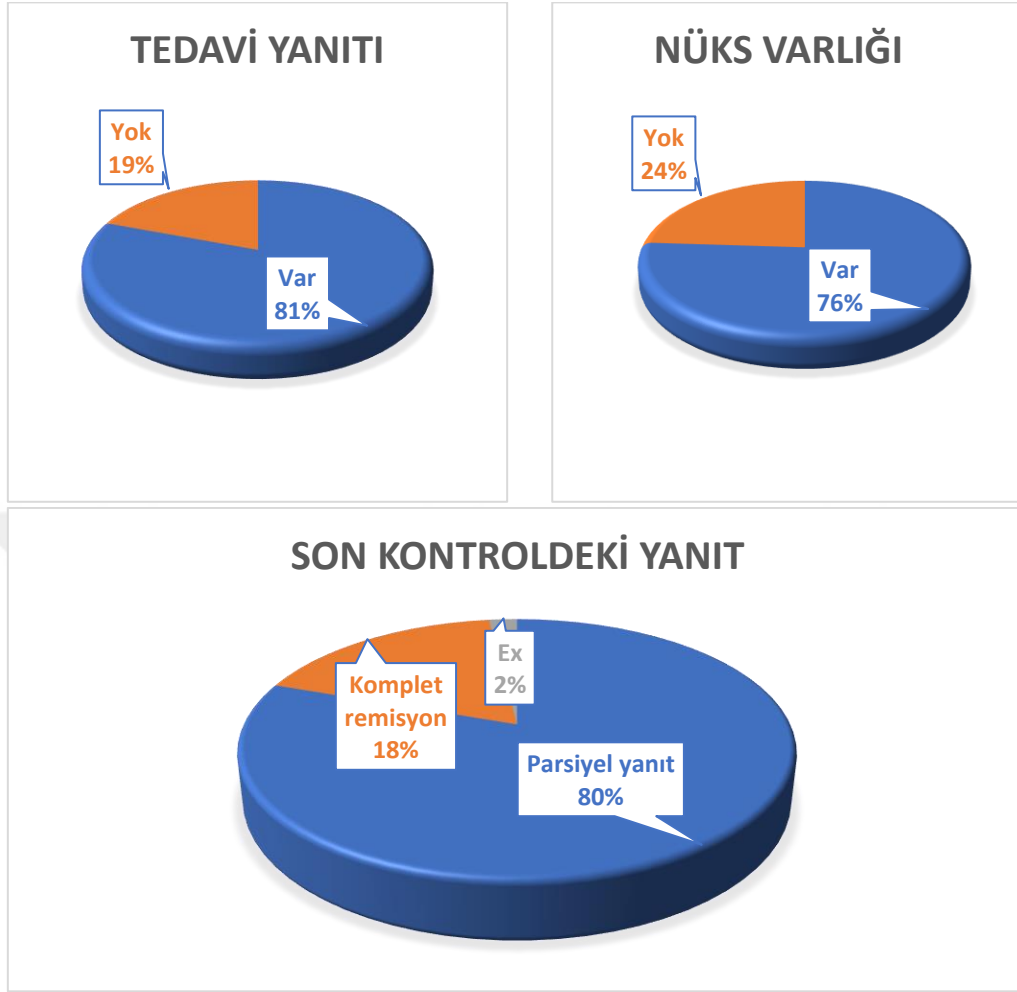
Progresyon ile ilişkili faktörler incelenmiş ve bulgular Çizelge 4.13 ile gösterilmiştir. Yaş ortalaması progrese olan hastalarda 54,19±14,39, progrese olmayan hastalarda 46,50±15,94 yıldır. Ortalama hastalık süresi progrese olan hastalarda 125 (7-360), progrese olmayan hastalarda 84 (8-576) aydır. Ortalama tanıya kadar geçen süre progrese olan hastalarda 48 (2-180), progrese olmayan hastalarda 42 (3-540) aydır. Ortalama Beta 2 mikroglobulin değeri progrese olan hastalarda 2,2 (1,2-4,3), progrese olmayan hastalarda 1,8 (0,6-6,2)'dir. Ortalama CD4/CD8 değeri progrese olan ve olmayan hastalarda 2 (1-6)'dir. Ortalama CD7/CD4 değeri progrese olan hastalarda 8 (3,5-64), progrese olmayan hastalarda 8 (1-22)'dir. Ortalama CD26/CD4 değeri progrese olan hastalarda 11,1 (4-58), progrese olmayan hastalarda 9 (1-23)'dur. Tüm bu bulgular istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p>0,05$). LDH değeri ise progrese olan hastalarda 273 (129-602) iken progrese olmayan hastalarda 192 (137-330) bulunmuştur. Progrese olan hastaların LDH değerleri progrese olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$) (Çizelge 4.13).

Çizelge 4. 13: Progresyon ile ilişkili faktörler

	Var _n /Yok _n	Progresyon		p değeri
		Var	Yok	
Yaş (yıl)	16/72	54,19±14,39	46,50±15,94	0,080
Hastalık süresi (ay)	14/55	125 (7-360)	84 (8-576)	0,403
Taniya kadar geçen süre (ay)	10/50	48 (2-180)	42 (3-540)	0,297
Beta 2 mikroglobulin	6/20	2,2 (1,2-4,3)	1,8 (0,6-6,2)	0,301
LDH	15/54	273 (129-602)	192 (137-330)	0,002
CD4/CD8	12/48	2 (1-6)	2 (1-6)	0,810
CD7/CD4	7/33	8 (3,5-64)	8 (1-22)	0,859
CD26/CD4	6/32	11,1 (4-58)	9 (1-23)	0,495

Normal dağılan verilerin analizinde student t testi yapılmış, sonuçlar ort±ss olarak gösterilmiştir. Normal dağılmayan verilerin analizinde Mann Whitney U testi yapılmış, sonuçlar ortanca (min-maks) olarak gösterilmiştir.

Şekil 4. 4: Tedavi yanıtı ve nüks varlığı



Progresyon durumu tümör ve lezyon evresine göre incelendiğinde T evreleme sistemine göre yapılan ilk analizde anlamlı fark bulunmuş ancak ileri analizlerde fark kaybolmuştur. Progresyon oranları T1 evresinde %13,3, T2 evresinde %18,2, T3 ve T4 evrelerinde ise %66,7'dir. Lezyon evrelerine göre progresyon durumu analiz edildiğinde ise yama evresinde progresyon oranının %6,8, plak evresinde %27,8 ve tümör evresinde %60,0 olduğu gözlenmiştir ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur. Farkın hangi evreden kaynaklandığını anlamak için yapılan ileri analiz sonuçlarına göre yama evresinde progresyon görülme oranının diğer evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.14).

Çizelge 4. 14:Tümör ve lezyon evresine göre progresyon durumu

	Progresyon		p değeri
	Var	Yok	
T	16 (20,0)	64 (80,0)	0,028^a
T1	4 (13,3)	26 (86,7)	-
T2	8 (18,2)	36 (81,8)	-
T3	2 (66,7)	1 (33,3)	-
T4	2 (66,7)	1 (33,3)	-
Lezyon evresi	16 (18,8)	69 (81,2)	0,005^b
Yama	3 (6,8)	41 (93,2)	-
Plak	10 (27,8)	26 (72,2)	-
Tümör	3 (60,0)	2 (40,0)	-

^a, ileri analizde fark kayboldu

^b, “yama” diğerlerinden farklı.

Çizelge 4.15’ te hastaların son kontroldeki yanıtları ile ilişkili faktörlerin analiz bulguları sunulmuştur. Yaş ortalaması parsiyel yanıt veren hastalarda 49,26±14,80, komplet remisyona giren hastalarda 45,63±15,18, exitus olan hastalarda 57,00±1,41 yıl olarak hesaplanmıştır. Ortalama hastalık süresi parsiyel yanıt veren hastalarda 84 (7-576), komplet remisyona giren hastalarda 108 (17-252) aydır. Ortalama tanıya kadar geçen süre parsiyel yanıt veren hastalarda 48 (2-540), komplet remisyona giren hastalarda 24 (6-180) aydır. Ortalama beta 2 mikroglobulin değeri parsiyel yanıt veren hastalarda 2,04 (0,61-3,51), komplet yanıt veren hastalarda 1,86 (1,57-4,18)’tır. Ortalama CD4/CD8 değeri parsiyel yanıt veren ve komplet remisyona giren hastalarda 2 (1-5), exitus olan hastalarda 3,2 (0,5-6)’dir. Ortalama CD7/CD4 değeri parsiyel yanıt veren hastalarda 8 (1-37), komplet remisyona giren hastalarda 10 (3,5-21)’dur. Ortalama CD26/CD4 değeri parsiyel yanıt veren hastalarda 9 (1-37), komplet remisyona giren hastalarda 9 (4-19)’dur. Tüm bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Ortalama LDH değeri parsiyel yanıt veren hastalarda 201 (129-384), komplet remisyona giren hastalarda 187 (152-445) ve exitus olan hastalarda 1040 (602-1478) olarak hesaplanmıştır ve bu fark anlamlı bulunmuştur. Yapılan ileri analizlerde farkın komplet remisyona giren ve exitus olan hastalardan kaynaklandığı anlaşılmıştır. Exitus olan hastaların LDH değerleri komplet

remisyona giren hastaların LDH değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.15).

Çizelge 4. 15: Son kontroldeki yanıt ile ilişkili faktörler

	P _n /K _n /E _n	Son kontroldeki yanıt			p değeri
		Parsiyel	Komplet	Ex	
Yaş (yıl)	81/16/2	49,26±14,80	45,63±15,18	57,00±1,41	0,492
Hastalık süresi (ay)	66/11/1	84 (7-576)	108 (17-252)	-	0,703
Tanıya kadar geçen süre (ay)	55/11/0	48 (2-540)	24 (6-180)	-	0,993
Beta 2 mikroglobulin	19/8/1	2,04 (0,61-3,51)	1,86(1,57-4,18)	-	0,238
LDH	58/16/2	201 (129-384)	187 (152-445)	1040(602-1478)	0,038^a
CD4/CD8	47/13/2	2 (1-5)	2 (1-5)	3,2 (0,5-6)	0,785
CD7/CD4	32/11/1	8 (1-37)	10 (3,5-21)	-	0,172
CD26/CD4	30/11/1	9 (1-37)	9 (4-19)	-	0,199

Normal dağılım verilerin analizinde one way ANOVA yapılmış, sonuçlar ort±ss olarak gösterilmiştir.

Normal dağılmayan verilerin analizinde Kruskal Wallis testi yapılmış, sonuçlar ortanca (min-maks) olarak gösterilmiştir.

^a, “Komplet” ile “Ex” arasında fark var ($p=0,038$)

Tümör ve lezyonun evresine göre hastaların son kontroldeki yanıtları analiz edildiğinde T1 evresinde olanların %88,9’unun parsiyel yanıt verdikleri ve %11,1’inin komplet remisyona girdikleri; T2 evresinde olanların %83,3’ünün parsiyel yanıt verdikleri, %14,6’sının komplet remisyona girdikleri ve bu evredeki 1 hastanın (%2,1) exitus olduğu; T3 evresinde olanların tamamının parsiyel yanıt verdikleri; T4 evresinde olanların %50,0’sinin parsiyel yanıt verdikleri, %25,0’inin komplet remisyona girdiği ve yine %25,0’inin exitus olduğu görülmektedir ($p>0,05$). Lezyon evresine göre yapılan analiz sonuçları ise şu şekildedir: Yama evresinde olanlar %88,5 parsiyel yanıt, %11,5 komplet remisyona; plak evresinde olanlar %75,6 parsiyel yanıt, %19,54 komplet remisyona, %4,9 exitus; tümör evresinde olanlar ise tamamı parsiyel yanıt ($p>0,05$) (Çizelge 4.16).

Çizelge 4. 16: Tümör ve lezyon evresine göre son kontroldeki yanıt

	Son kontroldeki yanıt			p değeri
	Parsiyel	Komplet	Ex	
T	77 (84,6)	12 (13,2)	2 (2,2)	0,149
T1	32 (88,9)	4 (11,1)	0 (0,0)	-
T2	40 (83,3)	7 (14,6)	1 (2,1)	-
T3	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
T4	2 (50,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	-
Lezyon evresi	82 (83,7)	14 (14,3)	2 (2,0)	0,248
Yama	46 (88,5)	6 (11,5)	0 (0,0)	-
Plak	31 (75,6)	8 (19,5)	2 (4,9)	-
Tümör	5 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-

5. TARTIŞMA

MF, primer kutanöz T hücreli lenfomaların en sık görülen tipidir ve tüm primer kutanöz lenfomaların % 50 'sini oluşturmaktadır(2). Genellikle yaşlı erişkinleri etkilemekle birlikte (medyan tanı yaşı 55-60) çocuklarda ve gençlerde de görülmektedir(4). Bizim çalışmamızda hastaların tanı anındaki yaş ortalamaları 49 idi, en küçük tanı yaşı 9, en büyük tanı yaşı ise 83' tü. Bu literatürde bildirilen yaş ortalamasına göre daha genç sayılabilecek bir yaş idi. Sadece 3 hasta (%2,5) 20 yaş altında idi.

MF her iki cinsiyette de görülmekle beraber erkek kadın oranı 1,6 ila 2 arasında değişir(19,25). Çalışmamızda yer alan 120 kişinin 62'si (%51,7) erkek, 58'i (%48,3) kadındır. Literatürle uyumlu olarak erkeklerin oranı daha fazla olmakla birlikte oran 1:1,06 idi.

MF, karakteristik olarak yama aşamasından başlayıp daha sonra plak ve tümör evresine ilerler. Bu seyir yavaş olur bazen on yılları bulabilir. MF tanısı konana kadar geçen ortalama hastalık süresi 4-6 yıldır. Bu süre birkaç aydan 50 yıla kadar değişebilir(228,238). Bizim çalışmamızda tanıya kadar geçen süre ortalama $56,58 \pm 78,14$ ay olarak hesaplanmıştır, tanıya kadar geçen süre en az 2, en fazla 540 ay olup literatürle uyumlu idi. Hastaların tanıdan sonraki takip süresi ortalama $43,56 \pm 41,60$ ay olarak hesaplanmıştır, en kısa takip süresi 1, en uzun takip süresi ise 204 aydır.

MF tanısı değişken klinik prezantasyonlar ve histopatolojide görülebilen nonspesifik bulgular nedeni ile zor olabilmektedir. Moleküler biyoloji tanısall doğruluğu artırmıştır fakat klinik yaklaşım hala tanıdaki önemini korumaktadır. Literatürde MF' i taklit edebilen 50' den fazla antite bildirilmiştir(35). Bizim çalışmamızda farklı tanı alan 45 hasta mevcuttur. 13 hasta (%28,26) ile parapsoriasis tanısı en sık görülen farklı tanı idi. Fakat parapsoriasisın bir MF formu mu olduğu yoksa MF' in potansiyel bir prekürsörü mü olduğu konusu tartışmalıdır (5). Bunun dışında alınan farklı tanıların sıklık sırasına göre şu şekildedir; atopik dermatit, likenoid dermatit, Ashy dermatozu, fiks ilaç erüpsiyonu ve pitriyasis rozea.

Çalışmamızda 101 hastanın (%87,8) tanısı histopatolojik olarak doğrulanmıştır. 14 hasta ise klinik olarak MF kabul edilmiştir. Klinik olarak MF

lehine değeriendirilen bulgular literatürde erken dönem MF tanısında kullanılan skorlama sisteminde bildirilen kriterlerden persistan veya progresif yama veya ince plakların olması, güneş görmeyen alanlarda lokalize olması, büyüklük ve şeklinin uyumlu olması ve poikilodermanın bulunmasıdır(60). Hastaların 73' ünde ilk ön tanı MF idi.

Klasik MF dışında literatürde çok sayıda klinikopatolojik alt tip ve varyantlar tanımlanmıştır. Bunlar hipopigmente, hiperpigmente, büllöz, poikilodermatöz, follikülotropik, pitriyasis likenoides kronika benzeri, siringotropik, granümatöz gevşek deri ve pajetoid retikülozu kapsar. Çoğu varyant klasik MF ile benzer davranır, bu nedenle sınıflamalarda yer almaz. Bunlardan follikülotropik MF, granümatöz gevşek deri ve pajetoid retiküloz klasik MF' den farklı patolojik özellikleri, prognozları ve klinik davranışları nedeni ile sınıflamalarda ayrı varyantlar olarak kabul edilir(239). Folliküler MF, tüm MF vakalarının %10 unda görülür. Bizim çalışmamızda ise bu oran %2,6 idi ve literatürde bildirilen orana göre daha düşük idi. Granümatöz gevşek deri hastalığı ve pajetoid retiküloz vakaları literatürde son derece nadir olarak bildirilmiştir(59). Çalışmamızda granümatöz gevşek deri hastalığı tanısı olan 1 hasta (%0,9) vardı ve pajetoid retiküloz tanısı alan hasta yoktu.

110 klasik MF hastasının 22' sinde farklı subtipler görülmüştür. Bu hastalarda en sık görülen subtip 8 hasta (%36,4) ile poikilodermik MF idi. Diğer subtipler incelendiğinde hipopigmente olan 7 (%31,8), hiperpigmente olan 6 (%27,3) ve unilezyonel olan 1 (%4,5) hasta bulunduğu görülmüştür.

Çalışmamızda PLK benzeri 1 MF olgusu rapor edilmiştir. Bu tür MF olguları daha çok çocuklarda görülür ve kronik bir seyir izlemektedir. Bazı vaka raporlarında MF öncesinde PLK varlığı bildirilmiştir(240,241). Diğer yandan da PLK olgularında artmış oranda klonalite saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki tek olgu ileri yaştaydı. İki hastalık arasındaki bağlantının aydınlatılması için patogeneze yönelik ileri araştırmalar gerekmektedir. Ayrıca literatürde MF tanılı 2 hastada takip sırasında histopatoloji ile doğrulanarak PLEVA geliştiği rapor edilmiş olup, TCR gen rearanjmanı yapılan bu olgulardan birinde poliklonalite diğeriinde ise monoklonalite saptanmıştır. Diğer lenfoproliferatif ve myeloproliferatif

hastalıklara da eşlik edebilen PLEVA'nın paraneoplastik inflamatuvar ya da immünolojik bir reaksiyon olabileceği düşünülmüştür(242).

Klinik verilerine baktığımızda; çalışmamızda hastaların %54'ü yama, %38'i plak lezyonlarla başvurmuşken, %4'ü tümöral evrede ve %3'ü ise eritrodermi ile başvurmuştur. Kim ve arkadaşlarının 525 olguluk serilerinde hastaların %67'si yama, plak, yama ve plak (T1 ve T2 evrede) dönemindeyken %18'i tümöral dönem (T3) ve %15'i de eritrodermik dönemde(T4) bulunmuştur(238). Bizim çalışmamızda ise hastaların çoğu erken klinik evrede bulunmakta olup tümöral ve eritrodermik evrede olan hasta sayısı aşıkare derecede az bulunmuştur.

Literatürdeki verilere baktığımızda 2007'de Alman Dermatoloji Birliği , MF hastalarının %80'inin erken evre(evre IA-IB-IIA) olduğunu, van Doorn ve arkadaşları %73'ünün evre I (IA-IB) olduğunu, ve ülkemizden Anadolu ve arkadaşları olguların %89,4'ünün erken evre (evre IA-IB-IIA) olduğunu bildirmişlerdir(25,228,243). Çalışmamızda ise hastaların %35,7'si evre IA'da, %48'i evre IB' de, %10,2'si evre IIA'da olmak üzere %93,9'u erken evre MF iken, %2'si evre IIB' de, %2'si evre IIIA' da ve %1 i evre IVA da %1'i evre IVB'de olmak üzere %6'sı geç evre MF olarak bulunmuş olup bildirilen çalışmalara göre erken evrede olan hasta oranı daha yüksek bulunmuştur. Lenf nodu tutulumuna bakıldığında N1 hastaların %16,7'sinde, N2 ise %1'inde ve N3 ise %1' inde saptanmış olup %81,4'ünde tutulum yoktu. Visseral tutulumu olan hasta yoktu. Periferik kan yaymasında 3 hastada Sezary hücreleri görülmüş fakat hiçbir hastada TNM-B evrelemesindeki B kriterini ilerletecek bulguya rastlanmamıştır. Bu sonuçlar ile ileri evredeki hasta sayımızın literatür verilerine göre daha az oluşu ülke nüfusunun daha genç olması ve ileri evre hastaların hematolojiye ve onkolojiye başvurmuş olabilecek olmaları gösterilebilir.

MF ile sekonder malignite birliktelikleri literatürde daha önce bildirilmiştir. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, akciğer karsinomu, malign melanom, üriner ve bilier karsinomlar bildirilen sekonder maligniteler arasındadır(244,245). Lindahl ve arkadaşlarının Danimarka'da 1979-2008 arasında ülke genelinde MF ve parapsoriasis tanısı alan tüm hastaları kapsayarak yaptıkları kohort bir çalışmada hastaları ortalama 7,6 yıl takip etmişler. 386 MF hastasının 65'inde, 582 parapsoriasis hastasının da 86'sında hematolojik ve dermatolojik maligniteleri de

kapsayan herhangi bir malignite geliştiği gözlenmiştir. Bu çalışmada MF tanılı hastaların %27'si MF'ye bağlı olmak üzere toplamda %54'ü herhangi bir maligniteye bağlı kaybedilmiştir(246). Bizim çalışmamızda toplam 111 hastanın 104'ünde (%93,7) eşlik eden bir malignite bulunmaz iken 7'sinde (%6,3) eşlik eden bir malignite bulunmaktadır. Bu maligniteler şunlardır; tiroid papiller ca, prostat ca, non Hodgkin lenfoma, kolon ca, kronik lenfositik lösemi, Hodgkin lenfoma, akciğer ca. Bu oran Lindahl ve ark çalışmasına göre daha az olup bu farkta hastaların evresi ve yaşları etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızda hastalarda rutin kan sayımı, biyokimya, beta-2 mikroglobulin ve LDH değerleri çalışılmıştır. Bunlardan beta-2 mikroglobulin ve LDH MF' te progresyonda etkili olduğu bildirilen laboratuvar değerleridir (247). Çalışmamızda ortalama beta 2 mikroglobulin değerleri $2,34 \pm 1,13$ bulunmuştur. Benzer şekilde ülkemizde yapılmış bir çalışmada 119 hastada beta 2 mikroglobülinin ortalama değeri $2,6 \pm 1,8$ bulunmuş (247). %38 hastada beta-2 mikroglobülin düzeyleri yükselmişti. LDH ise bir diğer bakılan parametre. LDH değerleri çalışmamızda ortalama $228,48 \pm 155,68$ olarak bulunmuştur.

Periferik kandan ve doku örneklerinden DNA analizi yapılarak monoklonal T hücre topluluğunun belirteci olan TCR gen rearanjmanı (klonal yeniden düzenlenme) bakılması tanı için faydalı bir yöntemdir. Klonal lenfoid topluluk çoğunlukla neoplastik proliferasyonun işaretidir(248). MF'de toplam klonalite %50-88, erken dönem MF'de ise %52-75 oranında görülür(249). Ülkemizden bir çalışmada klonalite erken dönem MF'de %66, plak dönemde %50, tümöral dönemde %66 oranında saptanmış. Ayrıca granülomatöz MF'de %100 (n=2), eritrodermik MF'de %75 (n=3) ve folikülotropik MF'de %50 (n=1) oranında klonalite bulunmuştur(250). Tümöral dönem MF, eritrodermik MF veya histopatolojik olarak kolayca tanısı konan erken dönem MF'de, klonalite çalışılması maliyet açısından önerilmemektedir. Erken dönem MF açısından klinikopatolojik şüphe var ise, eritrodermide benign inflamatuvar dermatozlardan ayırım zor ise klonalitenin saptanması tanı için değerlidir(251). Fakat bazı inflamatuvar dermatozlarda da T hücre monoklonalitesi olabilir(8). Çalışma grubumuzda T hücre gen rearanjmanı çalışılabilen 10 hastamız olmuştur. Bu

hastalardan 9'u poliklonal saptanmış olup tek hastada monoklonal bulunmuş ve tanı konmasında yardımcı olmuştur.

Hastalarımızda iç organ tutulumu ve lenf nodu tutulumunu araştırmak amaçlı USG, bilgisayarlı tomografi, PET ve MR çekilmiştir. Çalışmamızda 12 hastanın PET BT sonuçları şu şekildedir; normal %58,3, aksiller LAP %8,3, aksiller LAP, inguinal LAP %8,3, inguinal aksiller reaktif LN %8,3, inguinal LAP %16,6. 65 hastanın USG sonuçları şu şekildedir; normal %32,5, inguinal LAP %11,7, aksiller LAP %4,2, aksiller ve inguinal LAP %2,5, hepatomegali %1,7, hepatosplenomegali %1,7. 2 hastanın MR sonucu vardır, bunlardan biri normal iken diğerinde servikal, aksiller, inguinal LAP tespit edilmiştir. 30 hastanın tomografi sonuçları ise şu şekildedir; normal %73,3, inguinal LAP %6,7, aksiller LAP %10,0, mediastinel LAP %3,3, aksiller ve servikal LAP %3,3, hepatomegali ve splenomegali %3,3. Bu hastalardan 18' ine lenf nodu biyopsisi yapılmış; bunlardan 17 si reaktif, 1'i patolojik olarak bulunmuştur.

MF' te büyük hücre transformasyonu nadir görülür. Transformasyon, diffüz anaplastik büyük hücreli lenfomaya (ABHL) dönüşümü ifade eder. Bu atipik hücreler CD30+ veya CD30- olabilir(8). Çalışma grubumuzda tek bir hastada transformasyon tespit edildi ve CD30+ liği mevcuttu. Transformasyon olasılığı bildirilen yayınlarda %8-39 arasında değişmektedir(77,78). Her evrede görülebilmektedir fakat ileri evrelerde daha siktir. Bizim hastamızda erken evrede (Evre IB) tespit edilmiştir. Bu düşük oran ileri evredeki hasta sayımızın az olmasına bağlı olabilir. Büyük hücre transformasyonunun yapılan çalışmalarda kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Hastalık sağkalımı 2-36 ay olup CD30- liği daha agresif seyir göstermektedir (104,106). Almanya'da yapılan bir çalışmada ABHL' ye transforme olan 10'u erken evrede toplam 100 hasta değerlendirilmiştir. Ortalama sağkalım 24 ay bulunmuş ve transforme olan ile olmayan evre IIB hastalarda sağkalım süresinde farklılık saptanmamış. Bununla birlikte evre IB' de transformasyon gözlenen hastalarda survey kısalmış olup evre IIB' ye benzer bulunmuştur (105). Yapılan bir başka çalışmada transforme MF'de CD 30 ekspresyonunun olmaması, folikülotropizm varlığı, yaygın vücut tutulumu, lenf nodu tutulumu olması genel ve hastalık spesifik sağkalım süresini kısaltan bağımsız kötü prognostik göstergeler olarak yorumlanmıştır (111).

Mikozis fungoideste uygun tedavi seçimi hastalığın evresine göre değişmektedir. Genel olarak erken evrelerde topikal tedaviler ve fototerapi gibi deri

hedefli tedaviler kullanılırken ileri evre hastalıkta tedavi seçenekleri biyolojik tedaviler, kemoterapi, radyoterapi ve allojenik kök hücre nakline kadar değişmektedir. MF/Sezary Sendromu tedavisi dermatoloji, hematoloji, tıbbi onkoloji ve radyasyon onkolojisi dahil olmak üzere multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Hastalığın evresi, tedavi seçimindeki en önemli nokta olmakla birlikte hastanın yaşı, performans durumu, hastalık yükünün derecesi, hastalığın ilerleme hızı ve önceki tedaviler de tedavi seçiminde mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır(155).

Çalışmamızda en çok uygulanan tedaviler topikal steroid (%65,8), nemlendirici (%52,5), PUVA (%37,5), DB-UVB (%36,7), metotreksat (%30,0), asitretin (%26,7), interferon (%14,2), topikal beksaroten (%13,3) şeklindedir. Bunların dışında 1 hastaya (%0,8) topikal kalsipotriol, 3 hastaya (%2,5) topikal tazaroten, 2 hastaya (%1,7) radyoterapi, 4 hastaya (%3,3) ekstrakorporeal fotoforez ve 1 hastaya (%0,8) pralatreksat tedavileri uygulanmıştır. Kemoterapotik ajan olarak chop + gemsitabin, monoterapi olarak gemsitabin ve chop verilmiştir. Monoklonal antikor olarak ise Brentuximab Vedotin, Brentuximab Vedotin+ Siklosporin verilmiştir. Tüm vücut elektron ışınlanması ise hastanemizde bulunmadığı için hiçbir hastaya verilememiştir.

Tedavi verilerine ulaşılabilen 83 hastanın 70'inde (%84,7) tedavi yanıtı olmuş iken 13'ünde (%15,3) olmamıştır. Hastaların en çok yanıt verdikleri tedavi modaliteleri PUVA (%27,14), Db-UVB (%11,42), metotreksat (%11,42), topikal steroid (%11,42) olmuştur.

Fototerapi tedavisi verilen MF hastalarımızda tedavi sıklığı hem PUVA hem de Db-UVB' de, genellikle gün aşırı olacak şekilde haftada 3 gün şeklindeydi. Literatürdeki çalışmalarda uygulama sıklığı haftada 2-4 seans arasında değişmekte olup, başlangıç tedavisi için net bir tedavi protokolü belirlenmemiştir. Uygulama sıklığı ve tam iyileşme oranlarına bakıldığında 2-3/hafta, 3/hafta, 2-4/hafta uygulamalarında alınan cevap oranları sırasıyla %58-88, %42-86 ve %64-89 bulunmuş olup belirgin farklılık görülmemiştir(186). Çalışma grubumuzda en çok yanıt alınan tedavi %27,14 ile PUVA bulunmuştur. PUVA tedavisinde başlangıç sıklığının belirlenmesinde tedaviye alınacak cevaptan ziyade, hastanın tedavi

merkezinine uzaklığı, deri fototipi, tedavi toleransı gibi özellikleri dikkate alınmalıdır.

Dar bant UVB ise PUVA ile karşılaştırıldığında fotokarsinogenez riskinin daha düşük olması, gebe ve çocuklarda kullanılabilir olması, psoralene bağlı oluşabilecek gastrointestinal, hepatik ve diğer yan etkilerin görülmemesi ve tedavi sonrası göz koruma ihtiyacının olmaması önemli avantajlarıdır. Dar bant UVB ile önerilen tedavi sıklığı tüm çalışmalara bakıldığında genellikle haftada 3 kez olacak şekildedir. Bu uygulama sıklığı ile erken evre KTHL’da monoterapi Dar bant UVB tedavisi ile tam remisyon yanıtları %54 ile %91 arasında değişmektedir(186). Yama lezyonları olan hastalarda tam remisyon oranları %92-%100; plak lezyonu olanlarda ise %60-%83 arasında bulunmuştur. Başlangıç tedavisinin süresi hastanın kliniğine göre değişmekle birlikte çalışmaların çoğunda bu süre 3-4 aydır.

Bizim çalışmamızda en çok yanıt alınan 2. tedavi metotreksat ve topikal steroid ile birlikte haftada 3 gün olarak uygulanan Db-UVB tedavisidir.

Nüks MF hastalarında sık gözlenen bir durumdur(8). Çalışmamızda bu yönden verilerine ulaştığımız 50 hastanın 38’inde (%76) nüks gerçekleşmiştir. Literatürde belli tedavileri alan hasta gruplarında nüksün geliştiğine dair veri mevcuttur. Örneğin bir çalışmada Db-UVB tedavisi alan 35 hastanın 11’inde (%35,5) relaps gerçekleşmiştir(252). Yine başka bir çalışmada 12 aylık izlemde 32 hastanın 9’unda relaps gelişmiştir(253).

MF yavaş seyirli bir non-Hodgkin lenfomadır. Erken evre (IA-IIA) olgular deri hedefli tedavilerle kontrol altına alınabilirken, ileri evre (IIB-IV) olgular agresif seyir gösterir ve sistemik tedavi gereklidir. MF ve SS’ da prognoz değişkendir, bazı olgular yıllar süren sınırlı deri tutulumu ile seyrederken, bazıları ileri evreye progresyon gösterir. Çoğu vakada, MF/SS’ li hastaların prognozu klinik evre ile ilişkilidir: erken evre hastalık uygun bir prognoz ile karakterizedir ve evre IA’ lı hastaların uzun vadeli sağkalımları, aynı yaştaki bir hastaninkine benzer veya biraz daha düşük olabilir (5 yıllık sağkalım %49-100); bununla birlikte, deri dışı tutulumu olan veya olmayan tümörler veya eritroderma içeren ileri evre hastalık, daha kötü bir prognoz ve %0’dan %39’a kadar değişen bir 5 yıllık sağkalım ile ilişkilidir (254). Bizim çalışmamızda progresyon ile ilişkili faktörler incelenmiştir. Çalışmamızda yaş, ortalama hastalık süresi, tanıya kadar geçen süre, beta-2

mikroglobülin değeri, LDH değeri, CD4/CD8 oranı, CD7-CD4+ oranı ve CD26-CD4+ oranı gibi değişkenler incelenmiştir. Tüm bu bulgular istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. LDH değeri ise progrese olan hastalarda 273 (129-602) iken progrese olmayan hastalarda 192 (137-330) olarak hesaplanmıştır. Progrese olan hastaların LDH değerleri progrese olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir. LDH'nın literatürde birçok çalışmada prognostik olarak değerli bir belirteç olduğu gösterilmiştir(235,254); çalışmamız bu açıdan literatürle uyumlu idi. Fakat ileri yaş, erkek cinsiyet ise bizim çalışmamızda prognostik olarak önemli bulunmamıştır. Bunun sebebi çalışma grubumuzdaki hastaların yaş ortalamasının literatüre göre daha genç yaşta olmuş olmaları olabilir.

Kutanöz tutulumun yaygınlığı, lezyonların tipi ve ekstrakutanöz tutulumun varlığının prognozla doğrudan ilintili olduğu iyi bilinmektedir. Bunun yanında hastalığın prognozu ile ilgili yapılmış çalışmaların sonuçları değişkendir. T1 hastaların 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları aynı yaş, cinsiyet ve ırktaki kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sırasıyla %100 ve %97 gibi çok yüksek oranda saptanması sınırlı lezyonlarda mükemmel bir prognoza işaret etmektedir(227). Bizim çalışmamızda T1 hastalarda 5 yıllık sağ kalım literatürle uyumlu bir şekilde %100 olarak bulunmuştur. Literatürde evre IB' de (T2) ise 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %96 ve %83 olarak bulunmuştur(228). Bunun yanında literatürde sınırlı (T1) ya da yaygın (T2) kutanöz hastalık olması fark etmeksizin plak varlığı sadece yama varlığına göre daha düşük sağkalım oranını göstermiştir(196). Literatür verilerine göre erken evre hastalıkta progresyonun %9 ile %34 arasında olduğu bildirilmektedir (228,238). Bir çalışmada sınırlı kutanöz tutulumda (T1) beklenen yaşam süresi kontrol gruplarıyla aynı iken 20 yıl içinde %16 hastada progresyon görüldüğü gösterilmiş (229); yaygın kutanöz tutulumda (T2) ise medyan yaşam süresinin 12,1 yıl ve 20 yıllık progresyonun %40 oranında görüldüğü gösterilmiştir (238). Çalışmamızda progresyon gelişimi 5 yıllık takipte 91 hastanın 16'sında (%17,6) olmuştur. Progrese oldukları evreler incelendiğinde 1 hastanın 1B evresinde, 3 hastanın 2A evresinde, 5 hastanın 2B evresinde, 5 hastanın 3A evresinde, 2 hastanın 4A1 evresinde progrese olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ne yazık ki hasta takip süreleri yeterince uzun olmadığı ve

yeterli hasta sayısı olmadığı için daha uzun süreli progresyon oranlarını vermek mümkün olmamıştır.

Hastaların progresyon durumunun T evresine göre değişkenlik gösterdiği iyi bilinmektedir. Kim ve arkadaşlarının yaptığı 525 kişilik bir MF çalışmasında T1 hastalarında 5, 10 ve 20 yıllık hastalık progresyonu riski sırasıyla %10, %13 ve %16 idi; T2'lilerde sırasıyla %22, %32 ve %40; T3'lülerde sırasıyla %56, %72 ve %81; T4 hastalığı olanlarda sırasıyla %48, %57 ve %78. T1 hastalığı ile karşılaştırıldığında T2'li hastalarda ve T2 hastalığı ile karşılaştırıldığında T3 veya T4'te daha büyük bir riskle daha ileri T sınıflandırması ile hastalık progresyonu riski kötüleşti. T3 ve T4 hastalığı olan hastalar, hastalığın ilerlemesi için benzer bir riske sahipti(238). Bizim çalışmamızda progresyon durumu tümör ve lezyon evresine göre incelendiğinde T evreleme sistemine göre yapılan ilk analizde anlamlı fark bulunmuş ancak ileri analizlerde fark kaybolmuştur. Progresyon oranları T1 evresinde %13,3, T2 evresinde %18,2, T3 ve T4 evrelerinde ise %66,7'dir. Lezyon evrelerine göre progresyon durumu analiz edildiğinde ise yama evresinde progresyon oranının %6,8, plak evresinde %27,8 ve tümör evresinde %60,0 olduğu gözlenmiştir ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur. Farkın hangi evreden kaynaklandığını anlamak için yapılan ileri analiz sonuçlarına göre yama evresinde progresyon görülme oranının diğer evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az olduğu tespit edilmiştir.

Tümöral lezyonlar ve histopatolojiye ait bir özellik olan büyük hücre transformasyonu (BHT) MF'in kötü prognozuna işaret eden bulgulardır(8). Çalışmamızda toplam 7 (%6,5) hastada tümör gelişimi saptandı. Literatürdeki geniş serili çalışmalar içinden ABD'de yapılmış MF ve SS' nin dahil edildiği bir çalışmada %18; yine ABD' de yapılmış başka bir çalışmada %11, İngiltere'de yapılmış bir çalışmada ise %12 olarak bulunmuştur(196,226,238).SS hariç tutularak sadece MF vakalarının incelendiği çalışmalardan ABD'den Zackheim ve arkadaşlarının 489 hastalık serisinde tümöral lezyonlu hasta oranı %9,6; Hollanda'dan van Doorn ve arkadaşlarının 309 hastalık serisinde ise tümöral lezyonlu hasta oranı %20,7 olarak bildirilmiştir(228,255). İtalya'dan Quaglini ve arkadaşlarının 1422 MF hastasını içeren çalışmada tümöral lezyon gelişen hasta oranı %5,5 olarak bildirilmiştir(230). Tümöral lezyonlar genellikle hastalığın geç

döneminde ortaya çıkar. Dolayısıyla ortalama takip süresi uzun çalışmalarda daha yüksek görülmesi beklenen bir durumdur. Takip süresinin ortalaması yaklaşık 4 yıl olduğu çalışmamız Quaglino ve arkadaşlarının takip süresi 14,5 yıl olan çalışması ile benzer tümör gelişim oranına sahiptir. Ülkemizden Anadolu ve arkadaşlarının ortalama takip süresinin 3 yıl olduğu 113 MF/SS hastası ile yapılan çalışmada ise tümör gelişim oranı %6,2 olarak bildirilmiştir. Anadolu ve arkadaşlarının SS hastalarının da dahil olduğu serilerinde bildirdiği tümöral lezyon gelişimi sıklığının da çalışmamızla benzer olduğu söylenebilir(243). Bu nedenle daha güneşli bir iklime sahip Türkiye ve İtalya'dan geniş hasta serilerinde tümör gelişim oranının daha az güneş alan İngiltere ve Hollanda gibi Avrupa ülkelerine göre düşük olması ultraviyolenin hastalığı tedavi edici etkisi de iyi bilindiğinden iklim koşullarının hastalığın prognozunda rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte ileri yorum ancak prospektif çalışmalarla yapılabilir.

Çalışmamızda hastaların son kontroldeki yanıtları ile ilişkili faktörler analiz edilmiştir. Yaş, hastalık süresi, tanıya kadar geçen süre, beta-2 mikroglobülin, LDH ve flow sonuçlarının son kontroldeki yanıt ile ilişkisi araştırılmıştır. LDH hariç diğerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ortalama LDH değeri parsiyel yanıt veren hastalarda 201 (129-384), komplet remisyona giren hastalarda 187 (152-445) ve exitus olan hastalarda 1040 (602-1478) olarak hesaplanmıştır ve bu fark anlamlı bulunmuştur. Yapılan ileri analizlerde farkın komplet remisyona giren ve exitus olan hastalardan kaynaklandığı anlaşılmıştır. Exitus olan hastaların LDH değerleri komplet remisyona giren hastaların LDH değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, retrospektif dizaynda olması, kontrol grubunun olmaması ve hasta verilerinin bazılarına ulaşamamasıdır. Yine hastaların tedaviye verdikleri yanıtlarda mSWAT gibi skorlama sistemi uygulanmamış olup klinisyenlerin genel değerlendirmesi baz alınmıştır. Çalışmamızda hastaların takip süreleri uzun dönemli progresyon ve sağkalımla ilgili fikir vermek için yeterli değildi.

Sonuç olarak, MF yavaş seyirli bir tümöral hastalık olup erken evre hastalarda literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda hastalık progresyonu ve

tedavi yanıtlarının geç evrelere göre daha iyi olduğu bulunmuştur. Çalışmamızın MF ile ilgili ilerde yapılacak başka çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.



6. SONUÇLAR

- Çalışmaya dâhil edilen toplam 120 kişinin 62'si (%51,7) erkek, 58'i (%48,3) kadındır.
- Tanı anındaki yaş ortalamaları $48,94 \pm 15,69$ olarak hesaplanmıştır, en küçük tanı yaşı 9, en büyük tanı yaşı ise 83'tür.
- Hastalık süreleri ortalama $110,22 \pm 96,72$ ay olarak hesaplanmıştır, en kısa hastalık süresi 5, en uzun hastalık süresi 576 aydır.
- Tanıya kadar geçen süre ortalama $56,58 \pm 78,14$ ay olarak hesaplanmıştır, tanıya kadar geçen süre en az 2, en fazla 540 aydır.
- Hastaların takip süresi ortalama $43,56 \pm 41,60$ ay olarak hesaplanmıştır, en kısa takip süresi 1, en uzun takip süresi 204 aydır.
- Ortalama beta 2 mikroglobulin değerleri $2,34 \pm 1,13$, LDH değerleri $228,48 \pm 155,68$, CD4/CD8 değerleri $2,25 \pm 1,25$, CD7/CD4 değerleri $11,01 \pm 10,00$, CD26/CD4 değerleri $11,84 \pm 9,41$ olarak hesaplanmıştır.
- Hastaların 45 tanesi farklı tanı almışlardır. En fazla alınan farklı tanı parapsoriasis (n:13 %28,26) olmuştur.
- Histopatolojik olarak tanısı doğrulanmış 115 (%87,8) hasta bulunmaktadır. 73 (%78,5) hastanın ilk ön tanısı MF'tir.
- T hücre klonalite özellikleri incelendiğinde 1 hastanın (%10,0) monoklonal, 9 hastanın (%90,0) poliklonal olduğu görülmektedir.
- 6 hastaya kemik iliği biyopsisi yapılmış ve tamamı normal gelmiştir. 18 hastaya lenf nodu biyopsisi yapılmış 17'si (%94,4) reaktif, 1'i (5,6) patolojik bulunmuştur.
- 73 hastanın flow sitometri sonuçları incelendiğinde 70'inin (%95,9) normal olduğu, 3'ünün (%4,1) normal olmadığı gözlenmiştir.
- 79 hastanın periferik yaymasında 3 kişide (%3,8) Sezary hücreler görülmüş, diğer 76 (%96,2) kişinin periferik yayması normal bulunmuştur.
- 99 hastanın %40,4'ü T1, %52,5'i T2, %3,0'ü T3, %4,0'ü T4 evresindedir. 102 hastanın %81,4'ü N0, %16,7'si N1, %1,0'i N2 ve %1,0'i N3 evresindedir. 103 hastanın tamamı M0 evresindedir. 103 hastanın %98,1'i B0, %1,0'i B1 ve %1,0'i B2 evresindedir.

- Tanı anında 1A evresinde olan 35 (%35,7), 1B evresinde olan 47 (%48,0), 2A evresinde olan 10 (%10,2), 2B evresinde olan 2 (%2,0), 3A evresinde olan 2 (%2,0), 4A1 evresinde olan 1 (%1,0) ve 4A2 evresinde olan 1 (%1,0) hasta bulunmaktadır.
- 113 hastanın lezyonlarının evresi incelendiğinde ise yama evresinde olan 61 (%54,0), plak evresinde olan 47 (%41,6) ve tümör evresinde olan 5 (%4,4) hasta bulunduğu tespit edilmiştir.
- Hastaların klinik özellikleri analiz edildiğinde klinikopatolojik varyantı klasik olanların oranı %96,5, folliküler olanların oranı %2,6 ve granümatöz olanların oranı %0,9 olarak hesaplanmıştır.
- 22 hastanın klasik subtipleri incelendiğinde hipopigmente olan 7 (%31,8), hiperpigmente olan 6 (%27,3), unilezyonel olan 1 (%4,5) ve poikilodermik olan 8 (%36,4) hasta bulunduğu görülmüştür.
- Toplam 111 hastanın 104'ünde (%93,7) eşlik eden bir malignite bulunmaz iken 7'sinde (%6,3) eşlik eden bir malignite bulunmaktadır. Bu maligniteler şunlardır; tiroid papiller ca, prostat ca, non Hodgkin lenfoma, kolon ca, Hodgkin lenfoma, akciğer ca.
- En çok uygulanan tedaviler topikal steroid (%65,8), nemlendirici (%52,5), PUVA (%37,5), DB-UVB (%36,7), metotreksat (%30,0), asitretin (%26,7), interferon (%14,2), topikal beksaroten (%13,3) şeklindedir.
- Kemoterapotik ajan olarak chop+ gemesitabin, gemesitabin ve chop verilmiştir. Monoklonal antikor olarak ise Brentuximab Vedotin, Brentuksimab+ Siklosporin verilmiştir.
- Tedavi verilerine ulaşılabilen 83 hastanın 70'inde (%84,7) tedavi yanıtı olmuş iken 13'ünde (%15,3) olmamıştır. 50 hastanın 38'inde (%76,0) nüks olmuştur.
- Hastaların en çok yanıt verdikleri ilaçlar PUVA (%27,14), Db-UVB (%11,42), metotreksat (%11,42), topikal steroid (%11,42), UVB (%5,71) olmuştur.
- Progresyon gelişimi 91 hastanın 16'sında (%17,6) olmuştur. Progrese oldukları evreler incelendiğinde 1 hastanın 1B evresinde, 3 hastanın 2A

evresinde, 5 hastanın 2B evresinde, 5 hastanın 3A evresinde, 2 hastanın 4A1 evresinde progrese olduğu gözlenmiştir.

- 108 hastanın 7'sinde (%6,5) tümör progresyonu olmuştur. 110 hastanın 7'sinde ise (%6,4) eritrodermi gelişimi gözlenmiştir.
- Hastaların son kontroldeki evreleri incelendiğinde %61,9'unun 1A, %21,4'ünün 1B, %2,4'ünün 2A, %4,8'inin 2B, %6,0'sının 3A, %2,42'ünün 4A1, %1,2'sinin 4A2 evresinde oldukları gözlenmiştir.
- Hastaların son kontroldeki yanıtları incelendiğinde ise %80,42'ünün parsiyel yanıt verdiği, %17,6'sının komplet remisyona girdiği, %2,0'sinin ise exitus olduğu gözlenmiştir.
- Yaş ortalaması progrese olan hastalarda 54,19±14,39, progrese olmayan hastalarda 46,50±15,94 yıldır.
- Ortalama hastalık süresi progrese olan hastalarda 125 (7-360), progrese olmayan hastalarda 84 (8-576) aydır.
- Ortalama tanıya kadar geçen süre progrese olan hastalarda 48 (2-180), progrese olmayan hastalarda 42 (3-540) aydır.
- Progrese olan hastaların LDH değerleri progrese olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$).
- Progresyon oranları T1 evresinde %13,3, T2 evresinde %18,2, T3 ve T4 evrelerinde ise %66,7'dir. Lezyon evrelerine göre progresyon durumu analiz edildiğinde ise yama evresinde progresyon oranının %6,8, plak evresinde %27,8 ve tümör evresinde %60,0 olduğu gözlenmiştir ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur.
- Tümör ve lezyonun evresine göre hastaların son kontroldeki yanıtları analiz edildiğinde T1 evresinde olanların %88,9'unun parsiyel yanıt verdikleri ve %11,1'inin komplet remisyon gösterdikleri; T2 evresinde olanların %83,3'ünün parsiyel yanıt verdikleri, %14,6'sının komplet remisyon gösterdikleri ve bu evredeki 1 hastanın (%2,1) exitus olduğu; T3 evresinde olanların tamamının parsiyel yanıt verdikleri; T4 evresinde olanların %50,0'sinin parsiyel yanıt verdikleri, %25,0'inin komplet remisyona girdiği ve yine %25,0'inin exitus olduğu görülmektedir.

7.ÖZET

Mikozis Fungoides, primer kutanöz T hücreli lenfomaların (PKTHL) en sık görülen tipidir ve tüm primer kutanöz lenfomaların % 50 'sini oluşturmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen Mukozis fungoides hastalarının klinik, demografik ve histopatolojik özelliklerini tanımlamayı, uygulanan tedavileri ve bu tedavilere verilen yanıtları, bu hastalarda hastalığın seyrini ve progresyonu ölçümlemeyi hedefledik. Bu çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğinde Ocak 2010-Ocak 2020 tarihleri arasında MF tanısı alan hastalar dahil edildi. Çalışmaya toplam 120 hasta alındı.

Tanı anında 1A evresinde olan 35 (%35,7), 1B evresinde olan 47 (%48,0), 2A evresinde olan 10 (%10,2), 2B evresinde olan 2 (%2,0), 3A evresinde olan 2 (%2,0), 4A1 evresinde olan 1 (%1,0) ve 4A2 evresinde olan 1 (%1,0) hasta bulunmaktadır. 113 hastanın lezyonlarının evresi incelendiğinde ise yama evresinde olan 61 (%54,0), plak evresinde olan 47 (%41,6) ve tümör evresinde olan 5 (%4,4) hasta bulunduğu tespit edilmiştir. Progresyon durumu tümör ve lezyon evresine göre incelendiğinde T evreleme sistemine göre yapılan analizde anlamlı fark bulunmuştur. Progresyon oranları T1 evresinde %13,3, T2 evresinde %18,2, T3 ve T4 evrelerinde ise %66,7'dir. Tümör ve lezyonun evresine göre hastaların son kontroldeki yanıtları analiz edildiğinde T1 evresinde olanların %88,9'unun parsiyel yanıt verdikleri ve %11,1'inin komplet remisyon gösterdikleri; T2 evresinde olanların %83,3'ünün parsiyel yanıt verdikleri, %14,6'sının komplet remisyon gösterdikleri ve bu evredeki 1 hastanın (%2,1) exitus olduğu; T3 evresinde olanların tamamının parsiyel yanıt verdikleri; T4 evresinde olanların %50,0'sinin parsiyel yanıt verdikleri, %25,0'inin komplet remisyona girdiği ve yine %25,0'inin exitus olduğu görülmektedir

MF yavaş seyirli bir tümöral hastalık olup erken evre hastalarda literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda hastalık progresyonu ve tedavi yanıtlarının geç evrelere göre daha iyi olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Mikozis Fungoides, evreleme, prognoz, progresyon, tedavi yanıtı.

8. ABSTRACT

Mycosis Fungoides is the most common type of primary cutaneous T-cell lymphoma (PKTCL) and accounts for 50% of all primary cutaneous lymphomas. In this study, we aimed to describe the clinical, demographic and histopathological features of Mycosis Fungoides patients followed in our clinic, to measure the treatments applied and the responses to these treatments, the course and progression of the disease in these patients. Patients diagnosed with MF between January 2010 and January 2020 in the outpatient clinic of Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereal Diseases were included in this study. A total of 120 patients were included in the study.

At the time of diagnosis, 35 (35.7%) were at stage 1A, 47 (48.0%) at stage 1B, 10 (10.2%) at stage 2A, 2 (2.0%) at stage 2B, 2 at stage 3A (2.0%), 1 (1.0%) stage 4A1 and 1 (1.0%) stage 4A2. When the stage of the lesions of 113 patients was examined, it was determined that there were 61 (54.0%) patients in the patch stage, 47 (41.6%) in the plaque stage, and 5 (4.4%) in the tumor stage. When the progression status was examined according to tumor and lesion stage, a significant difference was found in the analysis performed according to the T staging system. The progression rates are 13.3% in T1 stage, 18.2% in T2 stage, and 66.7% in T3 and T4 stages. When the responses of the patients at the last control were analyzed according to the tumor and lesion stage, it was found that 88.9% of the patients in the T1 stage gave a partial response and 11.1% showed complete remission; 83.3% of those in T2 stage gave partial response, 14.6% showed complete remission and 1 patient (2.1%) in this stage died; All of those in T3 stage gave partial response; It is seen that 50.0% of those in T4 stage gave a partial response, 25.0% entered complete remission and again 25.0% died.

MF is a slowly progressing tumoral disease, and in our study, in accordance with the literature, in early-stage patients, disease progression and treatment responses were found to be better than late-stage patients.

Key Words: Mycosis Fungoides, staging, prognosis, progression, response to treatment.

KAYNAKLAR

1. Alibert J-L. Monographie des dermatoses: ou précis théorique et pratique des maladies de la peau. Vol. 1. Germer Baillière; 1835.
2. Morris SL. Skin lymphoma. Clin Oncol. 2012;24(5):371–85.
3. R. W. Cutaneous T-cell lymphoma. In: Bologna JL, Jorizzo J RR, editor. textbook of dermatology. 2nd editio. Mosby Elsevier;; 2008. p. 1867–85.
4. Bologna JL, Schaffer J V, Duncan KO, Ko CJ. Dermatology essentials E-book. Elsevier Health Sciences; 2014.
5. Jean Bologna; Julie V Schaffer; Lorenzo Cerroni. Dermatology. 4th editio. Philadelphia: Elsevier; 2018.
6. Slager SL, Benavente Y, Blair A, Vermeulen R, Cerhan JR, Costantini AS, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. J Natl Cancer Inst Monogr. 2014;2014(48):41–51.
7. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol [Internet]. 1999 Dec 1;17(12):3835–49. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.12.3835>
8. Cerroni L. GK KH. An Illustrated Guide to Skin Lymphoma. 5th ed. Blackwell Science, Oxford; 2004. 7–38 p.
9. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood [Internet]. 2005 May 15;105(10):3768–85. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3502>
10. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. Eur J Cancer [Internet]. 2017;77:57–74. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804917307931>
11. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. J Am Acad Dermatol. 2002;46(3):325–60.
12. 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, J Am Soc Hematol. 1997;90(1):354–71.
13. Alibert JL. Description des maladies de la peau, observees a l'Hopital St. Louis. In: Monographie des dermatoses. Baillière, Paris; 1806. p. 423–46.
14. Brocq L. VE. Etude sur le mycosis fungoide. Fr med. 1885;2:946–1018.
15. Hallopeau H. The forms of erythrodermia of mycosis fungoides. Br J Dermatol. 1892;4:318.
16. Sézary A, Bouvrain Y. Erythrodermie avec présence de cellules

- montrueuses dans l e derme et le sang circulant. Bull Soc Fr Derm Syph. 1938;254.
17. Lutzner M, Edelson R, Schein P GI et all. Cutaneous T cell lymphomas: the Sezary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders. Ann Intern Med. 1975;(83):534–52.
 18. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 2019;133(16):1703–14.
 19. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of Cutaneous T-Cell Lymphoma in the United States, 1973-2002. Arch Dermatol [Internet]. 2007 Jul 1;143(7):854–9. Available from: <https://doi.org/10.1001/archderm.143.7.854>
 20. Karenko L, Hyytinen E, Sarna S, Ranki A. Chromosomal abnormalities in cutaneous T-cell lymphoma and in its premalignant conditions as detected by G-banding and interphase cytogenetic methods. J Invest Dermatol. 1997;108(1):22–9.
 21. Weinstock MA. Epidemiology of mycosis fungoides. In: Seminars in Dermatology. 1994. p. 154–9.
 22. Whittemore AS, Holly EA, Lee I-M, Abel EA, Adams RM, Nickoloff BJ, et al. Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study. JNCI J Natl Cancer Inst. 1989;81(20):1560–7.
 23. Aschebrook-Kilfoy B, Cocco P, La Vecchia C, Chang ET, Vajdic CM, Kadin ME, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mycosis fungoides and Sezary syndrome: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. J Natl Cancer Inst Monogr. 2014;2014(48):98–105.
 24. Calonje JE, Brenn T, Lazar AJ, McKee PH. Pathology of the Skin E-Book. Elsevier Health Sciences; 2011.
 25. Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M, Nashan D, Weiße F, Dippel E, et al. Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft. 2007;5(8):662–8.
 26. Assaf C SW. Cutaneous lymphoma. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS LD, editor. Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine. 7th editio. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1386–402.
 27. Herne KL, Talpur R, Breuer-McHam J, Champlin R, Duvic M. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sézary syndrome: Presented in part at the 43rd annual meeting of the American Society of Hematology, Orlando, FL, December 8-11, 2001, and at the annual meeting of the . Blood, J Am Soc Hematol. 2003;101(6):2132–5.
 28. Munoz-Perez MA, Rios-Martin JJ, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F. Cutaneous T-cell lymphoma and human immunodeficiency virus infection: 2 cases and a review of the literature. Acta Derm Venereol. 1999;79(2):153–5.
 29. Erkek E, Senturk N, Dinçer I, Olut AI x 00131 n, Kocagoz T, Bukulmez G, et al. Identification of herpes simplex virus DNA and lack of human

- herpesvirus-8 DNA in mycosis fungoides. *ACTA DERMATOVENEREOLÓGICA-STOCKHOLM*. 2002;82(3):214–5.
30. Guitart J, Poiesz BJ, Dube D, Hutchison R. HIV-1 and an HTLV-II-associated cutaneous T-cell lymphoma [5](multiple letters). *N Engl J Med*. 2000;343(4):303–4.
 31. Burns MK, Cooper KD. Cutaneous T-cell lymphoma associated with HIV infection. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(3):394–9.
 32. Talpur R, Bassett R, Duvic M. Prevalence and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol*. 2008;159(1):105–12.
 33. Ferahbaş A. Mikozis fungoides, klinik varyantları ve subtipleri. *Türkiye Klin Dermatoloji Derg*. 2007;17(4):242–51.
 34. Kazakov D V, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2004;18(4):397–415.
 35. Nashan D, Faulhaber D, Ständer S, Luger TA, Stadler R. Mycosis fungoides: a dermatological masquerader. *Br J Dermatol*. 2007;156(1):1–10.
 36. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL JE et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. revised 4t. Lyon: IARC Press; 2017.
 37. Ackerman AB, Schiff TA. If small plaque (digitate) parapsoriasis is a cutaneous T-cell lymphoma, even an 'abortive' one, it must be mycosis fungoides! *Arch Dermatol*. 1996;132(5):562–6.
 38. Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, Fenske NA, Glass LF. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control*. 2007;14(2):102–11.
 39. Pincus LB. Mycosis fungoides. *Surg Pathol Clin*. 2014;7(2):143–67.
 40. Baykal C, Yazganoğlu KD. Clinical atlas of skin tumors. 1st ed. İstanbul: Springer Science & Business Media; 2014. 381–448 p.
 41. Yamashita T, Abbade LPF, Marques MEA, Marques SA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *An Bras Dermatol*. 2012;87(6):817–30.
 42. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Ca. Blood. 2007;110(6):1713–22.
 43. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, Laroche L, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(1):95–106.
 44. Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Arch Dermatol*. 1995;131(9):1003–8.
 45. Gómez-De La Fuente E, Ortiz PL, Vanaclocha F, Rodríguez-Peralto JL, Iglesias L. Aggressive granulomatous mycosis fungoides with clinical

- pulmonary and thyroid involvement. *Br J Dermatol*. 2000;142(5):1026–9.
46. Hodak E, Amitay-Laish I, Atzmony L, Prag-Naveh H, Yanichkin N, Barzilai A, et al. New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): a single-center experience. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):347–55.
 47. Van Santen S, Roach REJ, van Doorn R, Horváth B, Bruijn MS, Sanders CJG, et al. Clinical staging and prognostic factors in folliculotropic mycosis fungoides. *JAMA dermatology*. 2016;152(9):992–1000.
 48. Gerami P, Guitart J. The spectrum of histopathologic and immunohistochemical findings in folliculotropic mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(9):1430–8.
 49. Demirkesen C, Esirgen G, Engin B, Songur A, Oğuz O. The clinical features and histopathologic patterns of folliculotropic mycosis fungoides in a series of 38 cases. *J Cutan Pathol*. 2015;42(1):22–31.
 50. Tomasini C, Kempf W, Novelli M, Fava P, Annessi G, Rongioletti F, et al. Spiky follicular mycosis fungoides: a clinicopathologic study of 8 cases. *J Cutan Pathol*. 2015;42(3):164–72.
 51. Hodak E, Amitay-Laish I, Feinmesser M, Davidovici B, David M, Zvulunov A, et al. Juvenile mycosis fungoides: cutaneous T-cell lymphoma with frequent follicular involvement. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):993–1001.
 52. Tronnier M. Foreign-body-associated granulomatous slack skin in folliculotropic mycosis fungoides of childhood. *J Cutan Pathol*. 2009;36(5):578–81.
 53. Seçkin D, Barete S, Euvrard S, Francès C, Kanitakis J, Geusau A, et al. Primary cutaneous posttransplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients: a multicenter European case series. *Am J Transplant*. 2013;13(8):2146–53.
 54. Marschalkó M, Erős N, Kontár O, Hidvégi B, Telek J, Hársing J, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: clinicopathological analysis of 17 patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(5):964–72.
 55. Bonta MD, Tannous ZS, Demierre M-F, Gonzalez E, Harris NL, Duncan LM. Rapidly progressing mycosis fungoides presenting as follicular mucinosis. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(4):635–40.
 56. Matsuzaki Y, Kimura K, Nakano H, Hanada K, Sawamura D. Localized pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease) in early childhood. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(1):120–3.
 57. Haghighi B, Smoller BR, LeBoit PE, Warnke RA, Sander CA, Kohler S. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. *Mod Pathol*. 2000;13(5):502–10.
 58. Steffen C. Ketron-Goodman Disease, Woringer-Kolopp Disease, and Pagetoid Reticulosis. *Am J Dermatopathol [Internet]*. 2005;27(1). Available from: https://journals.lww.com/amjdermatopathology/Fulltext/2005/02000/Ketron_Goodman_Disease,_Woringer_Kolopp_Disease,.15.aspx
 59. Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M, Lucioni M, Wechsler J, Audring H, et al. Granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin: a multicenter study of the Cutaneous Lymphoma

- Histopathology Task Force Group of the European Organization For Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Arch Dermatol.* 2008;144(12):1609–17.
60. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(6):1053–63.
 61. Shapiro PE, Pinto FJ. The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sézary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma). A review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(7):645–67.
 62. 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(4):174–83.
 63. Patterson JW. Weedon's skin pathology E-book. 2nd editio. Charlottesville, USA: Elsevier Health Sciences; 2014. 1171–1219 p.
 64. Calonje JE, Brenn T, Lazar AJ, Billings SD. McKee's Pathology of the Skin, 2 Volume Set E-Book. Elsevier Health Sciences; 2018.
 65. Smoller BR, Bishop K, Glusac E, Kim YH, Hendrickson M. Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(12):1423–30.
 66. Smith NP. Histologic criteria for early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin.* 1994;12(2):315–22.
 67. Reddy K, Bhawan J. Histologic mimickers of mycosis fungoides: a review. *J Cutan Pathol.* 2007;34(7):519–25.
 68. Simonitsch I, Volc-Platzer B, Mosberger I, Radaszkiewicz T. Expression of monoclonal antibody HML-1-defined alpha E beta 7 integrin in cutaneous T cell lymphoma. *Am J Pathol.* 1994;145(5):1148.
 69. Kohler S, Kim YH, Smoller BR. Histologic criteria for the diagnosis of erythrodermic mycosis fungoides and Sézary syndrome: a critical reappraisal. *J Cutan Pathol.* 1997;24(5):292–7.
 70. Miyagaki T, Sugaya M. Erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: how to differentiate this rare disease from atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2011;64(1):1–6.
 71. van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol.* 2002;138(2):191–8.
 72. Drillenburger P, Bronkhorst CM, Van der Wal AC, Noorduyn LA, Hoekzema R, Pals ST. Expression of adhesion molecules in pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease). *Br J Dermatol.* 1997;136(4):613–6.
 73. Mielke V, Wolff HH, Winzer M, Sterry W. Localized and disseminated pagetoid reticulosis: diagnostic immunophenotypical findings. *Arch Dermatol.* 1989;125(3):402–6.
 74. Wood GS, Weiss LM, Hu C-H, Abel EA, Hoppe RT, Warnke RA, et al. T-cell antigen deficiencies and clonal rearrangements of T-cell receptor genes in pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease). *N Engl J Med.* 1988;318(3):164–7.

75. Smoller BR, Stewart M, Warnke R. A case of Woringer-Kolopp disease with Ki-1 (CD30)+ cytotoxic/suppressor cells. *Arch Dermatol.* 1992;128(4):526–9.
76. Salhany KE, Cousar JB, Greer JP, Casey TT, Fields JP, Collins RD. Transformation of cutaneous T cell lymphoma to large cell lymphoma. A clinicopathologic and immunologic study. *Am J Pathol.* 1988;132(2):265.
77. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sézary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood, J Am Soc Hematol.* 1998;92(4):1150–9.
78. Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, Vaillant L, Ekouevi D, Chene G, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. *Blood, J Am Soc Hematol.* 2000;95(7):2212–8.
79. Jullié M-L, Carlotti M, Vivot Jr A, Beylot-Barry M, Ortonne N, Frouin E, et al. CD20 antigen may be expressed by reactive or lymphomatous cells of transformed mycosis fungoides: diagnostic and prognostic impact. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(12):1845–54.
80. Barberio E, Thomas L, Skowron F, Balme B, Dalle S. Transformed mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome. *Br J Dermatol.* 2007;157(2):284–9.
81. 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(4):881–6.
82. Geller S, Hollmann TJ, Horwitz SM, Myskowski PL, Pulitzer M. CCR4 expression in CD8+ cutaneous T-cell lymphomas and lymphoproliferative disorders and its implications for diagnosis and treatment. *Histopathology.* 2020;76(2):222.
83. Tournier E, Laurent C, Thomas M, Meyer N, Viraben R, Brousset P, et al. Double-positive CD4/CD8 mycosis fungoides: a rarely reported immunohistochemical profile. *J Cutan Pathol.* 2014;41(1):58–62.
84. Kempf W, Kazakov D V, Cipolat C, Kutzner H, Roncador G, Tomasini D. CD4/CD8 double negative mycosis fungoides with PD-1 (CD279) expression—a disease of follicular helper T-cells? *Am J Dermatopathol.* 2012;34(7):757–61.
85. Guitart J, Gammon B. The difficulties in defining follicular T helper phenotype in cutaneous lymphomas. *Am J Dermatopathol.* 2013;35(6):691.
86. Çetinözman F, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Differential expression of programmed death-1 (PD-1) in Sézary syndrome and mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 2012;148(12):1379–85.
87. Gammon B, Guitart J. Intertriginous mycosis fungoides: a distinct presentation of cutaneous T-cell lymphoma that may be caused by malignant follicular helper T cells. *Arch Dermatol.* 2012;148(9):1040–4.
88. Bosisio FM, Cerroni L. Mycosis Fungoides With Large Cell Transformation and T Follicular Helper Phenotype. *AJSP Rev Reports.* 2014;19(4):208–11.
89. Vermeer MH, Geelen FAMJ, Kummer JA, Meijer CJLM, Willemze R. Expression of cytotoxic proteins by neoplastic T cells in mycosis fungoides

- increases with progression from plaque stage to tumor stage disease. *Am J Pathol.* 1999;154(4):1203–10.
90. Horst BA, Kasper R, LeBoit PE. CD4+, CD56+ mycosis fungoides: case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2009;31(1):74–6.
 91. Kim M, Park M Il, Lim M, Kim J. Cytotoxic variant of mycosis fungoides with CD8+ CD56+ phenotype: a case report and review of literature. *Korean J Pathol.* 2014;48(5):390.
 92. Endo C, Naka Y, Miyagaki T, Fujita H, Sugaya M, Kawashima M, et al. Immunophenotypic shift from CD 4+ to CD 8+ in mycosis fungoides. *Br J Dermatol.* 2016;175(4):830–3.
 93. Aung PP, Climent F, Muzzafar T, Curry JL, Patel KP, Servitje O, et al. Immunophenotypic shift of CD4 and CD8 antigen expression in primary cutaneous T-cell lymphomas: a clinicopathologic study of three cases. *J Cutan Pathol.* 2014;41(1):51–7.
 94. Kash N, Massone C, Fink-Puches R, Cerroni L. Phenotypic variation in different lesions of mycosis fungoides biopsied within a short period of time from the same patient. *Am J Dermatopathol.* 2016;38(7):541–5.
 95. Rahbar Z, Li S, Tavallaei M, Novoa RA, Kim J, Kim YH. Variability in the expression of immunohistochemical markers: implications for biomarker interpretation in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2018;138(5):1204–6.
 96. Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, Geskin LJ, Swerdlow SH. CD30 expression and proliferative fraction in non-transformed mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(12):1860.
 97. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood, J Am Soc Hematol.* 2012;119(7):1643–9.
 98. Şen F, Kang S, Cangiarella J, Kamino H, Hymes K. CD20 positive mycosis fungoides: a case report. *J Cutan Pathol.* 2008;35(4):398–403.
 99. Harms KL, Harms PW, Anderson T, Betz BL, Ross CW, Fullen DR, et al. Mycosis fungoides with CD20 expression: report of two cases and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2014;41(6):494–503.
 100. Marzano A V, Vezzoli P, Fanoni D, Venegoni L, Berti E. Primary cutaneous T-cell lymphoma expressing FOXP3: a case report supporting the existence of malignancies of regulatory T cells. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(2):348–55.
 101. Wada DA, Wilcox RA, Weenig RH, Gibson LE. Paucity of intraepidermal FoxP3-positive T cells in cutaneous T-cell lymphoma in contrast with spongiotic and lichenoid dermatitis. *J Cutan Pathol.* 2010;37(5):535–41.
 102. Christie LJ, Evans AT, Bray SE, Smith MEF, Kernohan NM, Levison DA, et al. Lesions resembling Langerhans cell histiocytosis in association with other lymphoproliferative disorders: a reactive or neoplastic phenomenon? *Hum Pathol.* 2006;37(1):32–9.
 103. Schlapbach C, Ochsenbein A, Kaelin U, Hassan AS, Hunger RE, Yawalkar N. High numbers of DC-SIGN+ dendritic cells in lesional skin of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(6):995–1004.
 104. Pileri A, Agostinelli C, Sessa M, Quaglino P, Santucci M, Tomasini C, et al. Langerhans, plasmacytoid dendritic and myeloid-derived suppressor cell

- levels in mycosis fungoides vary according to the stage of the disease. *Virchows Arch.* 2017;470(5):575–82.
105. Ferrara G, Chiarelli C, Simonetti S. B-cell lymphofollicular infiltrates in mycosis fungoides. *Tumori J.* 2010;96(3):487–91.
 106. Ferrara G, Stefanato CM. Mycosis fungoides with reactive lymphoid follicles may represent an early histopathologic picture of granulomatous slack skin. *J Cutan Pathol.* 2013;40(6):611–3.
 107. Ishida M, Okabe H. Reactive lymphoid follicles with germinal centers in granulomatous mycosis fungoides: a case report with review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2012;40(2):284–5.
 108. Whitling NA, Shanesmith RP, Jacob L, McBurney E, Sebastian S, Wang E, et al. Composite lymphoma of mycosis fungoides and cutaneous small B-cell lymphoma in a 73-year-old male patient. *Hum Pathol.* 2013;44(4):670–5.
 109. Barzilai A, Trau H, David M, Feinmesser M, Bergman R, Shpiro D, et al. Mycosis fungoides associated with B-cell malignancies. *Br J Dermatol.* 2006;155(2):379–86.
 110. Grange F, Avril M-F, Esteve E, Joly P, Bosq J, de Murets A, et al. Coexistent cutaneous T-cell lymphoma and B-cell malignancy. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(5):724–31.
 111. Scherer F, Kurtz DM, Diehn M, Alizadeh AA. High-throughput sequencing for noninvasive disease detection in hematologic malignancies. *Blood.* 2017;130(4):440–52.
 112. Iyer A, Hennessey D, O’Keefe S, Patterson J, Wang W, Salopek T, et al. Clonotypic heterogeneity in cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides) revealed by comprehensive whole-exome sequencing. *Blood Adv.* 2019;3(7):1175–84.
 113. Iyer A, Hennessey D, O’Keefe S, Patterson J, Wang W, Wong GK-S, et al. Skin colonization by circulating neoplastic clones in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2019;134(18):1517–27.
 114. De Masson A, O’Malley JT, Elco CP, Garcia SS, Divito SJ, Lowry EL, et al. High-throughput sequencing of the T cell receptor β gene identifies aggressive early-stage mycosis fungoides. *Sci Transl Med.* 2018;10(440).
 115. Volkenandt M, Soyer HP, Cerroni L, Koch OM, Atzpodien J, Kerl H. Molecular detection of clone-specific DNA in hypopigmented lesions of a patient with early evolving mycosis fungoides. *Br J Dermatol.* 1993;128(4):423–8.
 116. Delfau-Larue M-H, Laroche L, Wechsler J, Lepage E, Lahet C, Asso-Bonnet M, et al. Diagnostic value of dominant T-cell clones in peripheral blood in 363 patients presenting consecutively with a clinical suspicion of cutaneous lymphoma. *Blood, J Am Soc Hematol.* 2000;96(9):2987–92.
 117. Assaf C, Hummel M, Steinhoff M, Geilen CC, Orawa H, Stein H, et al. Early TCR- β and TCR- γ PCR detection of T-cell clonality indicates minimal tumor disease in lymph nodes of cutaneous T-cell lymphoma: diagnostic and prognostic implications. *Blood.* 2005;105(2):503–10.
 118. Barba G, Matteucci C, Girolomoni G, Brandimarte L, Varasano E, Martelli MF, et al. Comparative genomic hybridization identifies 17q11. 2~ q12 duplication as an early event in cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer Genet*

- Cytogenet. 2008;184(1):48–51.
119. Wain EM, Mitchell TJ, Russell-Jones R, Whittaker SJ. Fine mapping of chromosome 10q deletions in mycosis fungoides and Sezary Syndrome: identification of two discrete regions of deletion at 10q23. 33–24.1 and 10q24. 33–25.1. *Genes, Chromosom Cancer*. 2005;42(2):184–92.
 120. Marty M, Prochazkova M, Laharanne E, Chevret E, Longy M, Jouary T, et al. Primary cutaneous T-cell lymphomas do not show specific NAV3 gene deletion or translocation. *J Invest Dermatol*. 2008;128(10):2458–66.
 121. Choi J, Goh G, Walradt T, Hong BS, Bunick CG, Chen K, et al. Genomic landscape of cutaneous T cell lymphoma. *Nat Genet*. 2015;47(9):1011–9.
 122. da Silva Almeida AC, Abate F, Khiabani H, Martinez-Escala E, Guitart J, Tensen CP, et al. The mutational landscape of cutaneous T cell lymphoma and Sezary syndrome. *Nat Genet*. 2015;47(12):1465.
 123. Krejsgaard T, Vetter-Kauczok CS, Woetmann A, Kneitz H, Eriksen KW, Lovato P, et al. Ectopic expression of B-lymphoid kinase in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood, J Am Soc Hematol*. 2009;113(23):5896–904.
 124. Van Kester MS, Borg MK, Zoutman WH, Out-Luiting JJ, Jansen PM, Dreef EJ, et al. A meta-analysis of gene expression data identifies a molecular signature characteristic for tumor-stage mycosis fungoides. *J Invest Dermatol*. 2012;132(8):2050–9.
 125. Ungewickell A, Bhaduri A, Rios E, Reuter J, Lee CS, Mah A, et al. Genomic analysis of mycosis fungoides and Sezary syndrome identifies recurrent alterations in TNFR2. *Nat Genet*. 2015;47(9):1056–60.
 126. McGirt LY, Jia P, Baerenwald DA, Duszynski RJ, Dahlman KB, Zic JA, et al. Whole-genome sequencing reveals oncogenic mutations in mycosis fungoides. *Blood*. 2015;126(4):508–19.
 127. Park J, Yang J, Wenzel AT, Ramachandran A, Lee WJ, Daniels JC, et al. Genomic analysis of 220 CTCLs identifies a novel recurrent gain-of-function alteration in RLTPR (p. Q575E). *Blood*. 2017;130(12):1430–40.
 128. Zhang Y, Wang Y, Yu R, Huang Y, Su M, Xiao C, et al. Molecular markers of early-stage mycosis fungoides. *J Invest Dermatol*. 2012;132(6):1698–706.
 129. Navas IC, Ortiz-Romero PL, Villuendas R, Martínez P, García C, Gómez E, et al. p16INK4a gene alterations are frequent in lesions of mycosis fungoides. *Am J Pathol*. 2000;156(5):1565–72.
 130. Dereure O, Levi E, Kadin ME, Vonderheid EC. Infrequent Fas mutations but no Bax 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(6):949–56.
 131. Scarisbrick JJ, Woolford AJ, Calonje E, Photiou A, Ferreira S, Orchard G, et al. Frequent abnormalities of the p15 and p16 genes in mycosis fungoides and sezary syndrome. *J Invest Dermatol*. 2002;118(3):493–9.
 132. Goswami M, Duvic M, Dougherty A, Ni X. Increased Twist expression in advanced stage of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Cutan Pathol*. 2012;39(5):500–7.
 133. Mao X, Orchard G, Lillington DM, Russell-Jones R, Young BD, Whittaker SJ. Amplification and overexpression of JUNB is associated with primary cutaneous T-cell lymphomas. *Blood*. 2003;101(4):1513–9.

134. Carbone A, Bernardini L, Valenzano F, Bottillo I, De Simone C, Capizzi R, et al. Array-based comparative genomic hybridization in early-stage mycosis fungoides: Recurrent deletion of tumor suppressor genes BCL7A, SMAC/DIABLO, and RHOF. *Genes, Chromosom Cancer*. 2008;47(12):1067–75.
135. Tracey L, Villuendas R, Dotor AM, Spiteri I, Ortiz P, García JF, et al. Mycosis fungoides shows concurrent deregulation of multiple genes involved in the TNF signaling pathway: an expression profile study. *Blood*. 2003;102(3):1042–50.
136. Shin J, Monti S, Aires DJ, Duvic M, Golub T, Jones DA, et al. Lesional gene expression profiling in cutaneous T-cell lymphoma reveals natural clusters associated with disease outcome. *Blood, J Am Soc Hematol*. 2007;110(8):3015–27.
137. van Kester MS, Ballabio E, Benner MF, Chen XH, Saunders NJ, van der Fits L, et al. miRNA expression profiling of mycosis fungoides. *Mol Oncol*. 2011;5(3):273–80.
138. Maj J, Jankowska-Konsur A, Sadakierska-Chudy A, Noga L, Reich A. Altered microRNA expression in mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2012;166(2):331–6.
139. Moyal L, Yehezkel S, Gorovitz B, Keren A, Gilhar A, Lubin I, et al. Oncogenic role of microRNA-155 in mycosis fungoides: an in vitro and xenograft mouse model study. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):791–800.
140. Ralfkiaer U, Hagedorn PH, Bangsgaard N, Løvendorf MB, Ahler CB, Svensson L, et al. Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood, J Am Soc Hematol*. 2011;118(22):5891–900.
141. Shen X, Wang B, Li K, Wang L, Zhao X, Xue F, et al. MicroRNA signatures in diagnosis and prognosis of cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2018;138(9):2024–32.
142. Benner MF, Ballabio E, van Kester MS, Saunders NJ, Vermeer MH, Willemze R, et al. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma shows a distinct mi RNA expression profile and reveals differences from tumor-stage mycosis fungoides. *Exp Dermatol*. 2012;21(8):632–4.
143. Sandoval J, Díaz-Lagares A, Salgado R, Servitje O, Climent F, Ortiz-Romero PL, et al. MicroRNA expression profiling and DNA methylation signature for deregulated microRNA in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2015;135(4):1128–37.
144. Ralfkiaer U, Lindal L, Litman T, Gjerdrum L-M, Ahler CB, Gniadecki R, et al. MicroRNA expression in early mycosis fungoides is distinctly different from atopic dermatitis and advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Anticancer Res*. 2014;34(12):7207–17.
145. Emiroğlu N CF. Mikozis fungoides ve varyantları: Klinik, evreleme. *Türkiye Klin Dermatoloji Derg*. 2020;(Deri Lenfomaları):6–13.
146. Nagel TR, Schunk JE. Using the hand to estimate the surface area of a burn in children. *Pediatr Emerg Care*. 1997;13(4):254–5.
147. Wachtel TL, Berry CC, Wachtel EE, Frank HA. The inter-rater reliability of estimating the size of burns from various burn area chart drawings. *Burns*. 2000;26(2):156–70.
148. Lund CC. The estimation of areas of burns. *Surg Gynecol Obs*.

- 1944;79:352–8.
149. Hoppe RT, Wood GS, Abel EA. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome: pathology, staging, and treatment. *Curr Probl Cancer*. 1990;14(6):297–361.
 150. Kulin PA, Marglin SI, Shuman WP, Chew DE, Olerud JE. Diagnostic imaging in the initial staging of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Arch Dermatol*. 1990;126(7):914–8.
 151. Kamstrup MR, Gniadecki R, Friberg L. Integrated positron-emission tomography and computed tomography manifestations of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2012;148(12):1420–2.
 152. Battistella M, de Chou CS, de Bazelaire C, Cayuela JM, de Kerviler E, Bagot M, et al. Lymph node image-guided core-needle biopsy for cutaneous T-cell lymphoma staging. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1397–400.
 153. Sausville EA, Worsham GF, Matthews MJ, Makuch RW, Fischmann AB, Schechter GP, et al. Histologic assessment of lymph nodes in mycosis fungoides/Sézary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma): clinical correlations and prognostic import of a new classification system. *Hum Pathol*. 1985;16(11):1098–109.
 154. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Ca. Blood, *J Am Soc Hematol*. 2007;110(6):1713–22.
 155. Şanlı H KYİ. Mikozis fungoides: Tedavi. *Türkiye Klin Dermatoloji Derg*. 2020;(Deri Lenfomaları):14–24.
 156. Farber EM, Cox AJ, Steinberg J, McClintock RP. Therapy of mycosis fungoides with topically applied fluocinolone acetonide under occlusive dressing. *Cancer*. 1966;19(2):237–45.
 157. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides: experience in 79 patients. *Arch Dermatol*. 1998;134(8):949–54.
 158. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):283–7.
 159. Huen AO, Rook AH. Toll receptor agonist therapy of skin cancer and cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2014;26(2):237–44.
 160. 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(4):798–812.
 161. Shipman AR, Scarisbrick J. New treatment options for mycosis fungoides. *Indian J Dermatol*. 2016;61(1):119.
 162. Lewis DJ, Byekova YA, Emge DA, Duvic M. Complete resolution of mycosis fungoides tumors with imiquimod 5% cream: a case series. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(6):567–9.
 163. Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C, Aeling JL. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):275–80.

164. Coors EA, Schuler G, Von Den Driesch P. Topical imiquimod as treatment for different kinds of cutaneous lymphoma. *Eur J Dermatology*. 2006;16(4):391–3.
165. Suchin KR, Junkins-Hopkins JM, Rook AH. Treatment of stage IA cutaneous T-cell lymphoma with topical application of the immune response modifier imiquimod. *Arch Dermatol*. 2002;138(9):1137–9.
166. Rook AH, Gelfand JM, Wysocka M, Troxel AB, Benoit B, Surber C, et al. Topical resiquimod can induce disease regression and enhance T-cell effector functions in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood, J Am Soc Hematol*. 2015;126(12):1452–61.
167. Kim YH. Management with topical nitrogen mustard in mycosis fungoides. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):288–98.
168. Şanlı H KYİ. Mikozis fungoides: Tedavi. *Türkiye Klin*. 2020;Deri Lenfo:14–24.
169. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, Pandya AG, Strober BE, Olsen EA, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA dermatology*. 2013;149(1):25–32.
170. de Quatrebarbes J, Estève E, Bagot M, Bernard P, Beylot-Barry M, Delaunay M, et al. Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: a prospective study. *Arch Dermatol*. 2005;141(9):1117–20.
171. Lindahl LM, Fenger-Grøn M, Iversen L. Secondary cancers, comorbidities and mortality associated with nitrogen mustard therapy in patients with mycosis fungoides: a 30-year population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):699–704.
172. Zackheim HS, Epstein Jr EH, Crain WR. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22(5):802–10.
173. Zhang C, Hazarika P, Ni X, Weidner DA, Duvic M. Induction of apoptosis by beksaroten in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action. *Clin cancer Res*. 2002;8(5):1234–40.
174. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R, Truglia J, Stevens VJ. Phase 1 and 2 trial of beksaroten gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2002;138(3):325–32.
175. Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, Crowley CA, Yocum RC, Reich SD, et al. Topical beksaroten therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(5):801–15.
176. Besner Morin C, Roberge D, Turchin I, Petrogiannis-Halioitis T, Popradi G, Pehr K. Tazarotene 0.1% cream as monotherapy for early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(3):244–8.
177. Apisarnthanarax N, Talpur R, Ward S, Ni X, Kim H-W, Duvic M. Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: an open-label pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(4):600–7.
178. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, Carter JB, Henderson M, Cooper K, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a

- consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(1):27–58.
179. Stern RS, Liebman EJ, Väkevä L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1998;90(17):1278–84.
 180. Gilchrist BA, Parrish JA, Tanenbaum L, Haynes HA, Fitzpatrick TB. Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cancer*. 1976;38(2):683–9.
 181. Krutmann J. Therapeutic photoimmunology: photoimmunological mechanisms in photo (chemo) therapy. *J Photochem Photobiol B Biol*. 1998;44(2):159–64.
 182. 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 UV-A monotherapy. *Arch Dermatol*. 2005;141(3):305–11.
 183. Micaily B, Miyamoto C, Kantor G, Lessin S, Rook A, Brady L, et al. Radiotherapy for unilesional mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42(2):361–4.
 184. Nikolaou V, Sachlas A, Papadavid E, Economidi A, Karambidou K, Marinos L, et al. Phototherapy as a first-line treatment for early-stage mycosis fungoides: The results of a large retrospective analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018;34(5):307–13.
 185. Kuzel TM, Gilyon K, Springer E, Variakojis D, Kaul K, Bunn Jr PA, et al. Interferon alfa-2a combined with phototherapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1990;82(3):203–7.
 186. Carter J, Zug KA. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(1):39–50.
 187. Suh K, Roh H, Choi S, Jeon Y, Doh K, Bae J, et al. A long-term evaluation of erythema and pigmentation induced by ultraviolet radiations of different wavelengths. *Ski Res Technol*. 2007;13(4):360–8.
 188. Pavlotsky F, Barzilai A, Kasem R, Shpiro D, Trau H. UVB in the management of early stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2006;20(5):565–72.
 189. Boztepe G, Sahin S, Ayhan M, Erkin G, Kolemen F. Narrowband ultraviolet B phototherapy to clear and maintain clearance in patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(2):242–6.
 190. Berger CL, Xu A, Hanlon D, Lee C, Schechner J, Glusac E, et al. Induction of human tumor-loaded dendritic cells. *Int J cancer*. 2001;91(4):438–47.
 191. Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH, Senff NJ, Willemze R, Noordijk EM. Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B-and T-cell lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(1):154–8.
 192. Thomas TO, Agrawal P, Guitart J, Rosen ST, Rademaker AW, Querfeld C, et al. Outcome of patients treated with a single-fraction dose of palliative radiation for cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(3):747–53.
 193. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD, Willemze R, Spittle M, Hohenberg G, et al. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and

- Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(3):364–70.
194. Hoppe RT, Harrison C, Tavallaee M, Bashey S, Sundram U, Li S, et al. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):286–92.
 195. Wilson LD, Jones GW, Kim D, Rosenthal D, Christensen IR, Edelson RL, et al. Experience with total skin electron beam therapy in combination with extracorporeal photopheresis in the management of patients with erythrodermic (T4) mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1):54–60.
 196. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4730–9.
 197. Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, Breuer-McHam J, Duvic M. Optimizing beksaroten therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(5):672–84.
 198. Gniadecki R, Assaf C, Bagot M, Dummer R, Duvic M, Knobler R, et al. The optimal use of beksaroten in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2007;157(3):433–40.
 199. Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. Beksaroten is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol*. 2001;19(9):2456–71.
 200. Amitay-Laish I, Reiter O, Prag-Naveh H, Kershenovich R, Hodak E. Retinoic acid receptor agonist as monotherapy for early-stage mycosis fungoides: does it work? *J Dermatolog Treat*. 2019;30(3):258–63.
 201. Spaccarelli N, Rook AH. The use of interferons in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin*. 2015;33(4):731–45.
 202. Suchin KR, Cassin M, Gottlieb SL, Sood S, Cucchiara AJ, Vonderheid EC, et al. Increased interleukin 5 production in eosinophilic Sezary syndrome: regulation by interferon alfa and interleukin 12. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(1):28–32.
 203. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):311–21.
 204. Papa G, Tura S, Mandelli F, Vegna ML, Defazio D, Mazza P, et al. Is interferon alpha in cutaneous T-cell lymphoma a treatment of choice? *Br J Haematol*. 1991;79:48–51.
 205. Olsen EA, Rosen ST, Vollmer RT, Variakojis D, Roenigk Jr HH, Diab N, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20(3):395–407.
 206. Hughes CFM, Khot A, McCormack C, Lade S, Westerman DA, Twigger R, et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood, J Am Soc Hematol*. 2015;125(1):71–81.

207. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(4):626–31.
208. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(5):873–8.
209. Foss F, Horwitz SM, Coiffier B, Bartlett N, Popplewell L, Pro B, et al. Pralatrexate is an effective treatment for relapsed or refractory transformed mycosis fungoides: a subgroup efficacy analysis from the PROPEL study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012;12(4):238–43.
210. Talpur R, Thompson A, Gangar P, Duvic M. Pralatrexate alone or in combination with beksaroten: long-term tolerability in relapsed/refractory mycosis fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(4):297–304.
211. Zhang C, Richon V, Ni X, Talpur R, Duvic M. Selective induction of apoptosis by histone deacetylase inhibitor SAHA in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol*. 2005;125(5):1045–52.
212. O'Connor OA. Clinical experience with intravenous and oral formulations of the novel histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid in heavily pretreated patients with hematological malignancies. In: *Hematology Meeting Reports (formerly Haematologica Reports)*. 2005.
213. Duvic M, Talpur R, Ni X, Zhang C, Hazarika P, Kelly C, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood*. 2007;109(1):31–9.
214. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3109–15.
215. Whittaker SJ, Demierre M-F, Kim EJ, Rook AH, Lerner A, Duvic M, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4485–91.
216. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3759.
217. Kim YH, Tavallaei M, Rozati S, Sundram U, Salva K, Wood GS, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides or sezary syndrome: final results show significant clinical activity and suggest correlation with CD30 expression. *American Society of Hematology Washington, DC*; 2014.
218. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390(10094):555–66.
219. Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, et al. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*.

- 2014;32(11):1157–63.
220. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):1192–204.
 221. Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Ståhl E, Fredén S, Juliusson G, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood.* 2003;101(11):4267–72.
 222. De Masson A, Guitera P, Brice P, Moulonguet I, Mouly F, Bouaziz J, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):720–4.
 223. Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M, Januszewicz H, Davison J, McCormack C, et al. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome with alemtuzumab. *Eur J Haematol.* 2003;71(4):250–6.
 224. Duvic M. Choosing a systemic treatment for advanced stage cutaneous T-cell lymphoma: mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Hematol 2014, Am Soc Hematol Educ Progr B.* 2015;2015(1):529–44.
 225. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood, J Am Soc Hematol.* 2009;114(20):4337–53.
 226. Talpur R, Singh L, Daulat S, Liu P, Seyfer S, Trynosky T, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009. *Clin cancer Res.* 2012;18(18):5051–60.
 227. Kim YH, Jensen RA, Watanabe GL, Varghese A, Hoppe RT. Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides: a long-term outcome analysis. *Arch Dermatol.* 1996;132(11):1309–13.
 228. van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts M-L, Heule F, de Rie M, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol.* 2000;136(4):504–10.
 229. Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 1999;135(1):26–32.
 230. Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, Calzavara-Pinton P, Alfonso Lombardo G, Rupoli S, et al. Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides: a multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas. *Cancer.* 2012;118(23):5830–9.
 231. Kashani-Sabet M, McMillan A, Zackheim HS. A modified staging classification for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(5):700–6.
 232. Toro JR, Stoll Jr HL, Stomper PC, Oseroff AR. Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(1):58–67.
 233. Diamandidou E, Colome M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(6):914–24.
 234. Sausville EA, Eddy JL, Makuch RW, Fischmann AB, Schechter GP,

- Matthews M, et al. Histopathologic staging at initial diagnosis of mycosis fungoides and the Sézary syndrome: definition of three distinctive prognostic groups. *Ann Intern Med*. 1988;109(5):372–82.
235. Benton EC, Crichton S, Talpur R, Agar NS, Fields PA, Wedgeworth E, et al. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Eur J Cancer*. 2013;49(13):2859–68.
 236. Sanz-Bueno J, Lora D, Monsálvez V, Maroñas-Jiménez L, Postigo C, Rodríguez-Peralto JL, et al. The new Cutaneous Lymphoma International Prognostic index (CLIPi) for early mycosis fungoides failed to identify prognostic groups in a cohort of Spanish patients. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):794–6.
 237. Wernham AG, Shah F, Amel-Kashipaz R, Cobbold M, Scarisbrick J. Stage I mycosis fungoides: frequent association with a favourable prognosis but disease progression and disease specific mortality may occur. *Br J Dermatol*. 2015;173(5):1295–7.
 238. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*. 2003;139(7):857–66.
 239. Willemze R. Mycosis fungoides variants-clinicopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2018;37(1):11–7.
 240. Niemczyk UM, Zollner TM, Wolter M, Staib G, Kaufmann R. The transformation of pityriasis lichenoides chronica into parakeratosis variegata in an 11-year-old girl. *Br J Dermatol*. 1997;137(6):983–7.
 241. Thomson KF, Whittaker SJ, Russell-Jones R, Charles-Holmes R. Childhood cutaneous T-cell lymphoma in association with pityriasis lichenoides chronica. *Br J Dermatol*. 1999;141(6):1146–8.
 242. Kempf W, Kutzner H, Kettelhack N, Palmedo G, Burg G. Paraneoplastic pityriasis lichenoides in cutaneous lymphoma: case report and review of the literature on paraneoplastic reactions of the skin in lymphoma and leukaemia. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1327–31.
 243. Anadolu RY, Birol A, Sanlı H, Erdem C, Türsen Ü. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: therapeutic approach and outcome in 113 patients. *Int J Dermatol*. 2005;44(7):559–65.
 244. Väkevä L, Ranki A, Pukkala E. Increased risk of secondary cancers in patients with primary cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2000;115(1):62–5.
 245. Huang KP, Weinstock MA, Clarke CA, McMillan A, Hoppe RT, Kim YH. Second lymphomas and other malignant neoplasms in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: evidence from population-based and clinical cohorts. *Arch Dermatol*. 2007;143(1):45–50.
 246. Lindahl LM, Fenger-Grøn M, Iversen L. Subsequent cancers, mortality, and causes of death in patients with mycosis fungoides and parapsoriasis: a Danish nationwide, population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):529–35.
 247. Bahalı AG, Su O, Cengiz FP, Emiroğlu N, Ozkaya DB, Onsun N.

- Prognostic factors of patients with mycosis fungoides. *Postep dermatologii i Alergol* [Internet]. 2020/11/07. 2020 Oct;37(5):796–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33240023>
248. Pavlovi M, Magi Z. TCR γ gene rearrangement analysis in skin samples and peripheral blood of mycosis fungoides patients. *Acta Dermatoven APA*. 2007;16(4):149.
249. Murphy M, Signoretti S, Kadin ME, Loda M. Detection of TCR- γ gene rearrangements in early mycosis fungoides by non-radioactive PCR-SSCP. *J Cutan Pathol*. 2000;27(5):228–34.
250. demirkesen c. primer kutanöz lenfoma: eortc sınıflamasına göre retrospektif ve prospektif değerlendirme. *cerrahpaşa tıp derg*. 33(3).
251. Ponti R, Quaglino P, Novelli M, Fierro MT, Comessatti A, Peroni A, et al. T-cell receptor γ gene rearrangement by multiplex polymerase chain reaction/heteroduplex analysis in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides/Sézary syndrome) and benign inflammatory disease: correlation with clinical, histological and i. *Br J Dermatol*. 2005;153(3):565–73.
252. Elcin G, Duman N, Karahan S, Ersoy-Evans S, Erkin G, Karaduman A, et al. Long-term follow-up of early mycosis fungoides patients treated with narrowband ultraviolet B phototherapy. *J Dermatolog Treat*. 2014;25(3):268–73.
253. Sánchez MA, González T, Gaitán MF, Zuluaga Á, Jiménez SB, de Galvis YT. Is PUVA maintenance therapy necessary in patients with early-stage mycosis fungoides? Evaluation of a treatment guideline over a 28-month follow-up. *Int J Dermatol*. 2011;50(9):1086–93.
254. Scarisbrick JJ, Kim YH, Whittaker SJ, Wood GS, Vermeer MH, Prince HM, et al. Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and S ézary syndrome: where are we now? *Br J Dermatol*. 2014;170(6):1226–36.
255. Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(3):418–25.