

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

**MİKOZİS FUNGOİDES HASTALARININ KLİNİK,
LABORATUAR BULGULARI VE TEDAVİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF
ÇALIŞMA**

Dr. Özlem ACAR DİRİCAN

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2025

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

**MİKOZİS FUNGOİDES HASTALARININ KLİNİK,
LABORATUAR BULGULARI VE TEDAVİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF
ÇALIŞMA**

Dr. Özlem ACAR DİRİCAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ömer KUTLU

TOKAT
2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, saygıdeğer hocalarım; Doç. Dr. Ömer Kutlu, Doç. Dr. Atiye Akbayrak ve Doç. Dr. Havva Yıldız Seçkin'e akademik ve mesleki gelişimime yaptıkları katkılardan dolayı teşekkür ederim.

Dört yıllık eğitim sürecim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım, sekreter, hemşire, tekniker ve diğer yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim. Ayrıca şu an farklı üniversitelerde eğitimlerine devam eden değerli çalışma arkadaşlarıma, paylaştığımız deneyimlerin, kurduğumuz iş birliğinin ve ortak çabaların akademik yolculuğumu derinden zenginleştirdiğini belirtmek isterim. Bu sürecin her anında yanımda olmanız, mesleki ve kişisel gelişimime büyük katkı sağlamıştır; en içten minnettarlığımı sunarım.

Tezimin istatistiksel analiz çalışmalarını büyük titizlikle yürüten Uzman Dr. Mücahit Yıldız'ın desteği, araştırmamın bilimsel temellerini güçlendirmiş ve veriye dayalı sonuçlara ulaşmamda kritik rol oynamıştır. Kendisine bu değerli katkılarından dolayı şükranlarımı sunarım.

Bu zorlu süreçte her daim yanımda olan, destekleriyle bana güç veren ve akademik yolculuğumda önemli rol oynayan anneme, babama, kardeşlerime, sevgili eşim Muhammet Hanefi Dirican'a, eşimin değerli ailesine ve en büyük neşem, sevgili kızım Aylin'e içten teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, ülkemizin çağdaş medeniyetler seviyesine ulaşmasında, kadınlara sağladığı özgürlükler ve eşitlik ilkesiyle toplumsal dönüşümün temellerini atan; akademik çalışmalarımı gerçekleştirebilmemi de mümkün kılan Türkiye Cumhuriyeti'nin kurucusu önderimiz Mustafa Kemal Atatürk'e ve çalışma arkadaşlarına saygı ve minnetle teşekkür ederim.

ÖZET

Primer kutanöz T hücreli lenfomaların klinikte en sık karşımıza çıkan formu Mikozis fungoides (MF)'dir. MF'nin bildirilen insidansı yüzbinde 1 ile milyonda 6,5 arasında değişmekte olup, nispeten nadir görülen, yavaş seyirli bir hastalıktır. Erken evrelerde teşhis, immünohistopatolojik verilerin silik olması ve birçok dermatozu klinik ve patolojik olarak taklit edebilmesi nedeniyle zordur. Geliştirilen erken MF kriterlerine rağmen birçok hastanın tanısı, uzun takip süreleri neticesinde çoklu tekrarlayan deri biyopsileriyle netleştirilebilmektedir. Hastaların tedavi ve takip süreçleri mevcut belli başlı kılavuzlar dikkate alınarak, hasta ve klinik imkanları çerçevesinde yönetilmektedir. Hastalık çoğunlukla stabil seyretmekle birlikte nadiren sistemik progresyon göstermektedir. Nüks ve progresyon öngörüsünde kullanılan farklı parametreler ve indeksler mevcut olsa da bu konuda önerilen ortak bir yaklaşım henüz yoktur. Çalışmamızın amacı, polikliniğimizde takip edilen erken MF hastalarının, demografik, klinik, morfolojik özelliklerini, laboratuvar parametrelerini ve tedavilerini dökümente etmek, bu verilerin tedavi yanıtı, nüks, progresyon ve sağkalımla ilişkilerini değerlendirmektir. Ağustos 2013- Ağustos 2023 yılları arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğinde tanı koyulan veya takipte olan MF'li hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen 47 hastanın, 24'ü(%51,1) kadın, 23'ü(%49,9) erkekti. Ortalama tanı yaşı 46,49 yıl olup 21 ile 68 arasında değişmektedir. Hastaların 42'sinin (%89,36) tanı yaşı 60'ın altında olup 5 (%10,64) hasta 60 yaşın üstünde tanı almıştır. Hastaların takip süreleri ortalama 7,13 yıl olup en az 1, en çok 20 yıl takipte olan hasta vardı. Erkeklerin ortalama tanı yaşı (50,91 yıl) kadınların ortalama tanı yaşından (42,25 yıl) anlamlı olarak daha yüksekti, erkeklerin ortalama takip süresi (8,83 yıl) kadınların ortalama takip süresinden (5,5 yıl) yine anlamlı olarak daha uzun bulundu. Tanı anında hastaların, 29'u (%61,70) evre IA, 16'sı (%34,04) IB ve 2'si (%4,26) de evre IIA olarak değerlendirildi. Başlangıç tedavisi olarak hastaların 41'ine (%87,24) deriye yönelik tedavi verilirken 6'sına (%12,76) sistemik ve deriye yönelik tedaviler kombine verilmişti. Hastaların 24'ünde (%51,1) başlangıç tedavisine tam yanıt alındı. Lezyonların yama plak morfolojisi, başlangıçta lenf nodu evresinin N0/Nx olması ve Uluslararası Kutanoz Lenfoma Prognostik İndeks (CLIPi) skoru tedavi yanıtıyla ilişkili bulundu. Lezyonların fark edilmesi ile doktora başvuru arası sürenin kısa

olması hastalıksız sağkalımla ilişkili bulundu. Sonuç olarak çalışmamız erken MF hastalarının değeriendirilmesinde, tedavi yanıtını öngörmede ve hasta yönetiminde etkili olabilecek bulgular ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: Mikozis Fungoides, Erken evre, Tedavi, Sağkalım,



ABSTRACT

Mycosis fungoides (MF), is the most common clinical form of primary cutaneous T-cell lymphomas. The reported incidence of MF ranges between 1 in 100.000 and 6,5 in 1 million, making it relatively rare, slow-progressing disease. Diagnosis in the early stages is challenging due to subtle immunohistopathologic findings and its ability to clinically and pathologically mimic various dermatoses. Despite the establishment of early MF diagnostic criteria, diagnosis in many patients is clarified only through multiple repeat skin biopsies over prolonged follow-up periods. Treatment and follow-up of patients are managed within the framework of available guidelines, tailored to patient and clinical resources. While the disease generally remains stable, systemic progression is rare. Although various parameters and indices are used to predict relapse and progression, a unified approach has yet to be established. This study aims to document the demographic, clinical, morphological features, laboratory parameters, and treatments of early MF patients followed in our clinic and to evaluate the relationship of these data with treatment response, recurrence, progression and survival. Our study included patients diagnosed or followed up between August 2013 and August 2023 at Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Dermatology Clinic. Of the 47 patients who met the criteria and whose retrospective data were available, 25 (51%) were female, and 23 (49%) were male. The mean age at diagnosis was 46,49 years, ranging from 21 to 68 years. A total of 42 (86,36%) patients were diagnosed before age 60, while 5 (10,64%) were diagnosed after age 60. The mean follow-up duration was 7,13 years, with a minimum of 1 year and a maximum of 20 years. The mean age of diagnosis for males (50,91) was significantly higher than that for females (42,25), and the mean follow-up period for males (8,83 years) was significantly longer than that for females (5,5 years). At diagnosis, 29 (61,7%) patients were stage IA, 16 (34,04%) were stage IB, and 2 (4,26%) were stage IIA. As initial treatment, 41 patients (87,24%) received skin-directed therapy, while 6 patients (12,76%) received combined systemic and skin-directed therapies. A complete response to initial treatment was achieved in 24 (51,1%) patients. Patch plaque morphology, initial lymph node stage of N0/Nx, and Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (CLIPi) score were associated with treatment response. A shorter time between lesion onset and consultation with a physician was associated

with disease-free survival. In conclusion, our study has revealed findings that may aid in assessing early MF patients, predicting treatment response, and guiding patient management.

Keywords: Mycosis Fungoides, Early stage, Treatment, Survival



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER.....	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Mikozis Fungoides	3
2.2. Tarihçe.....	4
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Etiyopatogenez.....	5
2.5. Klinik Özellikler ve Varyantları.....	6
2.5.1. Mikozis Fungoidesin varyantları.....	9
2.5.1.1. Folikülotropik MF	9
2.5.1.2. Pagetoid Retiküloz	11
2.5.1.3. Granüloamatöz Gevşek Deri Sendromu	12
2.5.2. MF alt tipleri	13
2.5.2.1. Siringotropik MF.....	13
2.5.2.2. Hipopigmente MF	13
2.5.2.3. Hiperpigmente MF	14
2.5.2.4. İktiyoziform MF	14
2.5.2.5. Eritrodermik MF	15
2.5.2.6. Poikilodermik MF	16
2.5.2.7. Büllöz MF	16
2.5.2.8. Pigmente Purpurik Dermatoz Benzeri MF.....	17
2.5.2.9. Granüloamatöz MF	18
2.5.2.10. İntersitisyel MF	18
2.5.2.11. Psoriyaziform MF	19
2.5.2.12. Soliter MF	19
2.6. Histopatoloji.....	20
2.7. İmmünofenotip.....	20

2.8.	Tanı	21
2.9.	Evreleme	23
2.10.	Prognoz	26
2.11.	Tedavi.....	28
2.11.1.	Deriye yönelik tedaviler	28
2.11.1.1.	Topikal yumuşatıcılar.....	28
2.11.1.2.	Topikal steroidler	28
2.11.1.3.	Topikal mekloreタミン ve karmustin	29
2.11.1.4.	Topikal retinoidler.....	29
2.11.1.5.	Fototerapi	30
2.11.1.6.	Lokal radyoterapi	31
2.11.1.7.	Total deri elektron ışınlama tedavisi (TSEBT)	31
2.11.1.8.	Diğer topikal tedaviler	32
2.11.2.	Sistemik tedaviler.....	32
2.11.2.1.	Retinoidler.....	32
2.11.2.2.	İnterferon.....	33
2.11.2.3.	Ekstrakorporeal fotoferez.....	34
2.11.2.4.	Histon deasetilaz inhibitörleri	35
2.11.2.5.	Brentuksimab vedotin	35
2.11.2.6.	Mogamulizumab	36
2.11.2.7.	Diğer immünoterapiler	36
2.11.2.8.	Sistemik kemoterapi.....	37
2.11.2.9.	Hematopoetik kök hücre transplantasyonu	38
2.12.	Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi.....	38
3.	GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	43
3.1.	Demografik özellikler	43
3.2.	Klinik Özellikler.....	43
3.3.	TNM-B Evrelemesi	43
3.4.	Laboratuvar bulguları ve CLiPi skorlaması	44
3.5.	Tedavi.....	44
3.6.	Tedavi yanıtı ve nüksün değerlendirilmesi	45
3.7.	İstatistik analiz	45
4.	BULGULAR.....	46
4.1.	Demografik özelliklerin değerlendirilmesi	46
4.2.	Hastaların evrelere göre dağılımları.....	49
4.3.	Klinik özelliklerin değerlendirilmesi	52

4.4.	Laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.....	53
4.5.	Eşlik eden hastalık durumuna göre değerlendirilme.....	55
4.6.	CLiPi skoruna göre hasta dağılımları	55
4.7.	Başlangıç tedavileri ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi.....	56
4.8.	Fototerapi alan hastaların tedavi yanıtı ve evrelere göre dağılımları	62
4.9.	Nüks ve sağkalımın hasta verileriyle ilişkisinin değerlendirilmesi.....	67
5.	TARTIŞMA	74
6.	SONUÇLAR	90
7.	KAYNAKLAR	92



KISALTMALAR

ADCC : Antikor bağımlı hücresel toksisite
APC : Antijen Sunucu Hücreler
ATRA : All-trans retinoik asit
BHT : Büyük Hücre Transformasyonu
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CAILS : İndeks lezyon şiddetinin birleşik değerlendirilmesi
CCR10 : Kemokin Reseptörü Tip 10
CCR4 : Kemokin Reseptörü Tip 4
CCR7 : Kemokin Reseptörü 7
CCR8 : Kemokin Reseptörü Tip 8
CGH : Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon
CLA : Kutanöz Ligand Antijeni
CLiPi : Uluslararası Kutanöz Lenfoma Prognostik İndeks
CMV : Sitomegalovirus
dbUVB : Dar-bant Ultraviyole B
EAS : Eritema Anülare Santrifüj
EBV : Epstein Barr Virüs
ECP : Ekstrakorporeal Fotoferez
EMF : Eritrodermik Mikozis Fungoides
EORTC : Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
F : Tek Yönlü ANOVA Testi
FDA : ABD Gıda ve İlaç Dairesi
gbUVB : Geniş-bant Ultraviyole B
GGDS : Granüloamatöz Gevşek Deri Sendromu
Gy : Gray
HDAC : Histon Deasetilaz İnhibitörleri
HLA : İnsan Lökosit Antijeni
HN2 : Topikal Mekloreタミン
HTLV-1 : İnsan T-Hücre Lenfotropik Virüs-1
IFN- γ : İnterferon Gama
IL-13 : İnterlökin-13

IL-4 : İnterlökkin-4
IL-5 : İnterlökkin-5
ISCL : Uluslararası Kutanöz Lenfomalar Derneği
İMF : İktiyoiform Mikozis Fungoides
KBHL : Kutanöz B Hücreli Lenfoma
KT : Kemoterapi
KTHL : Kutanöz T Hücreli Lenfoma
KW : Kruskal Wallis Testi
LDH : Laktat Dehidrojenaz
LP : Lenfomatoid Papülozis
M : Medyan
MF : Mikozis Fungoides
MU: Milyon ünite
mSWAT: Modifiye şiddet ağırlıklı değerlendirme aracı
n : Frekans
NCCN : Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NCI : Ulusal Kanser Enstitüsü
NHL : Non-Hodgkin Lenfoma
PL : Pitriyazis Likenoides
PPD : Pigmente Purpurik Dermatöz
PUVA : 8-Metoksipsoralen + ultraviyole A
RAR : Retinoik Asit Reseptörleri
RXR : Retinoid X Reseptörleri
SLAT : Deri lezyonları değerlendirme aracı
SS : Sezary Sendromu
SD : Standart Deviasyon
SMF : Siringotropik Mikozis Fungoides
T : T Testi
TCM : Merkezi Hafıza Hücreleri
TCR : T Hücre Reseptörü
TEM : Efektör Hafıza Hücreleri
TLR : Toll-Benzeri Reseptör
TMM : Migratuar Hafıza T hücreleri

TNF : Tümör Nekrozis Faktör
TNM-B : Tümör-Lenf Nodu-Metastaz-Kan
TRM : Dokuya Yerleşik Hafıza Hücreleri
TSEBT : Total deri elektron ışını tedavisi
TSH : Tiroid Stimüle Edici Hormon
U : Mann-Whitney U Testi
USG : Ultrasonografi
UVA : Ultraviyole-A
UVB : Ultraviyole-B
VYA : Vücut Yüzey Alanı
WHO : Dünya Sağlık  rg t 
X : Ortalama

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Gövde ve kollarda yaygın yama ve plak MF lezyonları, bacak arkasında yama ve plak evre MF lezyonları yakından görünüm	8
Şekil 2. Yama, plak lezyonlarla birlikte ortası krutlu tümöral MF lezyonları.....	8
Şekil 3. Bilateral yaygın plantar hiperkeratotik MF plakları	9
Şekil 4. a. b. c. Gövde ve ekstremitelerde foliküler belirginleşme ve alopesik alanlarla seyreden folikülotropik MF lezyonları d. kaş ve kirpikte dökülme ile seyreden folikülotropik MF lezyonları.....	11
Şekil 5. Hipopigmente MF.....	14
Şekil 6. Vücutta yaygın iktiyaziform ve eritematöz, viyolase yama lezyonları olan MF	15
Şekil 7. Bacaklarda ve gövdede yaygın purpurik maküler lezyonları olan PPD benzeri MF	18
Şekil 8. Hastaların tanı yaşı histogramı ve yoğunluk eğrisi.....	46
Şekil 9. Hastaların dbUVB seans ve doz dağılım grafikleri	62
Şekil 10. Hastaların PUVA seans ve doz dağılım grafikleri.....	63
Şekil 11. dbUVB tedavisi sonrası remisyona giren ve remisyon izlenmeyen hastaların ortalama seans sayıları ve doz miktarlarının karşılaştırılması	63
Şekil 12. PUVA tedavisi sonrası remisyonda olan ve remisyonda olmayan hastaların ortalama seans sayıları ve doz miktarlarının karşılaştırılması	64
Şekil 13. Sistemik tedavi almaksızın dbUVB alan hastaların eşik değer altı ve üstündeki dağılımları.....	64
Şekil 14. En az bir sistemik tedavi ile birlikte dbUVB tedavisi alan hastaların dbUVB seans ve dozlarının dağılım grafiği	65
Şekil 15. Hastalıklı-hastalısız sağkalım grafiği	71

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 1. 2018 WHO-EORTC sınıflandırma güncellemesinde yer alan primer kutanöz T hücreli lenfomaların göreceli sıklığı ve prognozu	3
Tablo 2. Erken evre MF tanısı Kriterleri ve Puanlaması.....	23
Tablo 3. TNMB Evrelendirilmesi	25
Tablo 4. MF ve SS'nin revize klinik evrelemesi (ISCL/EORTC)	26
Tablo 5. Erken ve İleri Evre Hastalar İçin CLiPi Skorlaması.....	27
Tablo 6. CLiPi skorlamasına göre sağkalım oranları.....	27
Tablo 7. mSWAT skorlaması.....	40
Tablo 8. MF ve SS'da deri (T) yanıtının değerlendirilmesi	41
Tablo 9. MF ve SS'da lenf nodu(N) yanıtının değerlendirilmesi.....	41
Tablo 10. MF ve SS'da visseral(M) yanıtın değerlendirilmesi	42
Tablo 11. MF ve SS'da kan(B) yanıtının değerlendirilmesi	42
Tablo 12. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları	47
Tablo 13. Hastaların tanı yaşı, lezyonların fark edilme yaşı, doktora başvuru ve tanı süreciyle ilgili süreler (ay), tanı için alınan biyopsi sayısı, takip süresi (yıl) ve bu parametrelerin minimum, maksimum ve ortalama değerleri	47
Tablo 14. Hastaların tanı yaşı, lezyonların fark edilme yaşı, doktora başvuru ve tanı süreciyle ilgili süreler (ay), tanı için alınan biyopsi sayısı, takip süresi (yıl) ve bu parametrelerin cinsiyetlere göre dağılımı.....	48
Tablo 15. Tanı anındaki hastaların evrelere göre dağılımı.....	49
Tablo 16. Cinsiyet ve tanı yaşlarının evrelere göre dağılımı.....	50
Tablo 17. Hastaların tanı yaşı, lezyonların fark edilme yaşı, doktora başvuru ve tanı süreciyle ilgili süreler (ay), tanı için alınan biyopsi sayısı, takip süresi (yıl) ve bu parametrelerin evrelere göre dağılımı	51
Tablo 18. Hastaların klinik özelliklerine göre dağılımları	52
Tablo 19. Hastaların klinik özelliklerinin evrelere göre dağılımları	53
Tablo 20. Hastaların laboratuvar değerlerinin evrelere göre dağılımları	54
Tablo 21. Hastaların laboratuvar değerlerinin kaşıntı durumuna göre dağılımları ...	54
Tablo 22. CLiPi skorunun evrelere göre dağılımı.....	55
Tablo 23. Tedavi tipi ve tedavi kombinasyonlarının dağılımı	57

Tablo 24. Başlangıç tedavisi olarak topikal steroid ile kombine dbUVB ve PUVA alan hastaların tedavi yanıtına göre karşılaştırılması	58
Tablo 25. Diğer başlangıç tedavisi kombinasyonları ve tedavi yanıtları	58
Tablo 26. Başlangıç tedavisine yanıtın evrelere göre dağılımı	59
Tablo 27. Demografik, Klinik, Laboratuvar özelliklerin başlangıç tedavisine tam yanıt ile ilişkisi	60
Tablo 28. Başlangıç tedavisine yanıt durumunun demografik özelliklere göre dağılımı	61
Tablo 29. dbUVB ve PUVA seans ve doz verileri	62
Tablo 30. Eşik değeri altında ve üstünde kalan, sistemik tedavi almaksızın dbUVB alan hastaların tedavi yanıtlarına göre karşılaştırılması	65
Tablo 31. Remisyon izlenen hastaların fototerapi tiplerine ve evrelere göre dağılımları	66
Tablo 32. Remisyon görülen hastaların evrelere göre minimum, maksimum ve ortalama dbUVB doz ve seans sayıları	66
Tablo 33. Remisyon görülen hastaların evrelere göre minimum maksimum ve ortalama PUVA doz ve seans miktarları	67
Tablo 34. Demografik, klinik, laboratuvar özelliklerin nüks durumuna göre dağılımları	68
Tablo 35. Nüks durumunun, tanı yaşı, takip süresi, doktora başvuru öncesi, sonrası ve tanıya kadar geçen toplam zaman, tanı için alınan toplam biyopsi sayısı ile ilişkisi. 70	
Tablo 36. Demografik, klinik, laboratuvar özelliklerin hastalıklı-hastalısız sağkalım durumuna göre dağılımları	72
Tablo 37. Hastalısız-hastalıklı sağkalım durumunun, tanı yaşı, takip süresi, doktora başvuru öncesi, sonrası ve tanıya kadar geçen toplam zaman, tanı için alınan toplam biyopsi sayısı ile ilişkisi	73

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer kutanöz lenfoma, tanı anında ekstrakutanöz tutulum olmaksızın izole deri lezyonları ile belirti veren, heterojen bir grup non-hodgkin lenfomayı tanımlar. Mikozis Fungoides (MF), deri kökenli primer T hücreli lenfomalardan en sık görülenidir. İlk kez 1806 yılında Jean-Louis Alibert tarafından tanımlanmıştır (1). MF'nin klinik seyri, yama, plak ve tümör olmak üzere üç ana evreden oluşmaktadır. Hastalığın çeşitli klinikopatolojik varyantları bulunmaktadır. İnsidansı yaşla artar ve görüldüğü medyan yaş 55-60 yıl arasındadır.

Klinik seyri, yama evresinden plak ve tümöral evrelere doğru ilerleyebilen MF, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen uzun süreli bir seyir izlemektedir. Tanı sürecinde birçok hasta, özgün olmayan deri lezyonları nedeniyle farklı tanımlarla, çeşitli tedaviler kullanmaktadır. Genelde tanı süreci aylar alırken, bazıları için bu süre on yılları bulmaktadır (2). Erken yama evresinde, kaşıntılı olabilen farklı morfolojik özelliklere sahip deri lezyonları görülmektedir. Bu lezyonlar, zamanla daha büyük, infiltrate ve skuamlı plaklara dönüşebilir. Bazı hastalarda ise nodüller ve tümörler gelişebilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde, yama, plak ve tümörlerin bir araya geldiği heterojen bir klinik izlenebilir.

Tedavi düzenlenirken hastanın kliniği, evresi ve çoğu zaman hastanın sosyoekonomik durumu, tedavi merkezine ulaşımı gibi hasta bazlı faktörler dahil birçok bağımsız faktör göz önünde bulundurulur (3). Erken evrelerde deriye yönelik topikal tedaviler öncelikli olarak tercih edilir. Hastalığın tedaviye dirençli olması, tedaviye rağmen klinik seyrinde kötüleşme izlenmesi, tümöral lezyonların eklenmesi ve sistemik tutulum gibi durumların varlığında sistemik tedaviye geçilmeli ya da mevcut tedaviye eklenmelidir (4).

Türkiye ve dünya genelinde MF ile ilişkili kapsamlı hasta takip ve tedavi değerlendirmeleri az sayıdadır. Bu durum hastalığın tanı, tedavi ve prognoz faktörlerinin anlaşılması için daha çok çalışmaya ihtiyacın olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniğine başvuran MF hastalarının demografik dağılımını, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerini retrospektif olarak değerlendirerek, MF'nin tanı ve tedavisindeki gerçek yaşam verileri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Lenfomalar, Hodgkin Lenfoma (HL) ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) olarak iki ana kategoriye ayrılmaktadır. NHL, lenf nodlarında ve ektranodal organlarda neoplastik hücrelerin birikimi ile karakterizedir (5). Primer kutanöz lenfoma, tanı anında ve takip eden 6 ay süresince ekstrakutanöz tutulum olmaksızın izole deri lezyonları ile belirti veren, heterojen bir grup NHL'yi tanımlamaktadır. Gastrointestinal sistemin ardından, primer kutanöz lenfomalar en sık görülen ikinci ektranodal NHL'dir. Yıllık insidansı 100.000'de 1 yeni vaka olarak bildirilmektedir. Bu lenfomaların %75-80'ini kutanöz T-hücreli lenfomalar (KTHL), %20-25'ini ise kutanöz B-hücreli lenfomalar (KBHL) oluşturur, geri kalan küçük bir kısım ise NK hücreli neoplaziler gibi diğer nadir kutanöz lenfoma türleridir (6).

Kutanöz T hücreli lenfomalar, genellikle deride bulunan hafıza T lenfositlerden köken alır ve klinik, histopatolojik ve immün fenotipik özelliklerine göre çeşitli alt gruplara ayrılmaktadır. Mikozis Fungoides (MF), bu lenfomaların en yaygın görülen alt tipidir. MF, primer kutanöz T hücreli lenfomaların en sık görülen formu olmakla birlikte toplumda nadir rastlanan bir hastalıktır. Erken evre MF'nin tanısı, farklı morfolojik klinik görünüm, taklit edebildiği geniş hastalık spektrumu, histopatolojik ve immün histokimyasal farklılıklar nedeniyle zorlayıcı olabilmektedir.

Primer kutanöz lenfomalar, diğer nodal lenfomalardan farklı klinik seyir ve prognoz gösterirler. Bu nedenle Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2005 yılında kutanöz lenfoma sınıflandırması yayınlamış, bu sınıflandırmayı 2016 ve 2018 yıllarında iki kez güncellemiştir (6, 7) 2018 yılında revize edilen WHO-EORTC sınıflandırması, sıklığı ve prognoz verileri ile birlikte tablo 1'de özetlenmiştir (8).

Tablo 1. 2018 WHO-EORTC sınıflandırma güncellemesinde yer alan primer kutanöz T hücreli lenfomaların göreceli sıklığı ve prognozu

WHO-EORTC SINIFLAMASI 2018	Görece sıklık	5 yıllık hastalık spesifik sağkalım
MF	39	88
MF çeşitleri		
▪ Folikülotropik MF	5	75
▪ Pagetoid retiküloz	<1	100
▪ Granümatöz gevşek deri	<1	100
SS	2	36
Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma	<1	Veri yok
Primer kutanöz CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar		
▪ Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma	8	95
▪ Lenfomatoid papülozis	12	99
Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma	1	87
Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma	<1	16
Kronik aktif EBV enfeksiyonu	<1	Veri yok
Primer kutanöz periferik T hücreli lenfoma, nadir alt tipler		
▪ Primer kutanöz CD8+ agresif epidermotropik sitotoksik T hücreli lenfoma (geçici antite)	<1	31
▪ Primer kutanöz γ/δ T hücreli lenfoma	<1	11
▪ Primer kutanöz CD4+ küçük/orta T hücreli lenfoproliferatif hastalık (geçici antite)	6	100
▪ Primer kutanöz akral CD8+ T hücreli lenfoma (geçici antite)	<1	100
Primer kutanöz periferik T hücreli lenfoma (başka bir şekilde belirtilmemiş)	2	15

EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu, WHO: Dünya sağlık örgütü
MF: Mikozis Fungoides, SS: Sezary sendromu

2.1. Mikozis Fungoides

Mikozis Fungoides, atipik morfolojiye sahip genellikle CD4 pozitif olgun T hücrelerinin epidermotropik klonal çoğalmasıyla karakterizedir. KTHL'ların %60'ını ve primer kutanöz lenfomaların yaklaşık %50'sini oluşturur (6).

2.2. Tarihçe

Mikozis Fungoides, ilk kez 1806 yılında Fransız dermatolog Jean-Louis-Marc Alibert tarafından tanımlanmıştır. Alibert, deride mantar benzeri tümörlerin varlığı nedeniyle hastalığı bu isimle adlandırmıştır (1). "Mikozis Fungoides" terimi, aslında bir deri lenfomasını ifade etmekte olup, fungal bir enfeksiyonla ilişkili olmamasına rağmen bu yanlış isimlendirme yaygın olarak kullanılmaktadır. 1870'te Alibert'in öğrencisi Bazin, hastalığın evrelerini yama, plak, tümör ve sistemik tutulum olarak sınıflandırmıştır (6). Bu evreleme, malignitenin gelişim aşamalarını anlamada önemli bir adım olmuştur.

1885 yılında Vidal ve Brocq, öncü lezyonlar olmaksızın ortaya çıkan kutanöz lenfomatoid tümöral lezyonları "mycosis fungoides d'emblée" olarak tanımlamışlardır (6). Günümüzde nadiren bildirilen fungoides d'emblée olgularının, ilk tanımlandığı dönemlerde daha sık rapor edilmesinin, MF dışı primer kutanöz lenfomaların, MF olarak teşhis edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (9). 1892'de eritrodermik formu tanımlayan Besnier ve Hallopeau, hastalığın farklı klinik sunumlarına dikkat çekmişlerdi (10). 1938'de Sezary ve Bouvraïn, Sezary Sendromu'nu (SS) tanımlayarak jeneralize lenfadenopati, kaşıntılı eritrodermi ve kanda karakteristik Sezary hücrelerinin varlığına işaret etmişlerdir (11).

1975 yılında Edelson ve Lutzner, MF ve SS'yi kapsayan KTHL terimini ilk kez kullanmışlardır (12). MF ve SS farklı moleküler ve biyolojik davranışları nedeniyle WHO-EORTC 2018 primer kutanöz T hücreli lenfomanın ayrı tipleri olarak değerlendirilmişlerdir (6). Bununla birlikte WHO hematolenfoid tümörler sınıflamasının 2022 yılında yayınlanan 5. baskısında SS, primer kutanöz lenfoma başlığından çıkarılmış ve erişkin NK/T hücreli lösemi başlığı kapsamında değerlendirilmiştir (13).

2.3. Epidemiyoloji

Kutanöz T hücreli lenfomalar, genel popülasyonda nadir görülen bir lenfoma türüdür. Yıllık insidansı yaklaşık olarak milyon başına 6,4 ile 10,2 vaka arasında değişmektedir. Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü'nün 2007 yılında yayınladığı verilere göre, 1973 ile 2002 yılları arasındaki dönemde KTHL'ler, deri epitelyal karsinomları dışındaki tüm kanserlerin %0,14'ünü ve Hodgkin dışı lenfomaların %3,9'unu

oluşturmuştur. KTHL'ler arasında en sık görülen Mikozis Fungoides (MF) olup, vakaların %50'sinden fazlasını teşkil etmektedir. Sezary Sendromu ise daha nadir görülmekte olup, KTHL vakalarının sadece %2,5'ini oluşturmaktadır(14).

MF'nin görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir ve özellikle 55-60 yaş aralığında yaygındır. Ancak, çocukluk ve adolesan dönemlerde de görülebilir. Pediyatrik olgular, tüm MF hastalarının %4-5'ini oluşturmaktadır ve pediyatrik grupta ortalama tanı yaşı 10'dur (15). Erkekler kadınlara göre 1,6 kat ila 2 kat arası daha fazla MF tanısı almaktadırlar (16). Ayrıca MF siyah ırkta beyaz ırka göre daha yaygın görülmektedir. KTHL insidansının zamanla artış gösterdiği ve bu artışın yüksek hekim yoğunluğu olan ve sosyoekonomik düzeyi yüksek bölgelerde daha belirgin olduğu görülmüştür (14).

2.4. Etiyopatogenez

Mikozis Fungoides, CD4+ T hücrelerinin neoplastik değişim göstererek deriyi infiltrate etmesiyle karakterizedir. MF'nin patogeneğinde genetik, çevresel, enfeksiyöz ve immünolojik gibi birden çok faktörün rol aldığı düşünülmektedir (17-19). Erken evre MF çoğunlukla cilde yerleşik hafıza T hücrelerinden (T_{hm}) köken alırken, tümöral-ileri evre MF merkezi hafıza T hücreleri (T_{cm}) ile ilişkilidir (16). Bu hücresel farklılıklar, klinik, prognoz, çeşitli biyobelirteçlerin farklılığına sebep olmakta, nihayetinde hastalıkların tedavi yaklaşımlarını kökten etkileyebilmektedir.

Erken evre MF'de malign T hücreleri genellikle immün histokimyasal olarak CCR4 (+), CLA (+), CCR7 (-) ve L-selektin (-) fenotipindedir. MF'nin erken evrelerinde epidermotropizm, CXCR3 reseptörleri ve CXCL9-11 ligandları arasındaki etkileşimlerle ilişkilidir. Bu bağlamda, erken evrelerde epidermotropizmde görevli çeşitli kemokin reseptörleri ve ligandları eksprese olurken deri dışına migrasyonda görevli CCR7 ve L-selektin ekspresyonu yoktur. İleri evrelerde ise MF hastalarının kanındaki malign hücreler immün histokimyasal olarak CCR4 (+), CCR7 (+), L-selektin (+) fenotipi gösterir, bu da hücrelerin epidermotropizm yeteneğinin azalmasına ve daha çok neoplastik hücrenin dermis, kan ve lenf düğümlerinde dolaşmasına neden olur (16, 20). Tümör mikro çevresindeki bu değişiklikler, hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtını etkileyebilmektedir (21).

Mikozis fungoidesin genetik altyapısı, çeşitli mutasyonlar ve kromozomal anormalliklerle de ilişkilendirilmiştir. TP53, CDKN2A, PLCG1 ve MLL3 gibi

genlerdeki mutasyonlar ve delesyonlar, hastalığın progresyonunda önemli rol oynamaktadır (22).

MF'nin gelişiminde çevresel faktörlerin etkisi de çalışılan konular arasındadır. Aromatik hidrokarbonlar, pestisitler ve belirli meslek gruplarında (cam, çömlek, seramik işçiliği) çalışmanın hastalık riskini artırdığı düşünülmektedir (19, 23). Ayrıca, sigara içimi, obezite ve ailede multipl miyelom öyküsü gibi kişisel risk faktörleri de etyolojide suçlanmaktadır (24). Staphylococcus aureus ve ilişkili enterotoksinlerin ve viral enfeksiyonların hastalık patogenezinde potansiyel bir rol oynadığı öne sürülmektedir (25, 26). HTLV-1 virüsünün MF ile ilişkisini araştıran bir çalışmada net bir sebep sonuç ilişkisi kurulamamıştır (27).

MF'nin immünolojik patogenezi, T hücre disfonksiyonu ve sitokin profillerindeki değişimlerle karakterizedir. MF'nin erken evrelerinde Th1 hücre profili baskın olup, interferon- γ ve IL-2 gibi sitokinlerin üretimi ile ilişkilidir. İleri evrelerde ise Th2 hücre sitokinleri olan IL-4, IL-5 ve IL-10'un artışı gözlemlenir (28). Bu değişim, tümör hücrelerinin proliferasyonu ve immün yanıtın baskılanmasına yol açar.

CD8+ sitotoksik T hücreleri, antitümör yanıtta kritik bir rol oynar. MF'nin erken evre lezyonlarında daha baskındır ve varlığı iyi prognoz ile ilişkilidir. MF'nin ilerleyen aşamalarında, CD4+ T hücreler baskın hale gelir ve Th2 baskın bir mikro çevre oluşur, bu da hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur (29, 30).

2.5. Klinik Özellikler ve Varyantları

Mikozis fungoides, primer kutanöz T hücreli lenfomalar arasında en yaygın olanıdır ve genellikle orta yaşlı erişkinlerde görülür. Yavaş seyirli ve çoğunlukla asemptomatik seyreden, klinik görünümü hastadan hastaya farklılık gösterebilecek çeşitli deri lezyonlarıyla belirti verir. Güneş görmeyen bölgelerde yani gövde, gluteal bölge, aksilla, inguinal bölge ve ekstremit proksimallerinde en sık eritemli yama, plak, nadiren tümöral kitleler şeklinde görülür (6). Premikotik evre olarak da adlandırılan hastalığın en erken evresinde, lezyonlar genellikle hafif skuamlı ve spesifik olmayan lezyonlardır. Premikotik evre aylar hatta on yıllar boyunca devam edebilir, bu dönemde alınan biyopsilerde tanıyı destekler tipik histopatolojik bulgular izlenmeyebilir (31). Bazı hastalarda hafiften şiddetliye değişen derecelerde kaşıntı eşlik ederken bazı hastalar tamamen asemptomatiktir. Lezyonlar ortadan iyileşme

eğilimi göstererek anüler serpinjinöz şekil alabilirler, bazı olgularda skuamın da eşlik etmesiyle klinik olarak tinea korporisle kolayca karıştırılabilirler.

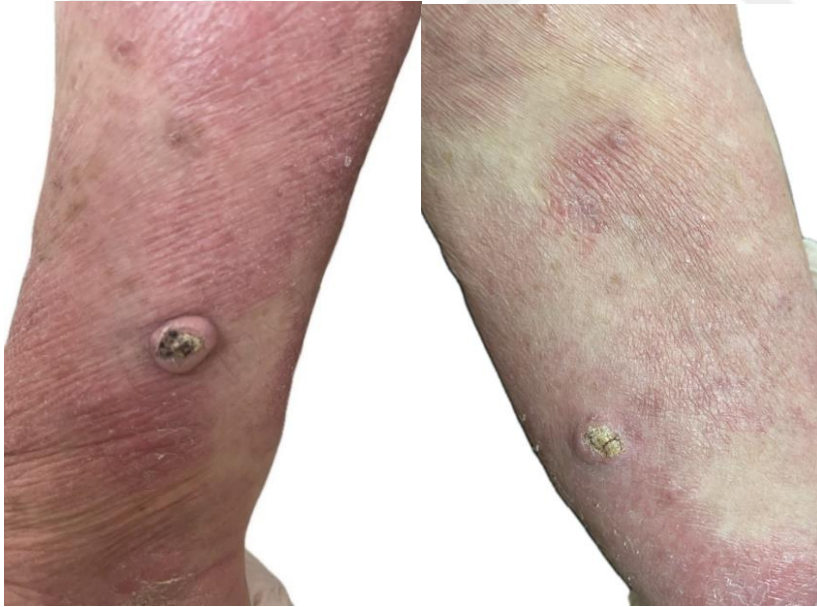
Hastaların bazılarında deri lezyonları daha belirgin ve infiltratif hal alarak plak ve tümör evresine ilerleyebilir. Plak lezyonlar parlak, kırmızı kahverengi endüre şekilde izlenir. Plaklar zamanla genişleyerek daha geniş deri yüzeyini kaplayabilir ve bazen birleşerek daha karmaşık şekiller oluşturabilir (32). Bazı hastalarda, lezyonlar tümöral forma evrilebilir ve bu klinikte solid kubbe şekilli nodüller olarak izlenir. Tümöral lezyonlar, 1 cm’den büyük ortasında krut ya da ülser görülebilen nodüllerdir (32, 33). Bazı hastalarda eritrodermi gelişebilir, eritrodermi gelişen MF olgularında prognoz kötü seyreder.

Mikozis fungoidesin klasik formu dışında farklı klinik ve histopatolojik varyantları da tanımlanmıştır. Bu varyantlar arasında eritrodermik, hiperpigmente, hipopigmente, poikilodermik ve pigmente purpurik dermatoz benzeri MF sayılabilir. Ayrıca, daha nadir görülmekle birlikte vezikülobüllöz, dishidrotik, iktiyoiform, siringotropik, granümatöz ve papüler varyantlar da mevcuttur (34). Bu varyantlar çoğunlukla klasik MF ile benzer klinik ve patolojik özellikler sergilemesi nedeniyle WHO 2022 sınıflamasında aynı başlıkta değerlendirilmişlerdir (13). Ancak folikülotropik MF, pagetoid retiküloz ve granümatöz gevşek deri gibi varyantlar, ayırt edici klinikopatolojik özellikleri ve farklı prognozları nedeniyle ayrı olarak ele alınmıştır (6, 35).

MF çok çeşitli klinik formlarıyla birçok farklı dermatolojik hastalığı taklit edebilir. Bu durum tanıda gecikme, yanlış tanıyla ve tedavilerle vakit kaybetme gibi zorluklara neden olabilir (34). Bu nedenle tekrarlayan çoklu deri biyopsileri, dikkatli klinik değerlendirme, doğru tanı, hastanın tedaviye erken ulaşabilmesi için kritik öneme sahiptir. MF’in takibi yüksek kanıt düzeyi ile kabul görmüş bir rehber olmaması nedeniyle zordur. MF’in tedavi seçenekleri hastalığın evresine ve hastanın komorbid durumlarına göre değişkenlik gösterir. Erken evrelerde topikal tedaviler ve fototerapi tercih edilirken, ileri evrelerde sistemik ajanlar mevcut tedaviye eklenebilir.



Şekil 1.Gövde ve kollarda yaygın yama ve plak MF lezyonları, bacak arkasında yama ve plak evre MF lezyonları yakından görünüm (Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Dermatoloji Kliniği Arşivinden)



Şekil 2.Yama, plak lezyonlarla birlikte ortası krutlu tümöral MF lezyonları (Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Dermatoloji Kliniği Arşivinden)



Şekil 3.Bilateral yaygın plantar hiperkeratotik MF plakları (Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Dermatoloji Kliniği Arşivinden)

2.5.1. Mikozis Fungoidesin varyantları

2.5.1.1. Folikülotropik MF

Folikülotropik MF, MF'in klasik varyantından sonra en sık görülen klinikopatolojik varyantıdır. Folikülotropik MF hem yetişkinlik döneminde hem de çocukluk döneminde görülebilir. Juvenil MF'de foliküler tutulum sıklığı erişkinlere göre daha fazla olup olguların yaklaşık üçte birinde bildirilmiştir (36).

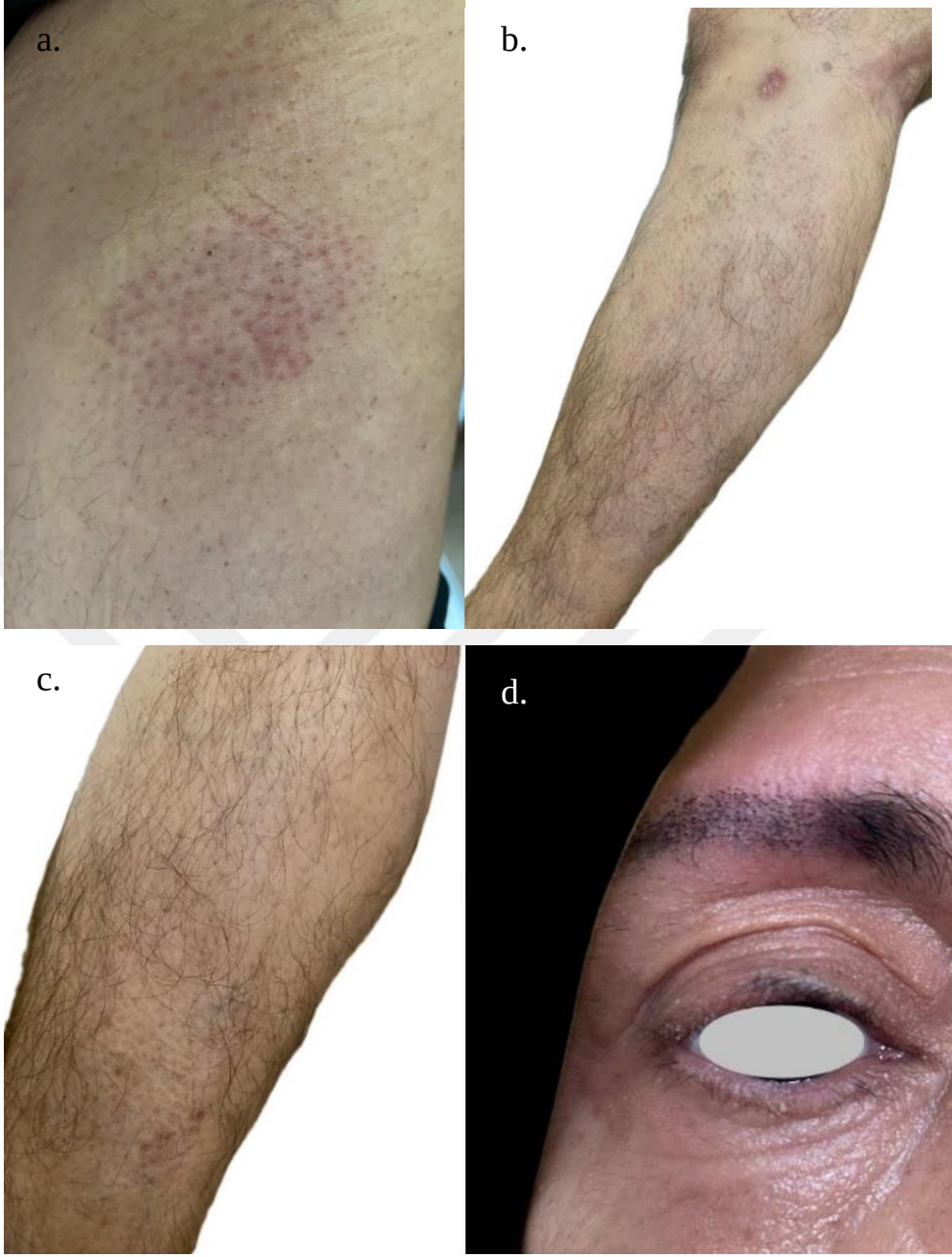
Folikülotropik MF kötü prognozla ilişkilendirilmiş varyantlardan biridir (37-39). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, Folikülotropik MF'nin erken evre ve ileri evre olmak üzere iki farklı klinik ve patolojik patern gösterdiğini ortaya koymuştur (40, 41). Bu farklılıklar hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtını etkileyen önemli faktörlerdir.

Folikülotropik MF, klinik olarak çeşitli deri lezyonlarıyla karakterizedir. Erken evre folikülotropik MF gövde ve ekstremitelerde foliküler belirginleşme gözlenen yama ve plaklar, alopesik lezyonlar, akneiform papüller ve milialarla seyrederken, ileri evre folikülotropik MF genelde baş boyun bölgesinde daha derin neoplastik infiltrata işaret

eden endüre plaklar ve tümöral kitleler şeklinde karşımıza çıkar. Literatürde folikülotropik MF'ye bağlı aslan yüz görüntüsü ile seyreden klinik olgular mevcuttur (42). Hastaların büyük kısmında alopesi önemli bir bulgudur. Foliküler müsin birikimi (foliküler müsinöz), folikülotropik MF'nin histopatolojisinde önemli bir bulgudur ve hastaların çoğunluğunda bulunur.

Folikülotropik MF'nin histopatolojik incelemesi foliküler epitelde CD4+ atipik T lenfositlerin infiltrasyonu ile karakterizedir. İnfiltratlar perifoliküler alanlarda yoğunlaşır ve genellikle interfoliküler alan korunmuştur (43). Eozinofillerin ve plazma hücrelerin varlığı immün yanıtın Th2 yönüne kaydığı ileri dönemde daha sık izlenir.

Folikülotropik MF'nin prognozu hastalığın evresine ve hastanın genel durumuna göre değişkenlik gösterir. Yeni çalışmalar sanılanın aksine erken folikülotropik MF'de sağ kalım oranlarının klasik MF ile benzer olduğunu göstermiştir. İleri evre folikülotropik MF daha ciddi bir klinik seyir ve düşük sağkalım oranları ile ilişkili bulunmuştur (40, 41). Bu nedenle folikülotropik MF'nin erken tespiti ve uygun tedavinin planlanması hastalığın yönetilmesinde kritik öneme sahiptir.



Şekil 4. a. b. c. Gövde ve ekstremitelerde foliküler belirginleşme ve alopesik alanlarla seyreden folikülotropik MF lezyonları d. kaş ve kirpikte dökülme ile seyreden folikülotropik MF lezyonları (Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Dermatoloji Kliniği Arşivinden)

2.5.1.2. Pagetoid Retiküloz

Pagetoid retiküloz (PR), nadir görülen lokalize bir MF varyantıdır ve Worring-Kolopp hastalığı olarak da bilinir. İlk olarak 1939'da Frederic Worring ve Pierre

Kolopp tarafından tanımlanmıştır. Epidermotropik atipik hücrelerin paget hastalığındaki intraepidermal adenokarsinomatöz hücrelere olan benzerliğinden dolayı pagetoid retiküloz olarak isimlendirilmiştir.

Pagetoid retiküloz çocuklar ve genç yetişkinlerde daha sık görülür. Genellikle ekstremitelerin distal bölgelerine lokalize, yavaş seyirli lezyonlarla karakterizedir. Keskin sınırlı psoriyaziform ve hiperkeratotik yada birleşmeye meyilli verrüköz plaklar şeklinde görülebilir (44).

Histolojik olarak epidermin tüm katlarını dolduran pagetoid yayılım gösteren, epidermotropik atipik lenfositlerin proliferasyonu ile karakterizedir (45). Lenfositler çoğunlukla sitotoksik fenotipe sahiptir ve CD8 eksprese ederler (46).

Klinik seyri genellikle asemptomatiktir; deri dışı tutulum, sistemik yayılım ve hastalığa bağlı ölüm bildirilmemiştir (6).

2.5.1.3. Granülomatöz Gevşek Deri Sendromu

Granülomatöz gevşek deri sendromu (GGDS), MF'in nadir görülen yavaş seyirli klinikopatolojik alt tiplerin biridir. İnguinal kıvrımlar ve aksilla gibi deri kıvrımlarında inflamatuvar papül ve plaklarla karakterizedir. Lezyonlarda elastik liflerin kaybı sonucu gevşek deri görünümü izlenir. Elastolize çok çekirdekli dev hücreler tarafından oluşturulan granülomatöz infiltrasyon eşlik eder. Sınırlı sayıda olguda tanımlanan bu varyant genellikle genç hastaları etkiler ve kadınlarda daha sık görülür (32, 47).

Histopatolojik olarak GGDS, dermiste küçük ve orta büyüklükteki atipik T hücrelerin yoğun infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu infiltrat, çok çekirdekli dev hücrelerin elastik doku kaybına neden olduğu, elatofagositozun izlendiği bir patern gösterir. Vakaların çoğu CD3(+)/CD4(+)/CD8(-) fenotipinde olup, CD8(+) olanlar nadirdir. Granülomların içinde lenfosit fagositozunun izlenmesi hastalığın tanısı için önemli bir histopatolojik belirteçtir.

Klinik olarak elastikiyet kaybı ve kutis laksa benzeri değişikliklerle seyreden, eritematöz infiltratif yama ve plaklarla başlar. Zamanla bu lezyonlar gevşek ve sarkık deri görünümüne kavuşur (47, 48). Ekstrakutanöz tutulum nadir olmakla birlikte bazı olgularda granülomatöz lenfadenit ve lenfoma gelişimi izlenebilir. Hastalar lenfoma gelişim riski nedeniyle ömür boyu izlenmelidirler (8).

2.5.2. MF alt tipleri

2.5.2.1. Siringotropik MF

Siringotropik MF (SMF), ekrin bezlerin tutulumuyla seyreden MF varyantıdır. Genellikle kırmızı kahverengi yamalar, hafif infiltrate plaklar, küçük kırmızı ya da deri renginde papüller şeklinde ortaya çıkar (49). SMF’de ter bezlerinin disfonksiyonuna bağlı olarak anhidrozun yanı sıra alopesi de eşlik edebilir.

Siringotropik MF, WHO-EORTC sınıflandırmasında foliküler MF’nin bir alt grubu olarak tanımlanmış olup klinik ve histopatolojik olarak foliküler MF ile ortak özellikler taşır (6). Ancak, bazı çalışmalarda SMF’nin ayrı bir klinikopatolojik antite olarak değerlendirilmesi gerektiği savunulmuştur (49, 50).

Histopatolojik olarak, ekrin bezleri çevreleyen yoğun atipik lenfosit infiltrasyonu, skuamöz diferansiyasyon ve çok sık olmamakla birlikte foliküler mükün birikimi izlenebilir (51). Ekrin bezlerin belirgin tutulumu klasik MF’den ayırt edilmesini sağlayan patognomik bulgudur (34).

2.5.2.2. Hipopigmente MF

Hipopigmente MF, genellikle açık renkli ve akromik lezyonlarla karakterizedir (52). Çocuklarda ve genç erişkin yaş gruplarında en sık görülen MF alt tiplerinden biridir (36, 53). Klasik MF’ye benzer şekilde gövde, kalça ve ekstremit proksimallerinde, yuvarlak bazen guttat veya düzensiz şekilli hipopigmente yama ve plaklar şeklinde ortaya çıkar. Lezyonlar genellikle asemptomatik olup, bazen hafif kaşıntılı olabilir ve nadiren atrofi izlenir.

Histopatolojik olarak, hipopigmente MF’de melanin inkontinansı ve melanofajların varlığı belirgindir (54, 55). Hipopigmentasyonun melanozomların keratinositlere transfer aşamasında ortaya çıkan bir defektin neden olduğu düşünülmektedir (56). Erken evrelerde bile belirgin epidermotropizm izlenir, özellikle CD8+ sitotoksik T hücrelerinin epidermiste yaygın görülmesiyle karakterizedir (57, 58). CD8+ T hücrelerinin varlığı, melanositlerin yıkımına, disfonksiyonuna ve melanin kaybına yol açarak hipopigmentasyon kliniğine neden olduğu ayrıca hastalığın ilerlemesiyle artan Th2 yanıtı dönüşümü engellediği için iyi prognozla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (59, 60).



Şekil 5. Hipopigmente MF (Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Dermatoloji Kliniği Arşivinden)

2.5.2.3. Hiperpigmente MF

Hiperpigmente MF, koyu tenli bireylerde ve klasik MF'ye göre daha genç yaşlarda izlenen nadir görülen MF varyantlarından biridir. Genellikle sınırları belirsiz, çeşitli derecelerde atrofi ve skuamın eşlik ettiği, poikilodermik değişikliklerin izlenmediği hiperpigmente makül ve plaklarla seyrederek (61).

Histopatolojik olarak, atipik lenfositlerin epidermotropizmi haricinde bazal keratinositlerde belirgin vakuoler dejenerasyon dikkat çeker. Klinikte izlenen hiperpigmentasyon, interfaz değişikliklerin ve melanofajların bir sonucu olabilir. Ayrıca, baskılayıcı T lenfositler ve sitotoksik CD8 T hücrelerinin melanositler ve keratinositler üzerine olan etkileri ile açıklanabilir. (62, 63).

2.5.2.4. İktiyoziform MF

İktiyoziform MF (İMF), MF'in nadir görülen varyantlarından, vakaların yaklaşık %1.8'ini oluşturur (64). İMF, iktiyozis vulgaris benzeri veya daha az spesifik iktiyoziform lezyonların yanı sıra komedon benzeri lezyonlar ve foliküler keratotik papüller ile karakterizedir (65, 66). Lezyonlar ekstremiteleri daha sık etkilemekle

birlikte tüm vücutta görülebilirler, belirgin kaşıntı ve ekzoriyasyonlar büyük kısmına eşlik eder.

Histopatolojik olarak İMF'in tipik bulguları arasında, granüler tabakada incelme, azalmış filagrin ekspresyonu ve ortokeratotik hiperkeratoz yer alır (67). İktiyozis vulgarisi düşündüren histopatolojik özelliklere ek olarak MF'in klasik histopatolojik bulguları da eşlik eder (65, 68). İmmunhistokimyasal incelemede, hastaların çoğunluğunda CD3(+), CD4(+) fenotip baskındır, daha az olguda CD8(+) fenotip izlenir (66, 69).



Şekil 6. Vücutta yaygın iktiyaziform ve eritematöz, viyolase yama lezyonları olan MF
(Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Dermatoloji Kliniği Arşivinden)

2.5.2.5. Eritrodermik MF

Eritrodermik MF, vücut yüzey alanının %90'ından fazlasını kaplayan yaygın eritem ve skuam ile karakterizedir (70). Genelde klasik MF hastalarının yama ve plak evrelerinin ilerlemesiyle ortaya çıkar ve hastalığın ileri evre olarak değerlendirilmesi

için tek başına yeterlidir. SS'den periferik kan tutulumunun minimal olması veya hiç olmamasıyla ayrılır. Ayrıca non-skatisyel alopesi, palmoplantar hiperkeratoz, onikodistrofi gibi bulgular eşlik edebilir (51, 70).

Klinik olarak, hastalarda hafif eritemden avuç içi ve ayak tabanlarında keratoderma ve fissürlerin eşlik ettiği eksofoliyatif eritrodermaya kadar değişen deri tutulumları izlenebilir. Hastalar genellikle şiddetli kaşıntı, ekzoriyasyonlar yanında ateş, titreme, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlarla başvururlar (71). Histopatolojik olarak, Eritrodermik MF'de epidermotropik atipik T lenfositler ve deri dokusunda yoğun inflamatuvar infiltratlar dikkat çeker. Eritrodermik MF, SS'den daha iyi prognoza sahiptir ancak klasik MF'den daha kötü seyreder (72).

2.5.2.6. Poikilodermik MF

Poikilodermik MF, klasik MF'yle benzer klinik dağılım paterni gösterip meme ve gluteal bölgede daha yoğun olmak üzere güneş görmeyen bölgeleri tutmaya eğilimlidir (73). Hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyonun birlikte görüldüğü, kutanöz atrofi ve telenjektazilerin eşlik ettiği pullanma ile karakterize deri lezyonları izlenir (74). Klasik MF'den farklı olarak hem koyu kırmızı hem kahverengimsi yama ve plaklarla seyreder. Lupus eritematozis, dermatomiyozit ve civatte poikiloderması gibi diğer poikilodermatöz durumlarla karışabilir.

Histopatolojik olarak poikilodermik MF, klasik MF'ye özgü epidermotropik atipik lenfositlerin yanı sıra epidermal atrofi, bazal keratinositlerde vakuoler dejenerasyon ve pigment inkontinansı gibi karakteristik poikilodermik değişiklikler izlenir (51, 70). İmmunofenotipik olarak, CD8(+) fenotipin baskın olduğu bildirilmiştir (75, 76). Poikilodermik MF, MF'nin diğer varyantlarına kıyasla daha iyi bir prognoza sahiptir ve fototerapi gibi başlangıç tedavilerine genellikle iyi yanıt verir (77).

2.5.2.7. Büllöz MF

Büllöz MF daha çok ileri yaş hastalarda görülen ve kötü prognoz ile ilişkilendirilen nadir bir MF varyantıdır (70). Klinik olarak gövde ve ekstremitelerde yaygın olarak ortaya çıkan gevşek veya gergin büllerle karakterizedir. Bu büller tamamen normal görülen deri üzerinde ani gelişebileceği gibi, tipik MF yama ve plak lezyonları üzerinde de görülebilir (78). Büller çok sayıda olup hızlıca jeneralize hale gelebilir. Hastaların öyküsünde MF tanısı veya MF düşündürecek yama ve plaklar varsa tanı

koymak daha kolay olurken izole vezikülobüllöz lezyonları olan ve hızlı progrese olan hastalarda tanıyı koymak klinik ve patolojik olarak zorlayıcı olabilir (79).

Histopatolojik olarak, klasik MF özelliklerine ek olarak intraepidermal ve subepidermal büller gözlenir. Akantoliz izlenmesine rağmen direk ve indirek immünfloresan çalışmaları negatiftir (80). Büllerin oluşum mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalığın ileri evrelerinde görüldüğü düşünülmektedir.

2.5.2.8. Pigmente Purpurik Dermatoz Benzeri MF

Pigmente purpurik dermatoz (PPD) benzeri MF, çocuk ve erişkin bireylerde nadiren görülen bir MF varyantıdır. Genellikle PPD'leri taklit eden kalıcı purpurik lezyonlar izlenir; farklı olarak bacaklarla sınırlı kalmaz ve yaygın bir dağılım paterni gösterir. Başta klasik MF olmak üzere diğer MF alt tipleri ile birlikte görülebilen lezyonlar, PPD benzeri MF'nin tanısını kolaylaştırmaktadır (81).

Histopatolojik olarak, PPD ve MF'nin bulgularının çeşitli şiddetlerde kombinasyonları izlenebilir. PPD'nin aslında bir çeşit T hücre diskrazisi olduğunu ve MF öncüsü bir durum olabileceğini savunan yayınlar da mevcuttur (82, 83). İmmün histokimyasal analizde CD4(+), CD8(+) veya her iki fenotipinde negatif olduğu profillere rastlanabilir (84, 85). MF'de görülen dermisteki atipik lenfositler ve papiller dermal fibrozis, intraepidermal lenfositlerin varlığı ile birlikte MF tanısını destekler. PPD benzeri klinik izlenen hastalarda MF ayırıcı tanısı akılda tutulmalıdır.



Şekil 7.Bacaklarda ve gövdede yaygın purpurik maküler lezyonları olan PPD benzeri MF (Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Dermatoloji Kliniği Arşivinden)

2.5.2.9. Granülomatöz MF

Granülomatöz MF, histopatolojik olarak granülomlarla karakterize MF varyantıdır. Özellikle yaşlı hastalarda klasik MF veya diğer alt tiplerle birlikte ortaya çıkabilir. Kalın plaklar ve nodüllerle kendini gösterebilir. Granülomatöz MF, granüloma anulare, sarkoidoz gibi iyi huylu granülomatöz deri hastalıklarını bazen de atipik mikobakteriyel enfeksiyon ve derin mantar enfeksiyonu gibi kronik deri enfeksiyonlarını taklit edebilir. Geniş spektrumlu ayırıcı tanı profili olan granülomatöz hastalıkların ayırıcı tanısında MF'nin de akılda tutulması önemlidir (86, 87).

Granülomatöz MF'nin histopatolojik özellikleri arasında çok sayıda histiyositik hücrenin katılımıyla oluşan dev granülomlar baskındır. Öyle ki vakaların neredeyse yarısında MF tanısı için patognomik bulgu olan epidermotropizm izlenmeyebilir, bazı olgularda atipik epidermotropik lenfosit infiltrasyonunun yaygın granülomatöz bileşen tarafından gizlenmesi tanı zorluklarına neden olabilir (47). Granülomatöz MF'nin klinik seyri ve prognostik önemi hala belirsiz olmakla birlikte, bazı çalışmalarda klasik MF'ye nazaran agresif seyir ve artmış ekstrakutanöz yayılım riskiyle ilişkili olduğu savunulmuştur (88, 89).

2.5.2.10. İntersitisyel MF

İntersitisyel MF, MF'nin nadir görülen histopatolojik varyantlarından biridir ve sıklıkla intersitisyel granüloma anulare, intersitisyel granüloamatöz ilaç reaksiyonları ve intersitisyel granüloamatöz dermatit gibi inflamatuvar dermatozları taklit edebilir (90, 91). Klinikte sıklıkla eritematöz yama/plak lezyonlar şeklinde karşımıza çıkar bildirilen az sayıda nodüler intersitisyel MF vakaları da mevcuttur (92, 93).

Histopatolojik olarak, kollajen demetleri arasında yer alan neoplastik T hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu infiltrasyon, intersitisyel histiyositler, multinükleer dev hücreler ve granülomlarla birlikte izlenirler. Hastalar epidermotropizmin eksikliği ve intersitisyel infiltrasyonun baskınlığı nedeniyle yanlış tanı alabilirler (90, 93).

2.5.2.11. Psoriyaziform MF

Psoriyaziform MF, nadir görülen, çocuklarda ve yetişkinlerde bildirilen bir MF varyantıdır (29, 85). Bu varyant genellikle eritemli skuamlı iyi sınırlı ve kalın plaklar şeklinde kendini gösterir; bu görünüm psoriyazisi andırır ve tanıyı zorlaştırır. Psoriyaziform MF hastaları sıklıkla yanlış tanı alarak uzun yıllar psoriyazis tedavisi alabilirler. Bu noktada hastalığın psoriyazisten ayrılması önemlidir çünkü psoriyazis tedavisinde kullanılan immünsüpresif ajanlar, özellikle siklosporin ve TNF inhibitörleri, MF'yi kötüleştirebilir (86).

Histopatolojik incelemede psoriyaziform hiperplastik epidermis, epidermotropik atipik lenfositler, hafif spongiyoz ve likenoid infiltrasyon izlenebilir. Atipik psoriyazis vakalarında, MF ile ayırıcı tanı yapmak için biyopsi alınması önemlidir (87, 88).

2.5.2.12. Soliter MF

Soliter MF, toplam vücut yüzey alanının %5'inden azını kaplayan tek bir lezyonla karakterize nadir görülen iyi prognozlu MF varyantıdır (94). Morfolojik olarak lokalize eritematöz, menekşe rengi, hiperpigmente yama ya da plak şeklinde karşımıza çıkar. Histopatolojik olarak klasik MF'den ayırt edilemez şekilde belirgin epidermotropizm ve pautrier mikroabseleri sıklıkla izlenir. Adneksiyal tutulum görülebilir. Pagetoid retikülozdan ayırımı epidermise sınırlı büyük hücrelerin görülmemesi ile histopatolojik olarak yapılır (95). Klasik MF tedavisinde kullanılan tedavilerin yanında farklı olarak cerrahi eksizyon ve yüksek doz radyoterapi küratif tedavi seçenekleri olarak tedavide ön planda düşünülmelidir (96, 97).

2.6. Histopatoloji

Mikozis fungoides, histopatolojik olarak matür CD4(+) CD45RO(+) bellek T lenfositlerin epidermotropik çoğalmasıyla karakterize olan bir deri lenfomasıdır. Bu hastalıkta tanı ve evreleme, histopatolojik incelemelerle sağlanır.

Histopatolojik incelemelerde MF telkin eden bulgular arasında spogiyoz olmaksızın epidermotropizm, halolarla çevrili atipik morfolojideki lenfositlerin varlığı, pautrier mikroabseleri, epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden daha büyük olması, bazal tabakada tek sıralı lenfositler ve likenoid infiltrasyon içinde dermal fibrozis sayılabilir (98-100).

Mikozis fungoidesin histopatolojik spektrumu erken evrelerden tümöral evrelere kadar birçok değişkenlik gösterir. Erken yama evrede fibrotik papiller dermiste bant benzeri veya yamalı likenoid infiltrasyon yaygın olarak görülür. Epidermal infiltrat genellikle küçük, orta boyutlu, hiperkromatik atipik çekirdeklere sahip neoplastik lenfositlerden oluşur. Bu lenfositler likenoid infiltrasyon gösterebileceği gibi bölgesel olarak kümelenerek pautrier mikroabsesi olarak da bilinen intradermal mikroabseler oluşturabilir. Hastalık için patognomik bulgu olan bu mikroabseler tüm hastaların yalnızca %25'inde görülür. Genellikle erken evrelerde ve tedavi yanıt alınan olgularda izlenmez (71, 101).

Mikozis fungoidesin plak evresinde, epidermal tabakada hafif akantoz, hiperkeratoz ve pigment inkontinansı bulunur. Atipik lenfositler yama evresine göre daha yoğun izlenir. Atipik lenfositlerin yanı sıra eozinofil, plazma hücreleri ve makrofaj gibi farklı hücreler de içerebilir.

Tümöral evrede daha yoğun ve difüz lenfositik infiltrasyon izlenir. Bu aşamada lenfositlerin epidermotropizm afinitelerinin azalmasından dolayı epidermotropizm ve pautrier mikroabseleri genellikle kaybolur (102). Hücreler artmış proliferasyon hızına sahip olup, tipik ve atipik mitotik figürler sıklıkla izlenir (71). İleri evrelerde lenfomaya dönüşüm izlenebilir. Bu dönüşüm genellikle büyük lenfosit kümelerinin oluşmasıyla karakterize büyük hücre transformasyonu olarak bilinir (70).

2.7. İmmünofenotip

Mikozis fungoides, matür bellek T hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize edilen ve tipik olarak CD2(+), CD3(+), CD4(+), CD45RO(+) fenotip gösteren T hücrelerini

içeren kutanöz lenfomadır. Olguların %20'sinde CD8(+) sitotoksik/baskılayıcı T hücre fenotipi de gözlenebilir (51). Histopatolojik bulguların yanında immünfenotipik özelliklerin de çalışılması MF tanısı ve evrelendirilmesi için gereklidir.

Hastalığın erken evrelerinde, neoplastik hücrelerin CD4/CD8 oranında 6 kattan fazla artış görülebilir. Normal veya düşük CD4/CD8 oranları MF'yi ekarte ettirmez. MF'de ayrıca matür T lenfositlerde negatif CD2, CD5 ve CD7 fenotipi görülmektedir (103). Bununla birlikte, antijenite kaybı MF'ye özgü değildir, inflamatuvar dermatozlarda da antijen kaybı izlenebilir. Bu nedenle CD7 kaybının %90 ve üzeri olması, CD5 kaybının ise %50 ve üzeri olması MF için anlamlı kabul edilir (104, 105).

Mikozis fungoides tanısında akım sitometrisi sezary hücrelerini tespit ederek dolaşımdaki CD4(+)/CD7(-) ve CD4(+)/CD26(-) fenotipteki lenfositleri değerlendirir (106). Bu hücrelerin klonal artışı, MF'nin lösemik varyantlarıyla ilişkilidir.

T hücre monoklonal gen yeniden düzenlenmesi, yama evresinden ziyade plak ve tümör evresinde tespit edilebilir. Standart yöntemler kullanılarak tespit edilen T hücre klonalitesinin prognostik gösterge olarak önemi olmadığı bilinirken, yeni nesil dizileme tekniği ile deride tespit edilen tümör klonalitesinin bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (107, 108).

Mikozis fungoidesin ilerlemiş evrelerinde, neoplastik lenfositler 4 kattan fazla büyüme gösterebilirler. Büyük hücre transformasyonu olarak da bilinen bu durumun tanısı için infiltratı oluşturan hücrelerin en az %25'nin büyük hücre dönüşümü göstermesi gerekmektedir (109). CD30 pozitifliği büyük hücre transformasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilir, ayrı bir tip olarak değerlendirilmez. İmmunohistokimyasal incelemelerde CD30 pozitifliği gösteren olgularda, hücrelerinin bir kısmı Reed-Sternberg benzeri görünüm sergileyebilir. Bu MF'in klasik histopatolojik özelliklerinden sapma gösterdiğinin işaretidir. Ayrıca erken ve ileri evre MF olgularında büyük hücre transformasyonundan bağımsız olarak CD30 pozitifliği gösterilmiştir (110). MF'de CD30 pozitifliği hem hastalığın seyrini hem tedaviyi belirlemede etkili olabilecek kritik bir biyobelirteçtir.

2.8. Tanı

Mikozis fungoides tanısında klinik, histopatolojik, immünhistokimyasal ve moleküler yöntemlerin bir arada kullanılması gereken bir hastalıktır. MF uyumlu klinik lezyonları olan hastadan alınan biyopsi materyali hematoksilen eozin boyanarak

incelenmeli, gerek görülürse ek patolojik incelemelere tabi tutulmalıdır. Biyopsi için lezyonun en kalın olduğu yer seçilmelidir. Bazı hastalarda birden fazla biyopsi alınması gerekebilir (99). Biyopsi sonucunun doğruluğunu artırmak için işlemten 2-4 hafta kadar önce tüm topikal ve sistemik tedavilerin kesilmesi gerekir (105).

Mikozis fungoidesin premikotik dönem olarak da bilinen erken yama döneminde, histopatolojik tablo spesifik değildir ve reaktif lenfositlerin baskın olduğu hafif perivasküler infiltrat izlenebilir. Bu dönemde atipik lenfositlerin bulunmaması nedeniyle parapsoriyazis gibi inflamatuvar deri hastalıkları lehine yorumlanan patoloji raporu ile karşılaşılabılır (98). Bu nedenle klinik şüphesi devam eden hastalardan tekrarlayan çoklu biyopsiler alınması gerekir (105). Klinik olarak erken dönemde hastalık çok farklı boyutlarda ve renklerde görülebilir; kaşıntılı ya da asemptomatik karakterde yama ve plaklarla karşımıza çıkabilir.

2005 yılında Uluslararası Kutanöz Lenfoma Derneği (ISCL) ve EORTC tarafından, erken MF hastalarının tanısını kolaylaştırmak amacıyla klinik, histopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler kriterleri birleştiren bir tanı algoritması geliştirilmiştir (Tablo 2)(105). MF’de malign T lenfositlerin çoğunlukla CD3(+), CD4(+), CD8(-) iken ilerleyen evrelerde ise CD3 negatifleşir. CD2, CD5 ve/veya CD7 ekspresyon kaybının belirli oranın üzerinde olması immünohistokimyasal olarak MF için oldukça spesifiktir. Yüzey antijenitesinin değişiminin yanı sıra, T hücre reseptör gen yeniden düzenlenmesini gösteren polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testleriyle T hücre klonalitesi ortaya çıkarılabilir (111).

Sonuç olarak MF tanısı için klinik görünüm tek başına yeterli değildir. Klinikopatolojik değerlendirme her hastaya mutlaka yapılmalıdır (112). Özellikle erken dönemde MF’nin kesin tanısı histopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler analizlerin öncülüğüyle mümkün olabilir.

Tablo 2. Erken evre MF tanısı Kriterleri ve Puanlaması

	Kriterler	Puanlama
Klinik	<i>Temel kriter:</i> Persistan ve/veya progresif yama/ince plaklar <i>Ek kriterler:</i> 1. Güneş görmeyen bölgelerde 2. Farklı boyut ve şekilde lezyonlar 3. Poikiloderma	Temel kriter yanında en az 2 ek kriter 2 puan, 1 ek kriter 1 puan
Histopatoloji	<i>Temel kriter:</i> Yüzeyel lenfoid infiltrasyon <i>Ek kriter:</i> 1. Spongios olmaksızın epidermotropizm 2. Atipik lenfositler ¹	Temel kriter yanında en az 2 ek kriter 2 puan, 1 ek kriter 1 puan
Moleküler biyoloji	Klonal T hücre reseptör gen düzenlenmesi	Klonalitenin gösterilmesi 1 puan
İmmünopatoloji	1.CD2 (+) CD3 (+) ve/veya CD5 (+) T hücrelerin %50'den az olması 2.CD7 (+) T hücrelerin %10'dan az olması 3.CD2, CD3, CD5 veya CD7'nin epidermal/dermal uyumsuzluğu ²	En az 1 kriter varlığında 1 puan

Klinik, histopatolojik, moleküler ve immünopatolojik kriterlerin toplamından elde edilen puanın MF tanısı için 4 puan olması gerekmektedir.

¹ Lenfositik atipi geniş hiperkromatik ve irregüler veya serebriform kontürlü çekirdeği olan hücreler olarak tanımlanmaktadır.

² Epidermis ile sınırlı olan T hücresi antijen eksikliği

2.9. Evreleme

Mikozis fungoideste evreleme, deri (T), lenf düğümleri (N), iç organlar (M), ve kan (B) değerlendirilmesine dayanan TNMB sınıflama sistemi ile yapılır. Bu sistem hastalığın prognozunu öngörmeye ve tedavi stratejisini planlamada kritik öneme sahiptir. MF evreleme sistemi ilk olarak Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC)

tarafından geliştirilmiş ve 2007 yılında ISCL ve EORTC tarafından revize edilmiştir. Bu revizyonla birlikte daha önce evrelemede olmayan kan tutulumu (B) evrelemeye dahil edilmiştir (Tablo 3)(33).

Mikozis fungoides evrelemesinde mukozalar dahil tüm deri muayenesini içine alan kapsamlı bir fizik muayene, lenf nodu değerlendirilmesi, kan testleri, gerekirse görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik incelemeler kullanılır. Deri muayenesinde lezyonların klinik morfolojisi (yama, plak, tümör) ve kapladığı vücut yüzey alanı (VYA) yüzdesi belirlenmelidir. Yama ve plak evre lezyonları olan hastalar evre I olarak kabul edilir ve bu hastalar deri tutulum derecesine bağlı olarak evre IA ($VYA < \%10$, T1) veya evre IB ($VYA > \%10$, T2) olarak sınıflandırılır.

Lenf düğümü tutulumunu (N) değerlendirmek için Hollanda (Dutch) sistemi ve Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) sınıflaması olmak üzere iki farklı histopatolojik yöntem kullanılır: Dutch sisteminde, lenf nodlarında atipik lenfositlerin varlığı ve lenf nodunun primer yapısı histopatolojik olarak değerlendirilir. Lenf nodları tutulumu bening hiperplazi ve tümör infiltrasyonu arasında ayırım yapılarak sınıflandırılır. Lenf nodunda histopatolojik olarak pigment yüklü makrofajlar ve küçük reaktif lenfosit kümelerinin izlendiği MF ilişkili benign lenf nodu hiperplazisi dermopatik lenfadenit olarak adlandırılır. Atipik lenfosit infiltrasyonu izlenmesi durumunda atipik lenfositlerin yoğunluğu ve lenf nodunun primer histolojik yapısının etkilendiği bölgeye göre derecelendirme yapılır. NCI sınıflamasında ise, nodal yapı ve atipik lenfosit sayısı esas alınır (113-115).

Kan tutulumunu (B) değerlendirmek için tam kan sayımı (CBC), tam metabolik panel, laktat dehidrogenaz (LDH) ve akım sitometri gibi tetkiklerin yapılması gerekir. Periferik kanda atipik lenfosit/sezary hücrelerinin varlığı ve yüzdesi önemlidir. Göğüs, abdomen pelvis ve boyun bilgisayarlı tomografisi (BT) iç organ tutulum (M) şüphesi olan ileri evre hastaların değerlendirilmesi için önerilen tetkiklerdir (116).

Tablo 3. TNMB Evrelendirilmesi (33)

TNMB EVRELENDİRMESİ	
Deri Tutulumu (T)	
T1	Vücut yüzey alanının %10'dan azını kaplayan yamalar, papüller ve/veya plaklar T1a: sadece yama T1b: plak±yama
T2	Vücut yüzey alanının %10'dan fazlasını kaplayan yamalar, papüller ve/veya plaklar T2a: sadece yama T2b: yama + plak
T3	Çapı 1 cm'den büyük en az 1 adet tümöral lezyon
T4	Eritrodermik MF
Lenf Nodu Tutulumu (N)	
N0	Klinik olarak anormal lenf nodu izlenmediği durum
N1	Klinik olarak anormal lenf nodlarında herhangi bir histopatolojik tutulum izlenmediği durum Dutch grade 1 veya NCI LN 0–2 N1a :klon negatif N1b: klon pozitif
N2	Klinik olarak anormal lenf nodlarında şüpheli histopatolojik tutulum izlendiği durum Dutch grade 2 veya NCI LN 3 N2a: klon negatif N2b: klon pozitif
N3	Klinik olarak anormal lenf nodlarında anlamlı histopatolojik tutulum izlendiği durum Dutch grade 3-4 veya NCI LN 4 N3a: klon negatif N3b: klon pozitif
NX	Klinik olarak anormal lenf nodu mevcut ancak histopatoloji mevcut değil
İç Organ Tutulumu (M)	
M0	İç organ tutulumu yok
M1	Patolojik olarak doğrulanmış iç organ tutulumu var
Kan Tutulumu (B)	
B0	Belirgin kan tutulumu yok, kandaki lenfositlerde %5'ten az Sezary hücresi mevcut B0a: klon negatif B0b: klon pozitif
B1	Düşük tümör yükü, kandaki lenfositlerde %5'ten fazla Sezary hücresi mevcut ancak B2 hastalık kriterlerini karşılamamakta B1a: klon negatif B1b: klon pozitif
B2	Yüksek tümör yükü, kanda deridekiyle uyumlu pozitif klon mevcut, $1000/uL \leq$ sezary hücresi ve aşağıdakilerden en az biri mevcut: 1. $CD4/CD8 \geq 10$ 2. $CD4 (+) CD7 (-)$ lenfositler ≥ 40 3. $CD4 (+) CD26 (-)$ lenfositler ≥ 30
NCI: Ulusal Kansere Enstitüsü, LN: Lenf nodu	

Tablo 4. MF ve SS'nin revize klinik evrelemesi (ISCL/EORTC)(33)

Klinik Evre	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	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

2.10. Prognoz

Mikozis fungoidesin prognozu hastalığın evresine, deri lezyonların yaygınlığına ve deri dışı tutulumun varlığına bağlıdır. Hastalığın deri ile sınırlı olduğu evre IA, IB ve IIA erken evre MF olarak değerlendirilir. Evre IA hastaların sağ kalım oranları benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı bireylerle neredeyse aynıdır. Evre IB hastalarında ise 5 yıllık sağkalım %89, 10 yıllık sağkalım %77'dir. Evre IIA'da dermapatik lenfadenopati izlenir ve hastalığın artmış progresyon ve nüks riski ile ilişkilidir. Tümöral evre olan evre IIB ve üzeri evreler ileri evre MF olarak değerlendirilir, prognoz erken evrelere göre daha kötüdür ve sağkalım süresi belirgin düşüş gösterir. Evre IIA hastalarında 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %89 ve %67 iken evre IIB hastalarında sırasıyla %56 ve %42'ye olarak bildirilmiştir (117).

Mikozis fungoides prognozunu evreleme haricinde etkileyen parametrelerinde fark edilmesiyle farklı skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bunlardan biri olan Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (CLiPi), 2013 yılında Benton ve arkadaşları tarafından önerilmiştir (118). MF'nin hem erken hem ileri evrelerinde kullanılabilen önemli bir prognostik indekstir (Tablo 5). Erken evre ve ileri evre MF'de CLiPi skoruna göre sağkalımlar tablo 6'da gösterilmiştir (118).

Tablo 5. Erken ve İleri Evre Hastalar İçin CLiPi Skorlaması

Kriterler	Erken Puan	Evre	İleri Puan	Evre
Erkek cinsiyet		1 puan		
60 yaş üstü olmak		1 puan		
Folikülotropizm olması				
Plak lezyon olması	1 puan			
Klinik olarak anormal lenf nodu olması	1 puan			
Klinik olarak anormal lenf nodu tutulumu			1 puan	
Periferik kanda anormal Sézary hücrelerinin %5'ten fazla bulunması			1 puan	
Visseral organ tutulumu			1 puan	
Toplam CLiPi skoru, bu faktörlerin toplanmasıyla hesaplanır. 1 puan ve altı: Düşük risk, 2 puan: Orta risk, 3 ve üzeri: Yüksek risk				

Tablo 6. CLiPi skorlamasına göre sağkalım oranları

Hasta Grubu	10 Yıllık Sağkalım (%)	
	Erken evre	İleri evre
Düşük Risk	90.3	53.2
Orta Risk	76.2	19.8
Yüksek Risk	48.9	15.0

2015 yılında Cutaneous Lymphoma International Consortium (CLIC) tarafından ileri evre MF hastaları için yeni bir prognostik indeks geliştirilmiştir. Bu indekste 60 yaş üstü olmak, yüksek serum laktat dehidrogenaz (LDH), büyük hücre transformasyonu (BHT) ve evre IV hastalık başlıca prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. 5 yıllık sağkalım oranları düşük riskli hastalarda %68, orta riskli hastalarda %44 ve yüksek riskli hastalarda %28 olarak bildirilmiştir (119).

Prognostik indekslerde yer almayan ama kötü prognozla ilişkisi çalışmalarla gösterilen diğer belirteçler arasında yüksek β_2 -mikroglobulin seviyesi, yüksek sézary hücre sayısı, T hücre yüzey antijenitesinin değişimi (CD5 ve CD7 kaybı), kromozomal anormallikler ve periferik kanda %5'in altında dahi olsa özellikle derideki T hücrelerle klonalite gösteren sézary hücreleri izlenmesi sayılabilir (71, 117, 120, 121).

2.11. Tedavi

Mikozis fungoidesin küratif bir tedavisi olmamakla birlikte, tedavide asıl amaç, tedaviye bağlı toksik etkileri minimize ederek progresyonu yavaşlatmak, semptomları hafifletmek ve hastaların yaşam kalitesini artırmaktır. Tedavi stratejisi; lezyonların topolojisi, hastalığın evresi, hastanın genel sağlık durumu ve komorbiditeleri, tedavinin olası toksisiteleri, önceki tedavilere yanıt gibi hasta özelinde birçok farklı faktörün birlikte değerlendirilmesiyle belirlenir. Genel olarak erken evrelerde deriye yönelik topikal tedaviler veya fototerapi tercih edilirken ileri evrelerde sistemik tedaviler ve multidisipliner yaklaşımlar gerekebilir (116).

2.11.1. Deriye yönelik tedaviler

2.11.1.1. Topikal yumuşatıcılar

Nemlendiriciler birçok inflamatuvar hastalıkta semptomları azaltmak için sıklıkla tercih edilirler. MF hastalarında hem hastaların kaşıntı ve rahatsızlık hissini azaltmak hem de fototerapi, topikal retinoid gibi iritan etki oluşturabilecek topikal tedavilere uyumu kolaylaştırmak için kullanılırlar.

2.11.1.2. Topikal steroidler

Mikozis fungoides tedavisinde özellikle erken evrelerde klobetazol dipropiyonat gibi yüksek potent steroidler yaygın olarak kullanılırlar. Anti-proliferatif ve anti-inflamatuvar etkileriyle birçok dermatolojik hastalıkta kullanılan topikal steroidlerin, MF’de lenfosit adezyon inhibisyonu ve neoplastik T hücre inhibisyonu yaparak etkinlik sağladığı düşünülmektedir. Sık tercih edilmesine rağmen az sayıda çalışma yayınlanmış olup, T1 evrede %90'lara varan, T2 evrede %80'lere varan tam yanıt raporlayan çalışmalar mevcuttur (122-124). Dirençli lezyonların tedavisi için oklüzyon tedavisi şeklinde kullanılabilir. Uzun süreli kullanımında deri atrofisi, stria oluşumu, hipopigmentasyon, telenjektazi, purpura oluşumu gibi yan etkiler görülebilir. Riski en aza indirmek için aralıklı kür uygulamaların tercih edilmesi önerilmiştir.

2.11.1.3. Topikal mekloretamin ve karmustin

Topikal alkilleyici ajanlar, DNA ile etkileşime girerek hücre çoğalmasını inhibe ederek ve programlı hücre ölümünü indükleyerek etki gösterirler. Evre IA ve IB’de kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır ancak ülkemizde preparatları bulunmamaktadır. Mekloreteamin tedavisi alan evre IA-IB hastalarında %80’lere varan tam remisyon oranları bildirilmiştir (125). Karmustinde ise %90’ların üzerinde tam remisyon oranları bildirilmiş olup uygulamada %10 VYA’nın aşılması gerekmektedir. Yüksek doz emilimine bağlı durumlarda kemik iliği toksisitesi açısından izlem gerektiği unutulmamalıdır (126). En çok karşılaşılan yan etkileri kontak dermatit olup tedaviye uyumu ve etkinliği artırmak için yumuşatıcılar ve topikal steroidlerle kombine olarak kullanılırlar.

Tedavi edici olarak kullanılmalarının yanı sıra özellikle topikal mekloretaminin uzun dönem idame tedavide konumlandırılabilmesine vurgu yapan birçok yayın mevcuttur. İdame tedavisi olarak topikal mekloretamin kullanan hastaların daha düşük nüks oranları gösterdiği bildirilmiştir (127-130).

2.11.1.4. Topikal retinoidler

Topikal retinoidler hücresel düzeyde etki göstererek apoptozun indüklenmesi, hücre proliferasyonunun azaltılması ve immün modülatör etkiler sağlama yoluyla terapötik etkinlik gösterirler. Beksaroten ve tazaroten MF tedavisinde etkinliği olan iki topikal retinoid ajandır.

Tazaroten, retinoik asit reseptörleri (RAR) β ve γ üzerinde agonist etki gösterir, lokal olarak anti-inflamatuar, anti-proliferatif etki oluşturur. Tazaroten monoterapi çalışması sınırlı sayıda olmakla birlikte Kanada’da 2016 yılında yapılan bir çalışma erken evre MF hastalarında, ortalama 3,8 ayda, %60 tam yanıt sağlandığını bildirmiştir (131).

Beksaroten, retinoid X reseptörlerini (RXR) hedefleyen üçüncü nesil bir retinoiddir. FDA tarafından onaylı %0,1’lik jel formu dirençli ya da diğer tedavileri tolere edemeyen evre IA, IB hastalar için tedavi seçeneği olabilir. Prospektif çalışmalarda, evre IA, IIA hastalarında yanıt oranları %44 ila %63 arasında değişmektedir (132, 133). Yan etkileri hafif orta şiddette bölgesel irritasyonla sınırlı olup nemlendirici ve topikal steroidlerle kombinasyonları yan etkileri azaltabilir.

2.11.1.5. Fototerapi

Fototerapi, MF'nin birinci basamak tedavisinde yaygın olarak tercih edilen, değişkenlik göstermekle birlikte yüksek tedavi başarısı ile kullanılan güvenli bir tedavi yöntemidir. Anti-inflamatuar, anti-proliferatif ve immünsüpresif etkileri deride beklenen etki spektrumudur. Terapötik amaçlı tek başına kullanılabileceği gibi diğer topikal ve sistemik tedavilerle kombine edilebilir; idame tedavide de tercih edilebilecek seçeneklerden biridir.

Gelenekselleşmiş iyi bilinen fototerapiler geniş bant ultraviyole B (gb-UVB) ve dar bant UVB (dbUVB), psöralenle birlikte ultraviyole A (PUVA) fotokemoterapisidir. Son yıllarda ultraviyole A1(UVA1), excimer lazer ve fotodinamik tedavi gibi tedavi yöntemlerinin etkinliğini gösteren küçük hasta gruplarından oluşan bildiriler yayınlanmıştır.

Ultraviyole B tedavisi; psoriyazis, vitiligo gibi birçok farklı dermatolojik hastalıkta sıkça tercih edilmektedir. gbUVB (290-320 nm)'ye göre daha az yan etki ve artmış terapötik etkinlik nedeniyle dbUVB (311-313 nm) çok daha sık tercih edilmektedir. Kutanöz lenfomalar için uluslararası standardize edilmiş tek bir fototerapi rejimi bulunmamaktadır ancak yapılan etkinlik değerlendirme çalışmaların çoğunluğunda tedavi haftada 3 doz olacak şekilde düzenlenmiştir (134). Erken evre MF hastalarında özellikle yama lezyonları olan hastalarda öncelikli tercih edilmesi gereken tedavi yöntemidir. Yaygın yan etkileri arasında eritem, kaşıntı, kuruluk, hassasiyet, hiperpigmentasyon ve vezikül/bül oluşumu yer alır. Farklı görüşler olmakla birlikte çok sayıda retrospektif çalışmada ve derlemede UVB tedavisinin artmış deri kanseri riski ile ilişkisi olmadığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir (135-138).

UVA (320-400nm), UVB' ye kıyasla daha derin katlara, dermise kadar ulaşır. İngiliz dermatologlar birliği, plak lezyonları olan hastalarda PUVA'nın önceliklendirilmesini önerir (139). Genellikle haftada 2 ya da 3 seans uygulanır, 8-metoksipsoralen (MOP) en sık kullanılan sistemik formudur. Amerika Birleşik Devletleri; Kutanöz Lenfoma Konsorsiyumunun derlediği 6 PUVA çalışmasında tam remisyon oranları IA, IB ve IIA evreleri için sırasıyla %85, %65, %85 olarak bildirilmiştir (134). PUVA ve dbUVB tedavilerini karşılaştıran bir derlemede PUVA erken evrelerde bile daha yüksek tedavi başarısı ve daha uzun remisyon süresi ile ilişkili bulunmuştur (140). Ancak dbUVB'nin aksine, yüksek kümülatif PUVA dozlarının artmış melanositik ve

non-melanositik deri kanseri riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (141-143). Bu sebeple İngiliz dermatologlar birliği PUVA tedavisinin güvenli kullanımı için 250 seansın ve 1200 J/cm² dozun aşılmasını önermektedir (139). Excimer lazer (308 nm) ve UVA₁ (340-400nm) MF tedavisinde yakın zamanda küçük hasta grupları üzerinde denenmiş, etkili olduklarına yönelik raporlar yayınlanmıştır (144-146). Fototerapötik olarak önerilebilmeleri için daha yüksek kanıt düzeyine ihtiyaç vardır.

2.11.1.6. Lokal radyoterapi

Mikozis fungoides radyosensitif bir neoplazidir, tedavisinde radyoterapi erken ve ileri evrelerde kullanılabilir. Düşük dereceli lokalize radyoterapi evre IA-IIIB MF tedavisinde tercih edilebilir. Uluslararası lenfoma radyasyon onkolojisi grubu 2015'te primer kutanöz lenfomalar için uygulanmasını önerdiği dozları bir kılavuzla yayınlamıştır (147). En düşük etkili dozların kullanılması (8-12 Gy) palyatif amaçlı kullanımda önerilmektedir. İstisna olarak, küratif olabileceği için tek lezyonlu MF'de lokalize yüksek doz radyoterapi uygulanması düşünülmelidir (148, 149). Doz ve fraksiyonlama belirlenirken lezyonun derinliği, tutulum bölgesi, hastalığın evresi, total deri elektron ışınlama gibi alternatif tedavilerin gerekip gerekmediğinin gözden geçirilmesi gerekmektedir.

2.11.1.7. Total deri elektron ışınlama tedavisi (TSEBT)

TSEBT, çoklu kesişen elektron ışınlarının kullanıldığı deriyi hedef alan ve yüksek tedavi başarısıyla ilişkilendirilen yöntemdir (150). Diğer lokal tedavi yöntemlerine göre daha derinlere nüfuz edebildiği için hem ileri evre hastalıklarda yardımcı tedavi olarak, hem de erken evre hastalarda tedaviye dirençli vakalarda kullanılabilir. Sayılı merkezde bulunması yönteminin en önemli kısıtlayıcısıdır. Elektronlar deride daha derin katmanlara ulaşacak şekilde yavaşlatılırlar ancak kemik iliği, iç organ gibi sistemik toksisiteye sebebiyet verecek kadar penetre olmazlar. Yapılan çalışmalarda %75-95 aralığında değişen tam yanıt oranları bildirilmiştir (151, 152). Standart tedavi protokolü 8-10 haftada bölünmüş dozlarda uygulanan toplam 30-36 Gy ışın uygulamasıdır. En sık görülen yan etkileri lokal irritasyon, eritem, ödem, deskuamasyon, alopesi ve tırnak değişiklikleri sayılabilir. Uzun dönem yan etkileri

net olmamakla birlikte sınırlı sayıda çalışma melanositik ve non-melanositik deri kanseri sıklığında artış olduğunu bildirmiştir (153).

2.11.1.8. Diğer topikal tedaviler

Topikal imiquimod, TLR-7 üzerinden agonist etkinlik gösteren topikal immünmodülatördür. Literatürde MF ve diğer kutanöz lenfomaların başarılı tedavisi ile sonuçlanan vakalar bildirilmiştir (154). Erken evre MF hastalarından oluşan bir derleme genel yanıt oranını %80, tam yanıt oranını %45 olarak bildirmiştir (155). Diğer bir TLR agonisti olan resiquimod erken evre MF hastalarıyla yapılan faz 1 çalışmasında etkili ve güvenli bulunmuştur (156).

Topikal 5-florourasil (5-FU), timidilat sentezini inhibe ederek, DNA ve RNA sentezini bloklar, hızlı çoğalan tümöral hücrelerin apoptozunu indüklemiş olur. 5-FU birçok malign ve pre-malign deri lezyonunun tedavisinde kullanılmaktadır. Bir çalışmada topikal 5-FU ile takip edilen 6 erken evre MF hastasının 3'ünde klinik ve histopatolojik düzelme bildirilmiştir (157).

2.11.2. Sistemik tedaviler

2.11.2.1. Retinoidler

Retinoidler, A vitamini (retinol), metabolitlerini ve sentetik analoglarını kapsayan genel bir terimdir. Retinoidler hemen hemen her organda bulunan nükleer retinoid reseptörlerine bağlanarak immünmodülatör etkinlik gösterirler. Retinoik asit reseptörleri (RAR) ve retinoik X reseptörleri (RXR) olmak üzere temelde 2 grup retinoid reseptör ailesi vardır. Her reseptör ailesinin α , β ve γ olmak üzere 3 alt tipi mevcuttur. Bu reseptörler aynı zamanda glukokortikoid reseptörleri, tiroid hormon reseptörleri, D vitamini reseptörü gibi farklı nükleer reseptör gruplarının bir parçasıdır (158). Her iki grup reseptöre bağlanabilen tek retinoid alitretinoin (9-cis retinoik asit) iken, beksaroten yalnızca RXR reseptörüne bağlanır. All-trans retinoik asit (ATRA), izotretinoin, etretinat ve asitretin ise yalnızca RAR reseptörü ile etkileşir.

İzotretinoin, MF tedavisinde endikasyonu olmamasına rağmen onay dışı kullanılan ilk retinoid ajandır. Tam yanıt oranları %20'nin altında olup, günümüzde sadece diğer retinoidlerin kullanılamadığı sınırlı hasta gruplarında destekleyici tedavi olarak tercih edilmektedir (159).

Etretinat, MF tedavisinde kullanılan diğer bir retinoid olup izotretinoine göre çok daha uzun yarı ömre sahiptir. Klinik araştırmalarda izotretinoinle benzer etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (160). İlaç ciddi yan etkiler nedeniyle 1998’de piyasadan çekilmiştir.

Asitretin diğer RAR agonistleri gibi hemen her zaman kombine tedavilerde tercih edilir. Bu tedavinin gerçek etkinliğini değerlendirmeyi zorlaştırır. Küçük hasta gruplarında yapılan az sayıda çalışmada etkinliği %25-59 arasında değişmekte olup tam remisyon oranları çok daha düşüktür (161).

Beksaroten, seçici RXR agonisti retinoiddir. 1999 yılında FDA tarafından KTHL tedavisinde tüm evrelerde kullanım için onay almıştır. Günlük 300mg/m² beksaroten kullanan erken evre MF hastalarında yanıt oranı %54 ileri evre MF hastalarının ise %45 olarak bildirilmiş olup yüksek dozlarında oranlar sırasıyla %67 ve %55’e yükselmektedir (162, 163). Ancak günlük 600mg/m²’den yüksek dozlar toksisite ve yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir. Yaygın yan etkileri, hemen her hastada görülen hipertrigliseridemi ve santral hipotiroididir. Hastalar lipid profili ve tiroid hormon testleri açısından yakından izlenmelidir. Beksaroten daha önce retinoid tedavisine yanıtızsız ya da kısmi yanıt veren hastalar için de alternatif olarak düşünülmelidir.

Alitretinoin, hem RXR hem RAR reseptörüne bağlanan sentetik pan-retinoik asit reseptör agonistidir. 1999 yılında FDA tarafından AIDS ilişkili kaposi sarkomu tedavisinde kullanım için onay almıştır. 35 MF hastasının değerlendirilmeye alındığı retrospektif bir çalışmada MF hastalarında tam yanıt oranı %10,7, kısmi ve tam yanıt oranı ise %42,8 olarak bildirilmiştir (164). Beksaroten ile karşılaştırıldığında çok daha düşük yan etki ve düşük maliyetli olması nedeniyle gelecekte MF tedavisinde daha çok yer edinebilir.

2.11.2.2. İnterferon

İnterferonlar (IFN), insan bağışıklık sistemi tarafında üretilen enfeksiyonlara ve tümör hücrelerine karşı mücadelede önemli rol oynayan polipeptitlerdir. FDA tarafından onaylanan 3 ana interferon vardır; IFN-alfa, IFN-beta ve IFN-gama.

IFN-alfa’nın MF tedavisinde terapötik etkisi bağışıklık sistemi yanıtını düzeltmeye yöneliktir. MF hastalarında işlevi bozulan T ve NK hücrelerin aktivitesini artırarak hastalığın ilerlemesini ve tümör hücrelerini çoğalmasını durdurabilir. Tümör hücrelerinde salınan ve Th1 yanıtını azaltarak immün disregülasyona neden olan

sitokinlerin özellikle, IL-4 ve IL-5'in normal ve neoplastik lenfositlerden salınımını azaltarak etkinlik gösterir (165, 166). IFN-alfa-2a ve IFN-alfa-2b olmak üzere iki alt tipi MF tedavisinde kullanılır. Daha uzun yarılanma süresine sahip pegile formlar haftada bir subkutan enjeksiyon yoluyla kullanılır. Randomize kontrollü çalışmaların eksikliği nedeniyle standardize edilmiş doz şeması bulunmamaktadır, genel kabul pegile olmayan formların 3 milyon ünite (MU) ya da yarı dozundan haftada 3 gün ile tedaviye başlanabileceği, yanıtın 3 ayda bir değerlendirilerek doz artırımının yapılabileceği şeklindedir. Doz şeması haftada her güne kadar kademeli yükseltilebilir ya da kombine tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir (167). IFN monoterapisi alan 51 hastanın retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %41'inde tam yanıt, %86'sında kısmi ve tam yanıt bildirilmiştir (168). PUVA, oral retinoid, TSEBT gibi tedavilerle kombinasyonun, tedavi başarılarının monoterapiye üstün olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (169, 170). En sık görülen yan etkileri grip benzeri yan etkiler olup tedaviye uyumu zorlaştırabilir. Enjeksiyondan yarım saat önce alınan non-steroid anti-inflamatuarlar bu yan etkiyi hafifletebilir. Kronik yan etkiler kilo kaybı, yorgunluk ve iştahsızlıktır. Yüksek dozlarda miyelosüpresyon riski artar. Nadir yan etkileri arasında tiroid fonksiyon bozukluğu, depresif ruh hali ve kardiyak yan etkiler yer alır. Tüm yan etkileri geri dönüşümlüdür.

2.11.2.3. Ekstrakorporeal fotoferez

Ekstrakorporeal fotoferez (ECP) neoplastik T hücrelerine spesifik bağışıklık tedavisini düzenleyen az sayıda tedaviden biridir. ECP lökositten zenginleştirilmiş kan fraksiyonunun, 8-MOP ile muamele edilip tekrar hastaya verilmesi şeklinde uygulanan aferez prosedürüdür. Neoplastik T hücrelerin apoptozunu indükleyerek etkinlik gösterir. Ayrıca monositlerin DC'ye dönüşümü arttırdığı, olgunlaşmamış DC hücrelerini uyardığı böylece tümör antijenlerinin sitotoksik T hücrelerine sunumunu artırdığı düşünülüyor (171, 172). Avrupa dermatoloji forumu tedavi rejiminin ilk 3 ay 2 haftada bir ardışık 2 günde uygulanmasını takiben, ayda bir ardışık 2 gün uygulamasına devam edilmesini önermektedir (173). Randomize kontrollü çalışmalar az olmakla birlikte eritrodermik MF ve SS'de %33-74 arasında değişen oranlarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Erken evre MF tedavisinde yanıt oranı %40-67 arasında değişmektedir. Tümöral evre MF'de kısıtlı etkinlik göstermesi nedeniyle birinci basamak tedavi olarak önerilmemektedir. Genelde iyi tolere edilir, girişim

bölgesinde hematoma, enfeksiyon gibi yan etkiler haricinde hipotansiyon, hafif anemi nadiren de ürtiker bildirilmiştir.

2.11.2.4. Histon deasetilaz inhibitörleri

Histon deasetilazlar, histonlardan asetil gruplarını ayırarak DNA'nın sıkı paketlenmesine ve gen transkripsiyonun azalmasına neden olurlar. Histon deasetilazların hücrelerin neoplastik fenotipine katkı sağladığı düşünülmektedir. Histon deasetilaz inhibitörleri neoplastik hücrelerde büyümeyi durdurarak farklılaşmayı teşvik eder ve apoptotik süreci destekleyerek etkinlik gösterirler. Romidepsin ve vorinostat KTHL tedavisi için onay alan başlıca iki histon deasetilaz inhibitörleridir. Ulusal kanser enstitüsü (NCI) tarafından yapılan faz 2 çalışmaya dahil edilen nüks eden ve tedaviye dirençli 71 hastanın 4'ünde tam yanıt, 20 hastada ise kısmi yanıt elde edilmiştir (174). Vorinostat ile yapılan faz 2 çalışmada bildirilen yanıt oranı ise %29,7'dir (175). Her iki ilacın da yaygın yan etkileri bulantı halsizlik ve geçici trombositopenidir (174, 175). Kardiyak yan etkiler (QT uzaması, T, ST değişiklikleri) ve ani ölümler de bildirilmiştir. Hasta tercih ederken kardiyak risk taraması yapılması ve takipte kardiyak parametrelerin ve elektrolitlerin yakın takibi tedaviye bağlı oluşabilecek kardiyak olay riskini azaltabilir (176, 177).

2.11.2.5. Brentuksimab vedotin

Brentuksimab vedotin, CD30 pozitif hücreleri hedefleyen ilaç-antikor konjugatıdır. CD30 eksprese eden hücrelerin hücre döngüsünü inhibe ederek etkinlik gösterir. Tedaviye dirençli ve nüks eden vakalarda, CD30 pozitif hücre oranı %5'ten fazla ise etkili bir tedavi alternatifi olarak akılda tutulmalıdır (178). Brentuksimab tedavisi, beksaroten, metotreksat gibi diğer sistemik tedavilerle karşılaştırıldığında daha yüksek yanıt oranları ve daha uzun süre progresyonsuz sağkalım süreleri ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (179). En önemli ve sık görülen yan etkisi doz ve süreye bağımlı periferik nöropatidir. Çoğu hastada geri dönüşümlü de olsa tedavi sonrası nöropatisi sebat eden hastalar da bildirilmiştir, optimum tedavi dozajlaması ve süresi ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir (178).

2.11.2.6. Mogamulizumab

Mogamulizumab, antikor bağımlı hücrel toksisiteyi (ADCC) uyaran, CCR4'ü hedefleyen IgG1 monoklonal antikorudur. CCR4 lenfositlerin cilde göçünde önemli role sahiptir, lenfositlerin yüzeyinde eksprese edilir. FDA tekrarlayan ve tedaviye dirençli MF tedavisinde kullanım için onay vermiştir. Daha önce en az bir sistemik tedavi almış hastalarda kullanımı için Avrupa'da onay almıştır. Mogamulizumabın etkinliğini ve güvenliğini ortaya koyan en geniş araştırma 372 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü faz 3 çalışmasıdır. Çalışma, mogamulizumabın vorinostata göre anlamlı derecede uzun progresyonsuz sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan alt grup analizleri, ilacın özellikle Sezary sendromunda ve evre III/IV hastalarda daha etkili olduğunu ortaya koymuştur (180). Yan etkiler arasında infüzyon reaksiyonları, ishal, yorgunluk, otoimmün komplikasyonlar ve yüksek sağkalıma işaret eden kutanöz erupsiyonlar rapor edilmiştir (181). İlaç ilişkili döküntü MF/SS ilerleyici lezyonları olduğu yanlıgısı oluşturabilir, ayırımın yapılması tedavinin erken kesilmesini önlemek için önemlidir (182).

2.11.2.7. Diğer immünoterapiler

İmmün kontrol noktası (check-point) inhibitörleri, kanser hücrelerini bağışıklık sisteminden kaçma patogenezinin anlaşılmasıyla geliştirilmiştir. Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4), programlanmış hücre ölümü proteini (PD-1) gibi kontrol noktaları inhibitörleri çeşitli kanser tedavilerinde kullanılan etkili biyolojik ajanlardır.

2020'de refrakter ve dirençli MF ve SS hastalarında yapılan bir faz II çalışmada pembrolizumabla %38'lik genel yanıt oranı alındığı bildirmiştir (183). 2015'te yapılan başka bir çalışmada dirençli ve nüks eden MF hastalarında nivolumab ile %15 yanıt oranı elde edilmiştir (184). Çalışmalar kontrol noktası inhibitörlerinin MF tedavisinde umut vaat ettiği yönünde sonuçlar vermiş olsa da kılavuzlar bu tedavilerin klinik değeri hakkında yeterli bilgi sahibi olmak için mevcut çalışmaların az olduğunu altını çizmektedir (182).

Bağışıklık tepkilerini ve inflamatuvar süreçleri düzenleyen önemli sinyal yollarını hedef alan JAK-STAT inhibitörleri de MF'de etkinliği olabileceği düşünülen ilaç grubudur. Bilgiler vaka bazlı yayınlar ile sınırlıdır (185, 186).

Kutanöz T hücreli lenfoma patogeneğinde önemli yer tutan IL-4 ve IL-13'ü hedef alan monoklonal antikor dupilumab ile yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (187). Dahası atopik dermatit tanısıyla dupilumab kullanılırken MF/SS gelişen 25 hastanın bildirildiği bir yayında 25 hastanın 19'unda tümöral lezyonlar izlendiği ve hastalığın oluşumu ya da olumsuz seyriyle dupilumab tedavisinin ilişkili olabileceği yönünde yorum yapılmıştır (188).

2.11.2.8. Sistemik kemoterapi

Geleneksel tek ajan ve kombinasyon kemoterapisi 1970'ten bu yana Hodgkin dışı lenfomalarda kullanılmakta olup siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednolden oluşan bu tedavi rejimi yaygın olarak CHOP kısaltmasıyla anılır (189). Agresif hastalık için uzun tedavi rejimi olarak halen sık olarak tercih edilir.

Mikozis fungoides tedavisinde etkili ve tolere edilebilir toksisite profiline sahip diğer kemoterapötikler olan pegile lipozomal doksorubisin ve gemitabin ile elde edilen tedavi başarıları yüz güldürücüdür. Onaylı dozaj protokollerine bağlı kalınarak oluşturulan tedavi rejiminde, pegile lipozomal doksorubisin daha önce en az iki farklı sistemik tedavi almış hastalara 2 haftada bir 20mg/m² dozundan 6 ay süreyle uygulanması ve yanıt değerlendirilmesi önerilir. Bu perspektifte dizayn edilen Dummer ve ekibinin çalışmasında %40,8'lik genel yanıt oranı bildirilmiştir (190).

Gemitabin üzerine yapılan başka bir çalışma ise, beksaroten ile kombinasyonunun düşük yanıt ve yüksek toksisite ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup tek ajan kullanımı önerilmiştir (191).

Mikozis fungoides'te kullanılan bir başka kemoterapötik ajan ise klorambusildir. 20 mg/gün dozundan düşük doz prednizon ile kombine başlanır, devamında doz azaltılır. Günümüzde çok sık tercih edilmese de halen önerilen tedavi ajanlarından biridir (192). Uzun dönem kullanımında lösemi riski nedeniyle dikkat edilmelidir (193).

Metotreksat, dihidrofolat redüktaz enzim inhibisyonu özelliğiyle MF tedavisinde kullanılmaktadır. MF için önerilen doz haftada 5-25mg'dır (189). Beksaroten ve IFN- α tedavileriyle kombinasyon çalışmaları da yapılmıştır ancak monoterapiye üstünlük sağlayacak yeterli kanıt bulunamamıştır (194, 195).

2.11.2.9. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu

Hematopoetik kök hücrelerin allojenik kemik iliğinden terminal hastalara başarılı transferi ilk kez 1957'de E. Donnall Thomas tarafından bildirilmiştir (196). MF özelinde tüm vücut ışınlamasından sonra otolog kök hücre transferi ile ilgili ilk vaka raporu 1991'de yayınlanmıştır (197). Otolog nakil sonrası yüksek nüks oranları nedeniyle sonraları bu yöntem terk edilmiştir ve günümüzde artık önerilmemektedir (198). Allojenik kök hücre nakli ise ileri evre MF ve SS'de küratif amaçlı tek tedavi seçeneği olma özelliğini devam ettirmektedir. KTHL'de allojenik nakil etkinliği ve güvenliği ile ilgili en geniş bilgiler 9 retrospektif çalışmadan elde edilen toplam 250 hastadan toplanan verilerden oluşmaktadır (198). Düşük yoğunluklu hazırlanma rejiminin benzer başarı oranı ile daha az yan etki ve komplikasyon oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Allojenik nakil sonrası graft-versus-lenfoma etkisinin remisyonun devamında önemli etkisinin olduğu düşünülmektedir (199). Kök hücre nakli için uygun hastaları belirlemek için oluşturulmuş bir kılavuz bulunmamaktadır. Özellikle tümör evresi veya sistemik hastalığı olan, deriye yönelik tedavilerle birlikte kombinasyon kemoterapi rejimlerinin başarısız olmasının ardından, birden fazla sistemik tedavi ajanına ihtiyaç duyan hastalar için nakil seçeneğinin düşünülmesi önerilmektedir. Tedaviye bağlı mortalite ve morbidite oranların yüksek olması sebebiyle hasta seçimi konusunda titiz davranılmalı, progresyon riski yüksek, genel durumu iyi genç hastalarda tercih edilmelidir (198).

2.12. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Modifiye şiddet ağırlıklı değerlendirme aracı (mSWAT) skoru birçok çalışmada etkin değerlendirme aracı olarak kabul edilmiş ve hem FDA, hem Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından geçerliliği kabul görmüştür. Yama, papül/plak ve tümöral lezyonlar ile kaplanan VYA yüzdesi ayrı ayrı not edilir ve her lezyon tipi için özel katsayı ile, lezyon tipi için sırasıyla 1,2 ve 4 ile çarpılır ve tüm değerler toplanarak mSWAT skoru elde edilir. VYA yüzdesi hesaplanırken hastanın avuç içi parmakları kapsamayacak şekilde düşünüldüğünde vücudun %0,5'ini, parmaklar bitişikken tüm palmar yüzey alanı vücudun %1'ini oluşturur. Daha geniş tutulumlu olan hastalarda VYA hesaplaması için Lund ve Browder tarafından önerilen aşağıdaki mSWAT skorlamasında da kullanılan VYA bölgesel yüzdeleri kullanılmalıdır (Tablo 7).

Tümöral lezyonlar değerdendirilirken, genelde %0,1 den daha az yüzey kaplamaları nedeniyle mSWAT skorunda anlamlı yüksekliğe neden olmayabilecekleri unutulmamalıdır.

Deri lezyonları değerdendirme aracı (SLAT), yama plak veya tümöral lezyonların boyutuna ve VYA'sına dayalı yeni bir değerdendirme aracı olma potansiyeline sahiptir. SLAT puanı hesaplanırken vücut lenf nodu drenajına göre kısımlara ayrılır ve bu bölgeler her lezyon için ayrı ayrı değerdendirilerek kendi katsayıları ile çarpılır. Katsayılar mSWAT ile aynıdır. Hesaplamalarda lezyon boyutları kullanıldığı için özellikle tümöral lezyonları olan hastalarda ve diğer MF değerdendirilmesinde daha hassas sonuçlar verebilir.

Hedef lezyon puanlaması seçilmiş lezyonların lokal tedavi etkinliğini değerdendirmek amacıyla kullanılabilir. Birden fazla lezyon varsa, mevcut hastalığı yansıtan en büyük lezyon ya da lezyonlar seçilmelidir. İndeks lezyon şiddetinin birleşik değerdendirilmesi (CAILS), maksimum 5 adet lezyonun her biri için eritem, skuam, plak elevasyonu, hipo-hiperpigmentasyonun 0 ila 8 arasında puanlaması sonrasında tüm lezyon puanlarının toplanması ile elde edilir.

Tablo 7. mSWAT skorlaması

Etkilenen vücut bölgesi	VYA bölgesel yüzdeleri	Yama	Plak	Tümör
Baş	%7			
Boyun	%2			
Gövde ön yüz	%13			
Üst kollar	%8			
Ön kollar	%6			
Eller	%5			
Gövde arka yüzü	%13			
Kalçalar	%5			
Uyluklar	%19			
Bacaklar	%14			
Ayaklar	%7			
Genital bölge	%1			
Ağırlık katsayısı		x1	x2	x4
Etkilenen yüzey alanı x ağırlık katsayısı				
Total skor				

Mikozis fungoideste tedaviye yanıtın değerlendirilmesindeki standardizasyon eksikliği hastaların takip süreçlerinin evrensel dilde ifade edilmesinin önünde engel teşkil etmekteydi. Bu eksiklikten yola çıkarak 2011 yılında, ISCL, EORTC, Kutanöz Lenfoma Grubu ve Amerika Birleşik Devletleri Kutanöz Lenfoma Konsorsiyumu hastaların takibinde ve klinik araştırmalarda ortak dil oluşturmak adına deri, lenf nodu, hematolojik ve visseral tutulum için ayrı ayrı yanıt kriterleri yayınlamıştır(121).

Tablo 8. MF ve SS’de deri (T) yanıtının değerlendirilmesi

Tam yanıt (TY)	Deri lezyonlarında tam düzelme, klinik şüphe durumunda patoloji ile ispatlanmalı
Kısmi yanıt (KY)	Tümöral lezyon gelişimi olmaksızın T1, T2 ve T4 lezyonların ilk duruma göre %99-50 aralığında iyileşmesi
Stabil Hastalık (SH)	Tümöral lezyon gelişimi olmaksızın T1, T2 ve T4 lezyonların ilk duruma göre %50-25 aralığında iyileşmesi
Progresif Hastalık (PH)	T1, T2 ve T4 lezyonları olan hastaların lezyonlarında ilk duruma göre en az %25’lik artış izlenmesi ya da takipte tümöral lezyon gelişmesi
Nüks	Tam cevap sonrası yeni lezyon oluşumu

Tablo 9. MF ve SS’de lenf nodu(N) yanıtının değerlendirilmesi

Yanıt	Tanım
Tam yanıt	Tüm lenf nodlarının transvers çapının (uzun aks) 1,5 cm ve altı olması veya biyopsinin negatif değerlendirilmesi, Bazal değerlendirmede N3 sınıf ve uzun aksı 1,5 cm’den uzun olan ve kısa aksı 1 cm’den büyük olan lenf nodlarının son kontrolde kısa aksının 1 cm ve altı olması veya biyopsinin negatif olması değerlendirilmesi
Kısmi yanıt	Anormal lenf nodu boyutlarında bazale göre %50’den fazla küçülme olması veya uzun aksı >1,5 cm olan lenf nodu olmaması veya uzun aksı 1-1,5 cm olan, kısa aksı ise >1 cm lenf nodu olması
Stabil hastalık	Tam, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerinin dışında kalan kısım
Progresif hastalık	Lenf nodu boyutlarında bazale göre en az %50 artış olması veya histolojik olarak N3 olduğu kanıtlanan, uzun aksı 1-1,5 cm arasında olup kısa aksı >1 cm olan yeni lenf nodu gelişmesi veya uzun ekseni >1,5 cm olan yeni lenf nodu gelişmesi veya Yanıta kayıp: Kısmi yanıt alınmış lenf nodu boyutlarında %50’den fazla artış olması
Nüks	Histolojik N3 lenf nodu olup tam yanıt alınmış hastada, 1,5cm’den büyük uzun aksı olan yeni lenf nodu tespit edilmesi

Tablo 10. MF ve SS’de visseral(M) yanıtın değerlendirilmesi

Yanıt	Tanım
Tam yanıt	Başlangıçta iç organ tutulumu olan hastanın takipte ilgili dokuda büyüme olmaması ve görüntülemenin normal yorumlanması veya, Karaciğer, dalak görüntülemesinde nodül izlenmemesi veya, Önceden kitle tespit edilen bölgenin histopatolojik olarak kür olması
Kısmi yanıt	KC ve dalak nodüllerinde %50’den fazla küçülme veya, KC, dalak boyutlarında artış olmaması
Stabil hastalık	Tam, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerinin dışında kalan hastalar
Progresif hastalık	Etkilenen organın ilk boyutlarına göre %50’den fazla artış olması veya, Yeni organ tutulumun gösterilmesi Yanıta kayıp; kısmi yanıt alınan hastada etkilenen organın %50’den fazla büyümesi
Nüks	Tam yanıt alınan hasta visseral tutulumun gösterilmesi

Tablo 11. MF ve SS’da kan(B) yanıtının değerlendirilmesi

Yanıt	Tanım
Tam yanıt	B0
Kısmi yanıt	Başlangıçta yüksek tümör yükü olanlarda kan tümör yükünün niceliksel ölçümlerinde başlangıç değerine göre %50’den fazla azalma (B2)
Stabil hastalık	Tam, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerinin dışında kalan hastalar
Progresif hastalık	B0’dan B2’ye progresyon veya Başlangıç seviyesinden %50 artış ve en az 5.000 neoplastik hücre/ μ L veya Yanıt kaybı: başlangıçta B2 olan kısmi yanıtlı hastalarda, dipten itibaren %50’den fazla artış ve en az 5.000 neoplastik hücre/ μ L
Nüks	Tam yanıt alınmış hastada kandaki neoplastik lenfositlerin $\geq$ B1 olması

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız için 17.08.2023 tarihli, 83116987 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra Ağustos 2013-Ağustos 2023 arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğinde MF tanısı ile takipli hastaların verileri retrospektif değerlendirilmeye alındı, ISCL erken MF tanı kriterlerine göre MF tanısını karşılayan ve en az 1 yıl takip edilen 74 erişkin hasta tespit edildi. SS gelişen 1 hastanın KİT sonrası gelişen komplikasyon nedeniyle, 8 hastanın ise MF dışı nedenlerden öldüğü bilgisine ulaşıldı. Kalan 65 hastanın aktif takipte olmayanları güncel evre ve klinik değerlendirme için aranarak poliklinik kontrolüne davet edildi. Ulaşılamayan ve poliklinik kontrolüne gelemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kriterleri sağlayan toplam 47 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.1.Demografik özellikler

Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalığın başlangıç yaşı, lezyonların fark edilmesi ile doktora başvuru arası süre (ay), ilk doktor başvurusundan sonra tanı alınana kadar geçen süre (ay), hastaların tanı anındaki yaşları, tanı alınana kadar alınan toplam biyopsi sayısı, eşlik eden dermatolojik hastalık, otoimmün hastalık, malignite olup olmadığı kaydedildi. Takip süresi hastaların histopatolojik tanı almasından itibaren hesaplandı.

3.2.Klinik Özellikler

Hastaların ilk başvurudaki lezyonların yama, plak özellikleri ve tutulum yüzdeleri dikkate alınarak T evreleri belirlendi. Lezyonlar ayrıca morfolojik olarak eritematöz, hiperpigmente, hipopigmente, poikilodermik, folikülotropik, iktiyoziform olarak sınıflandırıldı. Etkilenen bölgeler, baş-boyun, gövde, ekstremiteler, gluteal bölge, kıvrım bölgeleri, palmoplantar olarak sınıflanarak kaydedildi.

3.3.TNM-B Evrelemesi

Hastaların evrelerinin belirlenmesi için tanı anında ve yıllık takiplerde dermatolojik muayenesi, lenf nodu muayenesi, boyun, aksiller, inguinal ve tüm abdomen

ultrasonografi (USG) sonuçları, periferik yayma sonuçları değerlendirildi. Lenf nodu değerlendirilmesinde herhangi bir düzlemde çapı 1,5 cm üzerinde ölçülen lenf nodu olan, radyolojik olarak öncelikli reaktif değerlendirilen hastalar 1 ay oral antibiyotik kullanımı sonrası 3. Ayda kontrol USG ile takip edildi. Kontrol USG’de küçülme izlenen hastaların rutin yıllık takiplerine devam edildi. USG’de korteks kalınlaşması tariflenen, birleşmeye eğilimli, reaktif olarak yorumlanmayan, çapı 1,5 cm ve üzerinde tariflenen lenf nodu olan hastalara eksizyonel lenf nodu biyopsi incelemesi önerildi. Klinik olarak tespit edilen ya da USG incelemesine göre lenf nodu büyümesi olan ancak histopatolojik inceleme yapılamayan hastalar Nx olarak sınıflandırıldı. Çalışmamızda lenf nodu örnekleme yapılan hastaların hiçbirinde atipik lenfosit raporlanmamış olup NCI evrelemesine göre LN0 olan bu hastalar N1 olarak kabul edildiler. Rutin incelemede olmayan, lüzum görülen hastalarda evrelemeye yardımcı olması açısından PET, göğüs, pelvis ve batin BT, akım sitometri incelemesine başvuruldu.

İncelemeler sonucu elde edilen veriler kullanılarak hastaların tanı anındaki ve güncel evreleri, TNM-B evreleme sistemine göre belirlendi. Tanı anında tüm hastaların evre IA-IB-IIA erken evre olduğu belirlendi.

3.4.Laboratuvar bulguları ve CLiPi skorlaması

Hastaların tanı konduktan sonra yapılan ilk taramalarında elde edilen sedimentasyon, LDH, eozinofil sayıları, total IgE ve β_2 -mikroglobulin tetkik sonuçlarının yüksek olup olmadığı not edildi. Hastaların tanı anındaki erken evre MF CLiPi skoru hesaplanarak kaydedildi.

3.5.Tedavi

Hastaların tanıdan sonra düzenlenen başlangıç tedavileri kaydedildi. Tüm hastalara en az bir deriye yönelik tedavi verilmişti. Sistemik tedavi eklenen hastalar kombine tedavi olarak sınıflandırıldı. Kullanılan başlangıç tedavileri arasında, topikal steroid, dbUVB, PUVA, topikal beksaroten, asitretin, sistemik izotretinoin, interferon-a ve bu tedavilerin çeşitli kombinasyonları bulunmaktadır.

Tedavi tercihi yapılırken hastanın yaşı, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, hastaneye ulaşımı, tedaviye uyumu gibi birçok faktör göz önünde bulunduruldu. Tüm fototerapi hastalarına fototerapi tedavisine başlamadan önce ve tedavi alırken altı ayda bir rutin

göz kontrolü önerildi. PUVA ve dbUVB başlangıç ve artış dozları hastaların fitzpatrick deri tiplerine göre belirlenmiş olup maksimum doza çıkmayı tolere edemeyen hastaların tedavilerine hastaya özel sabit dozdan devam edildi. Fototerapi alan hastaların konsolidasyon ve idame tedavisi için standart bir yaklaşım izlenmemiş olup hastalara özel idame tedavi süreçleri kaydedildi.

Asitretin, sistemik izotretinoin, sistemik beksaroten ve interferon-a-2b gibi sistemik tedavi planlanan hastalar laboratuvar parametreleri açısından düzenli takip edildi.

3.6.Tedavi yanıtı ve nüksün değerlendirilmesi

Hastaların tedavi yanıtları daha önce açıklanan deri, lenf nodu ve visseral yanıt kriterlerine göre değerlendirildi (Tablo 8-9-10-11). Başlangıç tedavisine tam yanıt alınan ve takiplerinde nüks olmayan hastalar remisyonda kabul edildi. Tam yanıt sonrası lezyonsuz dönemi takiben tekrar lezyonların izlenmesi nüks olarak kabul edildi. Hastaların tam yanıt alındıktan sonra nüks olana kadar geçen süreleri, nüks sonrası tedavileri ve tedavi yanıtları kaydedildi.

3.7.İstatistik analiz

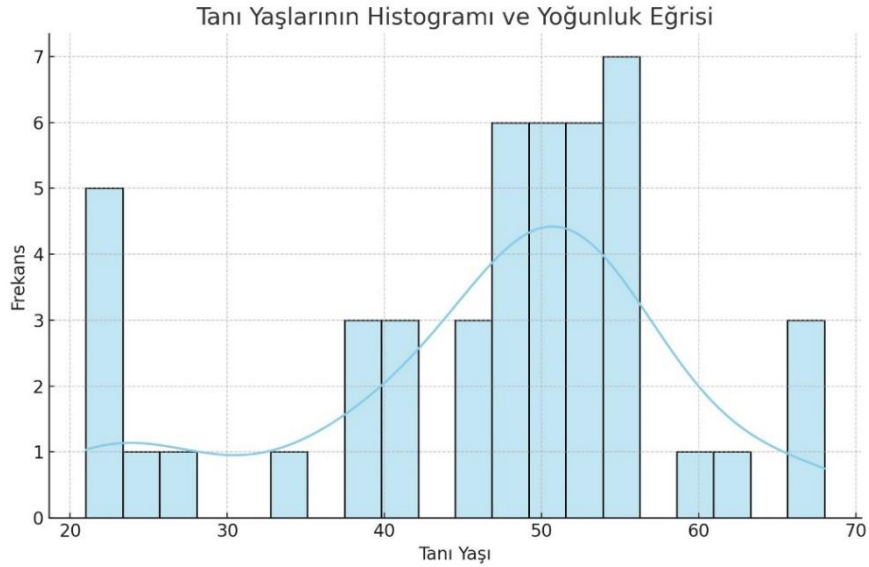
Verilerin analizi SPSS 26.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiş ve çalışma %95 güven aralığında yapılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sayısal (nicel) değişkenler için ise ortalama, standart sapma (ss), minimum, maksimum değer ve medyan (M) değer istatistikleri rapor edildi. Gruplar arasındaki değerlendirmeler için ki kare testi ve Fisher'in kesinlik testi kullanılırken, sayısal değişkenlerin belirlenen gruplara göre değerlendirilmesinde Mann-Whitney u ve T-test kullanılmıştır. İki'den fazla grup ortalama karşılaştırmalarında tek yönlü Anova test veya Kruskal-Wallis kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik özelliklerin değerlendirilmesi

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 47 hastanın 24'ü (%51,1) kadın, 23'ü (%48,9) erkekti. Hastaların ortalama tanı yaşı 46,49'du (minimum 21, maksimum 68). Hastaların tanı yaşı 45-55 yaş arasında yoğunlaşmaktaydı, yoğunluk eğrisi 45-50 yaş aralığında zirve yapıyordu (Şekil 8). Hastaların 42'sinin (%89,36) tanı yaşı 60'ın altında olup 5 (%10,64) hasta 60 yaşın üstünde tanı almıştır.

Hastaların semptomlarının başlama yaşı ortalama 41,74'tü (minimum 13, maksimum 67). Hastaların lezyonların fark edilmesinden itibaren doktora ilk başvuru arasında geçen ortalama süre 5 ay doktora ilk başvuru sonrası histopatolojik tanıya kadar geçen ortalama süre ise 4 ay olarak hesaplandı. Tanı koyulana kadar alınan toplam biyopsi sayısı ortalama değeri 1 olup 1 ile 5 arasında değişen değerler mevcuttu. Hastaların takip ortalama süreleri 6 yıl olup en az 1, en çok 20 yıl takipte olan hasta vardı (Tablo 12,13).



Şekil 8. Hastaların tanı yaşı histogramı ve yoğunluk eğrisi

Tablo 12. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları

		Hasta sayısı (yüzdesi)
Cinsiyet	Kadın	24 (51,06)
	Erkek	23 (48,94)
Tanı yaşı	60 yaş altı	42 (89,36)
	60 yaş üstü	5 (10,64)
Sigara içme durumu	İçiyor	14 (29,79)
	İçmiyor	33 (70,21)

Tablo 13. Hastaların tanı yaşı, lezyonların fark edilme yaşı, doktora başvuru ve tanı süreciyle ilgili süreler (ay), tanı için alınan biyopsi sayısı, takip süresi (yıl) ve bu parametrelerin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

	Hasta sayısı	Minimum-Maksimum değer	Ortanca	Ort ± standart sapma
Tanı yaşı	47	21-68	50	46,49 ± 12,02
Lezyonların fark edilme yaşı	47	13-67	45	41,74 ± 12,92
Lezyonların fark edilmesinden itibaren doktora ilk başvuru arasında geçen süre (ay)	47	1-148	5	19,64 ± 33,74
Doktora ilk başvuru sonrası histopatolojik tanıya kadar geçen süre (ay)	47	1-288	4	37,32 ± 65,05
Lezyonların fark edilmesinden histopatolojik tanıya kadar geçen süre (ay)	47	2-364	26	56,96 ± 77,35
Tanı koyulana kadar alınan biyopsi sayısı	47	1-5	1	1,85 ± 1,12
Hasta takip süresi (yıl)	47	1-20	6	7,13 ± 5,11

Erkeklerin ortalama tanı yaşı 50,91 yıl kadınların ortalama tanı yaşı ise 42,25 yıl olarak hesaplanmıştır. Gruplar karşılaştırıldığında kadınların ortalama tanı yaşının erkeklere göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir. Erkeklerde ortalama takip süresi 8 yıl, kadınlarda ise ortalama takip süresi 5 yıl olup, takip süresi erkek hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Hastaların tanı yaşı, lezyonların fark edilme yaşı, lezyonların fark edilmesinden itibaren doktora ilk başvuru arasında geçen süre, doktora ilk başvuru sonrası histopatolojik tanı koyulana kadar geçen süre , lezyonların fark edilmesinden histopatolojik tanı alınana kadar geçen süre, tanı koyulana kadar alınan biyopsi sayısı, hasta takip süresinin cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 14'te gösterilmiştir.

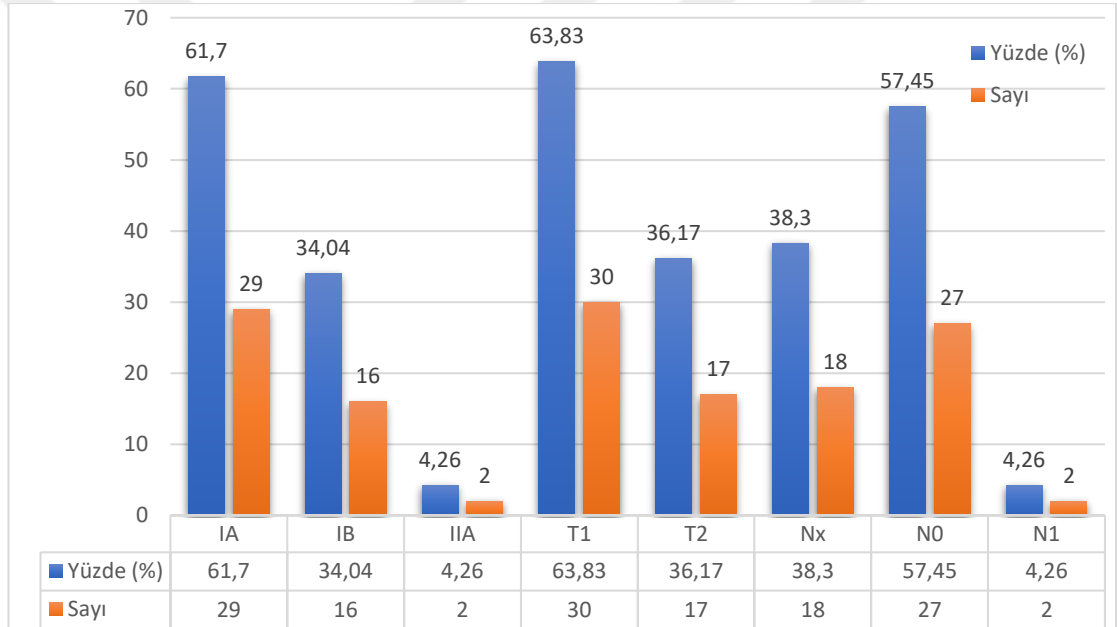
Tablo 14. Hastaların tanı yaşı, lezyonların fark edilme yaşı, doktora başvuru ve tanı süreciyle ilgili süreler (ay), tanı için alınan biyopsi sayısı, takip süresi (yıl) ve bu parametrelerin cinsiyetlere göre dağılımı

	Kadın	Erkek	P değeri
Tanı yaşı	42,25 ± 13,93	50,91 ± 7,70	0,011
Lezyonların fark edilme yaşı	39,29 ± 14,93	44,30 ± 10,13	0,184
Lezyonların fark edilmesinden itibaren doktora ilk başvuru arasında geçen süre (ay)	5,5 (1-84)	4 (1-148)	0,880
Doktora ilk başvuru sonrası histopatolojik tanı koyulana kadar geçen süre (ay)	4 (1-120)	8 (1-288)	0,403
Lezyonların fark edilmesinden histopatolojik tanı alınana kadar geçen süre (ay)	13,5 (2-123)	35 (2-364)	0,182
Tanı koyulana kadar alınan biyopsi sayısı	2 (1-5)	1 (1-5)	0,376
Hasta takip süresi (yıl)	5 (1-16)	8 (2-20)	0,025

4.2.Hastaların evrelere göre dağılımları

TNM-B evreleme sistemine göre çalışmaya dahil edilen hastalarımızın tanı anında evrelemeleri yapıldığında, 29'u (%61,70) evre IA, 16'sı (%34,04) IB ve 2 (%4,26) tanesi de evre IIA olarak değerlendirildi. 30 (%63,83) hastanın deri tutulum yüzdesi başlangıçta %10'un altında olup T1, %10'un üstünde olan 17 (%36,17) hasta ise T2 evre olarak değerlendirildi. Lenf nodu tutulumu olarak 18 (%38,3) hasta Nx, 27 (%57,45) hasta N0, 2 (%4,26) hasta ise N1 olarak değerlendirildi (Tablo 15).

Tablo 15. Tanı anındaki hastaların evrelere göre dağılımı



Hastaların cinsiyet ve tanı yaşının, evrelere göre dağılımı değerlendirildi. Hastaların cinsiyetleri ve tanı yaşlarının evrelere göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Cinsiyet ve tanı yaşlarının evrelere göre dağılımı

		Tanı anındaki evre- Hasta sayısı (%)			
		IA	IB	IIA	p
Cinsiyet	Kadın	16 (66,67)	7 (29,17)	1 (4,17)	0,764
	Erkek	13 (56,52)	9 (39,13)	1 (4,35)	
Tanı yaşı	60 yaş altı	22 (70,67)	8 (25,81)	1 (3,23)	0,191
	60 yaş üstü	7 (43,75)	8 (50,0)	1 (6,23)	

Hastaların tanı anındaki evreleriyle, tanı yaşları, lezyonların fark edilme yaşı, takip süresi, lezyonların fark edilmesi ile doktora başvuru arası süre, doktora başvuru sonrası histopatolojik tanı alana kadar geçen süre, lezyonların fark edilmesi ile histopatolojik tanı arası süre ve tanı konulana kadar alınan toplam biyopsi sayısı ile istatistik olarak anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların tanı yaşı, lezyonların fark edilme yaşı, doktora başvuru ve tanı süreciyle ilgili süreler (ay), tanı için alınan biyopsi sayısı, takip süresi (yıl) ve bu parametrelerin evrelere göre dağılımı

	Tanı anındaki evre			
	IA	IB	IIA	p
Tanı yaşı (yıl)	43,52± 11,98	52,06 ± 11,42	53,0 ± 1,41	0,094
Lezyonların fark edilme yaşı	39,21± 13,66	45,63 ± 11,38	47,5 ± 4,95	0,231
Takip süresi (yıl) (min-maks)	6,0 (1-20)	5,5 (2-14)	7,5 (7-8)	0,757
Lezyonların fark edilmesi ile doktora başvuru arası süre (ay) (min-maks)	5,0 (1-148)	10,5 (1-120)	2,0 (1-3)	0,408
Doktora başvuru ile histopatolojik tanı arası süre (ay) (min-maks)	4,0 (1-216)	3,0 (1-288)	63,5 (32-95)	0,367
Lezyonların fark edilmesi ile histopatolojik tanı arası süre (ay) (min-maks)	19 (2-364)	31,5 (2-300)	65,5 (35-96)	0,377
Tanı koyulana kadar alınan biyopsi sayısı (min-maks)	1 (1-5)	1 (1-4)	4 (3-5)	0,090
Min: minimum, maks: maksimum				

4.3.Klinik özelliklerin değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların başlangıçta 33'ünde (%70,21) sadece yama lezyonlar izlenirken, 14'ünde (%29,79) yama-plak lezyonların birlikteliği mevcuttu. Klinik olarak 34 hasta (%72,34) eritematöz, 9 hasta (%19,15) hiperpigmente, 3 hasta (%6,34) folikülotropik, 2 hasta (%4,26) iktiyoziform, 2 hasta (%4,26) poikilodermik, 1 hasta (%2,13) ise hipopigmente morfoloji göstermiştir.

40 hastada (%85,11) gövdede, 38 hastada (%80,85) ekstremitede, 18 hastada (%38,30) gluteal bölgede, 5 hastada (%10,64) kıvrım bölgelerinde, 1 hastada (%2,13) palmoplantar bölgede 1 hastada (%2,13) ise baş boyun bölgesinde lezyonlar izlendi. Hastaların 25'inde (%53,19) lezyonlar kaşıntılı iken 22 hasta (%46,81) asemptomatikti (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların klinik özelliklerine göre dağılımları

		Hasta sayısı (%)
Yama/Plak	Yama	33 (70,21)
	Yama/Plak	14 (29,79)
Morfolojik özellik	Eritematöz	34 (72,34)
	Hiperpigmente	9 (19,15)
	Folikülotropik	3 (6,34)
	İktiyoziform	2 (4,26)
	Poikilodermik	2 (4,26)
	Hipopigmente	1 (2,13)
Tutulum yeri	Gövde	40 (85,11)
	Ekstremit	38 (80,85)
	Gluteal bölge	18 (38,30)
	Kıvrım bölgeleri	5 (10,64)
	Palmoplantar	1 (2,13)
	Baş/boyun	1 (2,13)
Kaşıntı durumu	Var	25 (53,19)
	Yok	22 (46,81)

Lezyonların morfolojilerinin ve yama/plak oluşlarının evrelere göre dağılımında anlamlı fark bulunmadı. Kaşıntının ve sigara içme durumunun evrelere göre dağılımında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların klinik özelliklerinin evrelere göre dağılımları

		IA	IB	IIA	p
Yama/Plak	Yama	22 (75,86)	10 (62,5)	1 (50)	0,525
	Plak ± yama	7 (24,14)	6 (37,5)	1 (50)	
Morfolojik özellik	Eritematöz	21 (70,0)	13 (72,22)	0 (0,00)	0,113
	Folikülotropik	2 (6,67)	0 (0,00)	1 (33,33)	AD
	Hiperpigmente	5 (16,67)	3 (16,67)	1 (33,33)	AD
	Hipopigmente	1 (3,33)	0 (0,00)	0 (0,00)	AD
	Poikilodermik	1 (3,33)	1 (5,56)	0 (0,00)	AD
	İktiyoziform	0 (0,00)	1 (5,56)	1 (33,33)	AD
Kaşıntı durumu	Var	12 (41,38)	11 (68,75)	2 (100)	0,085
	Yok	17 (58,62)	5 (31,25)	0 (0,0)	
Sigara içme durumu	İçiyor	9 (31,03)	3 (18,75)	2 (100)	0,058
	İçmiyor	20 (68,97)	13 (81,25)	0 (0,0)	
AD: Anlamlı değerlendirilemedi.					

4.4.Laboratuvar bulgularının değ erlendirilmesi

Tanı anında hastaların sedimentasyon değ eri yüksek olan hastaların 3'ü (%10,71) IA, 3'ü (%18,75) IB, 1'i (%50,0) IIA evredeydi. LDH değ eri yüksek olan hastaların 6'sı (%21,43) IA, 8'i (%50,0) IB, 1'i (%50,0) IIA evredeydi. Eozinofil değ eri yüksek olan hastaların 2'si (%6,90) IA, 3'ü (18,75) IB evredeydi. Serum IgE değ eri yüksek olan hastaların 8'i (%33,33) IA, 8'i (%33,33) IB, 1'i (%50,0) IIA evredeydi. β_2 -mikroglobulin değ eri yüksek olan hastaların 1'i (%3,7) IA, 3'ü (%23,08) IB, 2'si (%100) IIA evredeydi. Evre artışı ile β_2 -mikroglobulin artışı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların laboratuvar değerlerinin evrelere göre dağılımları

		IA	IB	IIA	p
Sedimentasyon	Normal	25 (89,29)	13 (81,25)	1 (50,0)	0,291
	Yüksek	3 (10,71)	3 (18,75)	1 (50,0)	
LDH	Normal	22 (78,57)	8 (50,0)	1 (50,0)	0,131
	Yüksek	6 (21,43)	8 (50,0)	1 (50,0)	
Eozinofili	Normal	27 (93,10)	13 (81,25)	2 (100)	0,412
	Yüksek	2 (6,90)	3 (18,75)	0 (0,0)	
IgE	Normal	16 (66,67)	8 (61,54)	1 (50,0)	0,870
	Yüksek	8 (33,33)	8 (33,33)	1 (50,0)	
β₂-mikroglobulin	Normal	26 (96,30)	10 (76,92)	0 (0,0)	0,0005
	Yüksek	1 (3,70)	3 (23,08)	2 (100)	

Hastaların kaşıntı durumu ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Hastaların laboratuvar değerlerinin kaşıntı durumuna göre dağılımları

		Kaşıntı var	Kaşıntı yok	p
Sedimentasyon	Normal	21 (%87,5)	18 (%81,8)	0,694
	Yüksek	3 (%12,5)	4 (%18,2)	
LDH	Normal	16 (%64)	15 (%71)	0,754
	Yüksek	9 (%36)	6 (%29)	
Eozinofili	Normal	22 (%88)	20 (%90,9)	1,0
	Yüksek	3 (%12)	2 (%9,1)	
IgE	Normal	12 (%57,1)	13 (%72,2)	0,415
	Yüksek	9 (%42,9)	5 (%27,8)	
β₂-mikroglobulin	Normal	17 (%77,2)	19 (%95)	0,187
	Yüksek	5 (%22,8)	1 (%5)	

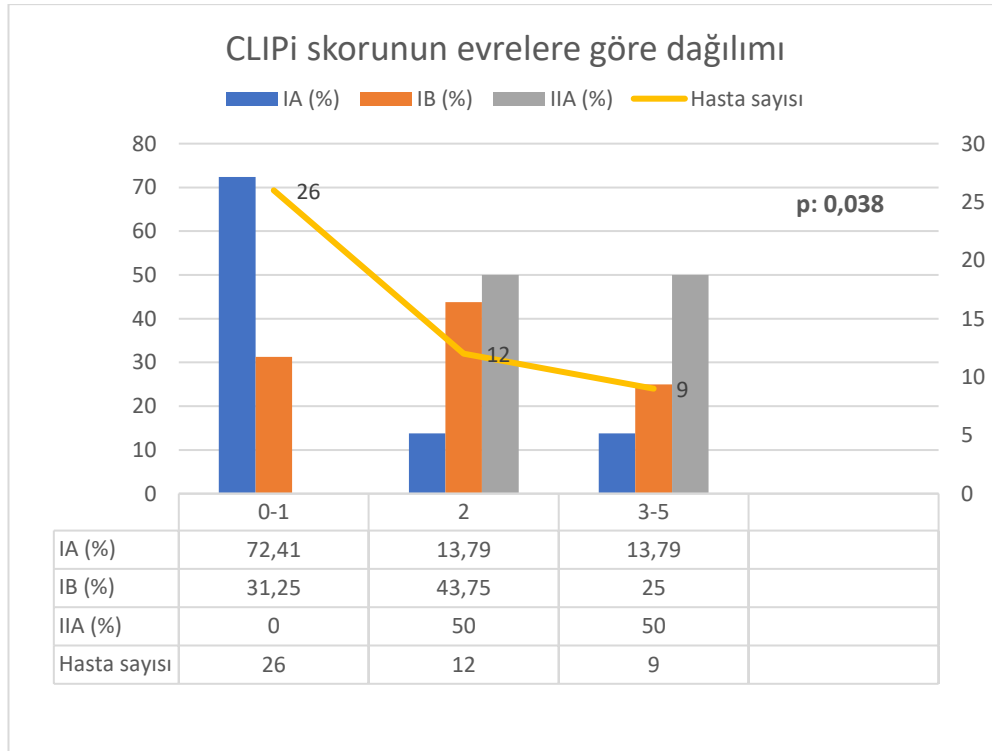
4.5.Eşlik eden hastalık durumuna göre değerlendirilme

Hastaların ikisinde MF dışı malignite öyküsü vardı, her ikisi de papiller tiroid kanseri nedeniyle tiroidektomi olmuştu. Lenfomatoid papülozis 1 hastada MF tanısından sonra histopatolojik olarak teşhis edildi. Hastaların eşlik eden dermatolojik hastalık olup olmadığı da araştırıldı. 47 hastanın birinde eşlik eden psoriyazis, birinde ise kronik spontan ürtiker vardı.

4.6.CLiPi skoruna göre hasta dağılımları

Hastaların CLiPi skortlama sistemine göre dağılımları incelendiğinde 26 hasta düşük riskli, 12 hasta orta riskli, 9 hasta ise yüksek riskli skorlamaya sahipti. Evre IA hastaların 21'i (%72,41) düşük risk skoruna sahipken 4'ü (%13,79) orta risk, yine 4'ü (%13,79) yüksek risk skoruna sahipti. Evre IB hastaların 5'i (%31,25) düşük risk skoruna, 7'si (%43,75) orta risk, 4'ü (%25,00) ise yüksek risk skoruna sahipti. Evre IIA 2 hastanın 1'i (%50) orta risk skoruna, diğeri (%50) ise yüksek risk skoruna sahipti (Tablo 22). Tanı anındaki evre ile CLiPi skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,038$).

Tablo 22. CLiPi skorunun evrelere göre dağılımı



4.7.Başlangıç tedavileri ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi

Başlangıç tedavisi olarak hastaların 41'ine (%87,24) deriye yönelik tedavi verilirken 6'sına (%12,76) sistemik ve deriye yönelik tedaviler kombine verilmişti. Başlangıç tedavisi olarak kombinasyonlarda en sık yer alan tedavi 45 (%95,74) hastaya verilen topikal steroid tedavisiydi. İkinci sırada 30 (%63,83) hasta ile dbUVB, üçüncü sırada ise 11 (%23,40) hasta ile PUVA tedavisi gelmekteydi. En çok tercih edilen tedavilerin haricinde başlangıç tedavisi olarak 4 (%8,51) hastaya asitretin, 2 (%4,26) hastaya topikal beksaroten, 1 (%2,13) hastaya sistemik izotretinoin ve 1 (%2,13) hastaya interferon alfa-2b verilmişti. Başlangıç tedavilerinde en sık tercih edilen kombinasyon topikal steroid ve dbUVB olup bu kombinasyon 28 (%59,57) hastaya başlanmıştı (Tablo 23).

Tablo 23. Tedavi tipi ve tedavi kombinasyonlarının dağılımı

		Hasta sayısı (%)
Tedavi tipi	Deriye yönelik tedavi	41 (87,24)
	Kombine tedavi	6 (12,76)
Başlangıç tedavisi	Topikal steroid	45 (95,74)
	dbUVB	30 (63,83)
	PUVA	11 (23,40)
	Asitretin	4 (8,51)
	Topikal beksaroten	2 (4,26)
	İzotretinoin	1 (2,13)
	İnterferon	1 (2,13)
Başlangıç tedavi kombinasyonları	Topikal steroid + dbUVB	28 (59,57)
	Topikal steroid + PUVA	10 (21,28)
	Topikal steroid + Asitretin	3 (6,38)
	Topikal steroid + topikal beksaroten	2 (4,26)
	dbUVB	1 (2,13)
	Topikal steroid + izotretinoin	1 (2,13)
	Topikal steroid + PUVA + interferon	1 (2,13)
	dbUVB+ asitretin	

Topikal steroid ile kombine edilen dbUVB ve PUVA tedavisi alan hasta grupları en kalabalık hasta gruplarını oluşturmakta olup, tedavilere verilen tam yanıt oranlarının gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 24).

Tablo 24. Başlangıç tedavisi olarak topikal steroid ile kombine dbUVB ve PUVA alan hastaların tedavi yanıtına göre karşılaştırılması

Başlangıç tedavisi	Tam Yanıt		
	Var	Yok	p
Topikal steroid + dbUVB	18 (%64,2)	10 (%35,8)	0,078
Topikal steroid + PUVA	3 (%30)	7 (%70)	

Topikal steroid ile kombine dbUVB veya PUVA tedavisi haricinde tedavi alan hastaların tedavi kombinasyonları ve tedavi yanıtları tablo 25’te özetlenmiştir.

Tablo 25. Diğer başlangıç tedavisi kombinasyonları ve tedavi yanıtları

Başlangıç tedavisi	Tam Yanıt	
	Var	Yok
Topikal steroid + Asitretin	0 (%0)	3 (%100)
Topikal steroid + topikal beksaroten	0 (%0)	2 (%100)
dbUVB	1 (%100)	0(%0)
Topikal steroid + izotretinoin	0 (%0)	1 (%100)
Topikal steroid + PUVA + interferon alfa-2b	1 (%100)	0 (%0)
dbUVB+ asitretin	1 (%100)	0 (%0)

Tüm hastaların tedavi yanıtları incelendiğinde, 24’ünde (%51,06) başlangıç tedavisine tam yanıt alınırken, 3’ünde (%6,38) kısmi yanıt, 17’sinde (%36,17) stabil hastalık, 3’ünde (%6,38) ise progresif hastalık izlenmiştir. Başlangıç tedavisine tam yanıt alınan ve tam yanıt alınamayan hastaların evrelere göre dağılımları değerlendirildiğinde, evre ile başlangıç tedavisine tam yanıt alınması arasında ilişki istatistiksel anlamlı bulunmadı (p=0,398) (Tablo 26).

Tablo 26. Başlangıç tedavisine yanıtın evrelere göre dağılımı

	IA	IB	IIA	p
Tam yanıt alınan hastalar (n-%)	17 (58,62)	6 (37,5)	1 (50,0)	0,398
Tam yanıt alınamayan hastalar (n-%)	12 (41,38)	10 (62,5)	1 (50,0)	

Başlangıç tedavisine tam yanıt alınan hastaların cinsiyet, yaş, evre, T evre, morfolojik tip, kaşıntı olup olmaması, sedimentasyon, LDH, eozinofil, IgE ve β_2 -mikroglobulin değerlerine göre dağılımlarında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 27). Yama lezyonları olan hastaların, yama-plak lezyonları olan hastalara göre tedaviye tam yanıt verme olasılıkları anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Ayrıca N0 olarak değerlendirilen hastaların başlangıç tedavisine tam yanıt verme olasılıkları anlamlı derecede daha yüksek bulundu. CLiPi skoruna göre düşük risk grubunun tam yanıt oranı %75 iken yüksek risk grubunda bu oran %4,17 olarak tespit edilmiş olup, düşük risk grubu hastalarda tam yanıt oranının fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 27. Demografik, Klinik, Laboratuvar özelliklerin başlangıç tedavisine tam yanıt ile ilişkisi

Özellikler		Başlangıç tedavisine tam yanıt		p
		Hasta sayısı (%)		
		Var	Yok	
Cinsiyet	Kadın	15 (67,5)	9 (37,5)	0,190
	Erkek	9 (39,13)	14 (60,87)	
Yaş	60 yaş altı	17 (54,84)	14 (45,16)	0,680
	60 yaş ve üstü	7 (43,75)	9 (56,25)	
Yama/plak	Yama	22 (66,67)	11 (33,33)	0,001
	Yama/plak	2 (14,28)	12 (85,72)	
Evre	IA	17 (58,62)	12 (41,38)	0,398
	IB	6 (37,5)	10 (62,5)	
	IIA	1 (50,0)	1 (50,0)	
T evre	T1	18 (60,0)	12 (40,0)	0,185
	T2	6 (35,29)	11 (64,71)	
N evre	N0	18 (66,67)	9 (33,33)	0,024
	Nx	5 (27,78)	13 (72,22)	
Morfolojik tip	Eritematöz	18 (52,94)	16 (47,06)	1,0
	Hiperpigmente	4 (44,44)	5 (55,56)	1,0
	Folikülotropik	2 (66,67)	1 (33,33)	AD
	İktiyaziform	1 (50,0)	1 (50,0)	AD
	Poikilodermi	0 (0,0)	2 (100)	AD
	Hipopigmente	0 (0,0)	1 (100)	AD
Kaşıntı	Var	14 (56,0)	11 (44,0)	0,668
	Yok	10 (50,0)	10 (50,0)	
Sedimentasyon	Normal	19 (48,71)	20 (51,29)	1,0
	Yüksek	4 (57,14)	3 (42,86)	
LDH	Normal	13 (41.93)	18 (58.07)	0.404
	Yüksek	9 (60.0)	6 (40.0)	
Eozinofil	Normal	21 (50.0)	21 (50.0)	1,0
	Yüksek	2 (40.0)	3 (60.0)	
IgE	Normal	13 (52.0)	12 (48.0)	1,0
	Yüksek	7 (50.0)	7 (50.0)	
β ₂ -mikroglobulin	Normal	16 (44.44)	20 (55.56)	1,0
	Yüksek	3 (50.0)	3 (50.0)	
CLiPi skoru	Düşük	18 (75.0)	8 (34.78)	0,008
	Orta	5 (20.83)	7 (30.43)	
	Yüksek	1 (4.17)	8 (34.78)	
AD: Anlamlı değerlendirilemedi.				

Başlangıç tedavisine tam yanıt alınan hastaların, lezyonların fark edilmesi ile doktora ilk başvuru arasında geçen sürenin ortanca değeri 3 ay iken, yanıt alınamayan grupta 12 aydı. Tedaviye yanıt alınan ve alınamayan gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,044$). Başlangıç tedavisine tam yanıt alınan hastaların ve alınamayan hastalarda tanı yaşı, lezyonların fark edilme yaşı, hasta takip süresi (yıl), doktora başvuru ile histopatolojik tanı arası süre (ay), lezyonların fark edilmesi ile histopatolojik tanı alınana kadar geçen süre (ay), tanı koyulana kadar alınan biyopsi sayısı verilerinin istatistiksel anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir (Tablo 28).

Tablo 28. Başlangıç tedavisine yanıt durumunun demografik özelliklere göre dağılımı

Özellikler	Başlangıç tedavisine tam yanıt (ortanca değerler)		P değeri	Başlangıç tedavisine tam yanıt (ortalama $\pm$ ss)	
	Var	Yok		Var	Yok
Tanı yaşı	49	51	0,601	45,96 $\pm$ 10,47	47,04 $\pm$ 13,68
Lezyonların fark edilme yaşı	46	45	0,975	42,5 $\pm$ 11,25	40,96 $\pm$ 14,69
Takip süresi (yıl)	6	6	0,983	6,88 $\pm$ 4,55	7,39 $\pm$ 5,73
Lezyonların fark edilmesinden itibaren doktora ilk başvuru arasında geçen süre (ay)	3	12	0,044	13,96 $\pm$ 28,82	25,57 $\pm$ 37,95
Doktora ilk başvuru sonrası histopatolojik tanı koyulana kadar geçen süre (ay)	5,5	4	0,812	26,88 $\pm$ 45,99	48,22 $\pm$ 79,69
Lezyonların fark edilmesinden histopatolojik tanı alınana kadar geçen süre (ay)	19,5	37	0,224	40,83 $\pm$ 50,23	73,78 $\pm$ 96,40
Tanıya kadar alınan biyopsi sayısı	1	1	0,541	1,67 $\pm$ 0,82	2,04 $\pm$ 1,36
ss=standart sapma					

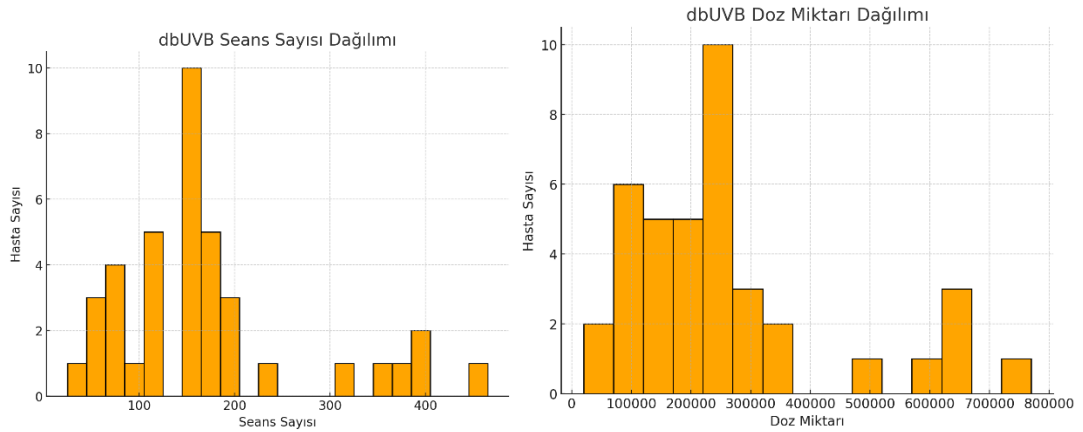
4.8.Fototerapi alan hastaların tedavi yanıtı ve evrelere göre dağılımları

Tedavi sürecinde dbUVB ve PUVA tedavisi alan hastaların seans ve doz verileri ortalamalar, standart sapma ve yüzdelik dilimlere göre değerler tablo 29’de özetlenmiştir.

Tablo 29. dbUVB ve PUVA seans ve doz verileri

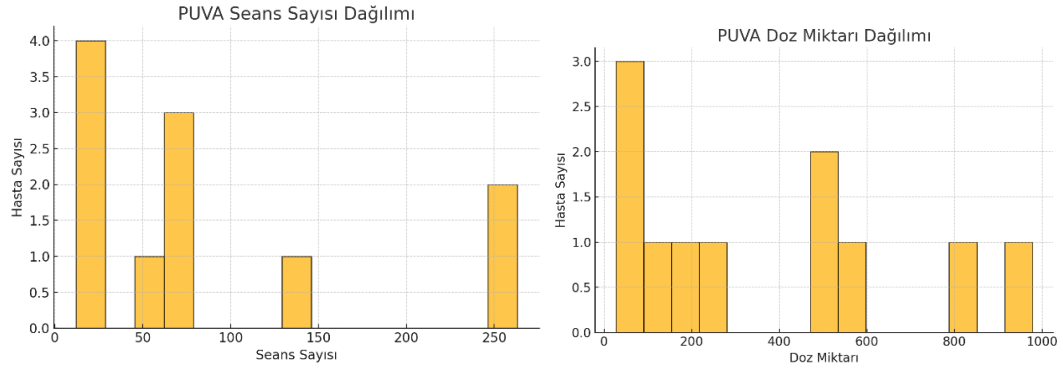
Tedavi türü	Hasta Sayı	Ortalama sayı± ss	Minimum	%25’lik dilim	%50’lik dilim	%75’lik dilim	Maksimum
dbUVB seans	39	170±102	25	105,5	154	190	446
dbUVB kümülatif doz (mJ/cm ²)	39	258552±177975	19921	148303	229120	281361	757408
PUVA seans	11	89,7±69,6	12	24	63	105,5	263
PUVA kümülatif doz (J/cm ²)	11	368±327,2	27	95	248	531	978
ss: standart sapma							

dbUVB tedavisi alan hastaların seans sayısı ve total doz miktarlarına göre dağılım grafikleri değerlendirildi. Hastaların çoğunun 150-200 seans aralığına kümüle olduğu görüldü (Şekil 9).



Şekil 9. Hastaların dbUVB seans ve doz dağılım grafikleri

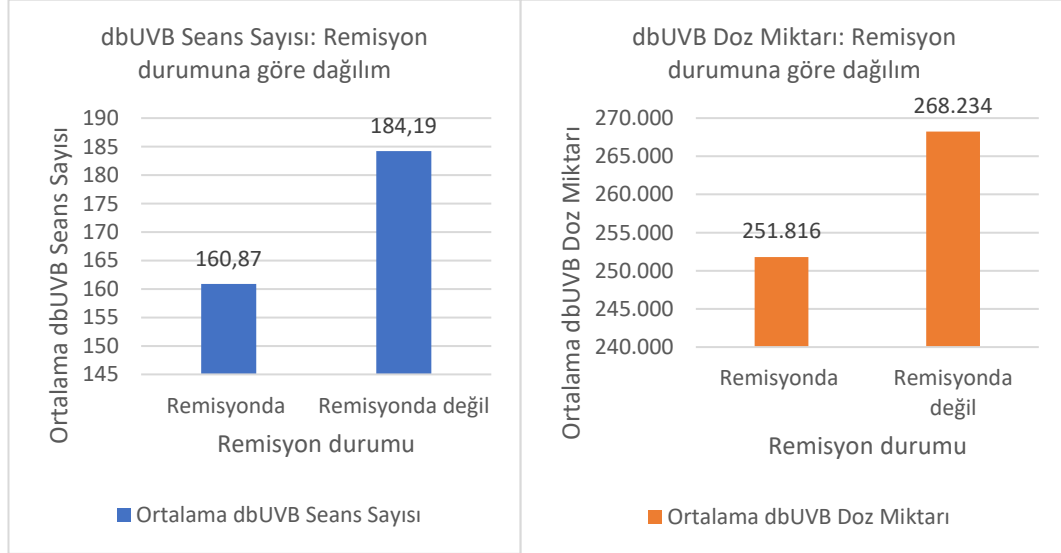
PUVA tedavisi alan hastaların seans ve total doz süreleri daha heterojen bir dağılım gösteriyor (Şekil 10).



Şekil 10. Hastaların PUVA seans ve doz dağılım grafikleri

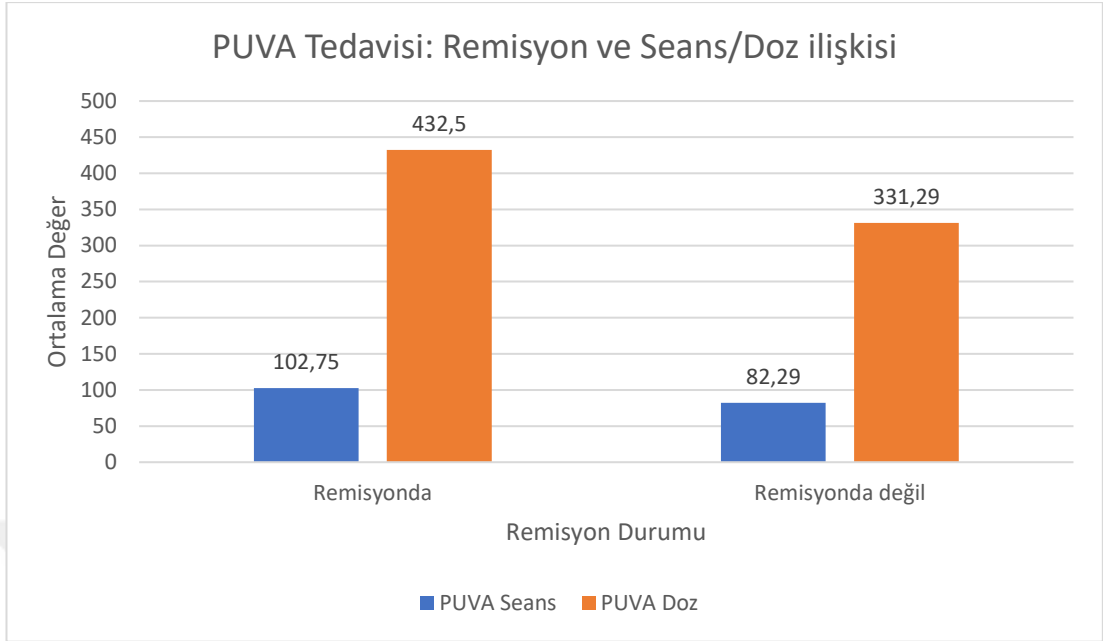
Remisyon ile fototerapi seans ve doz ilişkisini değerlendirmek için remisyon olan ve olmayan hastaların ortalama doz ve seansları dökümente edildi.

Remisyonunda olan hastalar remisyonunda olmayan hastalara göre daha düşük ortalama kümülatif doz dbUVB ($p=0,85$) ve dbUVB seans sayısı ($p=0,84$) olsa da aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Şekil 11).



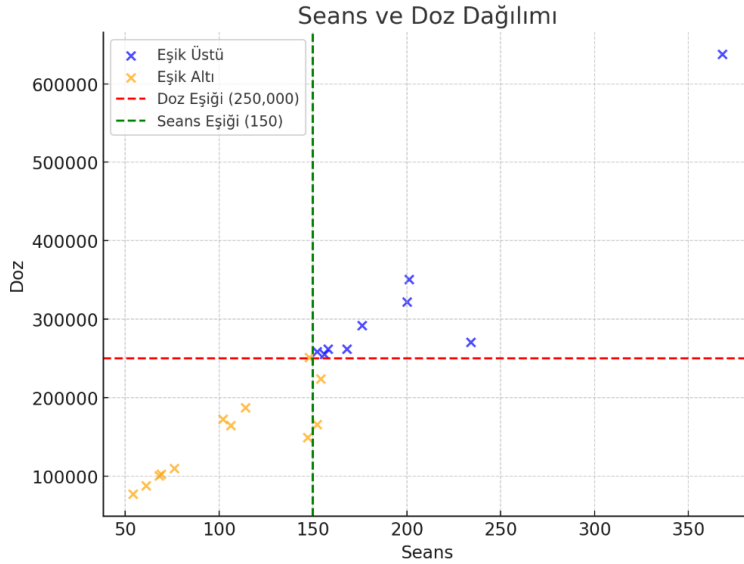
Şekil 11. dbUVB tedavisi sonrası remisyon giren ve remisyon izlenmeyen hastaların ortalama seans sayıları ve doz miktarlarının karşılaştırılması

Remisyonunda olan hastalar remisyonunda olmayan hastalara göre daha yüksek oranda ortalama kümülatif doz PUVA ($p=0,41$) ve PUVA seans sayısı ($p=0,34$) olsa da aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Şekil 12).



Şekil 12. PUVA tedavisi sonrası remisyonunda olan ve remisyonunda olmayan hastaların ortalama seans sayıları ve doz miktarlarının karşılaştırılması

Sistemik tedavi almaksızın dbUVB alan hastalar için 150 seans ve 250.000 mJ kümülatif doz eşik doz olarak belirlendi. Eşik değerlere göre hasta dağılım grafiği oluşturuldu (Şekil 13).



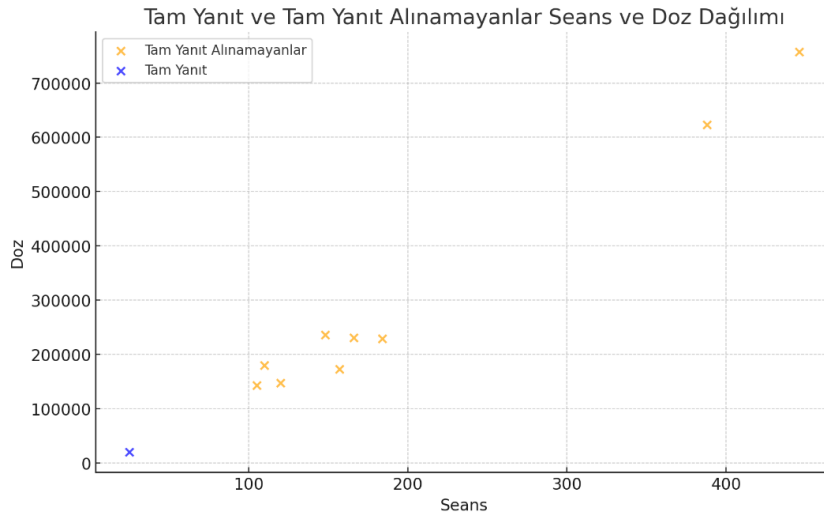
Şekil 13. Sistemik tedavi almaksızın dbUVB alan hastaların eşik değer altı ve üstündeki dağılımları

Eşik değeri altında ve üstünde kalan, sistemik tedavi almaksızın dbUVB alan hastaların tedavi yanıtlarına göre karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,592$) (Tablo 30).

Tablo 30. Eşik değeri altında ve üstünde kalan, sistemik tedavi almaksızın dbUVB alan hastaların tedavi yanıtlarına göre karşılaştırılması

Grup	Tam yanıt alınan hasta/toplam hasta-%	p
250.000 mJ/cm ² ve 150 seans üstü	9/9 (%100)	0,592
250.000 mJ/cm ² ve 150 seans altı	10/12 (%83,33)	

En az bir sistemik tedavi ile birlikte dbUVB tedavisi alan hastaların dbUVB seans ve dozlarının dağılım grafiği oluşturuldu (Şekil 14).



Şekil 14. En az bir sistemik tedavi ile birlikte dbUVB tedavisi alan hastaların dbUVB seans ve dozlarının dağılım grafiği

Remisyon izlenen hastaların 4'ü PUVA, 23'ünün ise dbUVB fototerapisi almış olduğu görüldü. Bu hasta gruplarının evrelere göre dağılım sıklıkları incelendi (Tablo 31). Evrelere göre minimum, maksimum ve ortalama fototerapi seans ve doz verileri hesaplandı (Tablo 32, 33). dbUVB ortalama seans ve doz değerleri, evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Hasta verileri yeterli olmadığı için benzer çalışmalar PUVA hastaları için yapılamadı.

Tablo 31. Remisyon izlenen hastaların fototerapi tiplerine ve evrelere göre dağılımları

EVRE	PUVA	dbUVB
1A	2	16
1B	2	6
2A	0	1

Tablo 32. Remisyon görülen hastaların evrelere göre minimum, maksimum ve ortalama dbUVB doz ve seans sayıları

EVRE	dbUVB SEANS (ortalama)	dbUVB SEANS (min)	dbUVB SEANS (max)	P*değeri	dbUVB DOZ (mJ/cm2) (ortalama)	dbUVB DOZ (mJ/cm2) (min)	dbUVB DOZ (mJ/cm2) (max)	P** değeri
1A	130,7	62	234	0,148	190650	62482	292193	0,127
1B	182,3	76	394		289346	101960	654942	
2A	368	368	368		637680	637680	637680	
P*= dbUVB seans sayılarının evrelere göre dağılımı								
P**= dbUVB kümülatif doz miktarlarının evrelere göre dağılımı								

Tablo 33. Remisyon görülen hastaların evrelere göre minimum maksimum ve ortalama PUVA doz ve seans miktarları

EVRE	PUVA SEANS (ortalama)	PUVA SEANS (min)	PUVA SEANS (max)	PUVA DOZ (J/cm2) (ortalama)	PUVA DOZ (J/cm2) (min)	PUVA DOZ (J/cm2) (max)
1A	168	73	263	727,5	477	978
1B	33,5	12	55	114,5	27	202

4.9.Nüks ve sağkalımın hasta verileriyle ilişkisinin değerlendirilmesi

Takiplerde nüks olan ve olmayan hastaların arasında; cinsiyet, tanı yaşı, tanı anındaki evre, lezyonların yamak/plak varlığı, morfolojik özellikler, kaşıntı, sedimentasyon, LDH, eozinofil, β_2 -mikroglobulin, IgE değerlerinin yüksekliği ve CLiPi skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 34)

Tablo 34. Demografik, klinik, laboratuvar özelliklerin nüks durumuna göre dağılımları

		Nüks durumu - Hasta sayısı (%)		
		Yok	Var	p
Cinsiyet	Kadın	12 (70,58)	3 (42,8)	0,356
	Erkek	5 (29,42)	4 (58,2)	
Tanı yaşı	60 yaş altı	16 (94,12)	7 (100)	0,830
	60 yaş ve üstü	1 (5,88)	0 (0,0)	
Evre	IA	11 (64,71)	6 (85,71)	0,625
	IB-IIA	6 (35,29)	1 (14,29)	
T evre	T1	12 (70,59)	6 (85,71)	0,629
	T2	5 (29,41)	1 (14,29)	
N evre	N0	12 (75)	6 (85,71)	0,755
	Nx	4 (25)	1 (14,29)	
Yama/ Plak±yama	Yama	15 (88,23)	7 (100)	0,892
	Plak±yama	2 (11,87)	0 (0,0)	
Morfolojik özellik	Eritematöz	12 (80)	6 (85,71)	0,865
	Hiperpigmente	3 (20)	1 (14,29)	
Kaşıntı	Var	11 (64,71)	3 (42,8)	0,393
	Yok	6 (35,29)	4 (58,2)	
Sedimentasyon	Normal	13 (81,25)	6 (85,71)	0,723
	Yüksek	3 (18,75)	1 (14,29)	
LDH	Normal	12 (70,59)	6 (85,71)	0,629
	Yüksek	5 (29,41)	1 (14,29)	
Eozinofil	Normal	14 (82,35)	7 (100,0)	1,0
	Yüksek	3 (17,65)	0 (0,0%)	
IgE	Normal	10 (76,92)	2 (33,33)	0,925
	Yüksek	3 (23,08)	4 (66,67)	
β₂- mikroglobulin	Normal	14 (87,5)	6 (85,71)	1,0
	Yüksek	2 (12,5)	1 (14,29)	
CLiPi	Düşük	12 (70,59)	6 (85,71)	0,682
	Orta	4 (23,53)	1 (14,29)	
	Yüksek	1 (5,88)	0 (0,0)	

Nüks olan hastaların ortalama tanı yaşı 44,14 iken nüks izlenmeyen grubun ortalama tanı yaşı 46,70'ti. Lezyonların fark edilme yaşı nüks olan grupta ortalama 38,57 iken nüks izlenmeyen grupta 44,11 idi, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Nüks olan grubun ortalama takip süresi 10,28 yıl iken nüks olmayan grupta 5,47 yıldır, takip süresi nüks olan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha uzundu. (p=0,026)

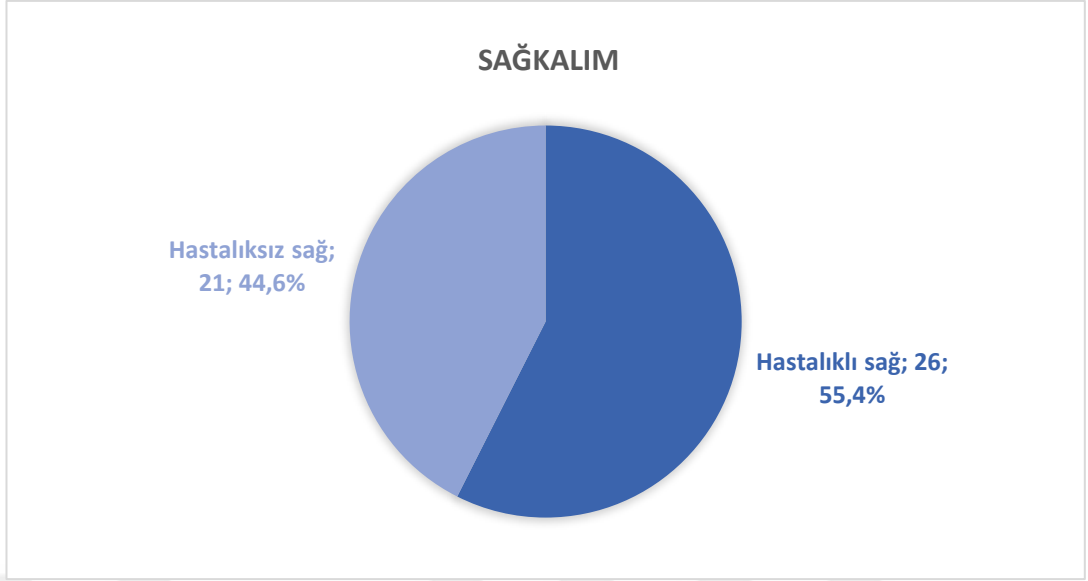
Lezyonların fark edilmesi ile doktora başvuru öncesi süre, doktora başvuru sonrası histopatolojik tanı alana kadar geçen süre, lezyonların fark edilmesinden histopatolojik tanıya kadar toplam süre ve tanıya kadar alınan biyopsi sayıları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. (p=0,474, p=0,418, p=0,214 sırasıyla) (Tablo 35)



Tablo 35. Nüks durumunun, tanı yaşı, takip süresi, doktora başvuru öncesi, sonrası ve tanıya kadar geçen toplam zaman, tanı için alınan toplam biyopsi sayısı ile ilişkisi

	Nüks durumu (ortanca değerler)			Nüks durumu (Ortalama±ss)	
	Var	Yok	p	Var	Yok
Tanı yaşı	45	48	0,633	44,14±10,55	46,70±10,65
Lezyonların fark edilme yaşı	39	44	0,371	38,57±11,94	44,11±10,90
Takip süresi (yıl)	10	5	0,026	10,28±5,05	5,47±3,60
Lezyonların fark edilmesi ile doktora başvuru arası süre (ay)	3	3	0,474	21,57±43,60	10,82±21,09
Doktora ilk başvuru sonrası histopatolojik tanı koyulana kadar geçen süre (ay)	24	4	0,418	45,57±69,25	19,17±32,08
Lezyonların fark edilmesinden histopatolojik tanı alınana kadar geçen süre (ay)	36	14	0,214	67,14±71,20	30,0±36,02
Taniya kadar alınan biyopsi sayısı	2	1	0,326	1,85±0,69	1,58±0,87
ss: standart sapma					

Hastaların 20'si (%43) hastalık bulgusu olmadan yaşamlarına devam ederken kalan 27'sinin (%57) aktif lezyonları nedeniyle tedavi ve takibine devam ediliyor.



Şekil 15. Hastalıklı-hastalısız sağkalım grafiği

Hastaların hastalıklı-hastalısız sağkalım durumları demografik, klinik ve laboratuvar verilerine göre değerlendirilmiş olup herhangi birinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık kaydedilmemiştir. (Tablo 36)

Tablo 36. Demografik, klinik, laboratuvar özelliklerin hastalıklı-hastalısız sağkalım durumuna göre dağılımları

		Sağkalım durumu		
		Hastalıklı sağkalım Hasta sayısı (%)	Hastalısız sağkalım Hasta sayısı (%)	P değeri
Cinsiyet	Kadın	11 (42,3)	13 (61,9)	0,244
	Erkek	15 (58,7)	8 (38,1)	
Yaş	60 yaş altı	17 (65,38)	14 (66,7)	0,999
	60 yaş ve üstü	9 (34,62)	7 (33,3)	
Evre	IA	16 (61,53)	13 (61,9)	0,999
	IB-IIA	10 (38,47)	8 (39,1)	
T evre	T1	16 (61,53)	14 (66,7)	0,768
	T2	10 (38,47)	7 (33,3)	
N evre	N0	13(52)	14 (70)	0,359
	Nx	12 (48)	6 (40)	
Yama/ Yama+plak	Yama	15 (57,69)	18 (85,71)	0,055
	Yama-plak	11 (42,31)	3 (14,29)	
Morfolojik özellik	Eritematöz	15 (83,33)	19 (76,0)	0,712
	Hiperpigmente	3 (16,67)	6 (24,0)	
Kaşıntı	Var	11 (42,3)	14 (66,7)	0,143
	Yok	15 (57,7)	7 (33,3)	
Sedimentasyon	Normal	23 (85,2)	16 (84,2)	0,982
	Yüksek	4 (14,8)	3 (15,8)	
LDH	Normal	16 (64)	15 (71,42)	0,754
	Yüksek	9 (36)	6 (28,58)	
Eozinofil	Normal	25 (92,6)	17 (85)	0,721
	Yüksek	2 (7,4)	3 (15)	
IgE	Normal	13 (56,5)	12 (75)	0,398
	Yüksek	10 (43,5)	4 (25)	
B2-M	Normal	20 (90,9)	16 (80)	0,400
	Yüksek	2 (9,1)	4 (20)	
CLiPi skoru	0-1	12 (46,15)	14 (66,7)	0,077
	2	6 (23,08)	6 (28,57)	
	3-5	8 (30,76)	1 (4,76)	

Gruplar arasında tanı yaşı, takip süresi, lezyonların fark edilmesinden doktora başvuru arası süre, doktora başvuru sonrası histopatolojik tanı alana kadar geçen zaman, lezyonların fark edilmesinden histopatolojik tanıya kadar geçen süre ve tanıya kadar alınan toplam biyopsi sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 37).

Tablo 37. Hastalıklı-sağlıklı sağkalım durumunun, tanı yaşı, takip süresi, doktora başvuru öncesi, sonrası ve tanıya kadar geçen toplam zaman, tanı için alınan toplam biyopsi sayısı ile ilişkisi

	Hastalıklı sağkalım (ortanca)	Hastalıklı sağkalım (ortanca)	p	Hastalıklı sağkalım (ortalama±ss)	Hastalıklı sağkalım (ortalama±ss)
Tanı yaşı	49	50,5	0,889	46,86±9,77	46,19±13,76
Lezyonların fark edilme yaşı	48	44,5	0,513	43,95±10,19	39,96±14,73
Takip süresi (yıl)	6	6	0,804	6,67±4,39	7,5±5,69
Lezyonların fark edilmesi ile doktora başvuru arası süre (ay)	3	12	0,083	15,24±30,65	23,19±36,25
Doktora ilk başvuru sonrası histopatolojik tanı koyulana kadar geçen süre (ay)	4	5	0,526	18,48±29,36	52,54±80,98
Lezyonların fark edilmesinden histopatolojik tanı alınana kadar geçen süre (ay)	19	35,5	0,120	33,71±38,72	75,73±94,81
Tanıya kadar alınan biyopsi sayısı	1	2	0,461	1,71±1,01	1,96±1,22
ss: standart sapma					

5. TARTIŞMA

Mikozis fungoides, primer kutanöz lenfomalar arasında en sık görülen alt tip olup, cinsiyetler arasında değişen insidans oranları ile dikkat çekmektedir. MF'nin cinsiyet dağılımı, bölgesel ve etnik farklılıklarla değişkenlik göstermekte olup, mevcut literatürler karşılaştırıldığında çalışmamızdaki bulgular dikkat çekicidir. Literatürde MF'nin erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldüğü rapor edilmektedir. Williemze ve arkadaşlarının geniş ölçekli bir derlemesinde erkek/kadın oranı 2:1 olarak bildirilirken, Fransa'da yapılan bir başka çalışmada bu oran 1,7:1 olarak kaydedilmiştir (102, 200). Benzer şekilde ABD'de yapılan başka bir çalışmada bu oran 1,8:1 olarak hesaplanmıştır(201).

Çalışmamızda MF hastalarının cinsiyet dağılımının eşit olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuç diğer çalışmalarla uyumsuz görünse de cinsiyetler arası farkların coğrafi, etnik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişebileceğini düşündürmektedir. Erkeklerin kadınlara kıyasla sağlık hizmetlerine daha geç başvurması veya tanıda gecikmeler yaşanması cinsiyet dağılımındaki farklılığın bir nedeni olabilir. Bununla birlikte, ülkemizde 185 hastanın dahil edildiği retrospektif bir başka analizde hastaların 94'ünün (%50,8) kadın, 91'inin (%49,2) erkek olduğu bildirilmiş olup veriler çalışmamız ile uyumludur (202). Amerika'da 388 hasta verisiyle yapılan retrospektif bir çalışma da erkek (%51) ve kadın (%49) hasta oranları çalışmamıza benzer şekilde yakın bulunmuştur (203).

Mikozis fungoides, çoğunlukla orta yaş ve üzeri bireyleri etkileyen bir hastalıktır. Literatürde bildirilen ortalama tanı yaşı coğrafi bölgelere ve çalışmalara göre değişkenlik göstermektedir. Amerika'da yapılan bir çalışmada, MF'nin ortalama tanı yaşı 55 iken, Fransa'da yapılan başka bir çalışmada hastaların ortalama tanı yaşı 53 olarak bildirilmiştir (200, 204). Ülkemizden bildirilen iki farklı retrospektif çalışma da ise hastaların ortalama tanı yaşları 46,7 ve 49,7 olarak bildirilmiştir (202, 205). Çalışmamızda hastaların ortalama tanı yaşı 41,74 olarak hesaplanmıştır ve bu değer literatürde bildirilen yaş aralığından küçüktür. Bu farklılık, yaşam tarzı, sağlık hizmetlerine erişim olanakları ya da yerel klinik uygulamalardaki değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir. Erken evrede tanı oranının diğer çalışmalardan yüksek olması tanı yaşının küçük olmasına katkı sağlamış olabilir.

Mikozis fungoides ortalama tanı yaşı cinsiyetler arasında değişkenlik göstermektedir. Literatürde birçok çalışma erkeklerin ortalama tanı yaşının, kadınların ortalama tanı yaşından daha yüksek olduğunu rapor etmiştir. Asya popülasyonunda yapılan bir çalışmada erkeklerin ortalama tanı yaşı 52, kadınların ortalama tanı yaşı ise 47 olarak bildirilmiştir (206). Benzer şekilde Avrupa’da yapılan bir çalışma erkeklerin ortalama tanı yaşını 54, kadınların ortalama tanı yaşını ise 49 olarak bildirmiştir (207). Çalışmamızda kadınların ortalama tanı yaşı (42,25) istatistiksel bakımından anlamlı olarak, erkeklerden (50,91) daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç, literatürdeki genel eğilim ile uyumlu görünmektedir. Erkeklerin daha ileri yaşlarda tanı almasının nedenleri arasında, sağlık hizmetlerine daha geç başvurmaları, erken evrelerde semptomları önemsememeleri gibi faktörler etkili olabilir. Kadınların deri ile ilgili semptomları daha erken fark etmesi ve deri lezyonlarını daha ciddiye alması bu durumu açıklayabilir.

Mikozis fungoides yavaş ilerleyen bir klinik seyir izler ve hastaların çoğu erken evrelerde tanı alır. Bu durum literatürde geniş çaplı olarak rapor edilmiştir. Lim ve arkadaşlarının 246 MF hastasının verilerini analiz ettiği bir çalışmada, hastaların %92,8’inin tanı anında erken evrede olduğu bildirilmiştir (206). Benzer şekilde Selçuk ve arkadaşlarının 10 yıllık retrospektif analizinde bu oran %92 olarak kaydedilmiştir (205). Çalışmamızda ise hastaların tamamının (%100) tanı anında erken evrelerde olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuç, diğer çalışmalardan daha yüksek erken evre tanı oranına işaret etmektedir. Literatürde erken evre oranlarının yüksek olmasının, bu dönemde hastaların yeni gelişen deri lezyonları ile sağlık kuruluşlarına başvurması ve klinisyenlerin tanı konusundaki artan farkındalığı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bunun yanı sıra, merkezimizin yapısal özellikleri de hastaların hepsinin erken evrede tanı almasına katkı sağlamış olabilir. Merkezimizde ileri evre MF tanı ve tedavisinde etkili olabilecek hematoloji gibi bölümlerin olmaması, ilk başvuruda ileri evre olduğu düşünülen hastaların bu imkanlara sahip daha kapsamlı merkezlere yönlendirilmesine yol açabilmektedir. Bu durum, çalışmamızdaki hasta grubunun erken evrelerde yoğunlaşmasını açıklayabilir. Bölgesel çalışmalara bakıldığında Türkiye’de yapılan bir başka çalışmada MF hastalarının %87’sinin erken evrelerde tanı aldığı bildirilmiştir (202). Avrupa’da yapılan çok merkezli bir araştırmada ise erken evre tanı oranlarının %70 ile %90 arasında değiştiği bildirilmiştir (6).

Çalışmamızda hastaların lezyonları fark etmesi ile doktora başvuru arasında geçen sürenin ortalama 19,64 ay, doktora başvuru sonrası kesin tanıya kadar geçen sürenin ise 37,32 ay olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler, semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen toplam sürenin yaklaşık 5 yıl olduğunu göstermektedir. Tanı sürecindeki gecikmeler, erken evre MF tanısında karşılaşılan zorlukların bir yansımasıdır.

Literatürde bildirilen çalışmalar da benzer sonuçlar ortaya koymaktadır. Örneğin, Pimpinelli ve arkadaşlarının çalışmasında, semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin ortalama 3 yıl olduğu, bu gecikmenin spesifik olmayan klinik bulgulara ve biyopsi sonucunun yetersizliğine bağlanmıştır (105). Youn H. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında bu süre 4,2 yıl, Brezilya’da yapılan bir çalışmada ise 4,6 yıl olarak rapor edilmiştir (208-210). Danimarka’da 157 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada, tanı gecikme süresi ortalama 5,48 yıl olarak hesaplanmış ve bu sürenin 2,16 yılının doktora başvuru öncesi, 3,32 yılının ise başvuru sonrası gecikme olduğu belirtilmiştir (209).

Türkiye’den bildirilen iki ayrı çalışmada toplam gecikme süreleri sırasıyla 4,71 yıl (56,58 ay) ve 1 yıl olarak kaydedilmiştir (211, 212). Nikolaou ve arkadaşları, semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama sürenin 7,8 yıl olduğu 473 MF hastasından oluşan bir popülasyonu inceledi. Aynı çalışmada, hastalığın ilk belirtisinden sonraki her bir yıllık tanı gecikmesinde hastalığın ilerlemesi riskinin %3 arttığı gösterilmiştir (213).

Çalışmamızda, lezyonların fark edilmesinden histopatolojik tanı koyulana kadar geçen toplam süre 56,96 ay olarak hesaplanmış olup, bu süre hastalığın ilerleme riski açısından kritik olabilir. Bu durum, hastaların farkındalık düzeyinin düşük olması, sağlık hizmetlerine erişimde yaşanan güçlükler ve MF lezyonlarının başka deri hastalıklarıyla karıştırılabilmesi gibi faktörlerle ilişkili olabilir. Literatürde de tanı gecikmesinin bölgesel, etnik ve sağlık sistemi kaynaklı farklılıklarla ilişkili olduğu belirtilmektedir.

Tanı gecikmesinin önlenmesi için, multidisipliner yaklaşımlar ve farkındalık eğitimleri önem arz etmektedir. Dermatolog, patolog ve hematologların iş birliği ile tanı süreçlerinin iyileştirilmesi hedeflenmelidir.

Literatürdeki verilerle birlikte çalışmamızda, şüpheli vakalarda erken dönemde biyopsi tekrarının önemini işaret etmektedir. MF tanısında gecikmelerin önlenmesi

adına, daha geniş popülasyonları kapsayan prospektif çalışmalar düzenlenmesine ve erken tanı için daha gelişmiş algoritmaların geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Mikozis fungoides tanısında histopatolojik inceleme kritik bir öneme sahiptir. Ancak erken evrelerde histopatolojik bulguların silik olması nedeniyle çoğu zaman hastalardan tekrarlayan çoklu deri biyopsileri almak gerekir. MF tanısı alan 157 hastanın retrospektif veri analizlerinin paylaşıldığı bir çalışmada olguların sadece %25'ini ilk biyopsilerinin tanısız olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada tanı konulana kadar yapılan ortalama biyopsi sayısı 2,89 olarak bildirilmiş olup biyopsi sayıları 1 ile 12 arasında değişmektedir (209). Çalışmamızda, tanı konulana kadar alından ortalama biyopsi sayısı 1,85 olup biyopsi sayıları 1 ile 5 arasında değişmekteydi. Literatürde paylaşılan benzer çalışmalar gibi bu çalışmamız da MF tanısında çoklu biyopsi almanın gerekliliğini desteklemektedir.

Çalışmamızda hastaların ortalama takip süresi 7,13 yıl olarak hesaplanmış olup kadınların ortalama takip süresi (5,5 yıl) erkeklerin ortalama takip süresinden (8,83 yıl) istatistiksel anlamlı olarak daha kısa bulundu. Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada ortalama takip süresi 6,97 yıl olarak bildirilmiş olup, erkeklerin ortalama takip süresi (8,04 yıl) kadınların ortalama takip süresinden (5,99 yıl) istatistiksel anlamlı şekilde uzun tespit edildiği bildirilmiştir (202).

Ortalama takip süresi literatürdeki birçok çalışmaya paralel bulunmuştur. Bununla birlikte, literatürde cinsiyetler arasında ortalama takip süresi farklılığını araştıran çalışma bildiğimiz kadarıyla yoktur. Erkek hastaların ortalama tanı yaşının istatistiksel anlamlı olarak yüksek olmasına karşın takip sürelerinin de uzun olması, bazı yayınlarda bildirilen erkek cinsiyetin daha geç evrede tanı alması, kötü prognoz, sık nüks ve tedaviye dirençli hastalıkla ilişkili olmasını destekleyebilir (76, 117).

Mikozis fungoides'in tanı yaşı ile hastalığın evresi arasında ilişki olduğu literatürde sıkça belirtilmiştir. Çalışmalar, ileri evre MF hastalarının daha yüksek yaşlarda tanı aldığını göstermektedir (214, 215). Çalışmamızda 60 yaş altı tanı alan hastaların yaklaşık %70'i evre IA'da iken 60 yaş üstü tanı alan hastaların yaklaşık %43'ü evre IA grubundaydı. Hastaların tamamının erken evrede tanı almış olması, tanı yaşı ve evre arasındaki değerlendirmeyi sınırlamakla birlikte, erken tanının demografik özellikler üzerine etkisini vurgulamaktadır. Erken evrede tanı oranlarının yüksek olması, genellikle hastaların deri bulgularını fark etmesi ve dermatolojik değerlendirme talep etmesi ile ilişkilendirilirken, ileri evrede tanı alan hastaların

sıklıkla semptomlarını ihmal ettiği ve sağlık kuruluşuna geç başvurduğu bildirilmiştir (208).

35 yaşından küçük 54 hastanın dahil edildiği retrospektif bir analizde MF'li genç hastaların erken evrelerde ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, yaş aralığı seçilmemiş MF hastalarına göre daha iyi hastalık spesifik sağkalıma sahip olduğu raporlanmıştır (216).

Literatür verileri ileri yaşta tanı alan hastaların daha yüksek oranda ileri evre MF'ye sahip olduğunu bildirmekte olup, bu ilişki tanı ve takip süreçlerini yaşa özgü özelliklerle daha iyi yönetilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların %70,21'inde sadece yama, %29,79'unda ise yama-plak birlikteliği gözlenmiştir. Verilerimiz erken evre MF hastalarında yama lezyonların daha sık görüldüğünü bildiren literatür verileri ile uyumludur. Amerika'da 68 erken evre MF hasta verilerinin üzerinden yapılan bir çalışmada hastaların %61,8'i yama lezyonlarla, %30,9'u ise yama plak lezyon birlikteliği bildirilmiştir (207). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada hastaların %42,2'sinde yama, %57,8'inde yama-plak lezyonlar görülmüş olup yama lezyonlar evre IA ve IB hastalarda evre IIA hastalara göre daha fazla bildirilmiştir (202). Çalışmamızda yama lezyonların daha fazla görülmesi evre IA-IB hasta yoğunluğunun daha fazla olması ile ilişkili olabilir. 15 farklı ülkeden hasta verileriyle düzenlenen çok merkezli bir çalışmada erken evre MF hastalarında yama lezyon evre IA ve IB hastalarda, evre IIA hastalara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (214). Çalışmamızda evrelere göre yama-plak lezyonların dağılımları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Brezilya'dan bildirilen geniş çaplı bir çalışmada eritematöz MF oranı %41,8 olarak bulunurken folikülotropik MF %4,9, poikilodermik MF ise %10,8 olarak rapor edilmiştir (44, 217). Çalışmamızda MF hastalarının en sık eritematöz morfolojik tipinin (%72,34) olduğu görüldü. Eritematöz tipten sonra sırasıyla hiperpigmente (%19,25), folikülotropik (%6,34), iktiyoziform (%4,26), poikilodermik (%4,26) ve hipopigmente (%2,13) morfoloji belirlenmiştir. Bulgularımız, MF'nin literatürde en sık eritematöz tipte seyrettiği bilgisini desteklemektedir.

Folikülotropik MF, birçok çalışmada kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (41, 218). Folikülotropik MF hastalarının çalışmamızdaki oranı %6,34 olarak bulunmuştur. Bu oran, Brezilya (%4,9) ve Asya (%3,3)'dan bildirilen oranlardan daha yüksek bulunmuştur. (206, 217) Bununla birlikte, Scarisbrick ve arkadaşlarının meta analiz

çalışmasında bildirilen orandan (%24,4) daha düşüktür (119). Bu durum etnik, coğrafi ve genetik farklılıklarla ilişki olabilir.

Hiperpigmente MF, çalışmamızda %19,25 gibi yüksek bir oranda tespit edilmiştir. Literatürde koyu deri tiplerinde daha sık görüldüğü belirtilen bu alt tip, ülkemizdeki koyu deri tipinin yaygınlığı ile ilişkili olabilir (51). Ülkemizden yapılan 185 hasta verisinin retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada, hiperpigmente morfoloji hastaların %19,4'ünde bildirilmiştir (202). Bu sonuç çalışmamızla uyumlu görünmektedir, etnik, genetik ve coğrafi farklılıklar nedeniyle ülkemizde hiperpigmente morfolojinin diğer popülasyonlardan daha sık görüldüğü yorumunu desteklemektedir.

Brezilya'dan bildirilen çalışmada hipopigmente MF %10,8 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmamızda hipopigmente MF oranı %2,13 ile en nadir görülen morfolojik tipi oluşturmaktadır (217). Etnik, genetik ve coğrafi farklılıkların yanında hipopigmente MF'nin çocuk ve adolesan hasta popülasyonunda daha sık görülmesi ve çalışmamıza 18 yaş altı hastaların yer almaması bu farklılık ile ilişkili olabilir (36).

Mikozis fungoides lezyonları klinik olarak güneş görmeyen bölgelerde dağılım gösterir. Çalışmamızda lezyonların tutulum yerine bakıldığında, en sık sırasıyla gövde, ekstremiteler ve gluteal bölgenin etkilendiği görülmüştür. Baş boyun bölgesi tutulumu ileri evre MF'de erken evre hastalara göre daha sık görüldüğü bildirilmiş olup, erken evre MF'de tutulum olması durumunda daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (219). Literatürdeki verilerle uyumlu olarak, tamamı erken evre MF hastalarından oluşan çalışma grubumuzda 1 hastanın baş boyun bölgesi tutulumu mevcuttu.

Mikozis fungoides hastalarında kaşıntı %50-60 arasında değişen sıklıklarda bildirilmiştir (202, 220, 221). Çalışmamızda hastaların %53,19'unda kaşıntı mevcutken, %46,81'i asemptomatiktir. Bu oran, literatürde belirtilen verilerle uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda hastaların laboratuvar parametrelerinin yüksekliği ile kaşıntı semptomu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır. Görünür deri lezyonları olmaksızın birincil semptom olarak kronik pruritus ile belirti veren MF hastaları bildirilmiştir (222). Bu klinik tablo "invisible MF" olarak isimlendirilir tanısal bir zorluk oluşturur ve kaşıntı lezyonların ortaya çıkmasından yıllar önce başlayabilir. Normal görünümlü pruritik deriden alınan biyopsiler, karakteristik histolojik özellikler ve monoklonal T hücresi yeniden düzenlenmelerini ortaya çıkarabilir (223). MF hastalarında kaşıntı,

tanıdan şüphelenmede yardımcı bir semptom olmasının yanında hastaların hayat kalitesini etkileyebilen önemli bir faktördür. Çalışmamızda kaşıntı ile evre arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum hasta sayısının sınırlı olmasından kaynaklanabileceği gibi, kaşıntının hastalığın progresyonundan bağımsız farklı patofizyolojik mekanizmalarla ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda laboratuvar bulguları incelendiğinde, β_2 -mikroglobulin düzeyinin evre artışı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bulgu, literatürde β_2 -mikroglobulin düzeyinin MF’de prognostik bir belirteç olarak önemini vurgulayan çalışmalarla tutarlıdır (109). Çalışmalar yüksek β_2 -mikroglobulin düzeylerinin ileri hastalık evreleri ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir (120, 224). Ayrıca, erken evre MF’de yüksek β_2 -mikroglobulin düzeylerin düşük tedavi yanıtı ile seyrettiği görülmüştür (120, 225).

Mikozis fungoides’te kötü prognozla ilişkilendirilen bir başka durum da periferik eozinofili görülmesidir. Özellikle folikülotropik MF ve büyük hücre transformasyonu gibi kötü prognoz izlenen durumlar yüksek eozinofil düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (226, 227). MF’deki eozinofilinin altında yatan mekanizmanın, hastalık ilerledikçe Th2 yolağının baskınlığının artması ve buna bağlı olarak IL-4, IL-5 gibi sitokinlerin artması olduğu öne sürülmektedir (226). Çalışmamızda yüksek eozinofili düzeyleri evre dağılımları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Mikozis fungoides üzerine yapılan çalışmalar, atopi ve yükselmiş serum IgE seviyeleri ile ilişkisi konusunda karışık sonuçlar göstermiştir. Vonderheid ve arkadaşları ileri evre MF’li hastalarda daha yüksek serum IgE seviyeleri ve eozinofil sayıları saptamıştır. Ancak, çalışmada MF ile atopi arasında önemli bir ilişki bulunmamıştır (228). Başka bir çalışmada, kontrollerin %8,1’ine kıyasla MF hastalarının %57’sinde artmış serum IgE düzeyi rapor edilmiştir (229). Erken evre hastalarda yapılan bir çalışmada ise yüksek serum IgE düzeyleri hastalığın progresyonu ve azalmış genel sağkalımı ile ilişkili bulunmuştur (230). Çalışmamızda yüksek serum IgE düzeyleri ile hastaların evrelere göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Birçok çalışma yüksek serum LDH düzeylerinin ileri hastalık evresi ve kötü prognozla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (231-233). Saif ve arkadaşlarının 41 erken evre 6 ileri evre MF hastasıyla yaptıkları retrospektif çalışmada tüm evre IA hastalarının serum LDH seviyeleri normal aralıkta tespit edilmiştir. Evre IB, IIA ve ileri evre

hastalarda ise sırasıyla %20, %50 ve %100 oranında LDH yüksekliği bildirilmiştir (231). Çalışmamızda evre IA, IB ve IIA hastalarında LDH yüksekliği sırasıyla %21,43 %50 ve %50 olarak tespit edilmiştir. Serum LDH yüksekliği ile hastalık evreleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Hasta popülasyonunun tamamının erken evre hastalardan oluşması, prognoz üzerine etkili olduğu düşünülen sedimentasyon, LDH, IgE ve eozinofil düzeyleri gibi laboratuvar parametrelerinde neden çalışmamızda evreler arasında anlamlı fark olmadığını açıklayabilir.

Literatürde MF hastalarında ikincil bir hematolojik ve solid malignite gelişme riskinin genel popülasyona göre daha yüksek olduğu sıklıkla vurgulanmaktadır (234, 235). Özellikle non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin lenfoma, melanoma, akciğer, meme, kolon ve böbrek kanserlerinin insidansı kontrol gruplarına göre daha yüksektir (236). Çalışmamızda hastaların 2'sinde papiller tiroid kanseri geçmişi olduğu ve 1 hastanında takiplerinde lenfomatoid papülozis tespit edilmiştir. Papiller tiroid kanseri MF ile ilişkili olarak bildirilen maligniteler arasında nispeten nadirdir. İkincil malignite riski tümöral evre hastalarda yama/plak lezyonları olan hastalara göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca ileri yaş ve lenfomatoid papülozis tespit edilen MF hastalarında sekonder malignite gelişme riski artmıştır (234, 237). MF hastalarında ikincil malignitelerin taranması için belirlenmiş bir kılavuz mevcut değildir. MF'li hastalarda sekonder malignite açısından risk skorlamasının ve tarama stratejilerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır (234, 238).

Lenfomatoid papülozis, CD30 pozitif T-hücrelerini içeren, tekrarlayan papülonodüler lezyonlarla karakterize olan genellikle indolent seyirli olan nadir bir kutanöz benign lenfoproliferatif hastalıktır. Literatürde lenfomatoid papülozis ve MF arasındaki ilişki birçok çalışmada belgelenmiştir (123, 239). Klonalite analizleri birçok hastada hem lenfomatoid papülozis hem de MF lezyonlarında aynı T hücre klonlarını ortaya çıkarmış ve ortak bir monoklonal kökene işaret etmiştir (239, 240). Lenfomatoid papülozis ve MF birlikteliği olumlu prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda lenfomatoid papülozis, MF ile takip edilen evre 1A bir hastada histopatolojik olarak tespit edilmiş olup, hasta stabil hastalık durumuyla takip edilmektedir. Lenfomatoid papülozisin MF ile ilişkisi ve prognoza etkisi ile ilgili yorum yapmak için daha büyük hasta gruplarında çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (CLiPi), 2013 yılında Benton ve arkadaşları tarafından erken ve ileri evre MF hastalarında prognozu değerlendirmek için geliştirilmiştir. Mevcut çalışma, risk grupları arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım veriler açısından önemli farklılıklar bildirmiştir (118). Çalışmamızda CLiPi skoru ve hastalık evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,038$). Evre IA hastaların %72,41'i düşük risk grubunda yer alırken, evre IB ve IIA hastalarında düşük risk grubundaki hasta oranları sırasıyla %31,25 ve %0 olarak tespit edilmiştir. CLiPi skorunun evreye duyarlılığı, MF hastalarında prognoz değerlendirmesinde önemli bir araç olduğunu vurgulayan literatürle paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların %87,24'ünde yalnızca deriye yönelik tedavi uygulanırken, %12,76'sında deriye yönelik ve sistemik tedaviler kombine olarak verilmiştir. Literatürde MF'nin erken evrelerinde deriye yönelik tedaviler ilk tercih olarak önerilmektedir. EORTC ve NCCN kılavuzlarında topikal steroidlerle birlikte fototerapi (dbUVB veya PUVA) kombinasyonu erken evre MF hastaları için önerilen standart tedavi seçeneklerindendir (116, 182).

Topikal steroidler çalışmamızda toplamda %95,74 oranında en sık kullanılan başlangıç tedavisi olup, literatürde de özellikle yama evre hastalıkta etkili olduğu bildirilen tedavi seçeneğidir. T1 evre hastaların %63'ünü tam remisyona, %31'inin ise kısmi remisyona ulaştığı yüksek yanıt oranları bildirmiştir (122). Kartan ve arkadaşları topikal steroid monoterapisiyle hastaların %73'ünde kısmi ve tam yanıt, %33'ünde ise tam yanıt bildirmişlerdir (124). Çalışmamızda topikal steroid, diğer topikal ve sistemik tedavilerle kombine kullanılmıştır.

Kliniğimizde takip edilen MF hastalarına ikinci en sık tercih edilen tedavi dbUVB (%63,83) ve üçüncü ise PUVA'dır (%23,40). Fototerapi MF için birinci basamak tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir (241). Erken evre MF'de tek başına kullanılabilirken, dirençli veya ileri vakalarda sistemik tedavi ile kombine edilmelidir (116). dbUVB'nin, özellikle yama lezyonları olan MF hastalarında deri lezyonlarının iyileşmesinde etkili olduğu ve PUVA'ya kıyasla daha iyi tolere edildiği rapor edilmiştir (134, 242, 243). PUVA, plak ve eritrodermik MF tedavisinde etkilidir, ancak tümör evresindeki hastalık için daha az etkili olabileceği bildirilmiştir (244). 778 hastayı kapsayan 7 çalışmadan oluşan bir meta-analizde PUVA, dbUVB ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek bir tam yanıt oranı ile

ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki, evre IA ve IB MF alt gruplarında da görülmüştür. Ayrıca PUVA'nın daha uzun hastalıksız sağ kalım ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (140). Çalışmamızda topikal steroid ile kombine dbUVB ve topikal steroid ile kombine PUVA tedavisi alan hastaların remisyon oranları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Literatürde MF tedavisinde sistemik retinoidler (asitretin ve izotretinoin), interferon alfa (IFN- α) ve topikal beksaroten gibi ajanların kullanımına ilişkin çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu tedaviler, hastalığın evresine, lezyonların yaygınlığına ve bireysel hasta yanıtlarına bağlı olarak değişen etkinlik oranları göstermektedir. Bu bağlamda, sistemik asitretin ve izotretinoin, özellikle erken evre MF hastalarında tek başına veya diğer immün modülatör tedavilerle kombinasyon halinde kullanılmakta olup, hastalığın progresyonunu yavaşlatmada etkili bulunmuştur (245).

Benzer şekilde, interferon alfa, immünomodülatör etkileriyle MF tedavisinde yaygın şekilde kullanılmış ve remisyon sağlama potansiyeli gösteren bir ajan olarak değerlendirilmiştir (246). Topikal beksaroten, MF'de FDA onaylı bir tedavi seçeneği olup, monoterapi veya fototerapi ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır (247).

Bu ajanların etkinliği, tedavideki öncelik durumları ve tolere edilebilirliği bireysel hasta farklılıklarına göre değişkenlik gösterebilmekte olup, kombinasyon tedavilerinin potansiyel sinerjik etkileri halen araştırılmaktadır. Bu çalışmamızda mevcut ajanlar içerisinde en sık kullanılan ajan asitretin iken bunu sırasıyla topikal beksaroten, sistemik izotretinoin ve interferon-alfa takip etmekteydi.

Çalışmamızda başlangıç tedavisine tam yanıt oranı %51,06 olarak hesaplanmıştır. Literatürde erken evre MF hastalarında deriye yönelik tedavilerle tam yanıt oranları %50 ila %70 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (6, 202, 248, 249). Bu oranlar çalışmamızın bulgularıyla uyumludur.

Çalışmamızda başlangıç tedavisine tam yanıt oranlarının yama lezyonları olan hastalarda (%91,67), plak±yama lezyonları olanlara kıyasla (%47,83) anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,001$). Literatürde de yama lezyonlarının daha az infiltratif olması nedeniyle plak lezyonları olan hastalara göre tedaviye daha iyi yanıt ve iyi prognozla ilişkilendirilmiştir (117, 250-252).

Uluslararası Kutanöz Lenfomalar Derneği (ISCL) ve NCCN kılavuzları lenf nodu için görüntülemeleri T2 ve üzeri evreler için önerse de klinikte T evresinden bağımsız olarak görüntüleme sıklıkla yapılmaktadır. Erken evre MF hastalarında yapılan bir

çalışma, fizik muayenenin büyümüş lenf nodu tespitinde yetersiz olduğunu ve hastaların %14'ünde yanlış negatif sonuç verebileceğini göstermiştir. Aynı çalışma radyolojik olarak lenfadenopati görülme oranını plak evre hastalarda yüksek, (T2b=%31, T1b=%17), sadece yama bulunan MF hastalarında ise anlamlı düşük olarak bildirmiştir (253). Görüntüleme yöntemlerinin hasta taramalarında sıklıkla kullanılması hastaların lenfadenopati tespit edilme oranını artırmaktadır. Tüm güncel kılavuzlar, lenfadenopati tespit edilen hastalarda doğru evreleme yapmak için lenf nodu biyopsisi yapılmasını önermektedir. Ancak, işlemle ilişkili morbidite, hastanın komorbid durumları, hastanın reddi ve büyümüş lenf nodunun zor ulaşılır bölgede olması gibi durumlar nedeniyle biyopsi uygulanabilen hasta sayısı olması gerekenden düşüktür. Bu bağlamda çalışmamızda Nx hasta grubu, N0'dan sonra en kalabalık hasta grubunu oluşturmaktadır ve bu grubun büyük çoğunluğunun normal histolojiye sahip olması (N1) muhtemel görünmektedir. N1'in prognostik önemi tam olarak belirlenmemiştir. 525 hastanın değerlendirildiği tek merkezli uzun dönem retrospektif bir çalışmanın sonuçları, N sınıflandırması grupları arasında genel sağ kalım açısından anlamlı farklar raporlamıştır. Ancak N0 ve N1 gruplarını T sınıflandırmasına göre karşılaştırıldığında, genel sağ kalımda anlamlı bir fark bulunmamıştır. (208). Çalışmamızda başlangıç tedavisine tam yanıt ile lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki incelendiğinde, N0 olan hastaların, Nx olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek oranda tam yanıt verdiği görülmüştür (%66,67 vs. %27,78, p=0,024).

Uluslararası Kutanöz Lenfoma Prognostik İndeks (CLiPi) skoru ile tedaviye tam yanıt arasındaki ilişki, çalışmamızda dikkat çeken bir diğer bulgudur. Düşük risk grubundaki hastalarda tedaviye tam yanıt oranı %75 iken, yüksek risk grubunda bu oran %4,17 olarak bulunmuştur (p=0,008). Literatürde CLiPi skorunun hastalık progresyonunu öngörmeye ve tedavi yanıtını değerlendirmeye önemli bir araç olduğu vurgulanmaktadır. Ancak CLiPi skorlamasının genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım öngörmeye etkili olduğunu gösteren çalışmalar olduğu kadar, tutarsız sonuçlar bildirilen çalışmalar da mevcuttur (254-256). Bazı çalışmalar CLiPi skorunun yanında serum LDH düzeyleri ve CD30 durumu gibi ek prognostik faktörlerinin dikkate alınmasını önermişlerdir (254). CLiPi skorunun prognozu öngörmeye çelişkili sonuçlar vermesi, hastalığın genetik ve çevresel faktörler nedeniyle değişken seyir izlemesi nedeniyle olabilir. Bu durum, MF prognozunu daha iyi anlamak için klinik, biyokimyasal ve histopatolojik bulguların daha ayrıntılı araştırılmasının gerekliliğini

ortaya koymaktadır (257). Prognozu öngörmeye güvenilir belirteçlerin geniş kapsamlı çalışmalarla belirlenmesi, hasta spesifik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

Literatürde beta-2 mikroglobulin, LDH, sedimentasyon, eozinofil ve IgE gibi laboratuvar parametrelerinin MF hastalarında tedavi yanıtını ve hastalık progresyonunu öngörmeye önemini vurgulayan birçok çalışma mevcuttur. Yüksek beta-2 mikroglobulin düzeylerinin ileri hastalık evreleri ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (120, 224). Yüksek beta-2 mikroglobulin düzeyleri ayrıca ileri yaş ve tedaviye yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (120, 225). Ancak çalışmamızda beta-2 mikroglobulin, LDH, sedimentasyon, eozinofil ve IgE gibi laboratuvar parametreleri ile tam yanıt oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Hasta örneklemimizin sayısı ve evre dağılımı, laboratuvar parametreleriyle tedavi yanıtı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yeterli güçte olmayabilir. Özellikle bütün örneklemimizin erken evre hastalardan oluşması ve evre IIA evre grubunda yalnızca 2 hasta bulunması nedeniyle oluşan heterojen dağılım ilişkiyi saptamayı zorlaştırıyor olabilir.

Çalışmamızda başlangıç tedavisine yanıtı olan hastaların ortalama tanı yaşı 45,96 yıl, yanıt alınamayan hastaların ise 42,5 yıl olarak tespit edilmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,601$). Literatürde, tanı anında ileri yaşın daha kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (117). Özellikle tanı sırasında 60 yaş ve üzeri yaştaki hastaların, 60 yaş altındakilere kıyasla daha düşük genel sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (258). Başka bir çalışmada ise ileri yaşın, hastalık progresyonu ve artmış ölüm riskiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (251).

Mikozis Fungoides özellikle erken evrelerinde klinik ve histopatolojik tanıdaki zorluklar nedeniyle teşhisin sıklıkla geciktiği bir hastalıktır. Çalışmalar, semptomların başlangıcından tanının doğrulanmasına kadar ortalama 2,3 ila 6 yıl aralığında gecikme yaşandığını göstermektedir (209, 210). Histopatolojik incelemede karşılaşılan tanısal zorluklar ve MF'nin klinik özelliklerinin diğer dermatolojik hastalıklarla benzerliği, bu süreçteki değişkenliği açıklayabilir. Çalışmamızda lezyonların fark edilmesinden tanıya kadar geçen toplam süre, tedavi yanıtı olan grupta ortalama 40,83 ay, yanıt alınamayan grupta ise ortalama 73,78 ay olarak bulunmuştur ($p=0,224$). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tanı sürecindeki gecikmelerin tedavi yanıtını olumsuz etkileyebileceği bilinmektedir.

Çalışmamızda tanı öncesi toplam gecikme süresi iki ayrı kısımda değerlendirildi; doktora başvuru öncesi gecikme süresi, tedavi yanıtı olan grupta (13,69 ay), yanıt alınamayan gruba (25,57 ay) göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Bu fark, erken başvurunun artmış tedavi yanıtıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Toplumların hastalığa karşı farkındalığını artıracak kampanyaların düzenlenmesi ve hastaların semptomları fark ettiklerinde gecikmeden sağlık hizmetine başvurmaları tedavi başarısını artırmada etkili olabilir.

Öte yandan, doktora başvuru sonrası histopatolojik tanıya kadar geçen süre, tedavi yanıtı olan grupta ortalama 26,88 ay, yanıt alınamayan grupta ise ortalama 48,22 ay olarak tespit edilmiştir. Başlangıç tedavisine yanıt alınamayan grubun doktora başvuru sonrası histopatolojik tanıya kadar geçen süre daha uzun olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmamızda takip süresi tedavi yanıtı olan grupta ortalama 6,88 yıl, yanıt alınamayan grupta ise ortalama 7,39 yıl olarak bulunmuştur. Hastalığın yavaş seyirli doğası nedeniyle literatürde bildirilen hasta takip süreleri çalışmamızla benzerdir (123). Literatürde, bu uzun takip sürelerinin hastalık kontrolü ve tedavi yanıtı üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği belirtilmiştir (215, 259).

Çalışmamızda, tanıya kadar alınan biyopsi sayısının ortalama değeri tedavi yanıtı alınan grupta 1,67 iken, tedavi yanıtı alınmayan grupta 2,04 olarak bulunmuştur. Başlangıç tedavisine yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında biyopsi sayısı arasında istatistiksel fark olmaması, tanı sürecinde her iki gruba da benzer bir yaklaşım sergilendiğini ve klinik uygulamalarda belirgin bir farklılık olmadığını düşündürmektedir.

Literatürde, erken evre MF hastalarında haftada 3 gün uygulanan dbUVB tedavisinin 3-4 ay içinde hastaların %54-91 oranında tam remisyona sağladığı bildirilmiştir. Gökdemir ve arkadaşlarının çalışmasında, yama evre MF’de ortalama kümülatif doz ve ortalama tedavi sayısı sırasıyla 90,150 mJ/cm² ve 35,33 seans iken plak evre MF’de sırasıyla 90,670 mJ/cm² ve 39,40 seans olarak bildirilmiştir (260, 261). Güney Kore’de yapılan başka bir çalışmada ise dbUVB ile tam remisyona için gereken kümülatif doz ortalama 313,100±121,600 mJ/cm² olarak bildirilmiştir (262). Çalışmamızda dbUVB tedavisine tam yanıt alınan hastaların ortalama seans sayısı 160,87 ortalama kümülatif doz miktarı ise 251,816 mJ/cm² olarak tespit edilmiştir.

Erken evre MF hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada klasik MF lezyonları olan hastaların tam yanıt için gereken PUVA ortalama seans sayısı $21,84 \pm 6,98$, ortalama kümülatif doz ise $77,62 \pm 40,62$ J/cm² olarak bildirilmiştir (263). Çalışmamızda remisyon izlenen hastaların PUVA ortalama seans sayısı $102,75 \pm 110,12$ ve ortalama kümülatif doz miktarı $432,5 \pm 407,44$ J/cm² olarak hesaplanmıştır.

Hastaların dbUVB ve PUVA tedavisine ilişkin kümülatif doz ve seans sayılarının remisyona giren ve remisyon izlenmeyen gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$). Literatürde, fototerapi etkinliğinde bireysel hasta farklılıklarının etkili olabileceği ve kümülatif doz ve seans sayısının yanı sıra hastanın deri tipi, hastalık evresi ve tedaviye yanıt süresi gibi faktörlerin de önemli rol oynadığı vurgulanmıştır (134). Çalışmamızda da remisyon oranlarının bireysel değişkenliklere bağlı olarak değişiklik gösterebileceği gözlemlenmiştir.

Sistemik tedavi almadan dbUVB tedavisi alan hastaların değerlendirilmesinde, 250.000 mJ/cm² ve 150 seansın üzerindeki tüm hastaların (%100) tam yanıt verdiği tespit edilmiştir. Bu bulgu, yüksek dozların tedavi etkinliğini artırabileceğini göstermektedir. Ancak, toksisite risklerinin artması göz önüne alındığında, bu tür uygulamaların dikkatle planlanması gerektiği unutulmamalıdır (263).

Evrelere göre fototerapi seans ve kümülatif doz analizinde, dbUVB tedavisi alan hastalarda evreler arasında ortalama seans ve doz açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Çalışmamızda evre IA hastalarında dbUVB tedavisi için ortalama seans sayısı 130,7, kümülatif doz miktarı 190.650 mJ/cm² iken, evre IB hastalarında bu değerler sırasıyla 182,3 ve 289.346 mJ/cm² olarak hesaplanmıştır. Evre IIA hastasında ise dbUVB tedavisi için seans sayısı 368, kümülatif doz miktarı ise 637.680 mJ/cm² olarak bulunmuştur. Literatürde de evre ilerledikçe hastaların daha yüksek seans ve kümülatif dozlara ihtiyaç duyduğu bildirilmektedir (134).

PUVA tedavisi alan hastalarda ise evre IA'da ortalama seans sayısı 168 ve kümülatif doz $727,5$ J/cm² iken, evre IB hastalarda bu değerler sırasıyla 33,5 ve $114,5$ J/cm² olarak bulunmuştur. Evreler arasında PUVA tedavisi için anlamlı bir fark bulunamamakla birlikte, hasta sayısının az olması bu analizlerin genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. PUVA tedavisinin özellikle plak lezyonların olduğu evrelerde daha etkili olduğu ve daha yüksek dozların önerildiği belirtilmiştir (260, 264). Ancak, yüksek kümülatif dozların etkinliği artırsa da özellikle PUVA tedavisinde uzun dönem toksisite riskinin önemli bir endişe olduğu ifade edilmektedir (260).

Mikozis fungoides'te hastalık nüksü ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları genellikle tutarsız olup, nüksü öngörmek için kullanılabilecek faktörler üzerinde fikir birliği sağlanamamıştır. Örneğin, Lim ve arkadaşları, Asya popülasyonunda erkek cinsiyetin nüksüz sağkalım için olumlu bir prognostik faktör olduğunu bildirmiş, ancak başka çalışmalarda bu ilişki doğrulanmamıştır. (206, 265, 266). Çalışmamızda da nüks durumu ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Cinsiyetin prognostik değeri bölgesel ve etnik farklılıklara bağlı olarak değişkenlik gösteriyor olabilir.

Çalışmamızda nüks olan ve olmayan hasta grupları arasında evre, morfolojik özellikler, kaşıntı, sedimentasyon, LDH, eozinofil, β 2-mikroglobulin, IgE seviyeleri ve CLiPi skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürde, nüks üzerine etkili olduğu düşünülen LDH, eozinofil ve IgE gibi parametrelerin nüks ile ilişkileri çalışmadan çalışmaya değişiklik göstermektedir. Örneğin, Zampella ve arkadaşları, eozinofil yüksekliğini kötü prognoz ve azalmış nüksüz sağkalımla anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (267). Ancak, daha geniş ölçekli farklı çalışmalar eozinofil yüksekliğinin nüksü öngörmede anlamlı olmadığını ortaya koymuştur (206, 268).

Çalışmamızda, tanı yaşı, lezyonların fark edilme yaşı, lezyonların fark edilmesinden kesin tanıya kadar geçen süre ve tanıya kadar alınan toplam biyopsi sayısının, nüks gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak nüks olan hastaların ortalama takip süresi 10,28 yıl iken, nüks olmayan grubun ortalama takip süresi 5,47 yıl olarak tespit edilmiştir. Bu bulgu, literatürde uzun takip süresinin nüks riskiyle ilişkili olduğu yönündeki sonuçlarla uyumludur. Quaglino ve arkadaşlarının çalışmasında, MF hastalarının uzun süreli izlemelerinde artan nüks oranları rapor edilmiştir (259). Bu durum, hastalığın kronik ve dalgalı seyri ile ilişkili gibi görünmektedir.

Mikozis fungoides hastalarında nüks oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir. Ancak nüksü öngören faktörler tam olarak aydınlatılamamıştır (269). Nüks üzerinde etkili olabilecek faktörlerin hastayla ilişkili demografik veriler, hastalık evresi ve tedavi protokolü gibi çok bileşenli olması muhtemeldir. Bu faktörlerin tespiti için daha geniş hasta gruplarıyla çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Hastalıklı ve hastalısız sağkalım üzerine etkili olabilecek faktörlerin ortaya koyulması, hastalığın seyrini anlamak ve etkili yönetim stratejileri geliştirmek için önemlidir. Çalışmamızda cinsiyet, yaş grubu, hastalık evresi, T evresi, morfolojik

özellikler ve kaşıntı varlığı gibi parametreler ile hastalıklı ve hastalıksız sağkalım durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ancak, yama ve yama-plak morfolojik özelliklerinin dağılımında anlamlı bir farklılık dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda tanı yaşı, takip süresi ve tanıya kadar geçen toplam süre gibi değişkenlerin sağkalım durumları üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Lezyon fark edilmesi ile doktora başvuru arasında geçen süre ve histopatolojik tanı basamağındaki gecikme süreleri hastalıklı sağ grubunda hastalıksız sağ gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha uzun tespit edilmiştir.



6. SONUÇLAR

- Mikozis fungoides hastalarında cinsiyet dağılımı, bölgesel ve etnik farklılıklara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda erkek ve kadın hastaların eşit oranlarda temsil edilmesi, MF'nin cinsiyet farklılıklarını etkileyen çeşitli faktörlere işaret etmektedir.
- Hastaların ortalama tanı yaşı 41,74 olarak hesaplanmıştır ve bu değer literatürde bildirilen yaş aralığından daha düşüktür. Kadın hastaların ortalama tanı yaşının erkek hastalardan anlamlı olarak daha düşük olması, cinsiyetler arasındaki farklılıklara katkıda bulunmuştur.
- Çalışmamızda hastaların tümü tanı anında erken evredeydi. Bu oran, diğer çalışmalarla kıyaslandığında erken evre tanı oranlarının çok daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum, tanı farkındalığının artması ve merkezimizin yapısal özellikleriyle ilişkili olabilir.
- Hastaların lezyonları fark etmesi ile doktora başvuru arasında geçen süre ortalama 19,64 ay, kesin tanı alınmasına kadar olan toplam süre ise 56,96 ay olarak hesaplanmıştır. Bu süre, erken evre MF tanısındaki gecikmelerin yaygınlığını ve tanıda yaşanan zorlukları göstermektedir.
- Hastaların %70,21'inde sadece yama, %29,79'unda yama-plak birlikteliği gözlenmiştir.
- Eritematöz MF, çalışmada en sık görülen morfolojik tip (%72,34) olmuş ve bu sonuç literatürle uyumluluk göstermiştir. Folikülotropik MF oranı %6,34 olup, literatürde bildirilen oranlarla benzerdir.
- β 2-mikroglobulin yüksekliğinin evre artışıyla anlamlı bir ilişki göstermesi, bu parametrenin prognostik önemini desteklemektedir. Ancak eozinofili, LDH, IgE ve sedimentasyon gibi diğer laboratuvar parametreleri ile evre arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

- CLiPi skoru, hastalık evresi ile anlamlı bir ilişki göstermiştir. Tedavi yanıtları değerlendirildiğinde, CLiPi skoruna göre düşük risk grubunun tam yanıt oranı %75 iken yüksek risk grubunda bu oran %34,78 olarak tespit edilmiş olup, düşük risk grubu hastalarda tam yanıt oranının fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. CLiPi skorunun hastalık evresi ile paralellik göstermesi ve tedavi yanıtıyla anlamlı ilişkili olması prognostik önemini ortaya koymuştur.
- Tedavi yanıt oranları, yama lezyonları olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, bu da erken evre hastalığın daha iyi bir prognoza sahip olduğunu göstermiştir.
- Çalışmamızda, özellikle sistemik tedavi almayan ve 250.000 mJ/cm² ile 150 seansı aşan dbUVB uygulamalarında tüm hastalarda (%100) tam yanıt elde edilmesi dikkat çekicidir. Bununla birlikte, dbUVB ve PUVA tedavisi açısından kümülatif doz ve seans sayılarının remisyona giren ve girmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı; evre IA, IB ve IIA hastalar arasında da anlamlı farklılık bulunmadığı gözlemlenmiştir. Ancak yüksek doz ve seans uygulamalarının tedavi etkinliğini artırırken toksisite riskini de yükseltebileceği, dolayısıyla her hastanın bireysel özellikleri ve uzun dönem riskleri dikkate alınarak tedavi yaklaşımının planlanması gerektiği sonucuna varılmıştır.
- Çalışmamızda hastalık nüksü ile cinsiyet, evre, kaşıntı ve laboratuvar parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak uzun takip süreleri ile nükslerin görülebileceği vurgulanmıştır.
- Mikozis fungoides hastalığında tanı, tedavi ve prognozun iyileştirilmesi için multidisipliner yaklaşımlar ve daha geniş kapsamda prospektif çalışmalar gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Karamanou M, Psaltopoulou T, Tsoucalas G, Androutsos G, Baron Jean-Louis Alibert (1768-1837) and the first description of mycosis fungoides. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2014;19:585-8.
2. Council CLFsMA. Mycosis Fungoides Expert Review & Update by July, 2018.
3. Freiman A, Sasseville D. Treatment of mycosis fungoides: overview. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2006;10:228-33.
4. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up^{†}. *Annals of Oncology*. 2018;29:iv30-iv40.
5. Nahidi Y, Meibodi NT, Ghazvini K, Esmaily H, Hesamifard M. Evaluation of the Association Between Epstein-Barr Virus and Mycosis Fungoides. *Indian journal of dermatology*. 2015;60:321.
6. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-85.
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-90.
8. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133:1703-14.
9. Demirkesen C. Primer kutanöz lenfoma: Eortic sınıflamasına göre retrospektif ve prospektif değerlendirme. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*. 2002;33(3):145-59.
10. Yamashita T, Abbade LP, Marques ME, Marques SA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2012;87:817-28; quiz 29-30.
11. Steffen C. Albert Sézary (1880–1956). 2008. p. 953-5.
12. Lutzner M, Edelson R, Schein P, Green I, Kirkpatrick C, Ahmed A. Cutaneous T-cell lymphomas: the Sézary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders. *Annals of internal medicine*. 1975;83:534-52.
13. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1720-48.
14. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of Cutaneous T-Cell Lymphoma in the United States, 1973-2002. *Archives of Dermatology*. 2007;143:854-9.
15. Kothari R, Szepietowski JC, Bagot M, et al. Mycosis fungoides in pediatric population: comprehensive review on epidemiology, clinical presentation, and management. *International journal of dermatology*. 2022;61:1458-66.
16. Larocca C, Kupper T. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Update. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2019;33:103-20.
17. Wood GS, Schaffer JM, Boni R, et al. No evidence of HTLV-I proviral integration in lymphoproliferative disorders associated with cutaneous T-cell lymphoma. *The American journal of pathology*. 1997;150:667-73.
18. Herne KL, Talpur R, Breuer-McHam J, Champlin R, Duvic M. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2003;101:2132-6.

19. Morales-Suárez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, et al. Occupational risk factors for mycosis fungoides: a European multicenter case-control study. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2004;46:205-11.
20. Liu Z, Wu X, Hwang ST, Liu J. The Role of Tumor Microenvironment in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Annals of dermatology*. 2021;33:487-96.
21. Remer M, Al-Shamkhani A, Glennie M, Johnson P. Mogamulizumab and the treatment of CCR4-positive T-cell lymphomas. *Immunotherapy*. 2014;6:1187-206.
22. Bastidas Torres AN, Cats D, Mei H, et al. Genomic analysis reveals recurrent deletion of JAK-STAT signaling inhibitors HNRNPK and SOCS1 in mycosis fungoides. *Genes, chromosomes & cancer*. 2018;57:653-64.
23. Calonje E, Brenn T, McKee PH. McKee's Pathology of the Skin: Elsevier Saunders; 2011.
24. Aschebrook-Kilfoy B, Cocco P, La Vecchia C, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mycosis fungoides and Sézary syndrome: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2014;2014:98-105.
25. Grover S, Grewal RS. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th edition, Klaus Wolff, Lowell A Goldsmith, Stephen I Katz, Barbara A Gilehrest, Amy S Paller, David J Leffell (Eds.). Mc Graw Hill Medical (2008), ISBN 978-0-07-146690-5. Pages 2402 (Two volumes). Price INR 8600. Medical Journal Armed Forces India. 2008;64:259.
26. Talpur R, Bassett R, Duvic M. Prevalence and treatment of Staphylococcus aureus colonization in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *The British journal of dermatology*. 2008;159:105-12.
27. Shohat M, Shohat B, Mimouni D, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 provirus and phylogenetic analysis in patients with mycosis fungoides and their family relatives. *The British journal of dermatology*. 2006;155:372-8.
28. Wong HK, Mishra A, Hake T, Porcu P. Evolving insights in the pathogenesis and therapy of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). *British journal of haematology*. 2011;155:150-66.
29. Krejsgaard T, Lindahl LM, Mongan NP, et al. Malignant inflammation in cutaneous T-cell lymphoma-a hostile takeover. *Seminars in immunopathology*. 2017;39:269-82.
30. Dobos G, Lazaridou I, de Masson A. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Microenvironment and Cancer Progression. *Cancers*. 2023;15.
31. Morales MM, Olsen J, Johansen P, et al. Viral infection, atopy and mycosis fungoides: a European multicentre case-control study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2003;39:511-6.
32. Ahn CS, A AL, Sangüeza OP. Mycosis fungoides: an updated review of clinicopathologic variants. *The American Journal of dermatopathology*. 2014;36:933-48; quiz 49-51.
33. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110:1713-22.
34. Hodak E, Amitay-Laish I. Mycosis fungoides: A great imitator. *Clinics in dermatology*. 2019;37:255-67.

35. Polyatskin IL, Artemyeva AS, Krivolapov YA. [Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2017 (4th edition):lymphoid tumors]. *Arkhiv patologii*. 2019;81:59-65.
36. Hodak E, Amitay-Laish I, Feinmesser M, et al. Juvenile mycosis fungoides: cutaneous T-cell lymphoma with frequent follicular involvement. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70:993-1001.
37. van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol*. 2002;138:191-8.
38. Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart J. Folliculotropic mycosis fungoides: an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2008;144:738-46.
39. Lehman JS, Cook-Norris RH, Weed BR, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: single-center study and systematic review. *Arch Dermatol*. 2010;146:607-13.
40. Hodak E, Amitay-Laish I, Atzmony L, et al. New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): A single-center experience. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75:347-55.
41. van Santen S, Roach RE, van Doorn R, et al. Clinical Staging and Prognostic Factors in Folliculotropic Mycosis Fungoides. *JAMA dermatology*. 2016;152:992-1000.
42. Brown DN, Wieser I, Wang C, Dabaja BS, Duvic M. Leonine facies (LF) and mycosis fungoides (MF): A single-center study and systematic review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73:976-86.
43. Mitteldorf C, Stadler R, Sander CA, Kempf W. Folliculotropic mycosis fungoides. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2018;16:543-57.
44. Miyashiro D, Sanches JA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical presentation, diagnosis, staging, and therapeutic management. *Frontiers in oncology*. 2023;13:1141108.
45. Torre-Castro J, Carrasco Santos L, Rodríguez-Pinilla SM, Requena L. Pagetoid reticulosis in a 13-year old female. A unique immunohistochemical profile. *Journal of cutaneous pathology*. 2020;47:466-9.
46. Goodlad J. Cutaneous lymphoma and important differential diagnoses: emphasis on cases with a cytotoxic phenotype. *Diagnostic Histopathology*. 2019;25.
47. Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M, 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;144:1609-17.
48. Clarijs M, Poot F, Laka A, Pirard C, Bourlond A. Granulomatous slack skin: treatment with extensive surgery and review of the literature. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2003;206:393-7.
49. de Masson A, Battistella M, Vignon-Pennamen MD, et al. Syringotropic mycosis fungoides: clinical and histologic features, response to treatment, and outcome in 19 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71:926-34.
50. Pileri A, Facchetti F, Rütten A, et al. Syringotropic mycosis fungoides: a rare variant of the disease with peculiar clinicopathologic features. *The American journal of surgical pathology*. 2011;35:100-9.

51. Muñoz-González H, Molina-Ruiz AM, Requena L. Clinicopathologic Variants of Mycosis Fungoides. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2017;108:192-208.
52. Furlan FC, Sanches JA. Hypopigmented mycosis fungoides: a review of its clinical features and pathophysiology. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2013;88:954-60.
53. Castano E, Glick S, Wolgast L, et al. Hypopigmented mycosis fungoides in childhood and adolescence: a long-term retrospective study. *Journal of cutaneous pathology*. 2013;40:924-34.
54. Rodney IJ, Kindred C, Angra K, Qutub ON, Villanueva AR, Halder RM. Hypopigmented mycosis fungoides: a retrospective clinicohistopathologic study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2017;31:808-14.
55. Amorim GM, Niemeyer-Corbellini JP, Quintella DC, Cuzzi T, Ramos ESM. Hypopigmented mycosis fungoides: a 20-case retrospective series. *International journal of dermatology*. 2018;57:306-12.
56. Goldberg DJ, Schinella RS, Kechijian P. Hypopigmented mycosis fungoides: speculations about the mechanism of hypopigmentation. *The American Journal of dermatopathology*. 1986;8:326-30.
57. Lambroza E, Cohen SR, Phelps R, Lebwohl M, Braverman IM, DiCostanzo D. Hypopigmented variant of mycosis fungoides: demography, histopathology, and treatment of seven cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;32:987-93.
58. Martínez Villarreal A, Gantchev J, Lagacé F, et al. Hypopigmented Mycosis Fungoides: Loss of Pigmentation Reflects Antitumor Immune Response in Young Patients. *Cancers*. 2020;12.
59. Furlan FC, de Paula Pereira BA, da Silva LF, Sanches JA. Loss of melanocytes in hypopigmented mycosis fungoides: a study of 18 patients. *Journal of cutaneous pathology*. 2014;41:101-7.
60. Singh ZN, Tretiakova MS, Shea CR, Petronic-Rosic VM. Decreased CD117 expression in hypopigmented mycosis fungoides correlates with hypomelanosis: lessons learned from vitiligo. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2006;19:1255-60.
61. Lu YY, Wu CH, Lu CC, Hong CH. Hyperpigmentation as a peculiar presentation of mycosis fungoides. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2017;92:92-4.
62. Pavlovsky L, Mimouni D, Amitay-Laish I, Feinmesser M, David M, Hodak E. Hyperpigmented mycosis fungoides: an unusual variant of cutaneous T-cell lymphoma with a frequent CD8+ phenotype. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67:69-75.
63. Kikuchi A, Shimizu H, Nishikawa T. Mycosis fungoides with marked hyperpigmentation. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1996;192:360-3.
64. Nam KH, Park J, Hong JS, Roh SG, Kim DS, Yun SK. Mycosis fungoides as an ichthyosiform eruption. *Annals of dermatology*. 2009;21:182-4.
65. Kütting B, Metze D, Luger TA, Bonsmann G. Mycosis fungoides presenting as an acquired ichthyosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996;34:887-9.
66. Ryan C, Whittaker S, D'Arcy C, O'Regan GM, Rogers S. Juvenile folliculotropic and ichthyosiform mycosis fungoides. *Clinical and experimental dermatology*. 2009;34:e160-2.

67. Morizane S, Setsu N, Yamamoto T, et al. Ichthyosiform eruptions in association with primary cutaneous T-cell lymphomas. *The British journal of dermatology*. 2009;161:115-20.
68. Jang MS, Kang DY, Park JB, et al. Clinicopathological Manifestations of Ichthyosiform Mycosis Fungoides. *Acta dermato-venereologica*. 2016;96:100-1.
69. Marzano AV, Borghi A, Facchetti M, Alessi E. Ichthyosiform mycosis fungoides. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2002;204:124-9.
70. Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2004;18:397-415.
71. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70:205.e1-16; quiz 21-2.
72. Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Arch Dermatol*. 1995;131:1003-8.
73. Sinha P, Tripathy DM, Shelly D, Neema S. A Rare Case of Poikilodermatous Mycosis Fungoides. *Indian journal of dermatology*. 2020;65:417-9.
74. Nofal A, Salah E. Acquired poikiloderma: proposed classification and diagnostic approach. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69:e129-40.
75. Abbott RA, Sahni D, Robson A, Agar N, Whittaker S, Scarisbrick JJ. Poikilodermatous mycosis fungoides: a study of its clinicopathological, immunophenotypic, and prognostic features. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65:313-9.
76. Nikolaou VA, Papadavid E, Katsambas A, et al. Clinical characteristics and course of CD8+ cytotoxic variant of mycosis fungoides: a case series of seven patients. *The British journal of dermatology*. 2009;161:826-30.
77. Jerković Gulin S, Čević R, Ilić I, Bradamante M, Bukvić Mokos Z, Kostović K. Poikilodermatous Mycosis Fungoides - Rare Entity, Different Treatment Modalities. *Acta dermatovenerologica Croatica : ADC*. 2018;26:48-52.
78. Bowman PH, Hogan DJ, Sanusi ID. Mycosis fungoides bullosa: report of a case and review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45:934-9.
79. Korekawa A, Kaneko T, Nakajima K, et al. Mycosis fungoides bullosa associated with bullous pemphigoid. *International journal of dermatology*. 2015;54:e366-8.
80. Sato S, Okamoto O, Kawamoto M, et al. Bullous mycosis fungoides associated with an extensive ulcer and a severe leukemoid reaction. *Dermatology reports*. 2011;3:e54.
81. Riyaz N, Sasidharanpillai S, Abdul Latheef EN, Davul H, Ashraf F. Pigmented purpuric dermatosis or mycosis fungoides: A diagnostic dilemma. *Indian dermatology online journal*. 2016;7:183-5.
82. Georgala S, Katoulis AC, Symeonidou S, Georgala C, Vayopoulos G. Persistent pigmented purpuric eruption associated with mycosis fungoides: a case report and review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2001;15:62-4.

83. Sarantopoulos GP, Palla B, Said J, et al. Mimics of cutaneous lymphoma: report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology workshop. *American journal of clinical pathology*. 2013;139:536-51.
84. Ugajin T, Satoh T, Yokozeki H, Nishioka K. Mycosis fungoides presenting as pigmented purpuric eruption. *European journal of dermatology : EJD*. 2005;15:489-91.
85. Hodak E, David M, Maron L, Aviram A, Kaganovsky E, Feinmesser M. CD4/CD8 double-negative epidermotropic cutaneous T-cell lymphoma: an immunohistochemical variant of mycosis fungoides. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;55:276-84.
86. Nashan D, Faulhaber D, Ständer S, Luger TA, Stadler R. Mycosis fungoides: a dermatological masquerader. *The British journal of dermatology*. 2007;156:1-10.
87. Gutte R, Kharkar V, Mahajan S, Chikhalkar S, Khopkar U. Granulomatous mycosis fungoides with hypohidrosis mimicking lepromatous leprosy. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2010;76:686-90.
88. Gómez-De La Fuente E, Ortiz PL, Vanaclocha F, Rodriguez-Peralto JL, Iglesias L. Aggressive granulomatous mycosis fungoides with clinical pulmonary and thyroid involvement. *The British journal of dermatology*. 2000;142:1026-9.
89. Scarabello A, Leinweber B, Ardigó M, et al. Cutaneous lymphomas with prominent granulomatous reaction: a potential pitfall in the histopathologic diagnosis of cutaneous T- and B-cell lymphomas. *The American journal of surgical pathology*. 2002;26:1259-68.
90. Jouary T, Beylot-Barry M, Vergier B, Paroissien J, Doutre MS, Beylot C. Mycosis fungoides mimicking granuloma annulare. *The British journal of dermatology*. 2002;146:1102-4.
91. Khanna U, North JP. Patch-type granuloma annulare: An institution-based study of 23 cases. *Journal of cutaneous pathology*. 2020;47:785-93.
92. Reggiani C, Massone C, Fink-Puches R, Cota C, Cerroni L. Interstitial Mycosis Fungoides: A Clinicopathologic Study of 21 Patients. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40:1360-7.
93. Su LD, Kim YH, LeBoit PE, Swetter SM, Kohler S. Interstitial mycosis fungoides, a variant of mycosis fungoides resembling granuloma annulare and inflammatory morphea. *Journal of cutaneous pathology*. 2002;29:135-41.
94. Cerroni L, Fink-Puches R, El-Shabrawi-Caelen L, Soyer HP, LeBoit PE, Kerl H. Solitary Skin Lesions With Histopathologic Features of Early Mycosis Fungoides. *The American Journal of dermatopathology*. 1999;21:518.
95. Jones RR, Chu A. Pagetoid reticulosis and solitary mycosis fungoides. Distinct clinicopathological entities. *Journal of cutaneous pathology*. 1981;8:40-51.
96. Chan DV, Aneja S, Honda K, et al. Radiation therapy in the management of unilesional primary cutaneous T-cell lymphomas. *British Journal of Dermatology*. 2012;166:1134-7.
97. Brooker JE, Malata CM. Innovative surgical treatment of persistent unilesional breast mycosis fungoides by mastopexy. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2015;68:132-4.
98. Smoller BR, Bishop K, Glusac E, Kim YH, Hendrickson M. Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. *The American journal of surgical pathology*. 1995;19:1423-30.

99. Santucci M, Biggeri A, Feller AC, Burg G. Accuracy, concordance, and reproducibility of histologic diagnosis in cutaneous T-cell lymphoma: an EORTC Cutaneous Lymphoma Project Group Study. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Arch Dermatol*. 2000;136:497-502.
100. Naraghi ZS, Seirafi H, Valikhani M, Farnaghi F, Kavusi S, Dowlati Y. Assessment of histologic criteria in the diagnosis of mycosis fungoides. *International journal of dermatology*. 2003;42:45-52.
101. Cerroni L. Mycosis fungoides-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2018;37:2-10.
102. Burg G, Kempf W, Cozzio A, et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *Journal of cutaneous pathology*. 2005;32:647-74.
103. Ormsby A, Bergfeld WF, Tubbs RR, Hsi ED. Evaluation of a new paraffin-reactive CD7 T-cell deletion marker and a polymerase chain reaction-based T-cell receptor gene rearrangement assay: implications for diagnosis of mycosis fungoides in community clinical practice. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45:405-13.
104. Murphy M, Fullen D, Carlson JA. Low CD7 expression in benign and malignant cutaneous lymphocytic infiltrates: experience with an antibody reactive with paraffin-embedded tissue. *The American Journal of dermatopathology*. 2002;24:6-16.
105. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;53:1053-63.
106. Bernengo MG, Novelli M, Quaglino P, et al. The relevance of the CD4+ CD26-subset in the identification of circulating Sézary cells. *The British journal of dermatology*. 2001;144:125-35.
107. Massone C, Crisman G, Kerl H, Cerroni L. The prognosis of early mycosis fungoides is not influenced by phenotype and T-cell clonality. *The British journal of dermatology*. 2008;159:881-6.
108. de Masson A, O'Malley JT, Elco CP, et al. High-throughput sequencing of the T cell receptor β gene identifies aggressive early-stage mycosis fungoides. *Science translational medicine*. 2018;10.
109. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sézary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood*. 1998;92:1150-9.
110. Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, Geskin LJ, Swerdlow SH. CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed mycosis fungoides. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33:1860-8.
111. Ponti R, Quaglino P, Novelli M, et al. T-cell receptor gamma 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 immunophenotypical findings. *The British journal of dermatology*. 2005;153:565-73.
112. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2019;94:1027-41.
113. Scheffer E, Meijer CJ, Van Vloten WA. Dermatopathic lymphadenopathy and lymph node involvement in mycosis fungoides. *Cancer*. 1980;45:137-48.

114. Sausville EA, Worsham GF, Matthews MJ, 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. *Human pathology*. 1985;16:1098-109.
115. Clendenning WE, Rappaport HW. Report of the Committee on Pathology of Cutaneous T Cell Lymphomas. *Cancer treatment reports*. 1979;63:719-24.
116. Network NCC. NCCN Guidelines Version 1.2025 Primary Cutaneous Lymphomas 2025.
117. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28:4730-9.
118. Benton EC, Crichton S, Talpur R, et al. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49:2859-68.
119. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33:3766-73.
120. Bahalı AG, Su O, Cengiz FP, Emiroğlu N, Ozkaya DB, Onsun N. Prognostic factors of patients with mycosis fungoides. *Postepy dermatologii i alergologii*. 2020;37:796-9.
121. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29:2598-607.
122. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol*. 1998;134:949-54.
123. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatologic therapy*. 2003;16:283-7.
124. Kartan S, Shalabi D, O'Donnell M, et al. Response to topical corticosteroid monotherapy in mycosis fungoides. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;84:615-23.
125. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70:223.e1-17; quiz 40-2.
126. Zackheim HS, Epstein EH, Jr., Crain WR. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1990;22:802-10.
127. Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 1999;43:951-8.

128. Duvic M, Apisarnthanarax N, Cohen DS, Smith TL, Ha CS, Kurzrock R. Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;49:35-49.
129. Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical Nitrogen Mustard in the Management of Mycosis Fungoides: Update of the Stanford Experience. *Archives of Dermatology*. 2003;139:165-73.
130. Geskin L, Querfeld C, Hodak E, et al. Expert opinions and clinical experiences with chlormethine gel as maintenance treatment for patients with mycosis fungoides. *Frontiers in medicine*. 2023;10:1298988.
131. 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. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2016;20:244-8.
132. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R, Truglia J, Stevens VJ. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2002;138:325-32.
133. Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, Crowley CA, Yocum RC, Reich SD. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;49:801-15.
134. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74:27-58.
135. Thatiparthi A, Martin A, Liu J, Wu JJ. Risk of Skin Cancer with Phototherapy in Moderate-to-Severe Psoriasis: An Updated Systematic Review. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2022;15:68-75.
136. Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012;26 Suppl 3:22-31.
137. Lee E, Koo J, Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *International journal of dermatology*. 2005;44:355-60.
138. Karaosmanoglu N, Ozdemir Cetinkaya P, Kutlu O, et al. A cross-sectional analysis of skin cancer risk in patients receiving narrow-band ultraviolet B phototherapy: an evaluation of 100 patients. *Archives of dermatological research*. 2020;312:249-53.
139. Ling TC, Clayton TH, Crawley J, et al. British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for the safe and effective use of psoralen-ultraviolet A therapy 2015. *The British journal of dermatology*. 2016;174:24-55.
140. Phan K, Ramachandran V, Fassihi H, Sebaratnam DF. Comparison of Narrowband UV-B With Psoralen-UV-A Phototherapy for Patients With Early-Stage Mycosis Fungoides: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA dermatology*. 2019;155:335-41.
141. Nijsten TE, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study. *The Journal of investigative dermatology*. 2003;121:252-8.

142. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol.* 1998;134:1582-5.
143. Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2001;44:755-61.
144. Armenta AM, Jones KM, Reichenberg JS. Successful use of the 308-nm excimer laser in early patch stage mycosis fungoides. *Journal of Lasers in Medical Sciences.* 2019;10:251.
145. Yang M-Y, Jin H, You H-S, et al. Hypopigmented mycosis fungoides treated with 308 nm excimer laser. *Annals of dermatology.* 2018;30:93-5.
146. Trovato E, Pellegrino M, Filippi F, Mancini V, Pimpinelli N, Fimiani M. Clinical and histological evaluation in patients with mycosis fungoides treated with UVA1. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia: Organo Ufficiale, Societa Italiana di Dermatologia e Sifilografia.* 2018;155:306-11.
147. Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2015;92:32-9.
148. Ally MS, Pawade J, Tanaka M, et al. Solitary mycosis fungoides: a distinct clinicopathologic entity with a good prognosis: a series of 15 cases and literature review. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2012;67:736-44.
149. Piccinno R, Caccialanza M, Çuka E, Recalcati S. Localized conventional radiotherapy in the treatment of Mycosis Fungoides: our experience in 100 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* 2014;28:1040-4.
150. Hoppe RT, Harrison C, Tavallae M, 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. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2015;72:286-92.
151. Elsayad K, Susek KH, Eich HT. Total Skin Electron Beam Therapy as Part of Multimodal Treatment Strategies for Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Oncology research and treatment.* 2017;40:244-52.
152. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *The British journal of dermatology.* 2003;149:1095-107.
153. Lovgren M-L, Scarisbrick JJ. Update on skin directed therapies in mycosis fungoides. *Chinese Clinical Oncology.* 2018;8:7.
154. Coors EA, Schuler G, Von Den Driesch P. Topical imiquimod as treatment for different kinds of cutaneous lymphoma. *European journal of dermatology : EJD.* 2006;16:391-3.
155. Shipman AR, Scarisbrick J. New Treatment Options for Mycosis Fungoides. *Indian journal of dermatology.* 2016;61:119.
156. Rook AH, Gelfand JM, Wysocka M, et al. Topical resiquimod can induce disease regression and enhance T-cell effector functions in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2015;126:1452-61.

157. Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C, Aeling JL. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;52:275-80.
158. Sokołowska-Wojdyło M, Ługowska-Umer H, Maciejewska-Radomska A. Oral retinoids and rexinoids in cutaneous T-cell lymphomas. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2013;30:19-29.
159. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatologic therapy*. 2006;19:264-71.
160. Molin L, Thomsen K, Volden G, et al. Oral retinoids in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparison of isotretinoin and etretinate. A study from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta dermato-venereologica*. 1987;67:232-6.
161. Cheeley J, Sahn RE, DeLong LK, Parker SR. Acitretin for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68:247-54.
162. Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Archives of dermatology*. 2001;137:581-93.
163. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *Journal of clinical oncology*. 2001;19:2456-71.
164. Kaemmerer T, Stadler PC, Helene Frommherz L, Guertler A, Einar French L, Reinholz M. Alitretinoin in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer medicine*. 2021;10:7071-8.
165. Rook AH, Heald P. The Immunopemthogenesis of Cutaneous T-cell Lymphoma. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1995;9:997-1010.
166. Suchin KR, Cassin M, Gottlieb SL, et al. Increased interleukin 5 production in eosinophilic Sézary syndrome: regulation by interferon alfa and interleukin 12. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44:28-32.
167. Olsen EA, Rosen ST, Vollmer RT, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989;20:395-407.
168. JUMBOU O, N'GUYEN JM, TESSIER MH, LEGOUX B, DRÉNO B. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome treated by interferon-alfa. *British Journal of Dermatology*. 1999;140:427-31.
169. Stadler R, Otte H-G, Luger T, et al. Prospective Randomized Multicenter Clinical Trial on the Use of Interferon-2a Plus Acitretin Versus Interferon-2a Plus PUVA in Patients With Cutaneous T-Cell Lymphoma Stages I and II. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1998;92:3578-81.
170. McGinnis KS, Junkins-Hopkins JM, Crawford G, Shapiro M, Rook AH, Vittorio CC. Low-dose oral bexarotene in combination with low-dose interferon alfa in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: clinical synergism and possible immunologic mechanisms. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;50:375-9.
171. Edelson RL. Cutaneous T cell lymphoma: the helping hand of dendritic cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;941:1-11.
172. Berger C, Hoffmann K, Vasquez JG, et al. Rapid generation of maturationally synchronized human dendritic cells: contribution to the clinical efficacy of

extracorporeal photochemotherapy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;116:4838-47.

173. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28:1-37.

174. Piekarz RL, Frye R, Turner M, et al. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27:5410-7.

175. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25:3109-15.

176. Kelly WK, O'Connor OA, Krug LM, et al. Phase I study of an oral histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid, in patients with advanced cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23:3923-31.

177. Cabell C, Bates S, Piekarz R, et al. Systematic Assessment of Potential Cardiac Effects of the Novel Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitor Romidepsin. *Blood*. 2009;114:3709.

178. Horwitz SM, Scarisbrick JJ, Dummer R, et al. Randomized phase 3 ALCANZA study of brentuximab vedotin vs physician's choice in cutaneous T-cell lymphoma: final data. *Blood Advances*. 2021;5:5098-106.

179. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, 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. *The Lancet*. 2017;390:555-66.

180. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19:1192-204.

181. de Masson A, Darbord D, Dobos G, et al. Macrophage-derived CXCL9 and CXCL11, T-cell skin homing, and disease control in mogamulizumab-treated CTCL patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022;139:1820-32.

182. Latzka J, Assaf C, Bagot M, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome 2013; Update 2023. *European Journal of Cancer*. 2023;195.

183. Khodadoust MS, Rook AH, Porcu P, et al. Pembrolizumab in relapsed and refractory mycosis fungoides and Sézary syndrome: a multicenter phase II study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38:20-8.

184. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase Ib study. *Journal of clinical oncology*. 2016;34:2698-704.

185. Karagianni F, Piperi C, Mpakou V, et al. Ruxolitinib with resminostat exert synergistic antitumor effects in Cutaneous T-cell Lymphoma. *PLoS One*. 2021;16:e0248298.

186. Castillo DE, Romanelli P, Lev-Tov H, Kerdel F. A case of erythrodermic mycosis fungoides responding to upadacitinib. *JAAD Case Reports*. 2022;30:91-3.

187. Quadri I, Reneau JC, Hanel W, Chung CG. Advancements in the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: monoclonal antibodies, immunotherapies, and Janus kinase inhibitors. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1291259.
188. Hamp A, Hanson J, Schwartz RA, Lambert WC, Alhatem A. Dupilumab-associated mycosis fungoides: a cross-sectional study. *Archives of dermatological research*. 2023;315:2561-9.
189. Trautinger F, Eder J, Assaf C, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome; Update 2017. *European Journal of Cancer*. 2017;77:57-74.
190. Dummer R, Quaglino P, Becker JC, et al. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monochemotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. *Journal of clinical oncology*. 2012;30:4091-7.
191. Illidge T, Chan C, Counsell N, et al. Phase II study of gemcitabine and bexarotene (GEMBEX) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *British journal of cancer*. 2013;109:2566-73.
192. Coors E, Von den Driesch P. Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with intermittent chlorambucil and fluocortolone therapy. *British Journal of Dermatology*. 2000;143:127-31.
193. Palmer R, Denman A. Malignancies induced by chlorambucil. *Cancer treatment reviews*. 1984;11:121-9.
194. Aviles A, Neri N, Fernandez-Diez J, Silva L, Nambo M-J. Interferon and low doses of methotrexate versus interferon and retinoids in the treatment of refractory/relapsed cutaneous T-cell lymphoma. *Hematology*. 2015;20:538-42.
195. Kannangara AP, Levitan D, Fleischer Jr AB. Evaluation of the efficacy of the combination of oral bexarotene and methotrexate for the treatment of early stage treatment-refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of dermatological treatment*. 2009;20:169-76.
196. Thomas ED, Lochte Jr HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 1957;257:491-6.
197. Bigler R, Crilley P, Micaily B, et al. Autologous bone marrow transplantation for advanced stage mycosis fungoides. *Bone marrow transplantation*. 1991;7:133-7.
198. Virmani P, Zain J, Rosen ST, Myskowski PL, Querfeld C. Hematopoietic stem cell transplant for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Dermatologic clinics*. 2015;33:807-18.
199. Goyal A, O'Leary D, Foss F. Allogeneic stem cell transplant for treatment of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2024;59:41-51.
200. Hurabielle C, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, et al. Frequency and prognostic value of cutaneous molecular residual disease in mycosis fungoides: a prospective multicentre trial of the Cutaneous Lymphoma French Study Group. *British Journal of Dermatology*. 2015;173:1015-23.
201. Imam MH, Shenoy PJ, Flowers CR, Phillips A, Lechowicz MJ. Incidence and survival patterns of cutaneous T-cell lymphomas in the United States. *Leukemia & lymphoma*. 2013;54:752-9.

202. İsmail Mendi B, Şanlı H, Insel MA, Bayındır Aydemir B, Atak MF. Predicting Prognosis of Early-Stage Mycosis Fungoides with Utilization of Machine Learning. *Life*. 2024;14:1371.
203. Allen P, McCook AA, Switchenko JM, Varma S, Lechowicz MJ, Tarabadkar ES. Risk Factors for Progression from Early to Advanced Stage Mycosis Fungoides: A Single Center Retrospective Analysis at the Winship Cancer Institute of Emory University. *Blood*. 2021;138:1378-.
204. Willemze R, Jaffe ES, Burg Gn, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-85.
205. Baykal Selcuk L, Aksu Arica D, Yayli S, Seyman Ü, Bahadır S. Mycosis Fungoides: A 10-year Turkish Experience. *Acta dermatovenerologica Croatica : ADC*. 2019;27:153-8.
206. Lim HLJ, Tan EST, Tee SI, et al. Epidemiology and prognostic factors for mycosis fungoides and Sézary syndrome in a multi-ethnic Asian cohort: a 12-year review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2019;33:1513-21.
207. Maguire A, Puelles J, Raboisson P, Chavda R, Gabriel S, Thornton S. Early-stage Mycosis Fungoides: Epidemiology and Prognosis. *Acta dermato-venereologica*. 2020;100:adv00013.
208. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term Outcome of 525 Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Clinical Prognostic Factors and Risk for Disease Progression. *Archives of Dermatology*. 2003;139:857-66.
209. Skov AG, Gniadecki R. Delay in the Histopathologic Diagnosis of Mycosis Fungoides. *Acta dermato-venereologica*. 2014;95:472-5.
210. Amorim GM, Niemeyer-Corbellini JP, Quintella DC, Cuzzi T, Ramos-e-Silva M. Clinical and epidemiological profile of patients with early stage mycosis fungoides*. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2018;93:546 - 52.
211. Kazan D, Bayramgürler D, Şanlı HE, et al. Evaluation of demographic and clinical characteristics of 728 patients with mycosis fungoides and their relationship with systemic comorbidities: multicenter, registry-based (MF-TR) study from Türkiye. *Italian journal of dermatology and venereology*. 2024;159:484-8.
212. Atci T, Ozturk Sari S, Buyukbabani N, Besisik S, Baykal C. Evaluation of the prognostic significance of clinical features of tumoral lesions in an extensive series of mycosis fungoides. *International journal of dermatology*. 2024;63:1404-13.
213. Nikolaou V, Papadavid E, Patsatsi A, et al. Prognostic indicators for mycosis fungoides in a Greek population. *The British journal of dermatology*. 2017;176:1321-30.
214. Scarisbrick JJ, Quaglino P, Prince HM, et al. The PROCLIP international registry of early-stage mycosis fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients. *The British journal of dermatology*. 2019;181:350-7.
215. van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, et al. Mycosis Fungoides: Disease Evolution and Prognosis of 309 Dutch Patients. *Archives of Dermatology*. 2000;136:504-10.
216. Crowley JJ, Nikko A, Varghese A, Hoppe RT, Kim YH. Mycosis fungoides in young patients: Clinical characteristics and outcome. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998;38:696-701.

217. Miyashiro D, Sanches JA. Characteristics and outcomes of 727 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from a Brazilian cohort. *International journal of dermatology*. 2022;61:442-54.
218. Farabi B, Seminario-Vidal L, Jamgochian M, et al. Updated review on prognostic factors in mycosis fungoides and new skin lymphoma trials. *Journal of cosmetic dermatology*. 2022;21:2742-8.
219. Jung JM, Yoo H, Lim DJ, et al. Clinicoprognostic implications of head and neck involvement by mycosis fungoides: A retrospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2022;86:1258-65.
220. Solak B, Kara RO. Systemic inflammation and its relationship with pruritus in early-stage mycosis fungoides. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2024;28.
221. Lap-shing K, Kuen-kong L. Mycosis fungoides – a retrospective study of 40 cases in Hong Kong. *International journal of dermatology*. 2005;44:215-20.
222. Deen K, O'Brien B, Wu JK. Invisible Mycosis Fungoides: Not to be Missed in Chronic Pruritus. *Dermatology and Therapy*. 2015;5:213 - 6.
223. Pujol RM, Gallardo F, Llistosella E, et al. Case Reports Invisible mycosis fungoides: A diagnostic challenge☆☆☆. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;47.
224. Gülseren D, Bostan E, Doğan S, et al. Lactate dehydrogenase, Beta-2 Microglobulin Levels and CD4/CD8 Lymphocyte Ratio in Patients with Mycosis Fungoides in Stage 1A. *Acta Medica*. 2020.
225. İncel Uysal P, Akdoğan N, Falay M, Şahin B, Özet G, Yalçın B. The Importance of Baseline Screening Investigations and Modified Severity Weighted Assessment Tool in Patients with Early Stage Mycosis Fungoides: A Four-year Retrospective Study. *Turkish Journal of Dermatology*. 2019.
226. Ishibashi M, Ohshima K, Chen KR. Folliculotropic mycosis fungoides with eosinophilia and CD30+ large-cell transformation: a case with a fatal outcome presenting with multifocal lesions and leonine facies. *Clinical and experimental dermatology*. 2010;35.
227. Jaque A, Mereniuk A, Sade S, Lansang P, Imrie KR, Shear NH. Eosinophils in the skin—a red herring masking lymphoma: a case series. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2018;6.
228. Vonderheid EC, Hamilton RG, Kadin ME. Mycosis Fungoides and Its Relationship to Atopy, Serum Total IgE, and Eosinophil Counts. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2020.
229. Guilhou JJ, Clot J, Robinet-Levy M, Meynadier J. [IgE and cellular immunity in cutaneous lymphomas (author's transl)]. *Annales de dermatologie et de venerologie*. 1977;104 8-9:533-7.
230. Vonderheid EC, Pavlov IY, Delgado JC, et al. Prognostic factors and risk stratification in early mycosis fungoides. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55:44 - 50.
231. Saif FA. Prognostic Significance of Serum Lactate Dehydrogenase in Saudi Patients with Mycosis Fungoides: A Retrospective Study of 47 Patients. *Journal of clinical & experimental dermatology research*. 2016;7:1-4.
232. Alberti-Violetti S, Talpur R, Schlichte M, Sui D, Duvic M. Advanced-stage mycosis fungoides and Sézary syndrome: survival and response to treatment. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2015;15:e105-12.
233. Pulitzer M, Myskowski P, Horwitz SM, et al. Mycosis fungoides with large cell transformation: clinicopathological features and prognostic factors. *Pathology*. 2014;46:610–6.

234. Goyal A, O'Leary D, Lazaryan A. Increased Risk of Second Primary Hematologic and Solid Malignancies in Patients with Mycosis Fungoides. *Blood*. 2018.
235. 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. *Archives of dermatology*. 2007;143 1:45-50.
236. Goyal A, O'Leary D, Goyal K, et al. Increased risk of second primary malignancies in patients with mycosis fungoides: a single center cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020.
237. Cengiz FP, Emiroglu N, Onsun N. Frequency and Risk Factors for Secondary Malignancies in Patients with Mycosis Fungoides. *Turkish Journal of Hematology*. 2017;34:378 - 9.
238. Goyal A, O'Leary D, Goyal K, Rubin N, Janakiram M. Screening for second malignancies in mycosis fungoides: non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin lymphoma, lung cancer, bladder cancer and melanoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021;35.
239. Basarab TP, Fraser- Andrews EA, Orchard G, Whittaker SJ, Russell-Jones R. Lymphomatoid papulosis in association with mycosis fungoides: a study of 15 cases. *British Journal of Dermatology*. 1998;139.
240. Gallardo F, Costa C, Bellosillo B, et al. Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides: clinicopathological and molecular studies of 12 cases. *Acta dermato-venereologica*. 2004;84 6:463-8.
241. Iacovelli P, Pacifico A, Mariano M, Orsini D, D'Arino A, Pigliacelli F. Phototherapy and mycosis fungoides: what's new? *Dermatology reports*. 2023;16.
242. Clark C, Dawe RS, Evans AT, Lowe G, Ferguson J. Narrowband TL-01 phototherapy for patch-stage mycosis fungoides. *Archives of dermatology*. 2000;136 6:748-52.
243. Zengarini C, Baruffaldi G, Piraccini BM, et al. Nb-UVB and PUVA therapy in treating early stages of Mycosis Fungoides: A single-center cross-sectional study. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2023;39:435-40.
244. Roenigk HH. Photochemotherapy for mycosis fungoides. *Archives of dermatology*. 1977;113 8:1047-51.
245. Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. Phase 3 Evaluation of Bexarotene Capsules for the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21:4402-9.
246. Querfeld C, Foss FM, Kim YH, Pinter-Brown L, Pulitzer MP. Cutaneous T-Cell Lymphoma: Current Concepts in Diagnosis, Staging, and Management. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2018;18:566-78.
247. Heald PW, Mehlmauer M, Martin AG, Crowley CA, Duvic M. Topical Bexarotene Therapy for Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66:792-800.
248. Almohideb M, Walsh S, Walsh SRA, Shear NH, Alhusayen R. Bath Psoralen-ultraviolet A and Narrowband Ultraviolet B Phototherapy as Initial Therapy for Early-stage Mycosis Fungoides: A Retrospective Cohort of 267 Cases at the University of Toronto. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2017;17:604–12.
249. Quaglino P, Prince M, Papadavid E, et al. Treatment of early-stage mycosis fungoides: Results from the PROCLIPI study. *European Journal of Cancer*. 2018;101:S34.

250. Kashani-Sabet M, Mcmillan A, Zackheim HS. A modified staging classification for cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45 5:700-6.
251. Talpur R, Singh L, Daulat S, et al. Long-term Outcomes of 1,263 Patients with Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome from 1982 to 2009. *Clinical Cancer Research*. 2012;18:5051 - 60.
252. Roupe G, Sandström M, Kjellström C. PUVA in early mycosis fungoides may give long-term remission and delay extracutaneous spread. *Acta dermato-venereologica*. 1996;76 6:475-8.
253. Hodak E, Sherman S, Papadavid E, et al. Should we be imaging lymph nodes at initial diagnosis of early-stage mycosis fungoides? Results from the PROspective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (PROCLIPi) international study *. *British Journal of Dermatology*. 2020;184.
254. Danish HH, Liu S, Jhaveri JK, et al. Validation of cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Leukemia & lymphoma*. 2016;57:2813 - 9.
255. Amorim GM, Corbellini JPN, Quintella DC, Cuzzi T, Ramos ESM. Evaluation of the Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index in patients with early stage mycosis fungoides. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2018;93:680-5.
256. Sanz-Bueno J, Lora D, Monsálvez V, 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. *British Journal of Dermatology*. 2016;175.
257. Wu H-CG, Huang H-Y, Huang Y, Chang K-C, Wu C-L. PB2265: RISK FACTORS FOR DISEASE PROGRESSION OF MYCOSIS FUNGOIDES AND SÉZARY SYNDROME IN EAST ASIAN POPULATION. *HemaSphere*. 2023;7.
258. Patrawala SA, Broussard KC, Wang L, Zic JA. Tumor stage mycosis fungoides: a single-center study on clinicopathologic features, treatments, and patient outcome. *Dermatology online journal*. 2016;22 5.
259. Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, et al. Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides. *Cancer*. 2012;118:5830-9.
260. Dogra S, Mahajan R. Phototherapy for mycosis fungoides. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2015;81:124-35.
261. Gökdemir G, Barutcuoğlu B, Sakız D, Köşlü A. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006;20:804-9.
262. Jang MS, Baek JW, Park JB, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy of early stage mycosis fungoides in Korean patients. *Annals of dermatology*. 2011;23:474-80.
263. Nikolaou V, Sachlas A, Papadavid E, et al. Phototherapy as a first-line treatment for early-stage mycosis fungoides: The results of a large retrospective analysis. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2018;34:307-13.
264. Celik E, Ucgul G, Dogramaci AC. Treatment Response to Phototherapy in Patients with Mycosis Fungoides and Parapsoriasis. *The Ulutas Medical Journal*. 2019;5:19-25.

265. Behbahani S, Yeh CJ, Fernandez JM, Chen ST. Gender differences in clinical presentation, treatment, and outcomes in mycosis fungoides. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2022;86:174-7.
266. Huang AH, Kwatra SG, Khanna R, Semenov YR, Okoye GA, Sweren RJ. Racial Disparities in the Clinical Presentation and Prognosis of Patients with Mycosis Fungoides. *Journal of the National Medical Association*. 2019;111:633-9.
267. Zampella JG, Hinds GA. Racial differences in mycosis fungoides: A retrospective study with a focus on eosinophilia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68:967-71.
268. Diamandidou E, Colome M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;40:914-24.
269. Rattanakaemakorn P, Ploydaeng M, Udompanich S, Thadanipon K, Rutnin S, Rajatanavin N. Phototherapy as a treatment of early-stage mycosis fungoides and predictive factors for disease recurrence: A 17-year retrospective study. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2021;87:645-50.

