

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



ERKEN EVRE MIKOZİS FUNGOİDES
HASTALARINDA DAR BANT ULTRAVİYOLE-B
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ

(Uzmanlık tezi)

Tezi Hazırlayan:

Dr. Tuğba ATCI

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Can BAYKAL

İSTANBUL-2014

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



ERKEN EVRE MİKOZİS FUNGOİDES
HASTALARINDA DAR BANT ULTRAVİYOLE-B
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ

(Uzmanlık tezi)

Tezi Hazırlayan:

Dr. Tuğba ATCI

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Can BAYKAL

İSTANBUL-2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Saygıdeğer Öğretim Üyelerimiz, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE, Prof. Dr. Gülsevim AZİZLERLİ, Prof. Dr. Güzin ÖZARMAĞAN, Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU ve Prof. Dr. Esen ÖZKAYA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık dönemim boyunca ve tezimin her aşamasında sahip olduğu bilgi ve deneyimleri paylaşarak yapıcı katkı ve eleştirileriyle bana yol gösteren; ilgili ve anlayışlı tutumuyla her zaman desteğini hissettiğim, kendisiyle çalışmış olmaktan büyük mutluluk duyduğum tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Can BAYKAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim sırasında bilgilerinden faydalandığım Doç. Dr. K. Didem YAZGANOĞLU ve Uzm. Dr. Algün POLAT EKİNCİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık dönemi boyunca birlikte çalıştığım tüm kıdemlilerime ve asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşire ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Tuğba ATCI

2014

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
TÜRKÇE ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	70
7. KAYNAKLAR	71
8. ÖZGEÇMİŞ	83

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Primer deri lenfomalarının WHO-EORTC sınıflaması
- Tablo 2.** Erken evre MF tanısı
- Tablo 3.** MF ve SS’de lenf nodlarının histopatolojik evrelemesi
- Tablo 4.** ISCL/EORTC tarafından yapılan MF’nin revize TNMB sınıflaması
- Tablo 5.** ISCL/EORTC tarafından yapılan MF’nin revize klinik evrelemesi
- Tablo 6.** Db-UVB tedavisine ara veren hastalarda tedaviye devam protokolü
- Tablo 7.** Db-UVB tedavisinde eritem ortaya çıkması durumunda önerilen tedavi protokolü
- Tablo 8.** PUVA tedavisinde deri tipine göre önerilen başlangıç UVA dozları
- Tablo 9.** MF’de önerilen PUVA tedavi şeması
- Tablo 10.** EORTC’nin önerdiği MF’de evrelere göre tedavi basamakları
- Tablo 11.** Deri tipine göre belirlenmiş db-UVB tedavi protokolü
- Tablo 12.** Çalışma grubundaki hastaların demografik özellikleri
- Tablo 13.** Çalışma grubundaki hastaların evrelere göre demografik özellikleri
- Tablo 14.** Evrelere göre db-UVB tedavi öncesi hastalara uygulanan tedavi yöntemleri
- Tablo 15.** Çalışma grubundaki hastalarda toplam tedavi yanıtı, tedavi ile ilgili değişkenler
- Tablo 16.** Çalışma grubundaki hastaların evrelere göre tedavi değişkenleri
- Tablo 17.** Db-UVB tedavisi ile birlikte topikal kortikosteroid kullanım oranları
- Tablo 18.** Db-UVB tedavi sırasında saptanan yan etkiler ve görülme sıklığı
- Tablo 19.** Nüks saptanan 28 hastada seçilen tedavi yöntemleri ve sıklığı
- Tablo 20.** Tedavi yanıtının literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. MF'li 60 hastanın Fitzpatrick deri tipine göre dağılımı

Şekil 2. MF'li 60 hastada db-UVB tedavisine yanıt oranı



KISALTMA LİSTESİ

Alfabetik sıraya göre dizilmiştir:

BHK: Bazal Hücreli Karsinom

cm: Santimetre

CLA: Deri Lenfosit Bağlantılı Antijen

CMV: Sitomegalovirus

Db-UVB: Dar bant Ultraviyole B

EBT: Elektron Bombardımanı Tedavisi

EKF: Ekstrakorporeal Fotokemoterapi

EORTC: Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu

ER: Elektromanyetik Radyasyon

FDA: Gıda ve ilaç dairesi

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

HTLV: İnsan T lenfosit Virusu

INF: İnterferon

ICAM: Hücrelerarası Yapışma Faktörü

IL: İnterlökin

ISCL: Uluslar arası Kutane Lenfoma Topluluğu

J: Joule

KBHL: Kutane B Hücreli Lenfoma

KTHL: Kutanöz T Hücreli Lenfoma

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MED: Minimal Eritem Dozu

MF: Mikozis Fungoides

mJ: Milijoule

MOP: Metoksipsoralen

MSH: Melanosit Stimule Edici Hormon

MÜ: Milyon Ünite

NCI/VA: National Cancer Institute/Veteran's Administration

NK: Doğal Katil

NSAID: Non-steroid Antiinflamatuvar İlaç

Nm: Nanometre

PG: Prostaglandin

PUVA: Psoralen ve Ultraviyole A

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

REAL: Yenilenmiş Avrupa-Amerika Lenfoma

SHK: Skuamöz Hücreli Karsinom

SS: Sezary Sendromu

Th: Yardımcı T Hücre

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

UV: Ultraviyole

UVA: Ultraviyole A

UVB: Ultraviyole B

UVC: Ultraviyole C

UVR: Ultraviyole Radyasyon

WHO: Dünya Sağlık Örgütü



ÖZET

ERKEN EVRE MİKOZİS FUNGOİDES HASTALARINDA DAR BANT ULTRAVİYOLE-B TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ

Amaç: Bir T hücreli lenfoma tipi olan mikozis fungoides (MF) deri lezyonları ile ortaya çıkar ve nadiren iç organ tutulumu da yapabilir. Sadece yama ve/veya plak şeklinde deri lezyonları olan erken evre hastalarda topikal tedaviler ve foto(kemo)terapi gibi deriye yönelik tedaviler tercih edilmekte olup, tedavi yanıtları benzerdir ve tam iyileşme sağladığı kanıtlanmış bir tedavi yöntemi henüz yoktur. Bu nedenle tedavi seçiminde yan etki oranı düşük yöntemler tercih edilerek klinik iyileşme sağlanması önemlidir. Dar bant ultraviyole-B (db-UVB) tedavisi düşük yan etki riski nedeniyle erken evre MF hastalarında tercih edilen tedavi yöntemleri arasındadır. Bununla birlikte geniş hasta gruplarını kapsayarak db-UVB tedavisinin erken evre MF'deki etkisini araştıran ve nüks açısından uzun takip süresine sahip olan değerlendirmeler sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı tek bir merkezde izlenen erken evre MF hastalarında db-UVB tedavisi ile elde edilen sonuçları değerlendirmek, tedavinin etkinliğinde rol oynayan diğer etmenleri araştırmak ve sağlanabilen remisyon süresini göz önünde bulundurarak yöntemin etkisinin kalıcılığı konusunda bilgi sahibi olmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma grubunu Mikozis Fungoides Özel Polikliniği'nde kayıtlı olan, 2003-2013 yılları arasında erken evre MF tanısı ile ilk kez db-UVB tedavisi uygulanan, tedavi sürecinde topikal kortikosteroidler dışında ek bir tedavi almayan hastalar oluşturdu. Db-UVB tedavisi ile elde edilen tedavi yanıtları ve takip bulguları hastaların dosya verilerinin incelenmesi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 60 MF'li hastanın (36 erkek, 24 kadın, yaş ortalaması 47.1 ± 14.7) 29'u evre IA, 31'i evre IB olarak değerlendirilmişti. Hastaların ortalama hastalık süresi 60.9 ± 86.8 ay olarak saptandı. Hastalarda db-UVB tedavi öncesi en sık (%46.7) kullanılan tedavi topikal kortikosteroidlerdi. Çalışma grubunu oluşturan 60 hastanın 52'sinde (%86.7) tedavi ile tam yanıt, 1'inde (%1.7) kısmi yanıt elde edilmişti. Tedaviye yanıtız hasta sayısı ise 7 (%11.7) olarak saptandı. Tam yanıt elde edilen hastalardaki ortalama seans sayısı 62.9 ± 15.1 , ortalama tedavi süresi ise 32.1 ± 10.7 hafta şeklinde idi. Bu tedavi süresi boyunca hastalara uygulanan en yüksek doz $0.9-3.0 \text{ J/cm}^2$ arasında olup, tedavi sonunda ulaşılan

ortalama toplam (kümülatif) doz ise $62.1 \pm 41.9 \text{ J/cm}^2$ olarak belirlendi. Tedavi sırasında sadece eritem ve kaşıntı gibi hafif yan etkiler saptanmış olup, görülme sıklığı da oldukça düşüktü. Tam yanıt elde edilen 52 hastadan takibi yapılabilmış olan 40 hastanın ortalama takip süresi 21.9 ± 16.4 ay ve ortalama remisyon süresi 10.3 ± 11.0 ay olarak saptandı. Evre IA hastalarda elde edilen ortalama remisyon süresi 8.3 ± 6.0 ay, evre IB hastalarda ise elde edilen ortalama remisyon süresi 12.3 ± 14.2 ay olarak belirlendi ve iki grup arasındaki remisyon süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Evre IA hastaların nüks oranı %60 idi ve bu hastaların tamamında sınırlı sayıda nüks lezyonları için topikal kortikosteroid tercih edilmişti. Evre IB hastalardaki nüks oranı ise %80 olup, nüks lezyonları için hastaların %68.8'inde topikal kortikosteroid, %18.8'inde PUVA ve %12.5'inde ise tekrar db-UVB tedavisi başlanmıştı.

Sonuç: Erken evre MF hastalarında db-UVB tedavisine tam yanıt elde etme oranı %86.7 olup, hastaların sadece %11.7'sinde tedaviye yanıt alınmadı. Hastaların hiçbirinde tedavi sırasında ciddi bir yan etki görülmedi. Tam yanıt oranları açısından evre IA ve evre IB hastalarda anlamlı farklılık görülmemesi ve bu hastalarda uygulanan toplam seans sayısı, kümülatif doz ve tedavi süresi açısından anlamlı fark olmaması da lezyonların yaygınlığının tedavi sonucunu etkilemediğinin göstergesi olabilir. Elde edilen sonuçlar ışığında db-UVB tedavisinin erken evre MF hastalarında etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğu söylenebilir. Bununla birlikte takip edilen hastaların %70'inde ortalama 10.3 ± 11 ay içinde nüks ortaya çıkmasının tedavinin uzun dönem etkisinin sınırlı olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan ortaya çıkan nüks lezyonlar için göreceli olarak agresif yöntemlerin kullanılması çok nadir gerekmişti. Bu durum db-UVB tedavisi alan hastalarda izlem süresince hastalığın şiddetinde bir artış olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

ABSTRACT

THE EFFICACY AND RELIABILITY OF NARROWBAND UV-B TREATMENT IN EARLY-STAGE MYCOSIS FUNGOIDES

Objectives: Mycosis fungoides (MF), a type of T-cell lymphoma, presents with skin lesions and rarely shows internal organ involvement. Skin-directed therapies, including topical modalities and photo(chemo)therapy are preferred in early-stage patients with cutaneous lesions such as patches and plaques, with similar results, but none has been shown to provide a cure. Therefore, it is important to choose a treatment modality that would yield the most favorable clinical improvement with fewer adverse effects. Narrowband ultraviolet B (NB-UVB) is one of the preferred treatment options in early-stage MF patients due to its low risk profile for adverse effects. However, there are limited number of studies evaluating the effects of NB-UVB on early-stage MF considering large patient groups and long-term assessment of relapses. The aim of this study was to evaluate the results of NB-UVB therapy in early-stage MF patients followed up in a single center, to investigate the role of other factors in the success of treatment, and to gain insight into the efficacy of treatment about the duration of remission.

Materials and Methods: This study was performed in Department of Dermatology and Venereology of Istanbul University, Istanbul Medical Faculty. Early-stage MF patients, registered between 2003 and 2013 in the MF outpatient clinic, received NB-UVB therapy with no additional treatment other than topical corticosteroids are included in the study. Responses to NB-UVB treatment and follow-up findings of the patients were retrieved from outpatient clinic records.

Results: A total of 60 patients (36 males, 24 females; mean age 47.1 ± 14.7 years), 29 with stage IA and 31 with stage IB were evaluated. The mean duration of disease was 60.9 ± 86.8 months. Topical corticosteroids were the most commonly used treatment (46.7%) before NB-UVB therapy. Complete response to treatment was achieved in 52 patients (86.7%) and partial in one patient (1.7%). Seven patients (11.7%) showed no response. Complete response was obtained after a mean of 62.9 ± 15.1 sessions and in a time window 32.1 ± 10.7 weeks. The largest dose per session was between 0.9 and 3.0 J/cm², and the mean total dose at the end of

treatment was $62.1 \pm 41.9 \text{ J/cm}^2$. The incidence of adverse effects was quite low, being mild erythema and itching. Of 52 patients with complete response, 40 patients had appropriate follow-up data, showing a mean follow-up of 21.9 ± 16.4 months and remission in 10.3 ± 11.0 months. The mean duration of remission was 8.3 ± 6.0 months in stage IA patients, and 12.3 ± 14.2 months in stage IB patients, with no statistically significant difference. Relapses were seen in 60% of stage IA patients, whose recurrent lesions were preferably dealt with topical corticosteroids. A higher rate of relapses (80%) was encountered in stage IB patients, which required treatment with topical corticosteroids in 68.8%, PUVA in 18.8%, and repeating of NB-UVB in 12.5%.

Conclusion: NB-UVB therapy provided complete response in 86.7% of patients with early-stage MF, only 11.7% had no response. Serious side effects are not observed in the patients. The absence of significant differences in complete response rates, total number of phototherapy sessions, cumulative doses, and duration of therapy between stage IA and stage IB patients may indicate that involvement ratio of these two groups do not affect treatment outcome. Our results suggest that NB-UVB is an effective and safe treatment option in early-stages of MF. However, the occurrence of relapses within a mean follow-up of 10.3 ± 11 months in 70% of patients suggests that its long-term efficacy is limited. Nonetheless, aggressive methods were rarely needed for recurrent lesions which may indicate that the severity of the disease does not increase during the short term follow up period after NB-UVB therapy.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kutanöz T hücreli lenfomalar (KTHL) primer olarak deride bulunan ve malign klonal T lenfositlerden oluşan lenfoproliferatif hastalıklar grubudur ve bu hastalıkların seyri sistemik lenfomalardan oldukça farklıdır. KTHL'lerin en sık görülen formu olan mikozis fungoides (MF), nadiren iç organ tutulumu yapabilmekle birlikte çoğunlukla sadece deri lezyonları ile seyreder (1).

Hastalığın evrelemesinde en yaygın kullanılan yöntem tümör (T), lenf nodu metastazı (N), iç organ metastazı (M) ve periferik kan (B) değerlendirmesi ile yapılan, 2007 yılında ISCL/EORTC tarafından revize edilen sınıflamadır. Buna göre evre IA-IB-IIA hastalar "erken evre" olarak kabul edilmektedir (2). MF'li hastaların önemli bir bölümü tanı sırasında erken evrelerde ve yaşam boyu ileri evrelere geçmeyebilir (1). Ekstrakutane tutulum gelişme riski deri lezyonlarının yaygınlığı ve tipi, özellikle tümörlerin varlığı ile ilişkilidir. Lenfadenopati hastaların sadece bir bölümünde görülür; dermatopatik ya da neoplastik olabilir (3). Dermatopatik lenfadenopati varlığı (evre IIA) hastaya tedavi yaklaşımını etkilemez. İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Özel Mikozis Fungoides Polikliniği'nde Ocak 2001- Nisan 2008 tarihleri arasında takip edilen 203 MF'li hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği, Polat Ekinci tarafından hazırlanan tez çalışmasında da hastaların %36'sının evre IA, %58'inin evre IB ve %2'sinin evre IIA olduğu belirtilmiştir (4). Dolayısıyla hastaların önemli bölümünün erken evrelerde olduğu dikkat çekicidir.

MF tedavisi hastanın yaşına, genel durumuna, hastalığın evresine, deri lezyonlarının tipine ve yaygınlığına göre belirlenir. Erken evre hastalarda öncelikle deriye yönelik tedaviler olan foto(kemo)terapi ve topikal ilaçlar tercih edilirken, dirençli hastalarda veya diğer risk faktörlerinin varlığında interferon ve retinoidler gibi sistemik tedaviler tek başlarına veya fototerapi ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Nodal ya da sistemik tutulum varlığında ise radyoterapi, tek veya nadiren çok ajanlı kemoterapi gündeme gelmektedir.

Fototerapi, ultraviyole radyasyonunun (UVR) deri hastalıkları için kullanılmasıdır. MF tedavisinde PUVA, dar band ve geniş band UVB fototerapi yöntemleri kullanılabilir. Db-UVB fototerapisinin MF'de etkinliğini gösteren ilk çalışma 1999 yılında Hofer ve ark. tarafından bildirilmiştir (5). Bu bildiriye takiben benzer çalışmalar yapılmış ve son yıllarda

MF tedavi seçenekleri arasında db-UVB giderek daha fazla önem kazanmaya başlamıştır. Bununla birlikte genellikle daha ince lezyonları olan hastalarda yani yamasal lezyonları ön planda olanlarda seçilmektedir. Kalın plaklara etkisinin sınırlı olmasının yanı sıra tedavi sonrası nüks riski olduğunun bilinmesi, bu yan etkisi çok düşük yöntemin daha sık kullanılmamasının başlıca nedeni olarak görülmektedir.

Db-UVB tedavi uygulama rejimi merkezler arasında farklılık göstermektedir ve belirlenmiş ortak bir tedavi protokolü yoktur. Birçok merkezde MF’de tedaviye haftada 3 uygulama ile (temizlenme rejimi) başlandığı ve lezyonlar gerileyinceye kadar bu şekilde devam edildiği belirtilmektedir. Temizlenme rejimine ne kadar süreyle devam edileceği hastanın tedavi yanıtına bağlıdır (6). Db-UVB ile MF’de idame tedavisi uygulanması ise oldukça tartışmalıdır.

Literatürü incelediğimizde, dünyada ve ülkemizde geniş hasta gruplarını kapsayarak db-UVB tedavisinin erken evre MF’deki etkinliğini gösteren ve özellikle nüksün değerlendirilmesi açısından uzun takip süresine sahip olan çalışmaların çok fazla olmadığı görülmektedir. Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı Özel Mikozis Fungoides Polikliniği’nde düzenli olarak takip edilen, 2003-2013 yılları arasında db-UVB tedavisi uygulanmış ve tedavisi bu süre içinde tamamlanmış olan, evre IA ve IB MF’li hastaların bulguları değerlendirildi. Hastaların dosyalarını incelemek suretiyle yapılan bu retrospektif çalışmada ortalama takip süresi uzun kabul edilebilecek, geniş bir hasta serisinin verileri incelendi. Amacımız db-UVB tedavisi uygulanmış erken evre MF hastalarında tedaviye alınan yanıtları değerlendirmek, tedavinin başarısında rol oynayan etmenleri araştırmak ve hastaların takip sonuçlarından yola çıkarak remisyon süresi ve nüks oluşma zamanı konusunda fikir sahibi olmak ve nüks ortaya çıkan hastalardaki olası nedenleri saptayabilmektir. Ayrıca tedavi sırasında ortaya çıkan akut yan etkilerin değerlendirilmesi ile de tedavinin güvenilirliğini değerlendirmek amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.PRİMER DERİ LENFOMALARI

2.1.1.TANIM ve SINIFLAMA

Lenfoma, T ve B hücrelerinin daha nadir olarak da doğal katil (natural killer-NK) ve plazmositoid dendritik hücrelerin klonal proliferasyonudur. Ekstranodal Hodgkin dışı lenfomalar gastrointestinal sistemden sonra ikinci sıklıkta deriyi tutarlar. Kutanöz T hücreli lenfomalar (KTHL) primer olarak deride bulunan ve malign klonal T lenfositlerden oluşan lenfoproliferatif hastalıklar grubudur ve Hodgkin dışı sistemik lenfomalardan klinik, histopatolojik, immunfenotipik ve prognoz açısından farklılıklar gösterir (7,8). Mikozis fungoides (MF), KTHL'lerin en sık görülen formu olup, tüm primer deri lenfomalarının yaklaşık %50'sini oluşturduğu bilinmektedir (1).

Deri lenfomaları hakkında çeşitli sınıflamalar bulunmakta olup, son yıllarda önemli değişiklikler yapılmıştır. İlk sınıflamalar (Kiel, Rappaport, Lukes, Collins) ön planda sistemik lenfomaların morfolojik özellikleri esas alınarak yapılmıştır. Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu'nun 1994 yılında geliştirdiği REAL (Yenilenmiş Avrupa-Amerika Lenfoma) sınıflaması ilk sınıflamalardan farklı olarak klinik, histopatolojik, immunfenotipik ve moleküler genetik özelliklerin bir arada değerlendirildiği ilk sınıflamadır (9). Deri lenfomalarının histolojik ve immunfenotipik yönden benzeri olan sistemik lenfomalardan daha farklı klinik özelliklere ve prognoza sahip olduğunun gözlenmesi üzerine Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) tarafından 1997 yılında "primer kutane lenfoma" tanımlaması ve sınıflaması yapılmıştır (10). Bu sınıflamada primer deri lenfomaları sessiz, orta ve agresif seyir göstermelerine göre ayrılmıştır. Ancak bu sınıflama hematopoietik ve lenfoid doku tümörlerinde yaygın kabul görmüş Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasıyla çelişkiler oluşturarak terminolojide karışıklıklara ve tartışmalara neden olmuştur. Bunun üzerine 2003 ve 2004 yıllarında yapılan iki toplantı ile her iki sınıflamanın birleştirilmesiyle yeni bir sınıflama geliştirilmiş ve WHO-EORTC sınıflaması olarak 2005 yılında sunulmuştur (Tablo1) (1). Daha önce Sezary sendromu (SS) sıklıkla MF'nin bir varyantı olarak tanımlanmaktayken, bu yeni ortak sınıflamada ayrı klinik özellikleri olan iki hastalık olarak belirtilmiştir.

Tablo 1.Primer deri lenfomalarının WHO-EORTC sınıflaması (1)

Kutane T hücreli ve NK hücreli lenfomalar

- Mikozis fungoides (MF)
- MF varyantları ve alt tipleri
 - Folikülotropik MF
 - Pajetoid retiküloz
 - Granülomatöz gevşek deri
- Sezary sendromu
- Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma
- Primer kutane CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar
 - Primer kutane anaplastik büyük hücreli lenfoma
 - Lenfomatoid papülloz
- Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
- Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip
- Primer kutane periferik T hücreli lenfoma
 - Primer kutane agresif epidermotropik CD8+ T hücreli lenfoma (şimdilik geçerli)
 - Kutane γ/δ T hücreli lenfoma (şimdilik geçerli)
 - Primer kutane CD4+ küçük/orta büyüklükte pleomorfik T hücreli lenfoma (şimdilik geçerli)

Kutane B hücreli lenfomalar

- Primer kutane marjinal zon B hücreli lenfoma
- Primer kutane foliküler merkez hücreli lenfoma
- Primer kutane difüz büyük B hücreli lenfoma, bacak tipi
- Primer kutane difüz büyük B hücreli lenfoma, diğer
 - İntravasküler büyük B hücreli lenfoma

Haberci hematolojik neoplazi

- CD4+/CD56+ hematodermik neoplazi (blastik NK hücreli lenfoma)

2.2.MİKOZİS FUNGOİDES

2.2.1.TARİHÇE

MF'li ilk hasta 1806 yılında Fransız dermatolog Jean-Louis-Marc Alibert tarafından tanımlanmış ve doğadaki mantarlara benzeyen tümörler nedeniyle “mycosis fungoide” olarak isimlendirilmiştir (11). Hastalığın daha sonra fungal bir etkenle ilişkisi olmadığı ve bir deri lenfoması olduğu anlaşılmasına rağmen bu yanlış isimlendirme günümüzde de hala kullanılmaktadır.

Alibert'in öğrencisi olan Bazin hastalığın klasik seyri olan yama, plak ve tümör evrelerini 1870 yılında tanımlanmıştır ve bu bildiri malignite gelişiminde tanımlanmış ilk “çok basamaklı” modellerden biridir (3). KTHL tanımı ise ilk olarak Edelson ve Lutzner tarafından özellikle MF ve SS'yi kastederek 1975 yılında kullanılmıştır (12).

2.2.2.EPİDEMİYOLOJİ

Gastrointestinal lenfomalardan sonra ikinci en sık (%19) görülen ektranodal non-Hodgkin lenfoma primer kutane lenfomalardır. KTHL'lerin yıllık insidansı 2009 yılında yayınlanan Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü'nün sonuçlarına göre 7.7/1000000 olgu olarak saptanmıştır. 2001-2005 yılları arasındaki olguların dahil edildiği bu değerlendirmeye göre kutane lenfomaların %71'ini KTHL'ler, bunların ise %54'ünü MF oluşturmaktadır (13).

MF her iki cinsiyette ve 50-80 yaş arasında daha sık olmakla beraber her yaşta görülebilir. Erkeklerde kadınlara oranla biraz daha sık görülür. Ancak bu sıklık yaş ile de ilişkilidir. Kadın ve erkek cinsiyette 30 yaş altında yaklaşık eşit sıklıkta görülmekteyken, ileri yaşlarda özellikle 60 yaş civarında erkeklerde iki kat daha sık olduğu saptanmıştır (13). Tsianakas ve ark.'nın yaptığı literatür taraması şeklindeki araştırmada bildirilen 254 çocuk (<16 yaş) MF hastasının 22'sinin 2 yaş altında ve bunların 7'sinin ise 1 yaş altında olduğu belirtilmiştir (14). Kliniğimizde ise 1997-2011 yılları arasında takip edilen 368 MF'li hastanın %5.4'ünü (20 hasta) yaşları 2-18 arasında değişmekte olan çocuk hastalar oluşturmaktadır (15).

Hastaların önemli bir bölümü tanı sırasında erken evrelerde ve yaşam boyu ileri evrelere geçmeyebilir. Almanya'dan Assaf ve ark.'nın (16) 998 primer kutane lenfomalı olgu serilerinde MF'lerin %80'nin evre IA-IIA olduğu, Hollanda'dan van Doorn ve ark.'nın (17) 309 olgulu serilerinde ise %72.5'nin evre IA ve IB olduğu bildirilmiştir. İstanbul Tıp

Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Özel Mikozis Fungoides Polikliniği'nden Ocak 2001- Nisan 2008 tarihleri arasında takip edilen 203 MF'li hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği, Polat Ekinci tarafından hazırlanan tez çalışmasında ise hastaların %36'sının evre IA, %58'inin evre IB ve %2'sinin evre IIA olduğu belirtilmiştir (4).

2.2.3.ETYOPATOGENEZ

MF'nin etyolojisi ile gelişimindeki ve progresyonundaki patogenetik mekanizmalar büyük oranda bilinmemektedir. Genetik, çevresel ve immünolojik faktörler suçlanmaktadır.

a. Genetik Faktörler

Malinite gelişiminde hücresel düzeyde DNA tamir genleri, onkogenler ya da tümör süpresör genlerinde oluşan mutasyonların rolü olduğu düşünülmektedir. Ancak özellikle MF'nin reaktif T hücre infiltrasyonunun yoğun olduğu erken dönemlerinde patogenez ile ilişkili genlerin tanımlanması oldukça zordur. MF'ye spesifik herhangi bir tümör belirteci de bilinmemektedir (18). MYC lokusunun amplifikasyonu ve tümör süpresör genleri olan P53, CDKN2A, CDKN2B (p15/p16)'nin kaybı MF'nin patogenezinde ve progresyonunda önemlidir. Farelerle yapılan bir çalışmada cMyc'nin yüksek oranda ekspresyonu ve p53 kaybının birlikte hücre siklus kontrolünün kaybı ve bozulmuş apoptozla kromozomal instabiliteye ve lenfoma gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (19). Karenko ve ark. T hücrelerinde tümör süpresör geni gibi rol alan NAV3 gen delesyonunun erken ve geç evre MF lezyonlarında anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır (20). KTHL'lerin kromozomal anomaliler ile ilişkisini değerlendiren bir diğer çalışmada ise; kromozom 1, 6 ve 11'deki anomalilerin mevcut hastalık remisyondayken bile saptanabilirken, kromozom 8 ve 17'deki anomalilerin özellikle aktif ve progresif hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). MF'de yapılan genetik çalışmaların çoğu tümöral lezyonlardan alınan biyopsilerde gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle saptanan genetik anomalilerin hastalığın progresyonundaki genetik bir epifenomen mi, yoksa hastalığın gelişimiyle ilişkili bir olay mı olduğu henüz netlik kazanmamıştır (18).

MF etyolojisine yönelik yapılan HLA sınıf II çalışmalarında HLA-DR5 ve HLA-DqB1*O3 alellerinin ekspresyonunda artış saptanmıştır. Kliniğimizde 2003 yılında Kaymaz tarafından yapılan 50 MF'li hastanın dahil edildiği tez çalışmasında da HLA-DRB1*13 alelinde anlamlı düzeyde artış saptanmıştır (22).

MF'nin ailesel olarak görülmesi oldukça nadirdir. İlk ailesel MF olgusu 1933 yılında bir anne ve kızında bildirilmiştir (23). Kliniğimizden de anne-oğul olmak üzere literatüre geçen bir ailesel MF olgusu bulunmaktadır (24).

b. Çevresel Faktörler

MF'nin etyolojisinde çeşitli çözücü ve kimyasallara mesleki-çevresel maruziyet üzerinde durulmuş olsa da, yapılan geniş vaka-kontrollü çalışmalarda bu hipotezi destekleyecek bulgular elde edilememiştir (25).

Etyolojide üzerinde durulan diğer nedenler antijen stimülasyonu ve viral indüksiyon hipotezleridir. Kronik antijenik stimülasyona bağlı epidermiste başlangıçta bir inflamatuvar yanıt geliştiği ve bunun T hücre proliferasyonuna yol açıp sonuçta malign bir T hücre klonu gelişmesine neden olduğu şeklinde bir görüş vardır (7).

MF ve SS'li bazı hastalara ait hem periferik kan, hem deri lezyonlarında insan T-lenfotropik virüs-1 (HTLV)'in saptandığını bildiren çalışmaların yanı sıra (26), literatürde tam aksi görüşte olan yayınlar da mevcuttur (27). Günümüzde mevcut bilgilerle HTLV-1'in MF etyolojisinde herhangi bir rolü olmadığı düşünülmektedir. Sitomegalovirüs (CMV) gibi diğer virüslerin de rolü hala belli değildir (28).

c. İmmünolojik Faktörler

MF'deki deri tutulumunun malign T hücreleri üzerinde eksprese edilen spesifik reseptörler aracılığıyla olduğu bilinmektedir. Bu reseptörlerden biri deriye spesifik T hücrelerinde eksprese edilen “deri lenfosit bağlantılı antijen (CLA)” reseptörüdür. CLA eksprese eden T lenfositler dermal postkapiller venüllerdeki endotelial hücrelerde eksprese edilen E-selektin ile etkileşir ve deriye yerleşir (29). CLA reseptörü T hücrelerinin kapillerlerden dermise geçişinde önemli iken epidermotropizm kemokinler tarafından sağlanır. Kemokinler keratinosit ve dendritik hücrelerden salınır. Kemokin reseptörlerinden olan CCR4 ve CCR10 ve ligandları malign T hücrelerinin deriye yerleşmesinde görev alır. İleri dönem MF'de malign T hücreleri üzerinde kemokin reseptör ekspresyonu azalır ve bunun sonucunda epidermotropizm kaybolur, deri tümörleri oluşur ve tümör hücreleri periferik kana ve lenf düğümlerine yayılır (18).

2.2.5.KLİNİK ÖZELLİKLER

MF, serebriform nükleuslu, küçük-orta boy T lenfositlerin proliferasyonu ile karakterize epidermotropik KTHL formudur. WHO-EORTC tarafından 2005 yılında yapılan sınıflamaya göre yavaş seyirli bir KTHL tipi olarak kabul edilir. Uzun süre ve hatta çoğu zaman yaşam boyu sadece deriye sınırlı kalmakla birlikte, olguların bir bölümünde lenf nodu ve iç organ tutulumu da görülebilir. MF tanısında klinik değerlendirmenin yanı sıra histopatolojik inceleme de çok önemlidir ve tanıyı kesinleştirir. MF'nin yama, plak ve tümör evrelerinin bulunduğu klasik tipi dışında bazı özel klinik görünümleri ve klinik alt tipleri de tanımlanmıştır (1).

2.2.5.1.KLASİK MF (Alibert-Bazin tipi)

MF'nin en sık görülen tipidir. Yama evresi, plak evresi ve tümör evresi olmak üzere 3 klinik evresi vardır.

a. Yama Evresi: Yama evresi çoğunlukla hastalığın başlangıç evresini oluşturur. Lezyonlar pembemsi-kahverengimsi, bazen daha soluk renkli, hafif atrofik ve ince skuamlı yamalar şeklindedir. Tek veya çok sayıda olabilen lezyonlar genellikle gluteal bölge ve uyluk üst bölümü başta olmak üzere güneş görmeyen alanlara yerleşmeye eğilimlidir. Hafif veya orta derecede kaşıntı eşlik edebilir. Bu lezyonlar yıllarca sabit kalabileceği gibi, kendiliğinden gerileyebilir veya plak evresine ilerleyebilir. Bu dönemde lezyonlar kronik ekzema, psöriasis vulgaris, pitriasis likenoides kronika ve atopik dermatit gibi klinik durumlarla ayırıcı tanıya girer (30).

Parapsoriasis MF'nin yama evresi ile klinik ve histopatolojik açıdan önemli benzerlikler gösteren bir tablodur. Gerek küçük ve gerekse büyük plaklı parapsöriasisde, lezyonlar plak olarak adlandırılmasına rağmen aslında yama şeklindedir. Küçük plaklı parapsöriasisde genellikle gövdeye yerleşmeye eğilimli, atrofi ve telenjektazinin eşlik etmediği, 2-6 cm uzunluğunda, paralel dizilmeye eğilimli parmaksı lezyonlar görülür. Bu hastalarda neredeyse hiçbir zaman MF kliniğinin gelişmediği öne sürülmüştür (31).

Büyük plaklı parapsöriasis ise genellikle 6 cm'den daha büyük, hafif atrofi ve poikilodermik bir görünümün de eşlik edebileceği lezyonlar şeklinde tanımlanmıştır. Gluteal bölge, gövde, uyluk üst yüzleri, kol iç yüzler ve meme en sık tutulan alanlardır. Bu hastaların %7.5-14'ünde MF'ye progresyon görülebilir (30). Sanchez ve Ackerman, büyük plaklı

parapsöriasis ve erken evre MF'nin eş anlamlı olarak kabul edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (32). Günümüzde bu görüş giderek daha fazla kabul görmektedir.

b. Plak Evresi: Plak lezyonlar, doğrudan sağlam deriden veya yama tarzı lezyonların üstünde gelişebilir (33). Pembeden kahverengiye kadar değişen renklerde, yüzeyindeki skuam açısından çeşitlilik gösteren, asimetrik dağılımlı, palpasyonda infiltrasyonun rahatlıkla hissedilebildiği, anüler, polisiklik veya at nalı şeklinde keskin sınırlı plak lezyonlar görülür. Kaşıntı yama evresine göre daha şiddetli olma eğilimindedir. Sık olmamakla beraber yüz ve saçlı deri de etkilenebilir (30). Vücut yüzeyinin %10'undan fazlasının etkilendiği durumlarda plak kalınlığının prognostik önemi olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır (34). Plak lezyonlar klinik olarak diğer kutane lenfomalar, lepra, dermatofitozlar, morfea ve lupus eritematosus tumidus ile ayırıcı tanıya girer (30).

Hastalar uzun süre veya yaşam boyu plak evresinde kalabileceği gibi, remisyona uğrayabilir veya tümör evresine de ilerleyebilir (30).

c. Tümör Evresi: Tümöral evre MF'de lezyonlar tipik olarak bir-birkaç cm çapında, deriden kabarık, yumuşak, morumsu kırmızı veya kırmızı kahverengi renklerde, yarım küre ya da mantar şeklindedir (35). Tümöral evrede lezyonlar çok sayıda olmaya eğilimlidir; yama ve plak evresinden farklı olarak yüz tutulumu siktir. Aksiler ve inguinal katlantı, meme altı ve antekubital bölge sıklıkla yerleşmeyi tercih ettiği diğer alanlardır (30). Mukozalar dahil olmak üzere her yerde lezyon olabilir.

MF'nin tümör evresi yama ve plaklara göre daha nadirdir. Olguların çoğu hiçbir zaman tümör evresine geçmez. Tümörler eski bir yama veya plak tipi lezyonun üzerinde ya da doğrudan sağlam deri üzerinde çıkabilir ve tümöral lezyonlara sıklıkla yama-plak lezyonlar eşlik eder (33,30). Geçmişte yama ve plak lezyonlar olmadan hızlı gelişen nodül ve tümörlerle karakterize olan, "tumeur d'emblee" olarak tanımlanan formun artık büyük oranda MF dışı KTHL yada kutane B hücreli lenfoma (KBHL) olgularından oluştuğu kanıtlanmıştır (36).

Lenfonodal ve viseral yayılım yama evresinde görülmezken, plak evresinde nadirdir, tümör evresinde ise sıklıkla saptanabilir (30).

2.2.5.2.MF'NİN DİĞER KLİNİK GÖRÜNÜMLERİ ve VARYANLARI

Literatürde klasik MF dışında hipopigmente, eritrodermik, poikilodermik, siringotropik, vezikülobüllöz, hiperkeratotik ve iktiyoziform MF gibi klasik yama ve plaklardan farklı

görüntüsü olan fakat histopatolojik bulgularla MF olarak kabul edilen tablolar bulunmaktadır (37). Ancak klinik davranışlarının klasik MF'ye benzer olması nedeniyle WHO-EORTC sınıflamasında ayrı bir tablo olarak kabul edilmemişlerdir. Foliküler MF, pagetoid retiküloz ve granulomatöz gevşek deri ise MF varyantları olarak sınıflandırılmıştır (1).

Poikilodermik MF

Klasik MF hastalarının bir kısmında hipo-hiperpigmentasyon, kseroz, atrofi ve telenjektazi (poikiloderma vaskulare atrofikans) ile karakterize poikilodermik lezyonlar görülebilir. Sıklıkla giysilerin temas ettiği alanlarda, gerilemiş yama lezyonların yerinde yavaşça gelişir ve bu lezyonlara MF'nin tipik yama ve plak lezyonları eşlik eder. Bazı hastalarda ise bu görünüm baskın ya da tek bulgu olabilir (37).

Hipopigmente MF

Hipopigmente MF sıklıkla genç ve koyu tenli kişilerde görülür (37). Kliniğimizde 1997-2011 yılları arasında takip edilen 18 yaş altı 20 pediatrik MF hastanın 9'unda (%45) hipopigmente lezyonlar saptanmıştır (15). Hastalar asemptomatik ya da hafif kaşıntılı, düzensiz sınırlı, skuamsız yama lezyonlarla başvurur. Bazen tipik yama, plak veya tümörler hipopigmente lezyonlara eşlik edebilir. Pitriazis versikolor, pitriazis alba, vitiligo, lepra, sarkoidoz ve postinflamatuar hipopigmentasyon ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Prognoz açısından özel bir önem taşımaz. Tedavi yanıtı olarak perifoliküler repigmentasyon görülebilir (37).

Eritrodermik MF

Klasik MF'li hastalarda nadiren hastalığın ileri evresinde eritrodermi gelişebilir (30). Eritrodermi, vücut yüzeyinin %80'inden fazlasının eritem ya da skuamla kaplı olmasıdır. Eriteme deride atrofik veya likenifiye görünüm, keratoderma, palmoplantar fissürler yanında plak ve bazen tümörler de eşlik edebilir. Deri bulguları yanında elektrolit dengesizliği, hipotermi, saç kaybı ve ektropiyon gibi göz kapağı değişiklikleri olabilir (28,38).

Daha önce MF'nin bir varyantı kabul edilen SS ise eritrodermi, jeneralize lenfadenopati ve deri, lenf nodları ve periferik kanda neoplastik CD4+ hücreleri (Sezary hücreleri) bulunmasıyla tanımlanmaktadır. WHO-EORTC tarafından 2005 yılında yapılan sınıflamada ise ayrı bir hastalık olarak kabul edilmiştir (1).

Eritrodermik MF ilaç reaksiyonları, enfeksiyonlar, jeneralize seboreik dermatit, psoriasis ve kronik fotosensitivite reaksiyonları ile ayırıcı tanıya girer (38).

Foliküler/Folikülotropik MF

Folikülotropik infiltrasyonla karakterize, epidermin ise sıklıkla etkilenmediği MF varyantıdır. Olguların çoğunda kıl folikülündeki neoplastik infiltrasyona müsinöz dejenerasyon eşlik eder. Neoplastik hücrelerin derin, foliküler ve perifoliküler yerleşimli olması dolayısıyla deriye yönelik tedavilere daha az yanıt vermeleri en önemli özellikleridir (1).

Folikülotropik MF sıklıkla yetişkinlerde, nadiren çocuk ve adölesanlarda görülür. Erkeklerde kadınlara göre daha sıktır (1). Hastalarda akne ve komedon benzeri lezyonlar, gruplaşmaya eğilimli foliküler papüller, foliküler keratoz, alopesik plaklar (alopesi müsinöz), indüre plaklar, tümöral lezyonlar ve lezyonlu bölgelerde müsin sekresyonu görülebilir. Baş ve boyun bölgesinde daha sık ve şiddetli tutulum olur. Hastaların 1/3'ünde alopesi ve foliküler belirginleşmeyle seyreden kaş tutulumu görülebilir (30, 39).

Folikülotropik MF'de kist ve psödokomedon oluşumuyla seyreden nevus komedonikus, granulomatöz rozasea, klorakne ile ayırıcı tanı önem kazanır. Hastalığın bu varyantında 10 yıllık yaşam beklentisi %26 olup, tanı anında lezyonların klinik görünümünden bağımsız olarak hastaların evre III olarak kabul edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (30).

Pagetoid Retiküloz

Pagetoid retiküloz sıklıkla akral yerleşimli, yüzeysel belirgin hiperkeratotik veya psoriaziform görünümlü, eritemli, infiltrate, soliter plaklarla karakterizedir (30). Pagetoid retiküloz terimi sadece lokalize tip (Worringer-Kollop hastalığı) için kullanılmalıdır, jeneralize tipi (Ketrone-Goodman) günümüzde agresif epidermotropik CD8+ KTHL, kutane gama/delta-pozitif T hücreli lenfoma ya da tümöral evre MF olarak sınıflandırılabilir. Hastalık yavaş seyirlidir ve klasik MF'nin aksine deri dışı yayılım ve hastalığa bağlı ölüm hiç bildirilmemiştir (1).

Granülomatöz Gevşek Deri

Granülomatöz gevşek deri KTHL'lerin nadir bir formu olup; başlıca intertrijinal bölgelerdeki sarkık ve gevşek deri katlantılarına yerleşen yama ve plak lezyonlarla

karakterizedir. Olguların çoğunda hastalık yavaş seyirlidir; ancak hastaların 1/3'ünde Hodgkin lenfoma gelişimi gözlenmekte, bir kısmında ise klasik MF lezyonları ortaya çıkmaktadır (1,40).

2.2.6.HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

MF tanısında en önemli yaklaşım deri biyopsisinin histopatolojik değerlendirmesidir. Ancak MF erken dönemi, patoloğlar tarafından tanı konulması oldukça zor bir durumdur. Buna sebep olarak bu dönemdeki bulguların genellikle tanısız olmaması veya birçok inflamatuvar deri hastalığına benzer histolojik özelliklere sahip olması gösterilmektedir (41,42). Ayrıca lezyonların histopatolojik özellikleri hastalığın evresine göre farklılık göstermektedir.

2.2.6.1.KLASİK MF (Alibert-Bazin tipi)

a. Yama Evresi: Bu evrede histopatolojik değişiklikler klinik olarak da MF'yi taklit edebilen inflamatuvar dermatozlarla karışabilir ve tanı ancak iyi bir klinikopatolojik korelasyonla oluşturulabilir (43). Erken yama lezyonlarda çoğunluğu lenfositlerden oluşan yüzeysel bant tarzı ya da çok yoğun olmayan bir likenoid infiltrasyon vardır. Küçük-orta boy, çok kıvrımlı (serebriform) ve bazen hiperkromatik nükleuslu tanı değeri yüksek atipik hücreler az sayıda bulunabilir ve başlıca epidermise lokalizedir (epidermotropizm). Bu lenfositler karakteristik olarak epiderminin bazal tabakasında, vakuollü halo ile çevrili, tek tek hücreler şeklinde lineer olarak dizilirler (3). Özgünlüğü en yüksek bulgu ise intraepidermal yerleşen ve Pautrier mikroapseleri olarak adlandırılan atipik lenfosit kümeleridir, ancak olguların sadece %10'unda görülür (44).

b. Plak Evresi: Geç yama ve erken (ince) plak evresinde histopatolojik bulgular tanı koydurucu nitelik kazanır. Bu evrede bazal tabakada özellikle rete kıvrımlarının uçlarında tek tek dizilerek epidermotropizm oluşturan infiltrasyon daha yoğundur. Hücrelerin çoğu küçük boyutlu, yuvarlak veya hafif serebriform nükleusa sahip iyi diferansiye lenfositlerdir. Aynı zamanda hafif akantoz, hiperkeratoz, bazal tabaka hasarı ve bununla ilişkili pigment inkontinensi, papiller dermiste ödem ve fibrozis ve postkapiller venüllerde orta derecede proliferasyon bulunabilir. İnfiltrasyon eosinofil, plazma hücresi, makrofaj ve dermal dendritik hücreleri de içerebilir. Geç (kalın) plak evresinde ise subepidermal, daha fazla sayıda serebriform hücre içeren sıklıkla bant tarzı yoğun bir infiltrasyon vardır. Epidermotropizm daha yoğundur ve 2-3 hücreden oluşan küçük, intraepidermal, lenfosit topluluğundan oluşur.

Büyük Pautrier mikroabseleri olguların az bir kısmında görülür. Eozinofil ve plazma hücreleri ile birlikte kollajende belirgin ödem vardır (37,44).

c. Tümör Evresi: Plak evresinden tümör evresine geçişle birlikte neoplastik dermal infiltrasyon daha yoğunlaşırken, epidermotropizm kaybolabilir (44). Epidermotropizm kaybının başta $\alpha^E\beta_7$ olmak üzere bazı integrinlerin ekspresyon kaybına bağlı geliştiği düşünülmektedir (45). Baskın olan küçük serebriform hücre popülasyonuna ek olarak, değişik miktarlarda immunoblast, lenfoblast, orta veya büyük boy hiperkromatik nükleuslu pleomorfik hücreler bulunur (37). Reaktif T hücre ve dendritik hücre sayısında ise eş zamanlı azalma vardır (44). Ayrıca tümöral evre MF hastalarının %8-55'inde CD30+ büyük hücreli anaplastik transformasyon görülebilir (30).

2.2.6.2.MF'İN DİĞER KLİNİK GÖRÜNÜMLERİ ve VARYANLARI

Poikilodermik MF

MF'nin klasik bulgularının yanı sıra epidermal atrofi, rete uzantılarında yassılaşıma veya tam kayıp, hafif-orta düzeyde bazal tabakada vakuoler değişiklikler ve pigment kaybı, papiller ve üst retiküler dermiste melanofaj miktarında artış, eritrosit içeren yüzeysel damarlarda dilatasyon gibi histopatolojik değişikliklerin varlığı tipiktir (37).

Hipopigmente MF

Klasik MF lezyonları ile benzer histopatolojik bulgular içermekle birlikte, hipopigmente MF'deki neoplastik hücrelerde CD8 ekspresyonunun sık olduğu bildirilmiştir. Histopatolojik olarak hipopigmentasyon ile seyreden diğer hastalıklardan ayırt ettirici özelliği de yoktur (37).

Eritrodermik MF

Genel olarak SS ve eritrodermik MF'nin histopatolojik ve immunhistokimyasal özellikleri klasik MF'ye benzerdir. Ancak epidermotropizm, Pautrier mikroabseleri ve halolu lenfositler daha az sıklıkla görülürken; parakeratoz, akantoz, papiller dermal fibrosis, telenjiektazi ve mitotik figürler daha belirgindir (37,38).

Foliküler/Folikülotropik MF

Histopatolojik olarak foliküler MF kıl foliküllerini çevreleyen ve infiltre eden yoğun bir lenfositik infiltrasyon ile karakterize iken sıklıkla interfoliküler deri korunmuştur. Neoplastik

lenfositler düzensiz nükleuslu, küçük-orta boy hücrelerdir. Olguların bir kısmında Pautrier mikroabseleri foliküler epitelde görülebilir. Foliküllerde kistik dilatasyon, keratin tıkaçı ve bazı olgularda fokal müsün birikiminden tam folikül destruksiyonu ve müsün gölcükleri oluşumuna kadar değişen düzeylerde müsünöz dejenerasyon görülür. Folikülotropizmin nedeni tam olarak bilinmemektedir; interselüler adezyon reseptörlerindeki bazı değişikliklerin yol açtığı düşünülmektedir (37).

Pagetoid Retiküloz

Tipik histopatolojik tablo hiperplastik epidermis içinde atipik Paget hastalığındakileri andıran (pagetoid) hücrelerin tek tek veya yuvalar şeklinde belirgin infiltrasyonu şeklindedir. Atipik hücreler orta ya da büyük boyutlu, bazen hiperkromatik ve kıvrımlı nükleuslu ve vakuoler sitoplazmalıdır. Üst dermiste bir miktar lenfosit ve histiyosit infiltrasyonu olabilir ancak neoplastik T hücresi bulunmaz (1).

Granüloamatöz Gevşek Deri

Histolojik olarak yardımcı T hücre fenotipinde, küçük-büyük serebriform lenfositlerden oluşan epidermotropik ya da üst ve orta dermiste, diffüz veya bant tarzı yoğun infiltrasyon vardır. Spesifik bulgu ise 20-30 nükleusun çelenk tarzında dizilmesiyle oluşan multinükleer dev hücrelerin bulunmasıdır. Bazı hücreler lenfoid hücreleri fagosite etmiştir (emperipolesis) ve sitoplazmalarında dejenere elastik lifler içerirler. Elastik liflerde sıklıkla tama yakın kayıp vardır ve bu durum derinin gevşek yapısını açıklamaktadır (37).

2.2.7.İMMÜN FENOTİPLEME

İmmunhistokimyasal incelemeler B, T, NK hücreleri ve lenfosit dışı hücreleri birbirinden ayırmada ve alt tiplerini belirlemede önemlidir. Dolayısıyla deri lenfoması şüphelenilen olgular özellikle B ve T hücre belirteçlerini içeren immünhistokimyasal incelemelerle değerlendirilebilir (35). MF'nin neoplastik hücreleri bellek tipi matür yardımcı T hücrelerinin fenotipi olan CD3+, CD4+, CD8-, CD45RO+ özellik gösterirler (1). CD4- veya CD8+ olabileceği gibi nadiren her iki belirteç de pozitif veya negatif olabilir. CD7 ekspresyon kaybı hastalığın erken dönemlerinde bile görülebilir. Ancak sadece CD7 negatifliği tanı için yeterli bir kriter değildir, bazı inflamatuvar dermatozlarda da görülebilir. Nadir durumlar dışında Ki-67 ve CD30 MF erken dönemlerde negatif olma eğilimindedir (30).

2.2.8.İMMUNGENOTİPLEME

Monoklonal T lenfositlerini saptamak amacıyla moleküler biyolojide sıklıkla kullanılan yöntem olan T hücre reseptör gen yeniden düzenlenmesi polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) metoduyla veya Southern Blot yöntemiyle değerlendirilebilir. MF’de erken evre hastaların sadece yaklaşık yarısında monoklonal T lenfosit popülasyonunun olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çeşitli deri hastalıklarında da monoklonal T hücre çoğalması olabilmektedir (30).

MF’nin özellikle ileri evrelerinde birçok yapısal ve sayısal kromozomal anormallikler tanımlanmıştır, ancak MF’ye spesifik kromozomal translokasyonlar tanımlanmamıştır (1).

2.2.9.LABORATUAR BULGULARI

MF’deki neoplastik lenfositler yardımcı T hücre tip 2 fenotipindedir ve bu hücrelerden salınan spesifik sitokinler (IL-4, IL-5, IL-10 ve benzeri) ile ilişkili olarak eosinofili, IgE ve IgA düzeylerinde artış, gecikmiş tip hücresel yanıtta bozukluk gibi birçok sistemik bulgu ortaya çıkmaktadır. Bağışıklık sistemindeki bu değişiklikler özellikle ileri evre MF hastalarında gözlenir (37). Bununla birlikte MF tanısını desteklemek amacıyla rutin kullanılan bir laboratuvar testi bulunmamaktadır.

2.2.10.TANI

MF’nin klasik klinik özellikleri olmasına rağmen, klinik ve histopatolojik olarak pek çok dermatozu taklit edebilmesi ve MF lezyonlarını tanımlayan tek bir histopatolojik paternin olmamasından dolayı tanı koymada zorluklar yaşanabilir (8). Ancak tanı için altın standart histopatolojik değerlendirmedir. Histopatolojinin kesin tanı vermediği ve klinik olarak şüphenin devam ettiği durumlarda hastayı 3 veya 6 ay aralarla deri biyopsileri ile takip etmek genellikle uygulanan yöntemdir. MF tanısını kolaylaştırmak amacı ile immünohistokimyasal yöntemden de yararlanılabilir. T hücre reseptör gen rearanjmanının en önemli dezavantajı ise hem klinik hem histopatolojik olarak tanının en zor konulduğu yama döneminde yararlılığının az olması ve yanlış pozitif ve negatifliklerin de sık görülmesidir (46,37).

1970’li yıllardan beri erken evre MF hastalardaki lenfositik infiltratı karakterize etmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır ve en son 2005 yılında Uluslararası Kutane Lenfoma Derneği (ISCL) erken evre MF tanısı için bir algoritma ve skorelama sistemi geliştirmiştir. Bu algoritmanın amacı minimal tanı kriterlerini belirlemek ve sadece klinik ya da sadece

histopatolojik veya immunopatolojik kriterlerin tek başına belirleyici olamayacağını vurgulamaktır (Tablo 2) (43) .

Tablo 2. Erken evre MF tanısı: 4 puan şartı (43)			
Kriter		Majör (2 puan)	Minör (1 puan)
Ana kriter	Klinik Persistant/progresif yama veya ince plaklar + 1)Güneş görmeyen bölge lokalizasyonu 2)Şekilsizlik ve büyüklük farkı 3)Poikiloderma	Ana kriter + Herhangi ikisi (2 puan)	Ana kriter + Herhangi biri (1 puan)
Ana kriter	Histopatoloji Yüzeysel lenfosit infiltrasyonu + 1)Epidermotropizm 2)Atipi	Ana kriter + Her iki bulgu (2 puan)	Ana kriter + Herhangi biri (1 puan)
	Moleküler Biyoloji 1)Klonal PZR gen rearanjmanı	–	Varsa
	İmmunopatoloji 1)CD2, 3, 5<%50 2)CD7<%10 3)Epidermal-dermal diskordans	–	Herhangi biri veya hepsi varsa (1 puan)

2.2.11.MF'NİN DERİ DIŞI TUTULUMU

Ekstrakutane tutulum gelişme riski deri lezyonlarının yaygınlığı ve tipi ile ilişkilidir. Sınırlı yama/plak evresindeki hastalarda çok nadir iken, yaygın plakların varlığında bazen görülebilir, tümör ve eritrodermi evresindeki hastalarda ise daha sıktır. Deri dışı tutulum nadir durumlar dışında ilk olarak yoğun deri tutulumu olan bölgeyi drene eden bölgesel lenf nodu

tutulumu ile başlar. Daha sonra tüm organları etkileyebilen viseral tutulum gelişir. Kemik iliği tutulumu ise nadirdir (3).

2.2.11.1.LENF NODU TUTULUMU

Lenfadenopati hastaların sadece bir bölümünde görülür; dermatopatik ya da neoplastik olabilir. Dermotopatik lenfadenopati kaşıntılı dermatozların çoğunda görülebilen reaktif bir tablodur. Histolojik olarak lenf nodunun parakortikal alanında çok sayıda histiosit, melanin, lipid ve hemosiderin, bazen plazma hücreleri ve eozinofil bulunur (47). Dermotopatik lenfadenopati gerçek bir deri dışı tutulum şekli olmadığından hastalığın prognozunu etkilemez. Hastaların bir bölümünde geç dönemde neoplastik T hücre infiltrasyonu sonucunda neoplastik lenfadenopati gelişebilir ve hastalığın prognozu kötüleşir (35).

ISCL/EORTC tarafından yapılan revizyonda klinik olarak anormal lenf nodu tanımı transvers çapı 1.5 cm'den büyük lenf nodları ya da boyutundan bağımsız olarak sert, düzensiz, küme oluşturmuş, yapışık, palpe edilebilen periferik lenf nodları için kullanılmaktadır. Biopsi için ise lezyon bulunan deri bölgesini drene eden ve/veya FDG-PET incelemesinde yoğun tutulum olan periferik lenf nodları tercih edilmelidir. Eğer çok sayıda büyük lenf nodu varsa, lokalizasyona göre tercih sırası servikal, aksiler daha sonra inguinal şeklinde olmalıdır çünkü servikal nodun lenfoma tutulumunu gösterme şansı diğer alanlara göre daha yüksektir (2). Bugüne kadar MF/SS'de lenf nodlarının histopatolojik evrelemesini yapan iki temel sistem tanımlanmıştır; bunlardan ilki National Cancer Institute (NCI)/Veteran's Administration (VA) ve ikincisi Hollanda sistemidir. Bu iki sistem arasındaki temel fark "anormal lenfosit" tanımındaki kriterlere dayanmaktadır. NCI/VA sisteminde anormal neoplastik hücre küçük (6-10 µm) ya da büyük (<11.5 µm), serebriform, düzensiz ve çok kıvrımlı nukleuslu hücrelerdir. Hücrelerin boyutundan ziyade lenf nodunun parakorteksinde bu tarz hücrelerin oranı önemlidir. Hollanda sisteminde ise anormal neoplastik hücre tanımı için serebriform hücrenin çapı (>7.5 µm) kriter olarak alınır ve bu hücrelerin bulunması erken tutulumu gösterir. Her iki sistemin karşılaştırması ve ISCL/EORTC sınıflamasındaki karşılığı ise Tablo 3'de özetlenmiştir. Evreleme için yeni moleküler belirteçler geçerlilik kazanıncaya kadar nodal sınıflamanın histopatolojiye dayalı olması önerilmektedir (2).

Tablo 3: MF ve SS’de lenf nodlarının histopatolojik evrelemesi (2)

Revize ISCL/EORTC sınıflaması	Hollanda sistemi	NCI-VA sınıflaması
N ₁	Grade 1: dermatopatik lenfadenopati	LN ₀ : atipik lenfosit yok LN ₁ : nadir ve tek lenfositler LN ₂ : çok sayıda atipik lenfosit ya da 3-6 hücrelik kümeler şeklinde
N ₂	Grade 2: erken MF tutulumu (>7.5µm boyutunda serebriform nukleus)	LN ₃ : atipik lenfosit kümeleri, nodal yapı korunmuş
N ₃	Grade 3: lenf nodu yapısında kısmi bozulma; çok sayıda atipik serebriform mononükleer hücreler Grade 4: lenf nodu yapısında tam bozulma	LN ₄ : atipik lenfositler ya da neoplastik hücreler tarafından lenf nodu yapısında kısmi ya da tam bozulma

2.2.11.2.PERİFERİK KAN TUTULUMU

MF’de periferik kan tutulumu sınıflaması ilk defa Clendenning ve ark. tarafından ışık mikroskopik incelemede toplam lenfositlerin %5’inden daha fazlasının atipik ve kıvrımlı görünümde olması şeklinde tanımlanmıştır (48). Bu kriterin prognostik önemi belirsiz olduğundan daha önce evreleme amaçlı kullanılmamıştır (49). Ancak Kim ve ark. “ciddi” kan tutulumunun (>1000 Sezary hücresi/mm³ ve/veya >%20 Sezary hücresi) olmasının T ve N evrelerinden bağımsız olarak prognostik önemini göstermişlerdir (50). KTHL’lerde kandaki tümör yükünü sadece neoplastik hücrelerin morfolojik özelliklerine dayanarak değerlendirmek, değerlendiren kişiler arasında farklılıklara açıktır. Neoplastik hücrelerin akım sitometrik yöntemle belirlenmesi ise tüm neoplastik hücrelerin aynı fenotipik özellikte olmaması ve SS’li hastalarda birkaç farklı klonun olabilmesi nedeniyle zordur. Bu nedenle

ISCL/EORTC evrelemesinde T hücre klonu T hücre reseptör geninin PZR ya da Southern blot analizi ile tanımlanmaktadır (2).

2.2.12.MF'DE EVRELEME

MF evrelendirmesinde 1979 yılında “Mikozis Fungoides İşbirliği Grubu”nun önerdiği tümör-nod-metastaz (TNM) klinik evrelendirmesi bugün de kabul görmektedir (49). Bu evreleme sisteminin yayınlanmasından sonra moleküler biyoloji, immünohistokimya ve görüntüleme yöntemlerinde MF ve SS evrelendirmesinde prognozu etkileyecek önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu nedenle ISCL ve EORTC tarafından yapılan revize sınıflama ve evrelemede Mikozis Fungoides İşbirliği Grubu'nun önerdiği evrelemedeki ana bileşenler her iki evreleme sistemiyle de sunulan hasta sonuçlarının mukayese edilebilmesi amacıyla korunmuş ancak MF ve SS'ye spesifik hale getirilmiş ve bu hastalarda temel prognostik faktör olan kan (B) tutulumu da evrelemeye eklenmiştir (Tablo 4,5) (2).

Evrelendirme amaçlı yapılacak fizik muayenede öncelikle deri lezyonlarının tipi ve yaygınlığı belirlenmelidir; palpasyonla ele gelen lenf nodları ve organomegali olup olmadığı değerlendirilmelidir. Tek biyopsi yapılacaksa en infiltrate alan seçilmeli, immunfenotipleme ve T-hücre reseptör gen rearanjmanında klonalite değerlendirilmelidir. Kan testlerinden tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi bakılmalı, anormal lenfosit analizi ve T-hücre reseptör gen rearanjmanı yapılmalı; derideki herhangi bir klonla ilişkisi olup olmadığı değerlendirilmelidir. Uygun boyut ve lokalizasyondaki lenfadenopatilere eksizyonel biyopsi uygulanmalı; ışık mikroskopik, akım sitometrik ve T-hücre reseptör gen rearanjmanı analizi yapılmalıdır. T₁N₀B₀ evre ve bazı sınırlı T₂N₀B₀ hastalarda akciğer filmi ve periferik lenf nodlarına ultrasonografik inceleme yeterlidir. Evre IA, sınırlı T₂ hastalığı olan, kan tutulumu ve lenfadenopatisi olmayan hastalar dışındaki tüm hastalara ileri inceleme amaçlı toraks, batin ve pelvis BT veya birlikteliğinde FDG-PET incelemesi önerilmektedir (2).

Tablo 4. ISCL/EORTC tarafından yapılan MF'nin revize TNMB sınıflaması (2)

Deri Tutulumu (T)

- T1** Deri yüzeyinin %10'undan azını kaplayan papül, yama ve plaklar. Ayrıca T1a (sadece yama) ve T1b (plak±yama) olarak da ayrılabilir.
- T2** Deri yüzeyinin %10'undan fazlasını kaplayan papül, yama ve plaklar. Ayrıca T2a (sadece yama) ve T2b (plak±yama) olarak da ayrılabilir.
- T3** Bir ya da daha çok deri tümörü (≥ 1 cm çap)
- T4** Eritrodermi

Lenf nodu tutulumu (N)

- N0** Klinik olarak lenfadenopati yok, biyopsi gerekli değil
- N1** Klinik olarak anormal periferik LN, histoloji Hollanda grade 1 yada NCI LN 0-2
N1a: Klon negatif*, N1b: Klon pozitif*
- N2** Klinik olarak anormal periferik LN, histoloji Hollanda grade 2 yada NCI LN 3
N2a: Klon negatif*, N2b: Klon pozitif*
- N3** Klinik olarak anormal periferik LN, histoloji Hollanda grade 3-4 yada NCI LN 4; klon pozitif yada negatif
- Nx** Klinik olarak anormal periferik LN, histolojik kanıt yok

İç organ tutulumu (M)

- M0** İç organ tutulumu yok
- M1** İç organ tutulumu var (Patolojik olarak kanıtlanmalı ve tutulan organ tanımlanmalı)

Periferik kan tutulumu (B)

- B0** Periferik kanda atipik hücre sayısı %5'in altında
B0a: Klon negatif*, B0b: Klon pozitif*
- B1** Periferik kanda düşük tümör yükü: atipik hücre sayısı %5'in üstünde ancak B2 kriterleri yok
B1a: Klon negatif*, B1b: Klon pozitif*
- B2** Yüksek tümör yükü: $\geq 1000/\mu\text{L}$ Sezary hücresi, klon pozitif

*T hücre klonu Thücre reseptör genin PZR yada Southern blot analizi ile tanımlanır.

Tablo 5: ISCL/EORTC tarafından yapılan MF'nin revize klinik evrelemesi (2)

Evre	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
II	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
III	4	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

2.2.13.PROGNOZ

MF'nin prognozu hastalığın evresine; özellikle de deri lezyonlarının yaygınlığı-tipi ve deri dışı tutulum varlığına göre değişmektedir. Hastaların önemli bölümünün yaşam süresi değişmezken, bir bölümü başlıca sistemik tutulum ya da fırsatçı infeksiyonlar nedeniyle kaybedilirler (1). Kim ve ark. MF/SS'li 525 hastanın uzun dönem takibi sonunda bu hastaların kontrol grubuna kıyasla ölüm riski oranlarını araştırmışlardır. Elde edilen sonuçlara göre evre IA hastalarda ölüm riskinde artış saptanmamıştır. Ancak hastalığa bağlı ölüm riski evre IB/IIA hastalarda 2.2 kat, evre IIB/III hastalarda 3.9 kat, evre IV hastalarda 12.8 kat yüksek bulunmuştur (50).Yapılan çok değişkenli analizlerde ise ileri T evresi, folikülotropik MF varyantı, Sezary hücresi olmadan periferik kanda klonal tümör hücrelerinin bulunması ve LDH düzeyinde yüksekliğin beklenen yaşam süresinde kısalma ve hastalığın ilerleme riskinde artış açısından bağımsız risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (51).

2.2.14.MF'DE TEDAVİ

MF tedavisi hastalığın evresine, hastanın yaşına ve genel durumuna göre belirlenir. Ayrıca tedavi seçiminde daha önce kullanmış olduğu tedaviler, olası yan etkiler ve hastanın yaşam kalitesi de göz önünde tutulmalıdır.

Hastaların büyük bir kısmında ana tedavi yöntemlerini fototerapi, topikal (kortikosteroidler, nitrojen mustard, karmustin, retinoidler vs) ve sistemik (interferon, retinoidler, rexinoidler, denilökin difitoks) ilaçlar ve radyoterapi oluşturmakta olup, hastaların az bir kısmında ise kemoterapi, monoklonal antikorlar, histon deasetilaz inhibitörleri kullanılabilir. Hematopoietik kök hücre transplantasyonu ve hedefe yönelik tedavi yöntemleri ise sınırlı sayıda hastada kullanılmış olup, klinik çalışmaları hala devam etmektedir. Tüm bu gelişmelere rağmen günümüzde şifa sağlayan bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır ve kullanılan tüm tedavilerle hastalarda semptomatik rahatlama ve uzun süreli remisyonlar hedeflenmektedir.

2.2.14.1.FOTOTERAPİ

Fototerapi, ultraviyole radyasyonunun (UVR) deri hastalıkları için kullanılmasıdır. MF'nin yama ve plak lezyonlarının daha çok kapalı güneş görmeyen bölgelerde gelişmesi UV ışınlarının MF gelişimini önleyici etkisi olduğunu düşündürmüştür (52). MF tedavisinde PUVA, dar band ve geniş band UVB fototerapi yöntemleri kullanılmaktadır.

ELEKTROMANYETİK RADYASYON

Elektromanyetik radyasyon (ER) güneşten elde edilebilen veya yapay olarak üretilen enerji kaynağıdır. ER miktarı radyant enerji olarak tanımlanır ve joule cinsinden ifade edilir, 1J: 10^3 mj'dir. ER fiziksel, kimyasal ve biyoloji etkilerine göre bölümlere ayrılır. UVR, ER'nin 100-400 nanometre (nm) arasındaki dalga boylarını kapsar, diğer bölgeleri radyo dalgaları, mikrodalga, kızıl ötesi, görünür ışık, X ve gama ışınları oluşturur. Radyasyonun biyolojik etkileri dalga boyları ile oldukça değişmesi nedeniyle UVR spektrumu da kendi içinde UVA, UVB, UVC şeklinde 3 bölgeye ayrılır (53).

1.UVA (320-400 nm): En uzun dalga boyuna sahip ve biyolojik olarak UVB'ye göre daha az aktif UV radyasyondur. UVA dalga boyu kısmi olarak güneşe bağlı eritem ve pigmentasyondan sorumludur. UVA-1 (340-400 nm) ve UVA-2 (320-400 nm) olmak üzere iki alt bölüme ayrılır.

2.UVB (290-320 nm): Güneş ışığındaki UV radyasyonun biyolojik olarak en aktif dalga boyudur. Güneşe maruziyet sonrası ortaya çıkan eritem reaksiyonundan başlıca UVB sorumludur. Camdan geçemez, ancak suya penetre olabilir.

3.UVC (200-290 nm): Atmosferde bulunan ozon tabakası ve su buharı tarafından absorbe edilir ve dünya yüzeyinde güneş ışığında bulunmaz. Bu dalga boyu mikroorganizmaları öldürmekte kullanıldığından germisidal radyasyon olarak da isimlendirilir (53, 54).

NONİYONİZE RADYASYON KAYNAKLARI

Güneş ilk kullanılan noniyonize radyasyon kaynağıdır. Ancak yapay kaynaklar istenilen şekilde kullanılabilmesi sayesinde büyük ölçüde güneş ışığının yerini almıştır ve yapay ışık kaynakları kullanılarak yapılan fototerapi 75 yıldan fazla süredir geleneksel olarak uygulanmaktadır.

Floresan lambalar fosforla kaplanmış bir zarftan oluşan düşük basınçlı, düşük ısılı civa buharı lambasıdır. En sık kullanılan noniyonize radyasyon kaynağı olup, birçok avantajı olması nedeniyle fototerapinin temelini oluşturur. Yüksek basınçlı civa buharlı lambalar, metal halojenürlü lambalar ve Wood lambası diğer yapay kaynak çeşitleridir (53).

2.2.14.1.1.UVB (290-320 nm) ve DAR BANT UVB (311 nm) TEDAVİLERİ

Tarihçe: Fototerapi ile tedavi edilebilen hastalıklarda, günlük fototerapi dozunu belirleyen faktör UV'nin neden olduğu eritemin derecesi olmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar tarafından en az eriteme neden olarak belli bir hastalık için en etkili cevabı sağlayacak dalga boylarını bulmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda 1977'de Fischer tarafından psoriasisde en etkili dalga boyunun 313 nm olduğu bildirilmiştir (55). 1981'de Parrish psoriasisde 295 nm'nin altındaki dalga boylarının etkisiz, 300-313 nm arasının en etkili bant olduğunu göstermiştir (56). Bu çalışmaları takiben 300-320 nm arasındaki dalga boylarının kullanıldığı geniş band UVB fototerapisi yöntemi geliştirilmiştir.

UVB fototerapisinin MF'de kullanımı ile ilgili sonuçlar ilk kez 1982 yılında Milstein ve ark. tarafından paylaşılmıştır (57). Bu çalışmaya 31 hasta dahil edilmiş ve hastaların %61'inde tedaviye tam yanıt elde edildiği belirtilmiştir. Aynı hastaların uzun dönem takibi ile ilgili veriler ise 1993 yılında bildirilmiş ve hastaların %23'ünün tedavi sonlandırıldıktan sonra bile uzun dönem remisyonda kaldıklarına dikkat çekilmiştir (58). Bu ilk gözlemlerin ardından bildirilen diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak 1984 yılında van

Weelden ve ark. (59) tarafından Philips TL 01 floresan lambaları adıyla üretilen, 311±2 nm'de pik yapan darbant ultraviyole B (db-UVB) lambalarının geliştirilmesiyle birlikte günümüzde fototerapi ünitelerinde db-UVB tedavisi geniş band UVB'nin yerini almıştır ve son yıllarda fototerapi alternatifleri arasında giderek daha sık kullanılmaya başlanmıştır.

Etki mekanizması: UVR deriye ulaştığında bir bölümü yansırken bir bölümü emilir. Deride elektromanyetik dalgayı emerek ilk fotobiyolojik olayları başlatan moleküllere kromofor adı verilir. Derideki kromoforlar DNA, keratin, ürokanik asit, kollajen, hemoglobin, porfirinler, karoten, melanin, lipoproteinler, peptid bağları, tripsin, triptofan ve histidindir. UVR'nin derideki kromoforlar tarafından absorbe edilmesiyle derinin yapısını, fonksiyonunu ve immün sistemi değiştiren bir takım fotokimyasal oluşumlar tetiklenir (60) .

UVB için temel moleküler hedef nükleer DNA'dır. UVB'nin nükleotidler tarafından emilimi primidin dimerleri başta olmak üzere çeşitli DNA fotoürünlerinin oluşumunu tetikler. UVB'nin DNA sentezi üzerindeki inhibitör etkinin psoriasis gibi hiperproliferatif hastalıkların tedavisindeki terapötik etkide önemli olduğu bilinmektedir (61). UVB tedavisi bu nedenle MF'de deriyi infiltre eden T hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonunu da durduracağı düşünülmekte kullanılmaya başlanmıştır (62). Ancak zaman içinde antiproliferatif etki dışında farklı mekanizmaların da tedavide etkili olduğu gösterilmiştir.

UVB fototerapisinin etkisi başlıca üç farklı yolla olmaktadır:

1.Çözünür mediatörler: Tip 1 (Th1) ve tip 2 (Th2) sitokinler üzerine etki eder. NK hücre aktivitesi ile T hücre proliferasyonunu inhibe eder. TNF-alfa, nöropeptid-a, melanosit stimule edici hormon (MSH), prostoglandin (PG) E2 üzerine inhibe edici etkileri vardır. Antijen sunan hücrelerin yapı ve fonksiyonları bozulmaktadır.

2.Hücre yüzey moleküllerinin inhibisyonu: Psoriasisde interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM) salınımı artmıştır. UVB etkisi ile bu molekülün keratinositler tarafından salınımı azalmakta ve T hücre aktivasyonu engellenmektedir.

3.Apopitoz: Apopitoz ile epidermal ve dermal T hücrelerinin sayısı azalmaktadır. UVB etkisi ile geç apopitoz uyarılmaktadır. Db-UVB'nin geniş band UVB'ye göre apopitoz uyarıcı etkisi daha güçlüdür (63).

Uygulama yöntemi: Db-UVB tedavisinde uygulanan tedavi rejimi merkezler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Carter ve Zug (6) tarafından yapılan çalışmada MF' de

kullanılan fototerapi yöntemleri ile ilgili literatürde bulunan çalışmalar gözden geçirilmiş ve bunların 44'ü değerlendirilerek bazı noktalara dikkat çekilmiştir.

Db-UVB tedavisinde ortaya çıkan eritemin çoğunlukla ilk 24 saat içinde en üst düzeye ulaşması ve 48 saat içinde azalarak kaybolması tedavi sıklığını belirleyen faktördür. Carter ve Zug tarafından yapılan çalışmada da değerlendirmeye alınan yayınların %83'ünde MF'de tedaviye haftada 3 uygulama ile (temizlenme rejimi) başlandığı ve lezyonlar gerileyinceye kadar bu şekilde devam edildiği belirtilmiştir. Bu uygulama şekliyle evre IA-IIA aralığındaki hastaların %54-91'inde tam yanıt elde edilebilmektedir. Tedaviye başlangıç sıklığı belirlendikten sonra temizlenme rejimine ne kadar süreyle devam edileceği hastanın tedavi yanıtına bağlıdır. Değerlendirilen yayınlarda tam temizlenme lezyonların %90-100 oranında gerilemesi olarak kabul edilmiştir. Tam temizlenme için 19-36 seans gerektiği ve bu nedenle temizlenme rejiminine 3-4 ay devam edildiği belirlenmiştir (6).

Db-UVB ile MF'de idame tedavisi uygulanması ise oldukça tartışmalıdır. Carter ve Zug tarafından yapılan ankete 28 ISCL üyesi katılmış, katılımcıların %41'i MF'de idame tedavisi kullanmadığını, %59'u ise haftada 1 ile ayda 1 uygulama arasında değişen sıklıklarda, 1- 5 yıl süre boyunca db-UVB ile idame tedavisi uyguladığını belirtmişlerdir (6). Literatürde de MF'de idame tedavisi kullanılmasını hem destekleyen hem de önermeyen bildiriler mevcuttur. Pavlotsky ve ark. idame tedavisi alan ve almayan MF hastaları arasında nüks oranı açısından fark saptamadığı için idame tedavisinin sadece temizlenme rejimi sonrası nüks eden hastalarda uygulanması gerektiğini belirtmişlerdir (64). Boztepe ve ark. ise idame tedavisi uygulanan MF hastalarında remisyon süresinin daha uzun olabildiğine dikkat çekmişlerdir (65).

Db-UVB tedavisinde uygulama sıklığı dışında diğer önemli kriter tedavi sırasında uygulanacak dozdur. Bazı hastalarda sadece deri tipi gerçek UV hassasiyetini göstermeyebileceğinden tedaviye başlamadan önce hastanın UV hassasiyetini belirlemek amacıyla fototest yapılması önerilmektedir. Test hastanın güneş görmeyen bölgelerine (sırt, kalça) 1 cm²'lik boyutlarda, 4-6 farklı alana artan dozlarda uygulanır. Uygulamadan sonraki 24. saatte kabul edilebilir eritem oluşturan doz minimal eritem dozu (MED) olarak belirlenir. Önerilen tedavi başlangıç dozu MED değerinin %70'idir. Ancak deneyimli merkezlerde, pratik olmaması nedeniyle fototest uygulanmaz ve tedavi başlangıç dozu, doz artışları ve ulaşılması hedeflenen doz deri tipine göre belirlenir (66).

Db-UVB tedavileri devam ederken hastalar çeşitli nedenlerle tedaviye ara verebilmekte ve tedaviye yeniden başlandığında doz ayarlaması gerekmektedir ve uygulanması önerilen devam protokolü ise Tablo 6’de özetlenmiştir (68).

Tablo 6: Db-UVB tedavisine ara veren hastalarda tedaviye devam protokolü (68)

<u>Doz ayarlaması tedaviye ara verilen süreye göre değişir</u>
*1 hafta: bir önceki dozdan devam edilebilir.
*2 hafta: doz %25 azaltılmalıdır.
*3 hafta: doz %50 azaltılmalıdır.
*4 hafta: tedaviye ilk dozdan başlanmalıdır.

UVB’nin akut yan etkileri eritem, kaşıntı, kuruluk, nadir olarak bül gelişimi ve rekürren herpes simpleks enfeksiyonu ataklarında artıştır. Tedavi sırasında eritem ortaya çıkması durumunda önerilen yaklaşım Tablo 7’de özetlenmiştir (68). Ağrılı eritem ortaya çıktığında tedavide topikal kortikosteroidler yeterli olurken, şiddetli eritem gelişen olgularda erken dönemde uygulanan non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) ve sistemik kortikosteroidler yarar sağlayabilir (66).

Tablo 7: Db-UVB tedavi sırasında eritem ortaya çıkması durumunda önerilen tedavi protokolü (68)

Eritem asemptomatik: aynı dozda kalınır.
Eritem semptomatik fakat gerileme eğiliminde: doz %20 azaltılmalıdır.
Eritem semptomatik ve sebat ediyor: tedaviye ara verilir ve bir sonraki seansta doz %20 azaltılmalıdır.

UVB tedavisinin uzun dönemdeki yan etkileri ise fotoyaşlanma ve karsinojenik risktir. UVB bilinen bir karsinojen olmasına rağmen tedavi amaçlı kullanımında karsinojenik potansiyelinin PUVA’dan daha düşük olduğu düşünülmektedir. Stern ve Laird tarafından yürütülen 16 merkezli çalışmada UVB fototerapi ile non-melanom deri kanserleri arasında ilişki saptanmamıştır (69). Db-UVB tedavisi alan 3867 hastanın incelendiği, 2008 yılında

yayınlanan başka bir çalışmaya göre bazal hücreli karsinom (BHK), skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve melanom gelişimi ile db-UVB arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (70). Db-UVB ile deri kanseri gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren diğer yayınlarda da ilişki gösterilememiştir (71-73). Ancak yapılan hayvan deneylerinde ise db-UVB tedavisinin siklobutan dimerlerine yol açarak karsinogenezi tetiklediği gösterilmiştir (74). Ayrıca lenfosit ve keratinosit kültürlerinde terapötik dozlarda db-UVB'nin geniş band UVB'ye göre daha fazla DNA hasarına yol açtığı saptanmıştır (75). Bu nedenle, db-UVB fototerapi tedavisi sadece yaklaşık 20 yıldır kullanılmakta olduğu için yine de uzun dönem yan etkileri açısından hastalar takip edilmelidir.

Etkinliği: Literatürde db-UVB fototerapisinin MF'de etkinliğini gösteren ilk çalışma 1999 yılında Hofer ve ark. (5) tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada 6 hastaya, haftada 3 seans şeklinde, 5-10 haftalık süreyle db-UVB tedavisi uygulanmış ve 5 hastada tedaviye tam yanıt elde edildiğine dikkat çekilmiştir.

Diederer ve ark. ise erken evre MF tanısı olan hastalarda db-UVB ve PUVA tedavilerini karşılaştırmışlar ve db-UVB tedavisi ile yama evresindeki hastaların %81'inde tam yanıt, %19'unda kısmi yanıt sağlandığını, hastaların hiçbirinde progresyon görülmediğini bildirmişler. Plak evresindeki hastalarda ise tedaviye hiç yanıt alınmadığını göstermişler ve db-UVB'nin yama evre MF tedavisinde etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu belirtmişlerdir (52).

Ponte ve ark.'larının yaptığı PUVA ve db-UVB tedavilerini karşılaştıran çalışmada ise erken evre MF tedavisinde db-UVB tedavisinin en az PUVA tedavisi kadar etkin bir tedavi olduğu ve tedavi sonrası relaps sürelerinin de benzer olduğu gösterilmiştir (76).

Türkiye'den de MF'de db-UVB kullanımı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. İlki Boztepe ve ark. (65) evre IA-IIA aralığındaki 14 MF'li hastanın verilerinin değerlendirildiği retrospektif çalışmadır. Bu çalışmada hastalara haftada 3 seans db-UVB başlanarak tam yanıt elde edilene kadar devam edilmiş ve sonrasında olguların çoğunda idame tedavisine geçilmiştir. İdame tedavisi son tedavi dozu değiştirilmeden 3-6 ay daha haftada 3 seans olarak başlatılmış ve bu uygulama "uzamış indüksiyon fazı" olarak adlandırılmış, daha sonra 3-6 ay haftada 2 defa, 3-6 ay haftada 1 defa, 3-6 ay iki haftada 1 defa ve 3-6 ay ayda 1 defa şeklinde, ortalama 18 ay süreyle idame tedavisine devam edilmiştir. İdame tedavi sürecinde de herhangi bir yan etki nedeniyle doz azaltılması gerekmediği belirtilmiştir. Hastaların 11'inde tam yanıt,

1'inde kısmi yanıt elde edilmiş ve 2 olguda tedaviye yanıt alınamamıştır. İdame tedavisi alan hastalarda nükse kadar geçen sürenin (26 ± 9.9 ay) idame tedavisi almayan bir hastaya (6 ay) göre uzun olduğu belirtilmiştir. Türkiye'den bildirilen diğer çalışma ise Gökdemir ve ark. (77) tarafından bildirilen erken evre (evre IA-IIA) 23 MF hastasının dahil edildiği prospektif çalışmadır. Deri tipine uygun dozlarda haftada 3 gün olacak şekilde db-UVB tedavisi başlanmış ve lezyonlarda %90'ın üzerinde klinik temizlenme sağlanana kadar devam edilmiş ve sonrasında 4 hafta haftada iki, 4 hafta haftada bir tedavi uygulanmıştır. Yama lezyonları olan hastaların tamamında tam yanıt, plak lezyonları olanlarda ise %60 tam yanıt, %40 kısmi yanıt ya da yanıtızlık saptanmıştır. Ortalama 10,87 aylık takip süresi boyunca hastalardan sadece birinde nüks saptanmıştır.

Çocuk ve gebelerde güvenli olması, psoralene bağlı yan etkilerinin olmaması, tedavi sonunda göz korunması gerektirmemesi ve daha düşük maliyetinin olması gibi nedenlerle db-UVB tedavisi avantajlıdır. Ayrıca tedavi için herhangi bir laboratuvar incelemesine gerek yoktur (78). Fakat PUVA'ya göre doku penetrasyonunun daha yüzeysel olması nedeniyle EORTC tarafından sadece MF yama döneminde kullanılması önerilmektedir (79).

2.2.14.1.2.PUVA (Fotokemoterapi)

UVA'nın eritem ve pigmentasyon oluşturabilmek için gerekli dozu çok fazla olduğundan en sık psoralenlerle olmak üzere fotoduyarlandırıncılarla kullanılır. Bu da fotokemoterapi (PUVA) olarak adlandırılmaktadır (80). Psoralenler oral yolla sistemik veya solüsyon ve krem şeklinde topikal olarak da uygulanabilir (66). PUVA tedavisinin etkileri ilk olarak psoriasisde gözlemlenmiştir (62). MF tedavisinde kullanımı ise 1976 yılında Gilchrest ve ark.'nın 9 hasta üzerinde PUVA tedavisinin etkinliğini göstermesiyle başlamıştır (81). Uzun yıllardır kullanılan bir tedavi yöntemi olmasına rağmen etki mekanizması en az açıklanabilmiş fototerapi şeklidir. Psoralenlerin epidermal DNA ile konjugasyonu sonucunda DNA replikasyonu baskılanır ve hücre siklusu durdurulur. Psoralen fotosensitizasyonu aynı zamanda sitokin ve sitokin reseptör yapımında da değişikliklere yol açar. Bir diğer etki mekanizması ise psoralenlerin RNA, proteinler ve diğer hücre yapı taşlarıyla etkileşmesi ve indirekt yoldan oksijen bağımlı mekanizmalar aracılığıyla veya serbest radikaller üreterek protein ve lipidlerde değişikliklere yol açmasıdır. PUVA proliferen olan epidermal hücre miktarını da azaltır. Lenfosit apoptozunu ise epidermal hücrelerden daha güçlü baskılar; bu mekanizma PUVA'nın KTHL'lerde ve diğer inflamatuvar deri hastalıklarında etkinliğini açıklayabilmektedir (66).

PUVA tedavisinde oral yolla 0.6-0.8 mg/kg 8- metoksipsoralen (MOP) veya 1.2-1.8 mg/kg 5-MOP alımını takiben 1-3 saat sonra UVA uygulanır. PUVA eritemi uygulamadan 24-36 saat sonra ortaya çıkar, 48-72 ya da en geç 96 saat sonra en üst düzeye ulaşır. PUVA tedavisinin ikinci önemli etkisi pigmentasyondur ve tedaviden birkaç gün sonra oluşmaya başlar, 7. günde en üst düzeye ulaşır. Eritem ve pigmentasyon PUVA tedavisinin aynı zamanda sınırlayıcı etkileridir. Bunları engelleyebilecek uygun tedaviye başlangıç UVA dozları Amerika’da daha çok deri fenotipine göre belirlenirken (Tablo 8) (82), Avrupa’da minimal fototoksik doz tayini yapılmaktadır. UVA dozları, başlangıçta belirsiz olan eritem reaksiyonu sabit kalana kadar artırılır ve genellikle son UVA dozu idame dozu olarak kullanılır (83).

Tablo 8: PUVA tedavisinde deri tipine göre önerilen başlangıç UVA dozları (82)

Deri fenotipi	Önerilen UVA dozu (J/cm²)
1.Daima yanar, bronzlaşmaz	0.5
2.Daima yanar, bazen bronzlaşır	1
3.Bazen yanar, daima bronzlaşır	1.5
4. Asla yanmaz, daima bronzlaşır	2
5.Koyu pigmente	2.5
6. Siyah	3

Erken evre MF’de oral PUVA tedavisinin kullanımı ile ilgili farklı protokoller bulunmaktadır. En sık kabul edilen yaklaşım histolojik doğrulama olsun ya da olmasın öncelikle klinik temizlenmeyi esas almaktır. Erken evredeki hastaların %95’inde 20-40 seans sonrası klinik iyileşme görülür. Kalın plakları olan veya yaygın lezyonları olan hastalarda bu süre daha uzun olabilir, eğer klinik iyileşme sağlanamazsa kombinasyon tedavileri düşünülmelidir. Hastalara klinik iyileşme elde edildikten sonra ayda 1 defa olmak üzere sürekli idame tedavisi uygulanması şeklinde önerilen tedavi protokolleri olsa da (Tablo 9) (83), EORTC tarafından PUVA’nın melanom dışı deri kanserlerinin gelişme riskini artırdığı ve MF’de idame tedavisinin nüksü nadiren engelleyebildiği, bu nedenle toplam dozu en alt düzeyde tutmaya özen gösterilmesi önerilmiştir (79).

Tablo 9: MF’de önerilen PUVA tedavi şeması (83)

Klinik olarak lezyonlar tamamen silinceye kadar haftada 4 seans (11011) uygulanmalı
Klinik yanıtta sonra 10 seans daha aynı dozda devam edilmeli, eski biyopsi alanına yakın bölgeden 2 adet biyopsi ile histolojik kontrol yapılmalı
Histolojik olarak da iyileşme görüldüyse idame tedavisine geçilmeli; -Haftada 1 seans, 6 ay -İki haftada 1 seans, 6 ay -Ayda 1 defa (sürekli)

EORTC tarafından 2006 yılında yayınlanan MF tedavisinde önerilere bakıldığında başlangıç UVA dozunun 0.5 J/cm^2 olabileceği fakat daha sonra deri lezyonları temizleninceye kadar ya da tolere edilebilecek en üst doza ulaşılanaya kadar her tedavi seansında UVA dozunun yükseltilmesi önerilmektedir. PUVA sıklığının lezyonlarda tam silinme sağlanana dek haftada 2-4 kez olabileceği belirtilmiştir (79).

PUVA tedavisinde ortaya çıkan akut yan etkiler daha çok UVA'nın yüksek dozları ve psoralen intoleransı ile ilişkilidir. Eritem, kaşıntı, yanık, bül oluşumu, polimorf ışık benzeri döküntüler ve bulantı akut yan etkileri oluşturur. Kronik dönem yan etkilerinden ise toplam (kümülatif) UVA dozu sorumludur. Bunlar başlıca diffüz hiperpigmentasyon, pigmente maküller (lentiginöz), deri yaşlanması, prekanseröz deri lezyonları, BHK ve SHK olarak sıralanabilir (83, 84) .

2.2.14.1.3.EKSTRAKORPOREAL FOTOFEREZ (FOTOKEMOTERAPİ)

Ekstrakorporeal fotoferez (fotokemoterapi, EKF) tedaviye direçli KTHL’de İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Özellikle eritrodermik MF ve SS hastalarında tek başına veya kombine tedaviler arasında kullanılabilir. Bu tedavi yönteminde periferik kandan ayrıştırılan lökositler 8-MOP ile karıştırıldıktan sonra UV radyasyonuna maruz bırakılır ve işlem sonunda hastaya geri verilir. Her 2-4 haftada bir, ardışık 2 gün uygulanır ve tedavi yanıtı elde edilebilmesi için bu programa 6 ay devam edilir. EKF genellikle iyi tolere edilebilen bir tedavi olup, kalp hastalığı olan hastaların sıvı hacmindeki değişiklikler dolayısıyla dikkatli takip edilmesi gerekir (79).

2.2.14.2.TOPİKAL KORTİKOSTEROİDLER

Topikal kortikosteroidler erken evre MF hastalarında sıklıkla kullanılmakla birlikte hastalığın ileri evrelerinde adjuvan tedavi olarak da tercih edilebilir. Hücre ölümünün uyarılması, lenfositlerin endotele bağlanması etkilenmesi, sitokin, adezyon molekülü, büyüme ve transkripsiyon faktör salınımının baskılanması etki mekanizmaları arasındadır (85). Kortikosteroidlerin etkisini gösteren, T1 ve T2 evresindeki 79 hastayı içeren prospektif çalışmada sınıf I-III kortikosteroidler günlük tedavi şeklinde kullanılmışlardır. Ortalama 9 aylık takip sonucunda T1 evre hastaların %63'ünde tam yanıt elde edilirken, bu oran T2 evre hastalarda %25 olarak bulunmuştur (86). Topikal kortikosteroidler fototerapi alan hastaların sınırlı sayıdaki dirençli lezyonları ve nüks lezyonları için ya da UV'nin ulaşması sınırlı olan bölgelerde de tercih edilebilir (87,88). MF tedavisinde yaygın kullanılmasına rağmen kortikosteroidlerle nüks oranının gözlemlendiği uzun izlem süresine dayanan karşılaştırmalı çalışma ise bulunmamaktadır. Kortikosteroidlerin uzun dönem kullanımını takiben atrofi, hipopigmentasyon, stria ve sistemik emilim riski görülebilecek yan etkiler arasındadır (85).

2.2.14.3.TOPİKAL NİTROJEN MUSTARD

Alkile edici bir ajan olan nitrojen mustardın topikal formu erken evre MF'li hastalarda kullanılabilen bir seçenektir ve 2013 yılında yeni bir formülü FDA onayı almıştır (85). Sistemik etkisi DNA hasarının indüklenmesi sonucuyla oluşmaktayken, topikal formülasyonun keratinosit- Langerhans hücresi- T hücre ilişkilerini etkileyen immün mekanizmalar aracılığıyla olabileceği düşünülmektedir (89). Yağ veya su bazlı, %0.01-%0.02 arasında değişen konsantrasyonlarda kullanıldığında etkili olduğu, erken evre MF hastalarda %72'ye varan tam yanıt ve uzun süreli (>8 yıl) remisyonlar sağlayabileceği bildirilmiştir (85). Deri yan etkileri sıktır; yanma, kaşıntı, iritan kontakt dermatit ve özellikle su bazlı formülasyonlarda alerjik kontakt dermatit görülebilir. Yan etkilerini kontrol altına almak için ise topikal kortikosteroid kullanımı yeterlidir (90).

2.2.14.4.TOPİKAL KARMUSTİN

Topikal kemoterapötik olarak karmustin alkol solüsyonu şeklinde veya 10mg/100g konsantrasyonunda vazelin bazlı hazırlanabilir. Lezyonlu bölgelere günlük tedavi şeklinde uygulanır ve tam yanıt için genellikle 8-20 haftalık tedavi gerekir. Zackheim ve ark. tarafından yapılan çalışmada T1 evrede %86 tam yanıt, %12 kısmi yanıt, T2 evrede %47 tam

yanıt, %37 kısmi yanıt elde edilmiştir (91). Hastaların büyük bir kısmında uygulama alanında eritem, yanma hissi, deride incelleme, hiperpigmentasyon ve telenjektazi görülebilir. Ayrıca topikal karmustin uygulanan 188 MF hastasının %3.7'sinde tedaviyi sonlandırmayı gerektirmeyecek düzeyde hafif lökopeni saptanmıştır. Sistemik emilim sonucu ortaya çıkabilen kemik iliği supresyonu 2 hafta aralıklarla tam kan sayımı ile takip edilmelidir (92).

2.2.14.5.TOPİKAL RETİNOİDLER

Beksarotenin oral formu, retinoid X reseptörlerine seçici etkisiyle hücre farklılaşmasını ve hücre ölümünü uyaran sentetik retinoiddir. Etki mekanizması tam olarak bilinmeyen topikal beksaroten (%1 jel) 2000 yılında FDA tarafından erken evre MF hastalarında kullanılmak üzere onay almıştır ve sadece sınırlı lezyonu olan hastalarda tercih edilir. Topikal beksarotenin günde 2 defa uygulanması önerilmektedir, günde 4 defa uygulandığında ise irritasyon görülme oranı artmaktadır. Hastaların (evre IA-IIA) büyük bir kısmında tedavinin ortalama 20. haftasında yanıt görülmektedir. Tazoreten ise retinoid asit reseptörü üzerinden etki eden topikal retinoiddir. Her iki topikal formda uygulanan MF hastalarında irritasyona yol açabilmektedir (85).

2.2.14.6.İMİKİMOD

Toll-like reseptör agonisti olup TNF-alfa ve interferon-alfa (INF) ekspresyonu sağlar. Sınırlı sayıda yama ve plak üzerinde klinik ve histolojik iyileşme sağlayabilir (93). MF'de kullanım endikasyonu ile ilgili henüz geniş serili çalışmalar bulunmamaktadır.

2.2.14.7.İNTERFERON

İnterferonlar geniş bir biyolojik etki yelpazesine sahiptir ve INF-alfa malign T lenfositlere karşı TH1 aracılı hücre yanıtını düzenler (85). INF-alfa deri lenfomalarında ilk kez 1984 yılında Bunn ve ark. (94) tarafından kullanılmıştır ve günümüzde de tek başına veya diğer tedavi yöntemleri ile kombinasyon tedavisi şeklinde kullanılmaktadır (35). INF-alfa monoterapisinin evre IA-evre IV arasındaki tüm hastalarda klinik olarak etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (95). Tedavi haftada 3 defa 1-3 milyon ünite (MÜ) gibi düşük dozda başlanmalı, tolere edilebilirse günlük 9-12 MÜ doza kadar yükseltilmelidir (96). Transaminaz seviyelerinde yükselme, lökopeni, trombositopeni görülebilecek yan etkiler arasındadır. Grip benzeri sendrom ise doz azaltılmasının veya tedavi sonlandırılmasının en sık nedenidir (79).

2.2.14.8.SİSTEMİK RETİNOİDLER

Retinoidler, A vitaminin doğal ve sentetik türevleri olup hücre farklılaşmasında, çoğalmasında, ölümünde ve immun yanıtında rol oynayan biyolojik düzenleyicilerdir (97). İzotretinoin, etretinat, asitretin ve beksaroten MF tedavisinde kullanılmış retinoidlerdir.

İZOTRETİNOİN VE ETRETİNAT

İzotretinoin ve etretinat 1980'li yıllarda KTHL tedavisinde denenmiştir (98). Yapılan çalışmalar sonucunda isotretinoin ve etretinat kullanımıyla %58 toplam yanıt, %19 tam yanıt oranları elde edilmiştir. Etretinat etki ve toksisite açısından isotretinoine benzer bulunmuştur. Ancak etretinat tedavisi yarılanma süresinin uzun olması ve dolayısıyla kadın hastalarda teratojenite riskinin uzun sürmesi nedeniyle yerini asitretine bırakmıştır (97) ve günümüzde etretinat tedavisi kullanılmamaktadır.

ASİTRETİN

Asitretin, etretinatın hidrolize ürünü ve aktif metabolitidir. Asitretinin MF/KTHL'de etkinliğini gösteren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda da asitretin, INF alfa-2a (99) ve PUVA (100) tedavileri ile birlikte kullanılmıştır. Cheeley ve ark. (101) tarafından yapılan çalışmaya ise toplam 32 KTHL'li hasta dahil edilmiş, 26 hastada asitretin diğer tedavilerle birlikte uygulanmış ve 6 hastaya sadece asitretin tedavisi verilmiştir. Asitretin 10-50 mg/gün dozunda kullanılmış olup, tedaviye toplam yanıt oranı %59 olarak bulunmuş, sadece asitretin tedavisi alan hastaların tamamında ise kısmi yanıt elde edilmiştir.

Oral retinoidlerin en sık görülen yan etkileri deri kuruluğu, keilit, konjunktivit, alopesi, yorgunluk, artralji, myalji, baş ağrısı ve osteofit oluşumuna sekonder kemik değişiklikleridir (97).

BEKSAROTEN

Beksaroten retinoid X reseptörlerine yüksek seçicilikle bağlanan ve klinik kullanımı olan ilk retinoiddir (79). Beksarotenin hücre ölümünü tetiklediği ve hücrelerin çoğalmasını önlediği gösterilmiştir (102) ve tedaviye dirençli MF hastalarında kullanılmak üzere 1999 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Duvic ve ark. tarafından yapılan faz II-III klinik çalışmada oral beksaroten tedavisinin 300 mg/m² gün dozunda kullanıldığında tedaviye dirençli erken evre KTHL'li 58 hastanın %54'ünde etkili olduğu bildirilmiştir (103). Tedaviye

dirençli ileri evre KTHL'li hastalarla yapılan faz II-III çalışmada ise oral beksaroten 300 mg/m²/gün dozunda kullanıldığında hastaların %45'inde, 300 mg/m²/günden daha yüksek dozda kullanıldığında ise hastaların %55'inde yanıt elde edilmiştir (104). İleri evre ve tedaviye dirençli hastalarda beksaroten tedavisi daha düşük dozlarda kullanılarak INF-alfa, EKF, radyoterapi ve fototerapi ile de birlikte kullanılabilir. Hastaların hemen hepsinde görülen yan etkiler hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, santral hipotiroidizm olup bu nedenle doz ayarlaması yapılmalı; tedaviye lipid düşürücü ve tiroid ilaçları eklenmelidir (85).

2.2.14.9.DENİLÖKİN DİFTİTOKS

Denilökin diftitoks IL-12 ve difteri toksininden oluşan rekombinan füzyon proteindir. Selektif olarak IL-12 reseptörüne bağlanmasını takiben difteri toksini hücre içine alınır ve protein sentezi inhibisyonuyla hücre ölümü gerçekleşir (79). Tedaviye dirençli, evre IA-IVB KTHL'li 35 hastayla yapılan çalışmada toplam yanıt oranı %37 iken, tam yanıt oranı sadece %14 olarak bulunmuştur (105). Sık görülen yan etkiler grip benzeri sendrom, vasküler kaçak sendromu ile ilişkili periferik ödem ve hipoalbuminemiye bağlı bulantı, kusma ve hipotansiyondur (35).

2.2.14.10.RADYOTERAPİ

MF'de hücreler radyosensitifdir ve düşük doz radyasyonla bile hücre ölümü sağlanabilir (79). Daha çok dirençli kalın plaklarda ve tümöral lezyonlarda tercih edilmekte olup, birkaç seanslık düşük doz yüzeysel radyoterapi (2-3 seans, 400cGy, 80-120Kv) ile başarılı sonuç alınabilir. Radyoterapi PUVA gibi diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılabilir gibi, düşük doz kullanıldığından dolayı aynı veya yakın bölgelere tekrar da uygulanabilir (102). Radyoterapi lenf nodu tutulumunda da kullanılabilir.

2.2.14.11.ELEKTRON BOMBARDIMANI TEDAVİSİ (EBT)

Elektron bombardımanı tedavisinde (EBT) iyonize radyasyon tüm deri yüzeyine uygulanır. Toplam tedavi dozu 30-36Gy olup 8-10 haftalık süreçte tamamlanır. EBT hızlı ilerleyen, diğer tedavilere yanıtız veya nüks eden yaygın plak (T2) veya tümör (T3) evresindeki hastalar için uygundur (85). Navi ve ark. tarafından yapılan çalışmada T2 evre hastalarda %75, T3 evre hastalarda %47 oranında tam yanıt sağlandığı bildirilmiştir (106). Toksikite doz bağımlı olup eritem, deri kuruluğu, deskuamasyon, alopesi, tırnak

distrofisi/kaybı, anhidroz, deri atrofisi ve nekrozu gibi dermatolojik yan etkiler görülebilir (85).

2.2.14.12.KEMOTERAPİ

MF'de tek veya çok ajanlı kemoterapi kullanılabilir ancak gerek MF gerekse SS göreceli olarak kemoterapiye dirençlidir ve tedavi yanıtı kısa sürelidir. Kemoterapi erken evre (IA-IIA) hastalarda kullanılmamalıdır. İleri evre (IIB-IVA) hastalarda bile kullanımı sınırlıdır. Evre IIB-IVB ve özellikle eritrodermik hastalarda oral klorambusil, metotreksat, etoposid, intravenöz purin analogu olan 2-deoksikoformisin, 2-klorodeoksiadenozin ve fludarabin ile uygulanan tek ajanlı kemoterapi ile tedavi yanıtı elde edilebilir (102).

Sistemik çok ajanlı kemoterapi ise sadece lenf nodu veya viseral tutulumu olan ya da diğer tedavilere dirençli ilerleyici tümöral lezyonu olan hastalarda kullanılmalıdır. Birçok merkezde bu hastalarda kullanılan standart tedavi 6 kür şeklinde uygulanan CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) protokolüdür. CHOP ve diğer kombinasyon tedavileriyle deri dışı tutulumda yüksek tedavi yanıtı elde edilse de bu durum genellikle kısa sürelidir. Ayrıca eşlik eden yama ve plak lezyonlarda tedaviye yanıt daha az olduğu için PUVA ve nitrojen mustard gibi ek tedaviler gerekir (3).

2.2.14.13.MONOKLONAL ANTİKOR TEDAVİLERİ

MF tedavisinde ilk kullanılan antikör kimerik anti-CD4 monoklonal antikoru olup KTHL'li 8 hastada kullanılmış, 7 hastada kısa süreli klinik yanıt elde edilmiştir (107). Evre III-IV MF/SS'li hastalarda anti-CD52 monoklonal antikoru olan alemtuzumab ile yapılan çalışmada tedaviye toplam yanıt oranı %55, tam yanıt oranı %32 olarak bulunmuştur (108). İnsan kaynaklı anti-CD4 antikoru zanolimumab ile yapılan çalışmada ise beksaroten tedavisine yanıtızsız MF/SS'li hastaların %56'sında yanıt elde edilmiştir (109).

2.2.14.14.HİSTON DEASETİLİZ İNHİBİTÖRLERİ

Histon deasetilaz inhibitörlerinden olan vorinostat evre IB üzerinde ve en az 2 tedaviye dirençli KTHL hastalarında kullanılmak üzere FDA onayı almıştır (85). Yapılan faz II çalışmada oral vorinostat tedavisi uygulanan 74 hastanın 22'sinde (%29.7) kısmi yanıt, sadece 1 hastada tam yanıt elde edilmiştir (110). Romidepsin ise intravenöz olarak uygulanan histon deasetilaz inhibitörü olup en az 1 sistemik tedaviye dirençli ileri evre KTHL hastalarında

kullanılmak üzere FDA onayı almıştır (85). Romidepsin ile yapılan faz II çalışmaya 71 hasta dahil edilmiş, toplam tedavi yanıtı %34 olarak bildirilmiştir (111).

2.2.14.15. HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu özellikle allojenik kök hücre transplantasyonu ileri evre MF/SS hastalarında kür sağlayabilme potansiyeli olan bir tedavi olup, bu konuyla ilgili geniş seriler yoktur ve tedavi rejimi sadece kişisel tecrübelerin bildirimi ile sınırlıdır. Bu tedavi yöntemi daha çok genç hastalarda tercih edilir ve tedavi ile ilişkili mortalite (yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar, graft versus host hastalığı) oranı ise yaklaşık %30 civarındadır (85).

2.2.14.16. ARAŞTIRMASI YAPILMAKTA OLAN DİĞER TEDAVİLER

MF tedavisinde kullanılmak üzere talidomid analogu lenalomid, toll-like reseptör agonistleri, proteozom inhibitörü bortezomib, CD30 antikoru brentuksimab-vedotin gibi yeni ajanlarla ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç olarak MF, nadiren kür (tam iyileşme) sağlanabilen bir hastalıktır ve tedavinin amacı toksik etkileri en düşük düzeyde olan seçeneklerle hastalığın kontrolünü sağlamaktır. Birçok topikal tedavi ya da ultraviyole yöntemleriyle, yama ve ince plaklarla seyreden hastalık kontrol altında tutulabilir. Topikal tedavi ile kontrol edilemeyen ya da yaygın plak ve tümörleri içeren MF varlığında sistemik tedaviler düşünülmelidir. Tek bir yöntemin yetersiz olduğu ya da ileri evre hastalıkta kombinasyon tedavileri gündeme gelir. Hastalık nüks etmeye eğilimli olduğundan farklı tedavilerin birkaç kez kullanılması gerekebilir (112). EORTC tarafından hazırlanan ve 2006 yılında yayınlanan çalışmada MF/SS tedavisinde evrelere göre tedavi önerileri yapılmıştır (79) ve evrelere göre başlıklar halinde Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. EORTC'nin önerdiği MF'de evrelere göre tedavi basamakları (79)

Evre	Birinci basamak tedavi	İkinci basamak tedavi
IA, IB, IIA	Evre IA'da tedavisiz takip ya da Deriye yönelik tedaviler PUVA UVB (yalnızca yamalarda) Topikal kortikosteroidler Lokalize RT EBT (≤ 3 seans) Topikal nitrojen mustard Topikal karmustin	Sistemik tedaviler Oral beksaroten INF-alfa monoterapi INF-alfa + retinoidler Denilökin diftitoks Metotreksat (düşük doz) Sistemik tedavi + deriye yönelik tedaviler INF-alfa + PUVA Retinoidler + PUVA Beksaroten + PUVA
IIB	INF-alfa + PUVA Retinoidler + INF-alfa Retinoidler + PUVA EBT ve yüzeysel radyoterapi	Beksaroten Denilökin diftitoks Kemoterapi
III	PUVA + INF-alfa INF-alfa Metotreksat EBT / radyoterapi PUVA + retinoidler EKF Nitrojen mustard ya da karmustin	Beksaroten Kemoterapi
IVA-IVB	Kemoterapi EBT ve/veya radyoterapi Beksaroten Denilökin diftitoks INF-alfa Alemtuzumab Metotreksat (düşük doz)	

EKF, ekstrakorporal fotoferez; **INF-alfa**, interferon alfa; **EBT**, elektron bombardımanı tedavisi

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tek merkezli, retrospektif çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma grubunu kliniğimizin Mikozis Fungoides Özel Polikliniği'nde izlenen, tanısı klinik ve histopatolojik olarak doğrulanmış, 2003-2013 yılları arasında dar bant ultraviyole-B (db-UVB) tedavisi uygulanmış ve tedavisi tamamlanmış erken evre (sadece yama ve/veya plak lezyonları olan) MF hastaları oluşturmaktaydı. Belirlenen süre içinde toplam 145 hastaya db-UVB tedavisi uygulanmış olmakla birlikte çalışma kriterlerine uygun hastalar alındı. Daha öncesinde sistemik tedavi (metotreksat, retinoid, interferon) veya bir kez daha db-UVB tedavisi almış hastalar, db-UVB tedavisi ile birlikte sistemik tedavi alan hastalar, PUVA tedavisi sonlandırıldıktan sonra 3 aydan daha kısa sürede db-UVB tedavisi başlanan hastalar, tedavisini çeşitli nedenlerle tamamlamayan hastalar ve dijital parapsoriasis tanısı ile db-UVB tedavisi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kliniğimizdeki onarım çalışmalarında fototerapi ünitesinin geçici olarak kapanması ve taşınma gibi nedenlerle ya da kişisel nedenlerle bazı hastalar tedavilerinin bir bölümünü başka kliniklerde sürdürmüştü. Tedavileri başka kliniklerde sürdürülen hastalara sevk edilirken db-UVB tedavisi dosyalarının bilgileri ayrıntılı olarak bildirilmiş ve polikliniğimize tekrar tedaviye geldiklerinde diğer kliniklerin db-UVB seans ve doz bilgileri ayrıntılı olarak kaydedilmiş ve bunlar önceki veriler ile birleştirilmişti. Bu hastalar çalışmaya dahil edildi ancak başka klinikte ek db-UVB tedavisi görüp verileri sağlıklı olmayan hastalar ise çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca tedavisi devam etmekte olan hastalar ve dosyasında çeşitli nedenlerle yeterli bilgiye ulaşılamayan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak toplam 60 hastanın verileri değerlendirildi.

Mikozis Fungoides Özel Polikliniği'nde hasta takip dosyalarında hastaların demografik bilgileri, ayrıntılı anamnez, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri, sistemik/dermatolojik muayene bulguları, histopatolojik bulgular, ileri tetkik ve tedavi bilgileri yer almaktadır. Tüm hastaların klinik evrelemesi ve TNMB sınıflaması için tam fizik muayeneleri, tam kan sayımı, kan biyokimyası, akciğer grafisi incelemeleri yapılmıştı. Klinik olarak lenf nodunda büyüme saptanan olgular ultrason eşliğinde ince iğne biyopsisi ya da cerrahi girişimle lenf nodu eksizyonu yapılarak histolojik olarak incelenmişti. Klinik olarak gerekli görüldüğü takdirde ileri inceleme işlemleri olarak iç organ tutulumu açısından periferik kan incelemesi, toraks, batin ve pelvisin bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi, kemik iliği biyopsisi ve incelemesi yapılmıştı. Tedavi yöntemleri hastanın yaşına, hastalığın klinik tipine ve evresine

göre seçilmişti. Hastaların kontrol muayenelerinde mevcut durumları ile ilgili tüm bilgiler ayrıntılı not edilmişti. Mikozis Fungoides polikliniğinde izlenen ve fototerapi tedavisi uygulanan hastalara ayrı bir dosya açılmaktadır. Bu fototerapi dosyalarında ise hastanın deri tipi, tedavi şekli, süresi, seans sayısı ve db-UVB dozu ayrıntılı olarak bulunmaktadır.

Db-UVB tedavisi planlanan hastalar ilk olarak tedavi kontraendikasyonları açısından değerlendirilmişti. Hastalara uygulanacak tedavi yöntemi ayrıntılı olarak anlatılmış, olası yan etkiler belirtilmiş ve tedaviyi kabul eden hastalardan yazılı onam formları alınmışti. Tedavi öncesi Fitzpatrick deri tipi belirlenmiş, klinik takip için lezyonların yaygınlığı ve yerleşimi fototerapi dosyasında mevcut vücut haritasında işaretlenmişti. Tedavi başlangıç dozu ve doz artışları deri tipine uygun mevcut tedavi protokolü çerçevesinde uygulanmışti. Kliniğimize ait fototerapi ünitesinde 2007 yılından itibaren uygulanan tedavi protokolü deri tipine göre belirlenmiş olan Leone Dermatoloji Merkezi'nin önerdiği doz şemasıdır (Tablo 11) (67), 2003-2007 yılları arasında ise deri tipine göre belirlenmiş farklı protokoller kullanılmıştır.

Tablo 11: Deri tipine göre belirlenmiş db-UVB tedavi protokolü (Leone Dermatoloji Merkezi) (67)

Deri tipi	Başlangıç dozu (mj)	Doz artışı (mj)	Ulaşılması hedeflenen doz (mj)
I	130	15	520
II	220	25	880
III	260	40	1040
IV	330	45	1320
V	350	60	1400
IV	400	65	1600
Vitiligo	170	30	680

Tedavi 311-313 nm arasında maksimum emisyonu sahip 20 adet 100W Philips (Hollanda) TL-01 floresan lamba bulunduran Waldmann® (Almanya) UV7001K fototerapi kabinlerinde uygulanmışti. Tüm hastalarda tedavi sırasında yüz ve genital bölge korunması sağlanmışti. Tedaviye haftada 3 uygulama olacak şekilde başlanmış, her 10 seansta bir klinik ve gerekli görülürse histolojik inceleme yapılmışti. Tedavi öncesi lezyonların %90-95'inde

gerileme oluncaya kadar haftada 3 uygulama ile devam edilmişti. İyileşme sağlanan hastalarda haftada 2 uygulama olacak şekilde 4-8 hafta, daha sonra haftada 1 uygulama olacak şekilde en az 4-8 hafta süreyle tedaviye devam edilmişti. Tedaviye yeterli yanıt alınamayan veya db-UVB tedavisinin yeterli düzeyde ulaşamadığı bölgelerde sınırlı sayıda lezyonları olan hastalara ek olarak topikal kortikosteroidler uygulanmıştı. Tedavi sırasında yan etki ortaya çıkan hastalarda nemlendirici, antihistaminik gibi uygun semptomatik tedaviler verilmişti. Hafif eritem ortaya çıkmışsa, bir sonraki uygulamada doz yükseltilmemişti. Semptomatik (hassasiyet, yanma hissi) eritem ya da bül oluşumu saptandıysa lezyonlar gerileyinceye kadar tedaviye ara verilmiş ve tedaviye önceki dozun yarısı ile başlanmış, takip eden doz artışları %10 olacak şekilde belirlenmişti. Herhangi bir nedenle tedaviye ara veren hastalarda tedavi aralığı 1 hafta ise son UV dozu, 2 hafta ise son UV dozunun %75'i, 3 hafta ise son UV dozunun %50'si ve 4 hafta ise ilk UV dozu uygulanmıştı. Tedaviye yanıt alınan hastalarda lezyonların tam olarak silinmesinden bir süre sonra tedavi sonlandırılmış ve hastaların hiçbirinde db-UVB ile idame tedavisi uygulanmamıştı. Tedaviye yanıtız hastalarda ise diğer tedavi yöntemlerine başvurulmuştu. Tam veya kısmi yanıt elde edilen hastalara tedavi sonlandırıldıktan sonra kontrol tarihinden daha erken lezyon çıkmazsa 3 ay sonra ilk kontrol muayenesi, sonraki 1 yıl içinde 6 ayda bir ve sonrasında da yılda bir kontrol muayeneleri önerilmişti.

Belirlenen hasta grubuna ait takip ve fototerapi dosya bilgileri çalışmanın amaçları doğrultusunda ayrıntılı olarak incelendi. Analiz edilen veriler içerisinde hastaların demografik özellikleri, hastalık süresi, MF evresi ve alt tipi (poikilodermik, hipopigmente, foliküler vs), hastanın deri tipi, daha önce aldığı tedaviler, db-UVB tedavisinin toplam kaç seans uygulandığı, uygulanan en yüksek doz, tedavinin toplam kaç hafta sürdüğü ve bu sürede uygulanan toplam doz, hastanın tedavi yanıtı, tedavi sırasında görülen akut yan etkiler, tedavi ile sağlanan remisyon süresi ve nüks lezyonları için uygulanan tedavi yöntemleri mevcuttur.

Hastalık süresi lezyonların ortaya çıkış tarihinden hastanın db-UVB tedavisine başladığı tarihe kadar geçen sürenin ay olarak kaydedilmesi ile saptandı. Hastaların evrelemesi dosyalarında mevcut veriler ışığında ISCL/EORTC tarafından bildirilen revize evreleme sistemine (2) göre yapıldı; evre IA, IB ve IIA hastalar erken evre olarak kabul edildi. Bir defadan daha fazla db-UVB tedavisi uygulanmış hastalarda sadece ilk db-UVB tedavi siklusu değerlendirildi. Tedaviye yanıt temelde klinik, bazı olgularda ise klinik ve histolojik bulgularla saptanmıştı. Tam yanıt, tedaviden önce var olan tüm lezyonların %90-95'den fazlasının, kısmi yanıt %50-%90 arasında silinmesi olarak tanımlandı. Tüm lezyonların

%50'den azının silinmesi tedaviye yanıtızsızlık olarak kabul edildi. Çalışmada sadece eritem, kaşıntı, yanık, bül oluşumu ve hipo/hiperpigmentasyon gibi akut yan etkiler değerlendirildi. Nüks, db-UVB tedavisi sonrasında tedaviye tam yanıt alındığı halde temelde klinik bazı olgularda histopatolojik olarak kanıtlanmış yeni lezyonların saptanması olarak belirlendi. Remisyon süresi tedavinin tamamlandığı tarih ile nüks saptandığı tarih arasındaki geçen sürenin ay olarak kaydedilmesi ile belirlendi. Takip süresi ise db-UVB tedavisinin sonlandırıldığı tarih ile en son kontrol muayene tarihi arasındaki geçen sürenin ay olarak kaydedilmesi ile belirlendi.

Çalışmamızda db-UVB tedavisi alan erken evre (evre IA-IIA) MF hastalarının veri kayıtları tamamlandıktan sonra hastaların uygulanan toplam seans sayısı, kümülatif doz, tedavi süresi ve remisyon süresi açısından farklılıkları değerlendirildi. Elde edilen toplam tedavi yanıt oranı, bu sürede uygulanan tedavi doz ve süresi irdelendi. Tedavi sırasında görülen yan etkiler ve sıklığı, toplam nüks oranı ve nüks sonrası tercih edilen tedavi seçenekleri incelendi.

Tüm veriler "SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows XP" 22.0 programında kaydedildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en az-en çok (min-mak), oran ve frekans değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov testi ile kontrol edildi. Nicel verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi. Elde edilen veriler mevcut literatür bilgisi ışığında tartışıldı.

4. BULGULAR

Bu retrospektif klinik çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Mikozis Fungoides Özel Polikliniği'nde takipli 2003-2013 yılları arasında db-UVB tedavisi gören erken evre MF hastalarının dosya verilerinin incelenmesi ile gerçekleştirildi.

Mikozis Fungoides Özel Polikliniği'nde 2003-2013 yılları arasında toplam 145 hastaya db-UVB tedavisi başlanmıştı. Tanısı dijital parapsoriasis olarak kaydedilmiş (13 hasta) hastalar çalışmaya alınmadı. Db-UVB tedavisi ile birlikte veya öncesinde sistemik tedavi (retinoid, interferon vs) almış olan (7 hasta) ve PUVA tedavisi sonlandırıldıktan sonra 3 aydan daha kısa sürede db-UVB tedavisi başlanan (8 hasta) hastalar tedavi yanıtını değerlendirmede yanılığara neden olabileceği düşünülerek çalışma dışı bırakıldı. Tedavileri sürmekte olan (19 hasta) ve tedavilerinin bir bölümünü başka kliniklerde sürdürmüş olup, verileri sağlıklı olmayan (9 hasta) hastalar değerlendirmeye alınmadı. Dosyasında çalışma kriterlerini sağlayacak yeterli veri mevcut olmayan (4 hasta) ve çeşitli nedenlerle tedaviye devam etmeyen (25 hasta) hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak erken evre MF tanısı ile ilk kez db-UVB tedavisi uygulanan, öncesinde sistemik tedavi almamış, topikal kortikosteroidler dışında başka bir ek tedavi almayan ve tedavisi polikliniğimizde izlenirken tamamlanmış olan toplam 60 hastanın verileri değerlendirildi. Çalışma grubundaki hastaların 29'u evre IA, 31'i evre IB olarak saptandı.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), hastalık süresi, Fitzpatrick deri tipi ve MF lezyonlarının klinik görünümleri ile ilgili veriler Tablo 12 ve 13'de özetlenmiştir.

Çalışma grubundaki hastaların 36'sı (%60) erkek, 24'ü (%40) kadın hastalardan oluşuyordu; kadın/erkek oranı (K/E) 2/3 olarak belirlendi. Evre IA hastaların 16'sı (%55.2) erkek, 13'ü (%44.8) kadındı. Evre IB hastaların ise 20'si (%64.5) erkek, 11'i (%35.5) kadındı. Her iki grupta da erkek hasta sayısı daha fazla olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Hastaların yaşları 15-85 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 47.1 ± 14.7 olarak belirlendi. Kadın hastaların yaş ortalaması 47.8 ± 12.1 , erkek hastaların yaş ortalaması ise 46.7 ± 16.3 olarak saptandı. Evre IA hastaların yaş ortalaması 46.6 ± 14.4 , evre IB hastaların yaş ortalaması ise 47.6 ± 15.2 olarak belirlendi ve iki grup arasındaki yaş ortalaması farkı anlamlı

değildi ($p>0.05$). Evre IA ve IB hastaların cinsiyetlerine göre yaş ortalamalarında da anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 12. Çalışma grubundaki hastaların demografik özellikleri

		Med(Min-Mak)		Ort.±s.s./n-%	
Cinsiyet	Erkek			36	60,0%
	Kadın			24	40,0%
Yaş		45,5	15,0 - 85,0	47,1 ± 14,7	
	Erkek	45,5	15,0 - 85,0	46,7 ± 16,3	
	Kadın	46,5	23,0 - 76,0	47,8 ± 12,1	
Hastalık süresi		24,0	2,0 - 420,0	60,9 ± 86,8	
Deri tipi	II			36	60,0%
	III			23	38,3%
	IV			1	1,7%
MF formu	Klasik			55	91,7%
	Poikilodermik			1	1,7%
	Hipopigmente			2	3,3%
	Purpurik			2	3,3%

Tablo 13. Çalışma grubundaki hastaların evrelere göre demografik özellikleri

		Evre IA (n=29)		Evre IB (n=31)			p	
		Ort.±s.s./n-%	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s./n-%	Med(Min-Mak)			
Cinsiyet	Erkek	16	55,2%	20	64,5%	0,46		
	Kadın	13	44,8%	11	35,5%			
Yaş		46,6 ± 14,4	49	15 - 68	47,6 ± 15,2	45	16 - 85	0,900
	Erkek	46,6 ± 16,4	46	15 - 68	46,7 ± 16,6	46	16 - 85	0,949
	Kadın	46,5 ± 12,0	50	23 - 67	49,4 ± 12,6	45	38 - 76	0,908
Hastalık süresi		37,1 ± 59,8	12	3 - 276	83,1 ± 102,1	36	2 - 420	0,009
Deri tipi	II	19	65,5%	17	54,8%			
	III	10	34,5%	13	41,9%			
	IV	0	0,0%	1	3,2%			
MF formu	Klasik	27	93,1%	28	90,3%			
	Poikilodermik	0	0,0%	1	3,2%			
	Hipopigmente	1	3,4%	1	3,2%			
	Purpurik	1	3,4%	1	3,2%			

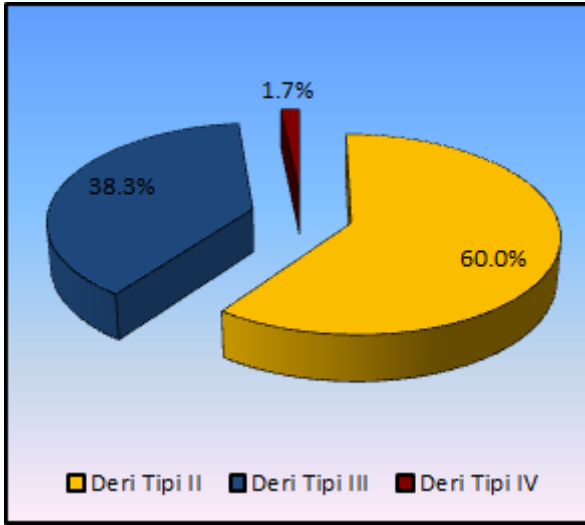
Mann-whitney u test / Ki-kare test

Hastalardaki ortalama hastalık süresi 60.9 ± 86.8 (2-420) ay olarak saptandı. Evre IA hastaların ortalama hastalık süresi 37.1 ± 59.8 (3-276) ay, evre IB hastaların ortalama hastalık süresi 83.1 ± 102.1 (2-420) ay idi. Evre IB hastaların ortalama hastalık süresi evre IA hastaların

ortalama hastalık süresinden daha uzundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Çalışma grubundaki 60 hasta Fitzpatrick deri tipine göre sınıflandırıldığında deri tipi II olan hasta sayısı 36 (%60), deri tipi III olan hasta sayısı 23 (%38.3) ve deri tipi IV olan hasta sayısı 1 (%1.7) olarak belirlendi (Şekil 1).

Şekil 1.MF'li 60 hastanın Fitzpatrick deri tipine göre dağılımı



Evre IA hastalarda deri tipi II olan hasta sayısı 19 (%65.5), deri tipi III olan hasta sayısı ise 10 (%34.5) olarak belirlendi. Evre IA grubunda deri tipi I ve IV olan hasta ise bulunmuyordu. Evre IB hastalarda deri tipi II olan hasta sayısı 17 (%54.8), deri tipi III olan hasta sayısı 13 (%41.9), deri tipi IV olan hasta sayısı ise 1 (%3.2) olarak belirlendi. Evre IB grubunda deri tipi I olan hasta bulunmuyordu. Her iki grupta da deri tipi açısından benzer hastalar bulunmaktaydı.

Hastaların tamamı MF klinik görünümü açısından değerlendirildiğinde 55 hastada (%91.7) klasik yama ve ince plak lezyonlar, 1 hastada (%1.7) poikilodermik, 2 hastada (%3.3) hipopigmente ve 2 hastada (%3.3) purpurik lezyonlar olduğu saptandı. Evre IA hastaların 27'sinde (%93.1) klasik yama ve ince plak lezyonlar, 1'inde (%3.4) hipopigmente ve 1'inde purpurik (%3.4) lezyonlar olduğu belirlendi. Evre IB hastaların 28'inde (%90.3) klasik yama ve ince plak lezyonlar, 1'inde (%3.2) hipopigmente, 1'inde (%3.2) poikilodermik ve 1'inde purpurik (%3.2) lezyonlar olduğu belirlendi. Her iki grupta da MF klinik görünümü açısından benzer hastalar bulunmaktaydı.

Çalışma grubundaki hastalar db-UVB tedavisinden önce aldıkları tedaviler açısından değerlendirildi ve hastalara topikal kortikosteroid, PUVA, topikal karmustin ve imikimod tedavileri uygulandığı belirlendi. Topikal kortikosteroid kullanan hasta sayısı 28 (%46.7), PUVA uygulanan hasta sayısı 12 (%20), topikal karmustin kullanan hasta sayısı 1 (%1.7) ve topikal imikimod kullanan hasta sayısı 1 (%1.7) olarak saptandı. Evre IA hastaların 15'ine (%51.7) topikal kortikosteroid, 2'sine (%6.9) PUVA ve 1'ine (%3.4) topikal imikimod tedavisi uygulanmıştı. Evre IB hastaların ise 13'üne (%41.9) topikal kortikosteroid, 10'una (%32.3) PUVA ve 1'ine (%3.2) topikal karmustin tedavisi uygulanmıştı. Her iki grupta da db-UVB tedavi öncesi en sık (%46.7) topikal kortikosteroid tercih edildiği dikkat çekti. PUVA tedavisi ise evre IB hastalarda evre IA hastalara göre daha çok tercih edilmişti ve bu fark anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 14).

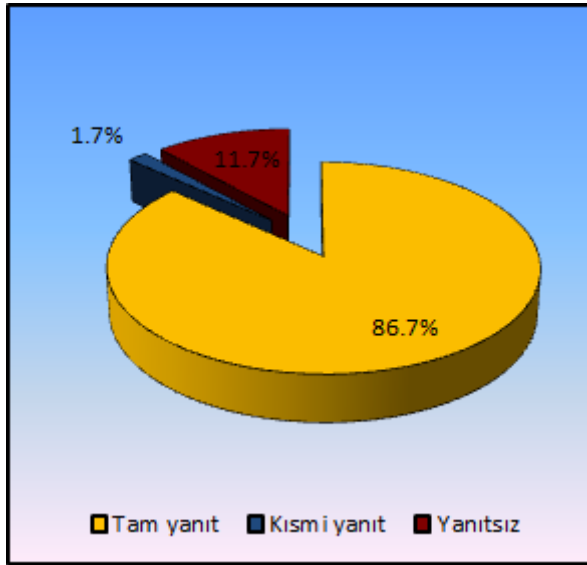
Tablo 14: Evrelere göre db-UVB tedavi öncesi hastalara uygulanan tedavi yöntemleri

	Evre IA (n=29)		Evre IB (n=31)		p
	n	%	n	%	
Tedavi					
Topikal kortikosteroid	15	51,7%	13	41,9%	0,448
PUVA	2	6,9%	10	32,3%	0,014
Karmustin	0	0,0%	1	3,2%	1
İmikimod	1	3,4%	0	0,0%	0,483

Ki-kare test / Fischer test

Çalışmamızda tedaviye tam yanıt, tedaviden önce var olan tüm lezyonların %90-95'den fazlasının, kısmi yanıt %50-%90 arasında silinmesi olarak tanımlandı. Tüm lezyonların %50'den azının silinmesi tedaviye yanıtızsızlık olarak kabul edildi. Çalışma grubunu oluşturan 60 hastanın 52'sinde (%86.7) db-UVB tedavisine tam yanıt, 1'inde (%1,7) kısmi yanıt elde edilmişti. Tedaviye yanıtızsız hasta sayısı ise 7 (%11.7) olarak saptandı (Şekil 2).

Şekil 2. MF'li 60 hastada db-UVB tedavisine yanıt oranı



Tam yanıt elde edilen hastalar öncelikle evresinden bağımsız olarak tedavi değişkenleri açısından değerlendirildi (Tablo 15).

Tablo 15: Çalışma grubundaki hastalarda tedavi yanıtı, tedavi ile ilgili değişkenler

	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s./n-%
Tedavi yanıtı		
Tam yanıt		52 86,7%
Kısmi yanıt		1 1,7%
Yanıtsız		7 11,7%
Tam yanıt/Db-UVB		
Seans sayısı	60,0 37,0 - 100,0	62,9 ± 15,1
Kümülatif doz	48,9 27,9 - 198,2	62,1 ± 41,9
En yüksek doz	1,0 0,9 - 3,0	1,3 ± 0,7
Tedavi süresi	32,0 13,0 - 65,0	32,1 ± 10,7
Takip süresi	16,5 3,0 - 66,0	21,9 ± 16,4
Remisyon süresi	7,0 1,0 - 66,0	10,3 ± 11,0

Tam yanıt elde edilen hastalarda uygulanan ortalama seans sayısı 62.9 ± 15.1 (37-100) olarak saptandı. Tam yanıt için gerekli ortalama tedavi süresi 32.1 ± 10.7 (13-65) hafta, tedavi sonunda ulaşılmış olan toplam (kümülatif) doz ise ortalama 62.1 ± 41.9 (27.9-198.2) J/cm^2 olarak belirlendi. Tedavi sırasında hastalara uygulanan en yüksek doz 0.9-3.0 J/cm^2 arasında olup, ortalama 1.3 ± 0.7 J/cm^2 olarak saptandı. Tam yanıt elde edilen 52 hastadan 12'sinin tedavi sonrası izlemi ile ilgili bir kayıt yoktu, bu nedenle bu hastalarda tedavi sonrası remisyon süresi değerlendirilemedi. Takibi yapılabilmemiş olan 40 hastanın ortalama takip süresi

21.9±16.4 (3-66) ay, ortalama remisyon süresi ise 10.3±11.0 (1-66) ay olarak saptandı. Tam yanıt elde edilen hastalar aynı zamanda hastalık evrelerine göre de tedavi değişkenleri açısından değerlendirildi (Tablo 16). Evre IA hastaların 27'sinde (%93.1) db-UVB tedavisine tam yanıt elde edilmişti, sadece 2 hastada tedaviye yanıt alınamamıştı ve kısmi yanıt elde edilen hasta ise olmamıştı. Evre IB hastaların 25'inde (%80.6) db-UVB tedavisine tam yanıt, 1'inde (%3.2) kısmi yanıt elde edilmişti, sadece 5 hastada (%16.1) tedaviye yanıt alınamamıştı. Elde edilen tedavi yanıtı açısından evre IA ve evre IB hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0.05).

Tablo 16: Çalışma grubundaki hastaların evrelere göre tedavi değişkenleri

		Evre IA		Evre IB		P		
		Ort.±s.s./n-%	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s./n-%	Med(Min-Mak)			
Tedavi yanıtı	Tam yanıt	27	93,1%	25	80,6%	0,156		
	Kısmi yanıt	0	0,0%	1	3,2%			
	Yanıtsız	2	6,9%	5	16,1%			
Tam Yanıt / Db-UVB								
Seans sayısı		63,4 ± 16,3	60	37 - 100	62,4 ± 14,0	60	38 - 91	0,912
Kümülatif doz		53,5 ± 31,8	46	28 - 198	71,3 ± 49,6	50	34 - 191	0,301
En yüksek doz		1,0 ± 0,4	1	1 - 3	1,5 ± 0,9	1	1 - 3	0,026
Tedavi süresi		33,7 ± 11,2	33	16 - 63	30,3 ± 10,0	30	13 - 65	0,364
Takip süresi		15,8 ± 10,8	14	3 - 44	27,9 ± 18,9	26	4 - 66	0,017
Remisyon süresi		8,3 ± 6,0	7	1 - 20	12,3 ± 14,2	9	2 - 66	0,432

Mann-whitney u test / Bağımsız örneklem t test / Ki-kare test

Evre IA tam yanıt elde edilen hastalardaki ortalama seans sayısı 63.4±16.3 (37-100) olarak saptandı. Tam yanıt için gerekli ortalama tedavi süresi 33.7±11.2 (16-63) hafta idi. Bu tedavi süresi boyunca hastalara uygulanan en yüksek doz 1.0-3.0 J/cm² arasında olup, ortalama 1.0± 0.4 J/cm² olarak saptandı. Tedavi sonunda ulaşılan ortalama toplam (kümülatif) doz ise 53.5±31.8 (28-198) J/cm² olarak belirlendi. Tam yanıt elde edilen evre IA 27 hastadan 7'sinin tedavi sonrası takip bilgileri yoktu, bu nedenle bu hastalarda tedavi sonrası remisyon süresi değerlendirilemedi. Takibi yapılabilmemiş olan 20 hastanın ortalama takip süresi 15.8±10.8 (3-44) ay, ortalama remisyon süresi ise 8.3±6.0 (1-20) ay olarak saptandı.

Evre IB tam yanıt elde edilen hastalardaki ortalama seans sayısı 62.4±14.0 (38-91) olarak saptandı. Tam yanıt için gerekli ortalama tedavi süresi 30.3±10.0 (13-65) hafta idi. Bu tedavi süresi boyunca hastalara uygulanan en yüksek doz 1.0-3.0 J/cm² arasında olup, ortalama 1.5± 0.9 J/cm² olarak saptandı. Tedavi sonunda ulaşılan ortalama toplam (kümülatif)

doz ise 71.3±49.6 (34-191) J/cm² olarak belirlendi. Tam yanıt elde edilen evre IB 25 hastadan 5'inin tedavi sonrası takip bilgileri yoktu, bu nedenle bu hastalarda tedavi sonrası remisyon süresi değerlendirilemedi. Takibi yapılabilmış olan 20 hastanın ortalama takip süresi 27.9±18.9 (4-66) ay, ortalama remisyon süresi ise 12.3±14.2 (2-66) ay olarak saptandı.

Evre IA ve evre IB hastalar tedavi değişkenleri açısından değerlendirildiğinde tam remisyon için uygulanan toplam seans sayısı, tedavi süresi ve kümülatif doz açısından iki grup arasındaki anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Evre IB hastalara uygulanan en yüksek doz ortalaması evre IA hastalara göre daha yüksekti ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). Ayrıca evre IB hastaların evre IA hastalara göre ortalama takip süresi anlamlı olarak daha uzundu (p<0.05). Evre IA hastalarda elde edilen ortalama remisyon süresi 8.3±6.0 ay, evre IB hastalarda ise elde edilen ortalama remisyon süresi 12.3±14.2 ay olarak belirlendi. İki grup arasındaki remisyon süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte (p>0.05), evre IB hastaların biraz daha uzun süre remisyonunda kaldıkları belirlendi. Evre IB hastalarda lezyonların daha yaygın olmasına rağmen biraz daha uzun süre remisyonunda kalmaları bu hastaların uygulanan en yüksek doz ortalamalarının da anlamlı olarak yüksek olması ile ya da takip sürelerinin daha uzun olması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Hastalarda db-UVB tedavilerine devam ederken sadece sınırlı sayıdaki dirençli lezyonlara ya da intertrijinöz bölgeler gibi ultraviyolenin ulaşması güç olan bölgelerde yerleşen lezyonlara topikal kortikosteroid tedavisi kullanılmıştı. Evre IA hastaların 15'ine (%51.7) ve evre IB hastaların ise 11'ine (%35.5) olmak üzere, toplam 26 (%43.3) hastaya tedavinin bir döneminde db-UVB tedavisi ile birlikte topikal kortikosteroid kullanılmıştı. Db-UVB tedavisi ile birlikte topikal kortikosteroid kullanımı açısından evre IA ve evre IB hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 17).

Tablo 17. Db-UVB tedavisi ile birlikte topikal kortikosteroid kullanım oranları

	Evre IA (n=29)		Evre IB (n=31)		p
	Ort.±s.s./n-%		Ort.±s.s./n-%		
Topikal Kortikosteroid	15	51,7%	11	35,5%	0,205

Ki-kare test

Çalışma grubunu oluşturan hastalarda tedavi sırasında ortaya çıkan akut yan etkiler değerlendirildi. Tedavi sırasında 4 (%6.7) hastada hafif eritem ve 5 (%8.3) hastada kaşıntı görüldüğü belirlendi (Tablo 18). Ortaya çıkan yan etkiler için ise uygulanan topikal kortikosteroid ve sistemik antihistaminik tedavileri ile semptomlar gerilemişti.

Tablo 18. Db-UVB tedavi sırasında saptanan yan etkiler ve görülme sıklığı

n=60	n	%
Yan etki		
Eritem	4	6,7%
Kaşıntı	5	8,3%

Db-UVB tedavisine tam yanıt alınmış olan toplam 52 hastanın 12'sinin tedavi sonrası takip bilgileri yoktu, 12'sinde ise takip süresi boyunca nüks saptanmamıştı. Tedaviye tam yanıt alınmış ve daha sonra takibi yapılabilmemiş olan 40 hastanın 28'inde (%70) ortalama 10.3±11 ay içinde nüks ortaya çıktığı görüldü. Bu hastalarda ortaya çıkan nüks lezyonların tedavisi için topikal kortikosteroid, PUVA veya db-UVB tedavileri uygulandığı belirlendi. Topikal kortikosteroid kullanan hasta sayısı 23 (%82.1), PUVA kullanılan hasta sayısı 3 (%10.7) ve tekrar db-UVB başlanan hasta sayısı ise 2 (%7.1) olarak belirlendi. Hastaların nüks nedeniyle aldıkları tedavi yöntemi evrelere göre de değerlendirildi (Tablo 19).

Tablo 19. Nüks saptanan 28 hastada seçilen tedavi yöntemleri ve sıklığı

	Evre IA (n=12)		Evre IB (n=16)	
	Ort.±s.s./n-%		Ort.±s.s./n-%	
Tedavi				
Topikal Kortikosteroid	12	100,0%	11	68,8%
Db-UVB	0	0,0%	2	12,5%
PUVA	0	0,0%	3	18,8%

Ki-kare test / Fischer test

Hastalar hastalık evrelerine göre değerlendirildiğinde, Evre IA'daki 29 hastadan tedaviye tam yanıt alınmış ve tedavi sonrası takibi yapılabilmemiş olan hasta sayısı 20 olup, bu hastalardan 8'inde (%40) ortalama 8.88±5.64 aylık takip süresi boyunca nüks saptanmamıştı. Toplam 12 (%60) evre IA hastada nüks saptanmış ve bu hastaların tamamında tedavi olarak topikal kortikosteroid tercih edilmişti. Evre IB'deki 31 hastadan tedaviye tam yanıt alınmış ve tedavi sonrası takibi yapılabilmemiş olan hasta sayısı 20 olup, bu hastalardan 4'ünde (%20)

ortalama 22.75 ± 29.22 aylık (medyan, 10 ay) takip süresi boyunca nüks saptanmamıştı. Toplam 16 (%80) evre IB hastada nüks saptanmış ve bu hastaların 11'inde (%68.8) topikal kortikosteroid, 3'ünde (%18.8) PUVA ve 2'sinde (%12.5) ise tekrar db-UVB tedavisi başlanmıştır. Evre IB hastalarda nüks saptanma oranının evre IA hastalara göre daha fazla olması, bu hastaların takip sürelerinin de daha uzun olması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Hastaların büyük bir kısmında (%82.1) ise ortaya çıkan nüks lezyonlar oldukça sınırlı olup, sadece topikal kortikosteroid kullanımı ile kontrol altına alınabilecek düzeyde olması dikkat çekici bir bulgu olarak değerlendirildi.



4. TARTIŞMA

Mikozis fungoides (MF), KTHL'lerin en sık görülen formu olup, tüm primer deri lenfomalarının yaklaşık %50'sini oluşturduğu bilinmektedir. Hastaların önemli bir bölümü tanı sırasında erken evrelerde ve yaşam boyu ileri evrelere geçmeyebilir (1). Erken evre MF'li hastalarda sınırlı ya da yaygın yama ve plak lezyonlar bulunmakta olup, sistemik tutulum yoktur (2) ve bu hastaların tedavisi çok büyük ölçüde Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniklerinde yapılır. Hastalığın erken dönemlerinde beklenen yaşam süresinde önemli ölçüde kısalma olmamakta, ancak mevcut tedavi seçenekleri ile de kür sağlanamamaktadır (50). Erken evre MF tedavisinde fototerapi (PUVA, dar ve geniş band UVB) sıklıkla ilk basamak tedavi yöntemleri arasında olup, tek başına veya diğer tedavilerle kombinasyon tedavisi şeklinde de kullanılabilir. Geniş band UVB ve PUVA daha eski fototerapi yöntemleridir. Geniş band UVB tedavisinde eritem, yanık gibi akut yan etkiler db-UVB tedavisine göre daha sık görülmekte ve bu durum hastanın tedavi uyumunu etkileyebilmektedir (52). PUVA tedavisinde de psoralen kullanımı ile ilişkili yan etkiler görülmesi ve fotokarsinogenez gibi uzun dönem yan etkileri olması bu etkili tedavi yönteminin kullanımını sınırlayıcı faktörlerdir. Fototerapi yöntemlerinin en sık kullanıldığı hasta grubu olan psoriasis hastalarında db-UVB tedavisinin PUVA tedavisi kadar etkili olabileceği, aynı zamanda yan etki oranlarının ve karsinogenez riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (113, 114). Bunun üzerine db-UVB tedavisi erken evre MF hastalarında kullanılmaya başlanmış ve db-UVB fototerapisinin MF'de etkinliğini gösteren ilk çalışma ise 1999 yılında Hofer ve ark. tarafından bildirilmiştir (5). Bu bildiriye takiben benzer çalışmalar yapılmış olmakla birlikte, literatürü incelediğimizde dünyada ve ülkemizde geniş hasta gruplarını kapsayarak db-UVB tedavisinin erken evre MF'deki etkinliğini araştıran ve nüks açısından uzun takip süresine sahip olan değerlendirmelerin çok fazla olmadığı görülmektedir. Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı "Mikozis Fungoides Özel Polikliniği"nde takip edilen, 2003-2013 yılları arasında db-UVB tedavisi görmüş olan, erken evre MF tanılı 60 hastanın bulguları değerlendirilmiştir.

İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Mikozis Fungoides Özel Polikliniği'nde 2003-2013 yılları arasında takip edilen hasta sayısı 503 olup, bu hastaların 145'ine db-UVB tedavisi uygulanmıştır. Dolayısıyla sıkça kullanılan bir tedavi seçeneği olduğu söylenebilir. Çalışmaya aldığımız hastalarda db-UVB tedavisinin etkisinin gösterilebilmesi açısından olabildiğince yanıt oranını etkileyecek başka etmenleri (db-UVB

tedavisi ile birlikte veya öncesinde sistemik tedavi almış olan ve PUVA tedavisi sonlandırıldıktan sonra 3 aydan daha kısa sürede db-UVB tedavisi başlanan hastalar) olduğu düşünülen ve tedavisi tamamlanmamış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma grubumuzdaki hastaların 29'u evre IA, 31'i evre IB olarak saptandı, evre IIA hasta ise bulunmuyordu. Pavlotsky ve ark.'nın (64) db-UVB etkinliğini araştırdığı çalışmasında evre IA hasta sayısı 32, evre IB hasta sayısı 36, Ghodsi ve ark.'nın (87) benzer çalışmasında evre IA hasta sayısı 6, evre IB hasta sayısı 10 olup, çalışmaların önemli bir kısmında bizim çalışmamıza benzer şekilde yaklaşık eşit oranda evre IA ve IB hasta bulunuyordu. Coronel-Pérez ve ark.'nın (115) çalışma grubunda sadece evre IB hastalar, Boztepe ve ark.'nın (65) çalışma grubunda ise aynı zamanda evre IIA hastalar da bulunmaktadır.

Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların 36'sı (%60) erkek, 24'ü (%40) kadındı; kadın/erkek oranı (K/E) 2/3 olarak belirlendi. Pavlotsky ve ark.'nın (64) 68 hastanın sonuçlarını değerlendirdiği çalışmada hastaların %75'i erkek, %25'i kadın; Ahmad ve ark.'nın (88) çalışmasında ise hastaların %58'i erkek, %42'si kadın olup, çalışmamızla benzer şekilde erkek hasta sayısı daha fazla idi. Türkiye'den Boztepe ve ark.'nın (65) yaptığı benzer çalışmada da K/E oranı 2/5 olup, bizim serimize göre erkek hasta oranı daha fazla idi.

Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların yaşları 15-85 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 47.1 ± 14.7 olarak belirlendi. Pavlotsky ve ark.'nın (64) yaptığı çalışmada ortalama yaş 49.6 ± 2.16 , Gökdemir ve ark.'nın (77) çalışmasında ise ortalama yaş 53.25 ± 13.70 bulunmuş olup, MF'de db-UVB tedavisi kullanımı ile ilgili çalışmaların büyük bir kısmında orta-ileri yaş hastalar değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hastalardaki ortalama hastalık süresi 2-420 ay arasında değişmekte olup ortalama 60.9 ± 86.8 ay olarak saptandı. Pavlotsky ve ark.'nın (64) çalışmasında ortalama hastalık süresi 55.9 ± 7.5 ay, Ghodsi ve ark.'nın (87) çalışmasında da ortalama 4.2 ± 4.8 yıl, Gökdemir ve ark.'nın (77) yaptığı prospektif çalışmada da ortalama hastalık süresi 42.17 ± 62.69 ay olarak bildirilmiş olup, çalışmamıza benzer hasta gruplarından oluşuyordu. Çalışmaların büyük bir kısmında hastalık süresi uzun olmasına rağmen hastaların erken evre olması hastalığın yavaş seyrinin göstergesi olarak kabul edilebilir.

Hastaların Fitzpatrick deri tipi fototerapi tedavisinin başlangıç dozunu belirlemek açısından önem taşır. Çalışma grubumuzdaki 60 hasta Fitzpatrick deri tipine göre

sınıflandırıldığında deri tipi II olan hasta sayısı 36 (%60), deri tipi III olan hasta sayısı 23 (%38.3) ve deri tipi IV olan hasta sayısı 1 (%1.7) idi. Brazelli ve ark.'nın (116) çalışmasında 20 hasta değerlendirilmiş ve deri tipi II olan hasta sayısı 12, deri tipi III olan hasta sayısı 8 olarak saptanmıştır. Ghodsi ve ark.'nın (87) çalışmasında da hastaların tamamı deri tipi II-IV olup, db-UVB tedavisi ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda hastaların açık ten rengine sahip olduğu dikkat çekicidir. Ayrıca çalışmalarda db-UVB tedavisinin özellikle deri tipi II olan hastalarda daha etkili olduğu (116) ve koyu ten rengine sahip hastalarda etkinin azaldığı ifade edilmektedir (117). Ancak Jang ve ark.'nın (118) yaptığı çalışmada db-UVB tedavisi uygulanan MF hastaların tamamının deri tipi III-V, Kanokrungee ve ark.'nın (119) yaptığı çalışmada ise hastaların tamamının deri tipi IV-V olduğu ve her iki çalışmada da koyu ten rengine sahip hastalarda da db-UVB tedavisinin etkili olduğu belirtilmiştir. Kural ve ark. (120) ise tedavi yanıtında Fitzparick deri tipinin önemi olmadığı şeklinde görüş bildirmişlerdir. Çalışmamızda deri tipini göre belirlenmiş tedavi protokolleri kullanıldığı için bu bilgi kaydedilmiş, ancak hastaların deri tipine göre tedavi yanıtı değerlendirilmemiştir.

Çalışma grubumuzdaki hastaların tamamı MF klinik görünümü açısından değerlendirildiğinde 55 hastada (%91.7) klasik yama ve ince plak şeklinde lezyonlar, 1 hastada (%1.7) poikilodermik, 2 hastada (%3.3) hipopigmente ve 2 hastada (%3.3) purpurik lezyonlar olduğu saptandı. Hastalarda yama ve plak lezyonlar bir arada olsa bile, kalın veya yaygın plakları olan hastalar klinik protokolünde db-UVB tedavisine alınmamaktadır. Dolayısıyla tüm hastalarda yamasal lezyonlar baskındı ve bir kısmında ince plaklar da bulunuyordu. MF klinik görünümünün tedavi yanıtına etkisi olduğuna dair görüşler olsa da, db-UVB tedavisi ile ilgili yayınların çoğunda bu bulguya ayrıntılı olarak yer verilmemiştir. Gathers ve ark.'nın (117) 24 hastalık serilerinde 1 hastada porokeratoz benzeri MF ve 7 hastada hipopigmente MF ile uyumlu klinik bulgular olduğu belirtilmiş ve bu çalışmada hipopigmente MF'li hastaların tedavi yanıtı hipopigmente dışı MF hastalarının tedavi yanıtı ile karşılaştırılmıştır. Hipopigmente MF'li hastaların tamamının daha koyu deri tipine sahip olduklarını belirtilmiş ve bu hastalarda tam yanıt oranı %28.6 olarak saptanmıştır. Hipopigmente dışı MF hastalarında ise tam yanıt oranı %64.7 olarak bulunmuş ve iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Kanokrungee ve ark.'nın (119) yaptığı çalışmada ise hastaların tamamına hipopigmente MF tanısı ile db-UVB tedavisi uygulanmış ve bu grupta da db-UVB tedavisinin etkili olabileceği şeklinde görüş bildirilmiştir. Çalışmamızda da 2 hastada klinik olarak hipopigmente lezyonlar mevcuttu ve her iki hastada tedaviye tam yanıt elde edilmiş olmakla birlikte çalışmamızda hastaların MF klinik görünümüne göre tedavi yanıtı

karşılaştırılmamıştır. Mevcut literatür bulguları ışığında db-UVB tedavisine hipopigmente MF hastalarında yanıt oranının daha düşük olabileceği tedavi seçiminde yine de akılda tutulmalıdır.

Çalışma grubumuzdaki hastalar db-UVB tedavisinden önce aldıkları tedaviler açısından değerlendirildiğinde topikal kortikosteroid kullanan hasta sayısı 28 (%46.7), PUVA uygulanan hasta sayısı 12 (%20), topikal karmustin kullanan hasta sayısı 1 (%1.7) ve imikimod kullanan hasta sayısı 1 (%1.7) olarak belirlendi. Herhangi bir nedenle PUVA tedavisi sonlandırıldıktan sonra 3 aydan daha kısa süre içinde db-UVB tedavisi başlanan hastalar çalışmaya tedavi sonuçlarını etkileyebileceği düşünülerek dahil edilmemişti. Literatüre bu açıdan bakıldığında çalışmaların birçoğunda hastalara db-UVB tedavisinden önce uygulanan tedavi yöntemlerinden bahsedilmemiş, tedaviler arasındaki süre de belirtilmemiştir (77, 88, 116). Ghodsi ve ark.'nın (87) yaptığı 13 hastanın verilerini değerlendirdiği çalışmada db-UVB tedavisinden önce 9 hasta topikal kortikosteroid, 2 hasta banyo PUVA ve 2 hasta oral PUVA almış ve bu tedavilere yanıt elde edilememesi nedeniyle db-UVB tedavisi başlandığı belirtilmiştir. Clark ve ark.'nın (121) çalışmasında ise hastaların tamamı daha önce topikal kortikosteroid, 1 hasta sistemik kortikosteroid ve 6 hasta da PUVA tedavisi kullanmıştır. Ayrıca bizim çalışmamız sadece ilk kez db-UVB tedavisi alan hastaları kapsamaktadır. Benzer çalışmalarda bu konu ile ilgili de bir bilgi verilmemiştir (115, 120, 122).

Literatürde yer alan çalışmalarda db-UVB tedavi yanıtını değerlendirmede ortak bir görüş olmadığı ortaya çıkmaktadır. Çalışmaların önemli bir kısmında hastalıktan etkilenen vücut yüzey alanının %95'inden fazlasında lezyonların temizlenmesi tam yanıt, %50-95 arasında olması kısmi yanıt ve %50'den daha az olması ise yanıtızlık olarak değerlendirilmiştir. Diederer ve ark.'nın (52) çalışmasında ise lezyonların tamamının gerilemesi tam yanıt, %50'den fazla azalması kısmi yanıt, %25'den fazla artması progresif hastalık olarak değerlendirilmiş, Clark ve ark.'nın (121) yaptığı çalışmada da lezyonların tamamında gerileme tam yanıt, %90'dan fazla iyileşme minimal rezidüel aktivite ve %50'den fazla iyileşme ise kısmi yanıt olarak değerlendirilmiş olduğu görüldü. Tedavi yanıtının çalışmalarda farklı şekillerde değerlendirilmesi aslında mevcut sonuçları kıyaslama konusunda hatalara neden olabilmektedir. Bu nedenle bu konuda ortak bir terminoloji oluşturulması daha sonra yapılacak çalışmalarda farklı merkezlerin sonuçlarının daha doğru bir şekilde kıyaslanabilmesini sağlayacaktır. Çalışmamızda birçok çalışma (5, 87, 115, 117, 120) ile benzer şekilde tedavi yanıtını değerlendirmede hastalıktan etkilenen vücut yüzey

alanının %90-95'inden fazlasında lezyonların temizlenmesi tam yanıt, %50-90 arasında olması kısmi yanıt ve %50'den daha az olması ise yanıtızlık olarak belirlendi.

Çalışma grubumuzu oluşturan erken evre MF tanılı 60 hastanın 52'sinde (%86.7) tedavi ile tam yanıt, 1'inde (%1,7) kısmi yanıt elde edilmişti. Dolayısıyla tedavi sonunda hastaların büyük çoğunluğunda lezyonlar tam olarak veya tama yakın silinmişti. Tedaviye yanıtız hasta sayısı ise 7 (%11.7) olarak saptandı. Çalışma grubumuzdaki tam yanıt elde edilen hastalarda ortalama seans sayısı 62.9 ± 15.1 , toplam tedavi süresi ortalama 32 ± 10.7 hafta idi. Tedavi sonunda ulaşılmış olan toplam (kümülatif) doz ise ortalama 62.1 ± 41.9 J/cm² olarak belirlendi. Elde ettiğimiz tam yanıt oranı ve tedavi ile ilgili bilgiler literatürdeki benzer çalışmalar ile ayrıntılı kıyaslaması Tablo 20'de özetlenmiştir.

Literatürde db-UVB tedavisinin etkisinin değerlendirildiği en geniş hasta grubu 68 hasta ile yapılan Pavlotsky ve ark'nın (64) çalışmasıdır ve diğer çalışmaların tamamında değerlendirilen hasta sayısının az olduğu dikkat çekicidir. Bizim çalışmamızda da 60 hastanın verileri değerlendirilmiş olup geniş bir hasta grubunu kapsamaktadır.

Çalışmaların tamamında tam yanıt oranı %50'den fazla olup, en yüksek oran %91 ile Gökdemir ve ark'nın (77) yaptığı çalışmada sağlanmıştır. Çalışmamızda ise tam yanıt oranı %86.7 olarak belirlenmiş olup, en iyi tedavi sonucu elde edilen çalışmalar arasındadır. Bu sonuçlar ışığında db-UVB tedavisi ile hastaların önemli bir kısmında tedaviye yanıt alınabildiği söylenebilir.

Literatürdeki konuyla ilgili çalışmalarda tedaviye tam yanıt elde edilen hastalardaki ortalama tedavi süresi, ortalama seans sayısı ve ortalama kümülatif doz değerleri çalışmalar arasında oldukça farklılık göstermekteydi. Bu durumun db-UVB tedavi protokolünün merkezler arasındaki farklılığı ile ilişkili olabileceği söylenebilir. En kısa tedavi süresi 1.5 ay olup Hofer ve ark.'nın (5) yaptığı çalışmaya, en uzun tedavi süresi ise db-UVB idame tedavisi uygulandığı bildirilen Diederer ve ark.'nın (52) çalışmasına aittir. Boztepe ve ark. (65) ise hastalara ortalama 18 ay idame tedavisi uyguladıklarını belirtmişler ancak toplam tedavi süresine ait bilgiye çalışmalarında yer vermemişlerdir. Çalışmamızda ise ortalama tedavi süresi 8 ay olup, db-UVB idame tedavisi uygulanmayan diğer çalışmalara göre daha uzun olduğu belirlendi.

Tablo 20. Tedavi yanıtının literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırılması

Çalışma yazarları	Hasta sayısı	Tam yanıt oranı (%)	Tedavi süresi (ay)	Seans sayısı	Kümülatif doz (J/cm ²)	Takip süresi (ay)	Remisyon süresi (ay)
Brazelli ve ark. ¹¹⁶	20	90	4	29	25	-	8
Pavlotsky ve ark. ⁶⁴	68	81	3.2	-	29	4	-
Ghodsı ve ark. ⁸⁷	16	75	-	27.9	26	-	4.5
Gathers ve ark. ¹¹⁷	24	54	4.4	52	96.7	8	3
Diederer ve ark. ⁵²	21	81	14	-	31.8	77	24.5
Clark ve ark. ¹²¹	8	75	2.2	26	-	-	20
Jang ve ark. ¹¹⁸	14	79	4	31	31.3	-	8.5
Hofer ve ark. ⁵	6	83	1.5	20	16.3	-	6
Gökdemir ve ark. ⁷⁷	23	91	4.5	36.2	90.2	10.9	-
Boztepe ve ark. ⁶⁵	14	78.6	-	112.6	108.8	-	26
Ponte ve ark. ⁷⁶	19	68	12.3	37	73.4	-	14
Dereure ve ark. ¹²²	22	82	-	29	37.4	20.1	14.5*
Kanokrungeee ve ark. ¹¹⁹	11	64	-	40	27	24*	10*
Kural ve ark. ¹²⁰	23	83	-	26	22.4	-	16
Ahmad ve ark. ⁸⁸	12	50	-	19	12.6	84*	11.5
Coronel-Pérez ve ark. ¹¹⁵	23	57	-	43	64.84	-	-
Çalışmamız	60	87	8	62,9	62.1	21.9	10.3

*Medyan (ortanca) değer

Çalışmamızda tam remisyon elde edilen hastalardaki uygulanan ortalama seans sayısı 62.9 ± 15.1 olarak bulunmuştu ve bu değer çalışmaların önemli bir kısmında elde edilen sonuçlara göre daha yüksekti. Boztepe ve ark.'nın (65) çalışmasında tam remisyon elde edilen hastalarda uygulanan ortalama seans sayısı 112.6 olup, mevcut çalışmalar içinde en yüksek değere sahiptir. En düşük seans sayısı ise Ahmad ve ark.'nın (88) az sayıda hasta verisi içeren çalışmasına aittir ve bu çalışmada hastaların sadece %50'sinde tedaviye tam yanıt elde edilebilmiştir. Gathers ve ark.'nın (117) yaptığı çalışmada ise ortalama 52.2 ± 22.7 seans uygulanmış olup çalışmamızda elde ettiğimiz değerlere yakındı ancak bu çalışmada elde edilen tedavi yanıtı %54 olarak bildirilmiştir.

Literatürdeki çalışmalarda tam yanıt elde edilen hastalardaki ortalama kümülatif doz değerleri de oldukça farklılık ($12.6-108.8 \text{ J/cm}^2$) göstermekte olup, kümülatif doz ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise iki bulgu arasında paralellik olmadığı, yüksek kümülatif doz değerlerine sahip bazı çalışmalarda (65, 117) elde edilen tam yanıt oranının, daha düşük kümülatif dozlara ulaşmış diğer çalışmalara (52, 116) göre daha düşük olabildiği dikkat çekici bir bulgudur. Çalışmamıza yakın değerlerde kümülatif doz değerlerine sahip iki çalışmada da (76, 115) tedavi yanıt oranları bizim elde ettiğimiz oranlara göre oldukça düşüktür.

MF'de db-UVB tedavi yanıtını etkileyebileceği düşünülen diğer bir faktör lezyonların yaygınlığıdır. MF'de evre IA hastalarda tüm vücut yüzey alanının %10'dan daha azında, evre IB hastalarda ise %10'dan daha fazlasında yama ve plak lezyonlar mevcuttur. Çalışmamızda elde edilen tedavi yanıtı açısından evre IA ve evre IB hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Pavlowsky ve ark.'nın (64) çalışmasında da evre IA hastaların %84'ünde, evre IB hastaların ise %78'inde tam yanıt elde edilmiş olup, her iki grupta tedavi sonuçları benzer bulunmuştur. Jang ve ark.'nın (118) çalışmasında ise evre IA hastalarda tam yanıt oranı %66.7, evre IB hastalarda ise %81.8 olarak bildirilmiştir ve evre IB hastalarda tam yanıt oranının evre IA hastalara göre biraz daha fazla olması dikkat çekici bir bulgudur. Gerek bizim çalışmamız gerekse diğer çalışmalara ait sonuçlar ışığında lezyon yaygınlığının db-UVB tedavisine yanıt üzerine önemli bir etkisi olmadığı söylenebilir.

Çalışmamızda evre IA ve evre IB hastalar tedavi değişkenleri açısından değerlendirildiğinde ise tam yanıt elde edilen hastalarda uygulanan toplam seans sayısı, tedavi süresi ve kümülatif doz açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Evre IA hastalarda elde edilen ortalama remisyon süresi 8.3 ± 6.0 ay, evre IB hastalarda ise elde

edilen ortalama remisyon süresi 12.3 ± 14.2 ay olarak belirlendi. İki grup arasındaki remisyon süresinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte ($p > 0.05$), evre IB hastaların biraz daha uzun süre remisyonunda kaldıkları belirlendi. Bu bulgular ışığında erken evre MF hastalarında db-UVB tedavisinde uygulanacak tedavi protokolüne (doz ve süre) ve remisyon süresine de lezyonların yaygınlığının çok belirgin bir etkisinin olmadığı düşünülebilir.

MF’de db-UVB tedavisi ile ilgili ilk çalışmalardan biri ülkemizde gerçekleştirilmiştir. Gökdemir ve ark.’nın (77) 2006 yılında yaptığı prospektif çalışmaya 23 hasta dahil edilmiş ve 18 hastada yama lezyonlar, 5 hastada ise plak lezyonlar olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada tedavi yanıtı yama ve plak evre hastalar arasında kıyaslama yaparak değerlendirilmiştir ve yama evresindeki hastaların tamamında, plak evresindeki hastaların ise %60’ında tam yanıt elde edildiği saptanmış; yama ve plak evresindeki hastaların tedavi yanıtları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Bu nedenle db-UVB tedavisine seçilecek hastalarda lezyonların yaygınlığından ziyade lezyonların yama ve/veya ince plak lezyonlardan oluştuğuna önem verilmesi, kalın plak lezyonlarda tedaviye yanıt alınamama olasılığının farkında olunmasına dikkat çekilmiştir. Ayrıca db-UVB tedavisinin PUVA’ya göre doku penetrasyonunun daha yüzeysel olması nedeniyle EORTC tarafından da sadece yama döneminde kullanılması önerilmektedir (79).

Çalışma grubumuzdaki hastalarda db-UVB tedavilerine devam ederken sadece sınırlı sayıdaki dirençli lezyonlara ya da ultraviyolenin ulaşması güç olan koltuk altı ve kasık gibi bölgelerde yerleşen lezyonlara topikal kortikosteroid tedavisi kullanılmıştı. Evre IA hastaların 15’ine (%51.7) ve evre IB hastaların ise 11’ine (%35.5), toplam 26 (%43.3) hastaya db-UVB tedavisi ile birlikte topikal kortikosteroid kullanılmıştı. Db-UVB tedavisi ile birlikte topikal kortikosteroid kullanımı açısından evre IA ve evre IB hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Topikal kortikosteroidler kısa süreli ve sınırlı sayıda lezyona kullanıldığı için çalışmanın sonucuna etki etmediği söylenebilir. Bununla birlikte hastaların önemli bir kısmında yardımcı ilaç olarak kullanılmasının dikkat çekici bir durum olduğu açıktır. Literatürde db-UVB tedavisinin etkisini araştıran diğer çalışmalarda da topikal kortikosteroid ultraviyolenin ulaşması güç olan bölgelerde yerleşen lezyonlara kullanılmıştır (87, 88, 117, 121) ve Ahmad ve ark.’nın (88) çalışmasında hastaların %66.6’sında db-UVB tedavisi ile birlikte topikal kortikosteroid kullanıldığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda db-UVB tedavisine tam yanıt elde edilen ve takibi yapılabilen hastalardaki ortalama remisyon süresi 10.3 ± 11.0 ay olarak saptandı. Mevcut çalışmaların büyük bir bölümünde remisyon döneminin nispeten kısa süreli olduğu, remisyon süresi çalışmamızdan daha uzun olduğu belirtilen dört çalışmada (52, 65, 77, 121) ise hastalara db-UVB idame tedavisi uygulandığı dikkat çekmektedir. Ancak nispeten seans sayısı az ve kümülatif dozu düşük bazı çalışmalarda (5, 118, 120) ise remisyon sürelerinin diğer çalışmalara benzer olduğu görülmektedir. Ayrıca çalışmamızda db-UVB tedavisine tam yanıt alınmış ve daha sonra takibi yapılabilmış olan 40 hastanın 28'inde (%70) ortalama 10.3 ± 11 ay içinde nüks ortaya çıktığı görüldü. Pavlotsky ve ark.'nın (64) çalışmasında yaklaşık 20 aylık takip süresinde hastaların %51'inde, Hofer ve ark.'nın (5) çalışmasında 6 aylık takip süresinde hastaların tamamında ve Dereure ve ark.'nın (122) çalışmasında ise ortalama 20 aylık takip süresinde hastaların %39'unda nüks saptandığı bildirilmiştir. Gerek bizim gerekse benzer çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre db-UVB tedavi sonrası remisyon süresinin nispeten kısa olduğu ve takibi yapılabilen hastaların önemli bir bölümünde yeni lezyonlar saptandığı söylenebilir.

Db-UVB tedavisi sonrası nüks riski olduğunun bilinmesi, bu yan etkisi çok düşük yöntemin daha sık kullanılmamasının başlıca nedeni olarak görülmektedir. Erken nüks ortaya çıkmasında tedavi yanıtının çoğu olguda temelde klinik bazı olgularda histolojik olarak doğrulanması ile tedavi yanıtının değerlendirilmesi gösterilmektedir (77,122). Ghodsi ve ark.'nın (87) yaptığı 16 hastanın dahil edildiği prospektif çalışmada tedavi sonrası yanıt elde edilen hastalardan yapılan histopatolojik incelemelerin hiçbirinin tamamen normal bulgular içermediği, çoğunda epidermotropizm ve atipik hücrelerin eşlik etmediği reaktif inflamatuvar infiltratın devam ettiği saptanmıştır. Clark ve ark.'nın (121) yaptığı, 8 hastanın değerlendirildiği çalışmada ise kısa sürede nüks gelişen 1 hasta hariç hastaların tamamından tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik inceleme yapılmıştır. Tedavi sonrası yapılan histopatolojik incelemelerinin hiçbirinde tamamen normal bulgular olmamakla birlikte, çoğunda inflamatuvar infiltrasyonda azalma olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada epidermotropizm ve Pautrier mikroabselerinin kaybıyla birlikte inflamatuvar infiltrasyonda belirgin azalma sağlanan 2 hastanın diğer hastalara göre daha uzun süre remisyonunda kaldığı belirtilmiştir. Klinik olarak tam düzelme sağlanan 1 hastanın ise histopatolojik incelemesinde atipik lenfositik infiltrasyonda kısmi azalma sağlandığı görülmüş ve bu hastada kısa sürede nüks saptandığı belirtilmiştir. Kısmi remisyon sağlanan 1 hastada ise histopatolojik olarak atipik lenfositik infiltrasyonun, epidermotropizmin ve Pautrier mikroabselerinin devam ettiği

görülmüştür. Gökdemir ve ark.'nın (77) yaptığı db-UVB tedavi yanıtının hem klinik hem de histopatolojik olarak değerlendirildiği çalışmada ise klinik olarak tam yanıt oranı %91.3 iken, histopatolojik tam yanıt oranı % 78.6 olarak bulunmuş ve klinik olarak tam yanıt elde edilen hastalarda histopatolojik iyileşme sağlanamayabildiği belirtilmiştir. Bu çalışmada yama evresindeki hastalarda histopatolojik tam yanıt oranı %94.4 iken, plak evresindeki hastalarda %20 olarak bulunmuş ve yama evresindeki hastalarda hem klinik hem de histopatolojik tam yanıt oranlarının plak evresindeki hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir. Bu bulgular ışığında klinik olarak düzelme sağlanan hastalarda histopatolojik incelemede yeterli düzelme saptanmaması halinde tedaviye devam edilmesi gerektiği, sadece klinik bulgularla tedavi sonlandırıldığında nüksün daha erken olabileceği söylenebilir. Öte yandan MF'li hastalarda lezyon sayısı fazla olup, histolojik iyileşmeyi belirlemek için biyopsi alınan lezyon sayısı doğal olarak az sayıda olmaktadır. Bu nedenle kontrol biyopsisinin yararı da sınırlıdır. Ayrıca db-UVB tedavi sonrası elde edilen histopatolojik iyileşmenin değerlendirilebileceği tanımlanmış kriterler bulunmamaktadır. Bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmış olup (123), Türkiye'den Zemheri ve ark.'nın (124) 32 hastanın tedavi öncesi ve 48 seans db-UVB tedavi sonrası yapılan histopatolojik incelemelerini değerlendirdikleri çalışmada db-UVB tedavisine yanıt olarak en önemli tanısal parametrenin "lineer dizilmiş hücre sayısından azalma" olabileceği belirtilmiştir. Dereure ve ark.'nın (122) yaptığı, 22 hastanın verilerinin değerlendirildiği prospektif çalışmada ise erken evre MF hastalarının db-UVB tedavi yanıtı klinik, histopatolojik ve moleküler düzeyde incelenmiş ve elde edilen sonuçlar ışığında remisyon süresinin kısa olmasının nedenleri belirlenmeye çalışılmıştır. Tedavi sonunda kontrol amaçlı inceleme için örnekler ilk biyopsi alanına yakın bölgelerden alınmış ve histopatolojik incelemenin yanı sıra baskın T hücre klonu varlığı da polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle değerlendirilmiştir. Histopatolojik incelemeler 15 hastada gerçekleştirilmiş, tam yanıt elde edilen 12 hastanın 9'unda tam histopatolojik düzelme, 3'ünde kısmi düzelme elde edilmiştir. Kısmi yanıt elde edilen hastaların 1'inde kısmi histopatolojik düzelme saptanırken, 2 hastada histolojik değişme saptanamamıştır. Moleküler inceleme ise tedavi öncesi alınan biyopsilerde dominant T hücre klonu saptanabilen 12 hastada gerçekleştirilmiştir. Tedavi sonunda ise dominant T hücre klonu klinik ve histopatolojik olarak da tam yanıt alınan sadece 3 hastanın biyopsisinde kaybolmuştur. Dominant T hücre klonunun 9 hastada ise tedavi sonunda hiç değişmeden devam ettiği ve bu 9 hastadan 4'ünün klinik ve histopatolojik olarak iyileşme sağlanan hastalar olduğu belirtilmiştir. Nüks gelişme riskinin histopatolojik iyileşme sağlanan hastalarda ve özellikle moleküler yanıt elde edilen hastalarda daha düşük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada

tedavi sonrası ortaya çıkan yeni lezyonlardan da histopatolojik inceleme yapılması, bu sayede bu hastalarda ortaya çıkabilecek olan nonspesifik lezyonların hastalık nüksü olarak yorumlanmaması ve dolayısıyla db-UVB tedavi sonrası remisyon süresini daha doğru bir şekilde belirlenebilmesi önerilmektedir (122). Çalışmamızda ise iyileşme ve nüks genellikle klinik bulgulara göre değerlendirilmiş ve sadece şüpheli lezyonlar bulunması durumunda histopatolojik incelemeye başvurulmuştur. Moleküler inceleme ise yapılmamıştır.

Remisyon süresinin kısa olması çalışmaların bir kısmında db-UVB idame tedavisi uygulanmamış olması ile de ilişkilendirilmiştir (5,115). Db-UVB ile MF'de idame tedavisi uygulanması oldukça tartışmalı bir konudur ve henüz netlik kazanmamıştır. Carter ve Zug (6) tarafından db-UVB idame tedavisi ile ilgili yapılan ankete 28 ISCL (Uluslararası Kutane Lenfoma Topluluğu) üyesi katılmış, katılımcıların %41'i MF'de idame tedavisi kullanmadığını, %59'u ise haftada 1 ile ayda 1 uygulama arasında değişen sıklıklarda, 1-5 yıl süre boyunca db-UVB ile idame tedavisi uyguladığını belirtmişlerdir. Literatürdeki mevcut çalışmalardan idame tedavisi uygulama protokolü sadece Boztepe ve ark.'nın (65) yaptığı çalışmada belirtilmiştir. Bu çalışmada hastalara haftada 3 seans db-UVB başlanarak tam yanıt elde edilene kadar devam edilmiş ve sonrasında olguların çoğunda idame tedavisine geçilmiştir. İdame tedavisi son tedavi dozu değiştirilmeden 3-6 ay daha haftada 3 seans olarak başlatılmış ve bu uygulama "uzamış indüksiyon fazı" olarak adlandırılmış, daha sonra 3-6 ay haftada 2 defa, 3-6 ay haftada 1 defa, 3-6 ay iki haftada 1 defa ve 3-6 ay ayda 1 defa şeklinde, ortalama 18 ay süreyle idame tedavisine devam edilmiştir. İdame tedavi sürecinde de herhangi bir yan etki nedeniyle doz azaltılması gerekmediği belirtilmiştir. İdame tedavisi uygulanan çalışmaların bir kısmında db-UVB idame tedavisi ile nispeten daha uzun remisyon süreleri elde edilmiş ve böylece nüks sıklığının azaltılabileceği belirtilmiştir (52, 65, 121). Öte yandan Pavlotsky ve ark. (64) ise idame tedavisi alan ve almayan MF hastaları arasında nüks oranı açısından fark saptamadığı için db-UVB idame tedavisinin sadece temizlenme rejimi sonrası nüks eden hastalarda uygulanması gerektiğini bildirmişlerdir. Ortak bir idame tedavi protokolü olmaması ve idame tedavisi ile akut ve kronik yan etki olasılığının artabileceği endişesiyle kliniğimizde MF hastaların hiçbirinde db-UVB idame tedavisi uygulanmamaktadır.

MF'de nüks tüm tedaviler sonrası sık rastlanan bir sorundur ve hastalığın evresinin ilerlediği anlamına gelmez. Bu lezyonlara yönelik tedavi yaklaşımı da başlangıç lezyonlarına göre farklılık göstermez. Çalışmamızda ortaya çıkan nüks lezyonların tedavisi için hastalarda topikal kortikosteroid, PUVA ve db-UVB tedavileri uygulandığı belirlendi. Topikal

kortikosteroid kullanan hasta sayısı 23 (%82.1), PUVA kullanılan hasta sayısı 3 (%10.7) ve tekrar db-UVB başlanan hasta sayısı ise 2 (%7.1) olarak saptandı. PUVA tedavisi dirençli veya biraz daha kalın plaklarda tercih edilmekle birlikte çalışmamızda PUVA tedavisi başlanmış olan 3 hastanın tümöral lezyonları veya eşlik eden sistemik tutulumu yoktu. Brazelli ve ark.'nın (116) erken evre MF tanılı 20 hastanın db-UVB tedavi yanıtını değerlendirdiği prospektif çalışmada ise 8 aylık ortalama remisyon süresi sonunda tüm hastalara tekrar db-UVB tedavisi başlanmıştır. Hofer ve ark.'nın (5) yaptığı çalışmada ise tam yanıt elde edilen hastaların nüks lezyonları için %37'sinde topikal kortikosteroid kullanımı yeterli olmuş, %26'sında ise tekrar db-UVB tedavisi başlanmıştır. Diederer ve ark.'nın (52) yaptığı çalışmada ise tam yanıt elde edilen hastaların nüks lezyonları için topikal kortikosteroid, topikal nitrojen mustard, db-UVB ya da PUVA tedavileri tercih edilmiştir. Gerek bizim, gerekse diğer çalışmaların sonucu ışığında db-UVB tedavi sonrası ortaya çıkan nüks lezyonların genellikle sınırlı sayıda olduğu ve topikal tedaviler ile ya da fototerapi ile tedavi edilebildiği dolayısıyla ileri evre lezyonlar şeklinde olmadığı dikkati çekmektedir. MF tedavisinde amaç lezyonları baskılamak gibi görünse de hastalığın daha ileri evrelere geçmemesi en önemli amaçlardan biridir. Fototerapi ve diğer tedavi yöntemlerinin bu konudaki rolü ise belirsizdir.

Erken evre MF hastalarında kullanılan diğer fototerapi yöntemleri geniş band UVB ve PUVA tedavileridir. Geniş band UVB tedavisinin MF hastalarındaki etkisini araştıran çalışmalarda %83-85 oranlarında tam yanıt elde edildiği, ancak tedavi uygulanan hastalarda ciddi eritem gibi yan etkilerin sık görüldüğü belirtilmiştir (58,125). Bu nedenle MF hastalarında geniş band UVB tedavisi yerini db-UVB tedavisine bırakmıştır (121). Ayrıca literatürde erken evre MF hastalarında db-UVB ve PUVA tedavi yanıt oranlarını karşılaştıran çalışmalar da bulunmaktadır. Ponte ve ark.'nın (76) yaptığı, erken evre MF hastalarında db-UVB ve PUVA tedavilerine yanıt oranlarının karşılaştırıldığı çalışmada tedavi seçiminin hastalığın yaygınlığı ve lezyon karakterine göre yapılmadığı, sadece komorbiditesi fazla olan ya da psoralen kullanımı açısından kontraendikasyonu olan hastalarda db-UVB tedavisinin kullanıldığı belirtilmiştir. Bu çalışmada 95 hastaya PUVA, 19 hastaya ise db-UVB tedavisi uygulanmıştır. PUVA tedavisi uygulanan hastaların %62.1'inde tam yanıt, %25.3'ünde kısmi yanıt ve db-UVB tedavisi alan hastaların %68.4'ünde tam yanıt, %26.3'ünde kısmi yanıt elde edildiği, her iki tedavi yönteminde elde edilen tedavi yanıtı, tedavi süresi, seans sayısı açısından anlamlı fark bulunmadığı belirtilmiştir. Tedavi sonrası remisyon süresi ve nüks oranları da her iki grupta benzer bulunmuştur. Ponte ve ark. elde ettikleri veriler ışığında db-

UVB tedavisinin erken evre MF hastalarında PUVA tedavisi kadar etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde erken evre MF hastalarında db-UVB ve PUVA tedavi yanıtlarının karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda da tedavi yanıtı ve remisyon süresi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir (52,88). Öte yandan PUVA tedavisi alan erken evre MF hastalarının uzun dönem takip sonuçlarını bildiren Querfeld ve ark.'nın (126) çalışmasında ise tedavi sonrası hastaların %50'sinde remisyon süresinin ortalama 39 ay olduğu, %50'sinde ise ortalama 84 aylık takip sürecinde nüks saptanmadığı bildirilmiştir. Benzer bir çalışmada ise PUVA tedavisi uygulanan hastalardaki tedavi sonrası ortalama remisyon süresinin 27 aydan daha fazla olduğu belirtilmiştir (127). İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Özel Mikozis Fungoides Polikliniği'nden Ocak 2001-Nisan 2008 tarihleri arasında takip edilen 203 MF'li hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği, Polat Ekinci tarafından hazırlanan tez çalışmasında da farklı evrelerdeki tüm PUVA tedavisi alan hastalar dahil edildiğinde PUVA tedavisine tam yanıt oranı %90.7, sadece erken evre MF hastaları değerlendirildiğinde ise elde edilen tam yanıt oranının %97.1 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada PUVA tedavisi alan hastalarda remisyon süresi 34.4 ay olarak saptanmıştır (4). Tüm bu bulgular ışığında gerek PUVA, gerekse db-UVB tedavisinin erken evre MF hastalarında etkili bir tedavi olduğu söylenebilir, ancak db-UVB tedavisinin daha yamasal lezyonları ön planda olan hastalara, PUVA tedavisinin ise kalın ve yaygın plakları olan hastalarda tercih edilmekte olduğundan tedavi yanıt oranlarının eşit koşullar gibi karşılaştırılmasının sağlıklı olmayacağı da öngörülebilir.

Db-UVB tedavisinin diğer fototerapi yöntemlerine göre en önemli üstünlüklerinden biri ciddi yan etki oranının düşüklüğüdür. Çalışmamızda tedavi ile ilişkili akut yan etkiler değerlendirildiğinde hastaların %6.7'sinde hafif eritem ve %8.3'ünde ise kaşıntı ortaya çıktığı saptandı. Ortaya çıkan yan etkiler için ise uygulanan topikal kortikosteroid ve antihistaminik tedavileri ile semptomlar gerilemişti. Mikozis Fungoides Özel polikliniğimizde izlenen ancak çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakılan ya da tedavisini tamamlamayan hastaların hiçbirinde de ciddi bir yan etki saptanmamıştır. Ghodsi ve ark.'nın (87) yaptığı, 16 hastanın dahil edildiği çalışmada ise saptanan yan etkiler kaşıntı (6 hasta), eritem (7 hasta), yanma hissi (2 hasta), aknede şiddetlenme (3 hasta) ve postinflamatuar hiperpigmentasyon (6 hasta) olarak belirtilmiştir. Gathers ve ark.'nın (117) yaptığı çalışmada ise tedavi alan hastaların %42'sinde eritem, %29'unda kaşıntı, Pavlotsky ve ark.'nın (64) yaptığı çalışmada ise hastaların %32'sinde hafif kaşıntı, yanık ve eritemden oluşan yan etkiler görüldüğü belirtilmiş olup, çalışmamızda saptanan yan etki sıklığına göre daha fazla oranda olması dikkat çekici bir

bulguydu. Gökdemir ve ark.'nın (77) yaptığı çalışmada tedavi sırasında 1 hastada yanık, 1 hastada ciddi eritem, 2 hastada kaşıntı ve 2 hastada postinflamatuvar pigmentasyon gelişmiş olduğu belirtilmiştir. Mevcut bulgular ışığında db-UVB tedavisi ciddi akut yan etkileri olmayan ve yan etki görülme oranı düşük bir tedavi seçeneğidir.

UVB tedavisinin uzun dönemdeki yan etkileri fotoyaşlanma ve karsinojenik risktir. Ancak çalışmamızın ve literatürdeki benzer çalışmaların tamamında takip süresi UVB tedavisinin uzun dönemdeki yan etkilerinin belirlenmesi açısından yeterli gözükmemektedir. UVB bilinen bir karsinojen olmasına rağmen, tedavi amaçlı kullanımının karsinojenik potansiyelinin PUVA'dan daha düşük olduğu düşünülmektedir (128). Ancak db-UVB tedavisi uygulanan hastalarda remisyon süresinin PUVA tedavisine göre nispeten kısa olması nedeniyle nüks lezyonlar için daha sık tedavi ihtiyacı ortaya çıktığı ve sık aralıklarla tekrar kullanılması durumunda fotokarsinogenez riskinde artışa neden olabileceği şeklinde görüşler de vardır (122). Stern ve Laird tarafından yürütülen 16 merkezli çalışmada UVB fototerapi ile melanom dışı deri kanserleri arasında ilişki saptanmamıştır (69). Db-UVB tedavisi alan 3867 hastanın incelendiği, 2008 yılında yayınlanan başka bir çalışmaya göre bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve melanom gelişimi ile db-UVB arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (70). Db-UVB ile deri kanseri gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendiren diğer yayınlarda da ilişki gösterilememiştir (71-73). Ancak yapılan hayvan deneylerinde db-UVB tedavisinin siklobutan dimerlerine yol açarak karsinogenezi tetiklediği gösterilmiştir (74). Ayrıca lenfosit ve keratinosit kültürlerinde terapötik dozlarda db-UVB'nin geniş band UVB'ye göre daha fazla DNA hasarına yol açtığı saptanmıştır (75). McGregor ve ark.'nın çalışmasında ise MF plak ve tümöral evre lezyonlarda p53 mutasyonu varlığı değerlendirilmiş, plak evre lezyonlarda p53 mutasyonuna rastlanmazken, tümöral evre lezyonların yaklaşık 1/3'ünde saptanmıştır. Tümöral evre lezyonlarda melanom dışı deri kanserlerinde olduğu gibi UVB ilişkili DNA hasarının göstergesi olan p53 mutasyonunun yüksek oranda tespit edilmesi dolayısıyla hastalığın progresyonunda UVB ilişkili basamakların olabileceğini belirtmişlerdir (129). Bu nedenle, yaklaşık 20 yıldır kullanılmakta olan db-UVB fototerapi tedavisinin çok uzun süre ve yüksek kümülatif dozdaki kullanımının uzun dönem hiçbir riski olmadığını söylemek güçtür. Dolayısıyla db-UVB tedavisi gören tüm hastalar uzun dönem yan etkiler açısından takip edilmelidir.

Sonuç olarak, db-UVB tedavisi erken evre MF hastalarında etkili, güvenli, uygulaması kolay ve yan etki riski düşük bir tedavi yöntemidir ve diğer tedavileri tolere edemeyen, komorbiditesi fazla olan hastaların yanı sıra gebe ve çocuk hastalarda kullanılabilmesi önemli

bir avantajdır. Db-UVB tedavisinin etkisini araştıran çalışmaların önemli bir kısmında elde edilen tam yanıt oranları yüz güldürücü olmakla birlikte, remisyon süresi nispeten kısa sürelidir ve uzun dönem yan etkiler açısından takip süresi yetersizdir. Bu nedenle db-UVB tedavisinin erken evre MF hastalarında etkinliğini araştıran, geniş hasta sayısına ve uzun takip süresine sahip, tedavi yanıtının ve nkslerin gerekli olduğu takdirde histopatolojik ve moleküler düzeyde de değerlendirilebildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda erken evre MF tanısı alan, yamasal lezyonların ön planda olduğu ve bazılarının az sayıda ince plağı da bulunan 60 hastada db-UVB tedavisi ile elde edilen klinik yanıt ve tedavi ile sağlanan remisyon süresi değerlendirilmiştir. Tedavi sonucunda tam yanıt elde etme oranı %86.7 olup, hastaların sadece %11.7'sinde tedaviye yanıt alınamamıştır. Elde edilen sonuçlar ışığında db-UVB tedavisinin erken evre MF hastalarında yararlı bir tedavi yöntemi olduğu söylenebilir.

2. Evrelere göre tedavi yanıtı değerlendirildiğinde ise tam yanıt oranlarının evre IA ve evre IB hastalarda benzer olduğunun görülmesi ve bu hastalarda uygulanan toplam seans sayısı, kümülatif doz ve tedavi süresi açısından anlamlı fark olmaması da yamasal lezyonların yaygınlığının tedavi sonucunu etkilemediğinin göstergesi olabilir.

4. Çalışmamızda evre IB hastalarda ortalama remisyon süresinin istatistiksel fark olmamakla beraber evre IA hastalardan biraz daha uzun olması bu hastalara uygulanan tedavide daha yüksek db-UVB dozu kullanılmış olması ile ya da bu hasta grubunun takip süresinin daha uzun olması ile ilişkilendirilmiştir.

5. Db-UVB tedavisi alan hasta grubumuzda tespit edilen akut yan etkiler eritem ve kaşıntı ile sınırlı olup, hastaların az bir kısmında görülmesi dikkat çekicidir. Ayrıca çocuk ve gebelerde güvenli olması, psoralene bağlı yan etkilerinin olmaması sayesinde komorbiditesi olan hastalarda da kullanılabilmesi, tedavi sonunda göz korunması gerektirmemesi gibi avantajları da göz önünde bulundurulduğunda db-UVB tedavisinin yamasal lezyonların baskın olduğu erken evre MF hastalarında güvenilir bir tedavi seçeneği olduğu söylenebilir.

6. Çalışmamızda elde edilen en önemli sonuçlardan biri takibi yapılabilen hastalarda nüks oranının çok yüksek olmasıdır. Bu durum tedavinin önceliği konusunda kuşku oluşturmaktadır. Öte yandan elde edilen remisyon süresi çok uzun olmamakla beraber, hiçbir hastada tümöral evreye geçiş olmaması, saptanan nüks lezyonların genellikle sınırlı sayıda olması ve hastaların büyük bir kısmında nüks lezyonların sadece topikal kortikosteroid veya fototerapi ile tedavi edilebilecek şekilde olması da dikkat çekici bulgulardır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Pimpinelli N, Sander C, Santucci M, Sterry W, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.
- 2) Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, Zackheim H, Duvic M, Estrach T, Lamberg S, Wood G, Dummer R, Ranki A, Burg G, Heald P, Pittelkow M, Bernengo MG, Sterry W, Laroche L, Trautinger F, Whittaker S. 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 for European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713-22.
- 3) Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd edition, Elsevier Saunders 2009; 2017-2036.
- 4) Polat Ekinci A. Ocak 2001-Nisan 2008 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda takip edilen mikozis fungoidesli hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, 2009, İstanbul.
- 5) Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P. Narrowband (311nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999;135:1377-80.
- 6) Carter J, Zug KA. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:39-50.
- 7) Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell, DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed, McGraw-Hill Companies, New York 2008: 1386-402.
- 8) Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, Fenske NA, Glass LF. The diagnosis, staging and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control* 2007;14:102-11.
- 9) Harris NI, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC. A revised European-American classification of

- lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
- 10) Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz-Peréz JL, Geerts ML, Goos M, Knobler R, Ralfkiaer E, Santucci M, Smith N, Wechsler J, van Vloten WA, Meijer CJ. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997;90:354-71.
 - 11) Alibert J.L.M. Description des maladies de la peau, observees a l'Hopital St. Louis. Barrois L'Aine et Fils. p. 413-446
 - 12) Lutzner M, Edelson R, Schein P, Green I, Kirkpatrick C, Ahmed A. Cutaneous T-cell lymphomas: The Sezary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders. *Ann Intern Med* 1975;83:534-52.
 - 13) Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: A population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113:5064-73.
 - 14) Tsianakas A, Kienast AK, Hoeger PH. Infantile-onset cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2008;159:1338-41.
 - 15) Yazganoğlu KD, Topkarcı Z, Büyükbabani N, Baykal C. Childhood mycosis fungoides: a report of 20 cases from Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:295-300.
 - 16) Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M, Nashan D, Weisse F, Dippel E, Coors E, Stein A, Gollin P, Henke U, Adam-Mrati S, Koch A, Klemke CD, Stadler R, Sterry W. Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology(DDG). *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5: 662-8.
 - 17) van Doorn R, van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts ML, Heule F, de Rie M, Steijlen PM, Dekker SK, van Vloten WA, Willemze R. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000;136:504-10.
 - 18) Beyer M, Möbs M, Humme D, Sterry W. Pathogenesis of mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:594-8.
 - 19) Eischen CM, Weber JD, Roussel MF, Sherr CJ, Cleveland JL: Disruption of the ARF-Mdm2-p53 tumor suppressor pathway in Myc-induced lymphomagenesis. *Genes Dev* 1999;13: 2658-69.
 - 20) Karenko L, Hahtola S, Päivinen S, Karhu R, Syrjä S, Kähkönen M, Nedoszytko B, Kytölä S, Zhou Y, Blazevic V, Pesonen M, Nevala H, Nupponen N, Sihto H, Krebs I,

- Poustka A, Roszkiewicz J, Saksela K, Peterson P, Visakorpi T, Ranki A. Primary cutaneous T-cell lymphomas show a deletion or translocation affecting NAV3, the human UNC-53 homologue. *Cancer Res* 2005;65:8101-10.
- 21) Karenko L, Sarna S, Kähkönen M, Ranki A. Chromosomal abnormalities in relation to clinical disease in patients with cutaneous T-cell lymphoma: a 5-year follow-up study. *Br J Dermatol* 2003;148:55-64.
 - 22) Kaymaz R. Mikozis Fungoidesli hastalarda HLA-DRB1* ve HLA-DQB1* alellerinin sıklığınının araştırılması, Uzmanlık tezi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, 2003, İstanbul.
 - 23) Cameron OJ. Mycosis fungoides in mother and daughter. *Arch Dermatol Syphilol* 1933;27:232-6.
 - 24) Baykal C, Büyükbabani N, Kaymaz R. Familial mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2002;146:1108-10.
 - 25) Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, Abel EA, Adams RM, Nickoloff BJ, Bley L, Peters JM, Gibney C. Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1560-7.
 - 26) Hall WW, Liu CR, Schneewind O, Takahashi H, Kaplan MH, Röupe G, Vahlne A. Deleted HTLV-1 provirus in blood and cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides. *Science* 1991;253:317-20.
 - 27) Wood GS, Salvekar A, Schaffer J, Crooks CF, Henghold W, Fivenson DP, Kim YH, Smoller BR. Evidence against a role for human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in the pathogenesis of American cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1996;107:301-7.
 - 28) Zinzani PL, Ferreri AJM, Cerroni L. Mycosis fungoides. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65:172-82.
 - 29) Kieffer JD, Fuhlbrigge RC, Armerding D, Robert C, Ferenczi K, Camphausen RT, Kupper TS. Neutrophils, monocytes, and dendritic cells express the same specialized form of PSGL-1 as do skin-homing memory T cells: cutaneous lymphocyte antigen. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285: 577-87.
 - 30) Yamashita T, Abbade LP, Marques ME, Marques SA. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *An Bras Dermatol* 2012;87:817-28.

- 31) Burg G, Dummer R, Nestle FO, Doebbeling U, Haeffner A. Cutaneous lymphoma consist of a spectrum of nosologically different entitiies including mycosis fungoides and small plaque parapsoriasis. *Arch Dermatol* 1996;132:567-72.
- 32) Sanchez JL, Ackerman AB. The patch stage of mycosis fungoides: criteria for histologic diagnosis. *Am J Dermatopathol* 1979;1:5-26.
- 33) Cerroni L, Gatter K, Kerl H. *An Illustrated Guide to Skin Lymphoma*, Blackwell Science, Oxford 2004;7-38.
- 34) Kashani-Sabet M, McMillan A, Zackheim HS. A modified staging classification for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:700-6.
- 35) Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:325-57.
- 36) Willemze R, Beljaards RC, Meijer CJ. Classification of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Histopathology* 1994; 24:405-15.
- 37) Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:397-415.
- 38) Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): Part I. Diagnosis: Clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:205.e1-16.
- 39) van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides: a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis. *Arch Dermatol* 2001;138:191-8.
- 40) Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M, Lucioni M, Wechsler J, Audring H, Assaf C, Rüdiger T, Willemze R, Meijer CJ, Berti E, Cerroni L, Santucci M, Hallermann C, Berneburg M, Chimenti S, Robson A, Marschalko M, Kazakov DV, Petrella T, Fraitag S, Carlotti A, Courville P, Laeng H, Knobler R, Golling P, Dummer R, Burg G. 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.
- 41) Seçkin S, Eruyar AT. Mikozis fungoides tanısında histopatolojik kriterlerin değeri. *Türkiye Klinikleri* 2007;17:73-8.
- 42) Eruyar AT, Seçkin S. Mikozis fungoides erken dönemindeki histopatolojik bulguların tanısal yararlılığı ve önemi. *Türkiye Klinikleri*. 2007;17:21-7

- 43) Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, Burg G, Cerroni L, Dreno B, Glusac E, Guitart J, Heald PW, Kempf W, Knobler R, Lessin S, Sander C, Smoller BS, Telang G, Whittaker S, Iwatsuki K, Obitz E, Takigawa M, Turner ML, Wood GS. International Society for Cutaneous Lymphoma. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1053-63.
- 44) Burg G, Kempf W, Cozzio A, Feit J, Willemze R, S Jaffe E, Dummer R, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Grange F, Harris NL, Kazakov DV, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Meijer CJ, Pimpinelli N, Ralfkiaer E, Russell-Jones R, Sander C, Santucci M, Sterry W, Swerdlow SH, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol* 2005;32:647-74.
- 45) Simonitsch I, Volc-Platzer B, Mosberger I, Radaszkiewicz T. Expression of monoclonal antibody HML-1-defined alpha E beta 7 integrin in cutaneous T cell lymphoma. *Am J Pathol* 1994;145:1148-58.
- 46) Erkin G. Mikozis fungoides tanısı. *Türkiye Klinikleri* 2004;14:39-40.
- 47) Fraser-Andrews EA, Mitchell T, Ferreira S, Seed PT, Russell-Jones R, Calonje E, Whittaker SJ. Molecular staging of lymph nodes from 60 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: correlation with histopathology and outcome suggests prognostic relevance in mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2006;155:756-62.
- 48) Clendenning WE, Brecher G, Van Scott EJ. Mycosis fungoides: relationship to malignant cutaneous reticulosis and the Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 1964;89:785-92.
- 49) Bunn PA, Lamberg SI. Report of the committee on staging and classification of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979;63:725-8.
- 50) Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary Syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003;139:857-66.
- 51) Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, Robson A, Calonje E, Stefanato CM, Wain EM, Wilkins B, Fields PA, Dean A, Webb K, Scarisbrick J, Morris S, Whittaker SJ. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/ Sézary Syndrome: Validation of the Revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Staging Proposal. *J Clin Oncol* 2010;28:4730-39.

- 52) Diederer PV, van Weelden H, Sanders CJ, Toonstra J, van Vloten WA. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:215-9.
- 53) Morison WL. *Phototherapy and Photochemotherapy of Skin Disease*. 3rd edition, Taylor&Francis Group, 2005:3-20.
- 54) Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*. 2nd ed, Springer-Verlag Berlin Hiedelberg, 2009:63-78.
- 55) Fischer T. Comparative treatment of psoriasis with UV-light, trioxsalen plus UV-light and coal tar plus UV-light. *Acta Derm Venerol* 1977;57:345-50.
- 56) Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1981;76:359-62.
- 57) Milstein HI, Vonderheid E, Van Scott EJ, Johnson WC. Home ultraviolet phototherapy of early mycosis fungoides: preliminary observations. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:355-62.
- 58) Resnik KS, Vonderheid EC. Home UV phototherapy of early mycosis fungoides: long term follow-up observations in thirty-one patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:73-7.
- 59) van Weelden H, De La Faille HB, Young E, van der Leun JC. A new development in UVB phototherapy of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988;119:11-9.
- 60) Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell, DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed, McGraw-Hill Companies, New York 2008: 2243-8.
- 61) Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH, Dawe RS, Diffey B, Edwards C, Farr PM, Ferguson J, Hart G, Hawk J, Lloyd J, Martin C, Moseley H, McKenna K, Rhodes LE, Taylor DK. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004;151:283-97.
- 62) Baron ED, Stevens SR. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16:303-10.
- 63) Krutmann J, Morita A. Mechanisms of Ultraviolet (UV) B and UVA Phototherapy. *J Investing Dermatol Symp Proc* 1999;4:70-2.
- 64) Pavlotsky F, Barzilai A, Kasem R, Shpiro D, Trau H. UVB in the management of early stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:565-72.
- 65) Boztepe G, Sahin S, Ayhan M, Erkin G, Kilemen F. Narrow band ultraviolet B phototherapy to clear and maintain clearance in patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:242-6.

- 66) Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd edition, Elsevier Saunders 2009; 2219-2237.
- 67) Koo J, Bandow G, Feldman SR. *Therapy of Moderate-to-Severe Psoriasis*. 2th ed, 2003: 53-90.
- 68) Morison WL. *Phototherapy and Photochemotherapy of Skin Disease*. 3rd edition, Taylor&Francis Group, 2005: 123-138.
- 69) Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Cancer* 1994;73:2759-64.
- 70) Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 2008;159:931-5.
- 71) Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, Aractingi S, Bachelez H, Cribier B, Joly P, Jullien D, Misery L, Paul C, Ortonne JP, Richard MA. Carcinogenic risks of Psoralen UV-A therapy and Narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:22-31.
- 72) Lee E, Koo J, Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol* 2005;44:355-60.
- 73) Weischer M, Blum A, Eberhard F, Röcken M, Berneburg M. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2004;84:370-4.
- 74) Kunisada M, Kumimoto H, Ishizaki K, Sakumi K, Nakabeppu Y, Nishigori C. Narrow-band UVB induces more carcinogenic skin tumors than broad-band UVB through the formation of cyclobutane pyrimidine dimer. *J Invest Dermatol* 2007;127:2865-71.
- 75) Tzung TY, Rünger TM. Assessment of DNA damage induced by broadband and narrowband UVB in cultured lymphoblasts and keratinocytes using the comet assay. *Photochem Photobiol* 1998;67:647-50.
- 76) Ponte P, Serrão V, Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:716-21.
- 77) Gökdemir G, Barutçuoğlu B, Sakiz D, Köşlü A. Narrow band UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:804-9.
- 78) Cantürk MT, Aydın F. Psoriyazis tedavisinde fototerapi. *Turkiye Klinikleri* 2005;1:80-3.

- 79) Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, D'Incan M, Ranki A, Pimpinelli N, Ortiz-Romero P, Dummer R, Estrach T, Whittaker S. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2006;42:1014-30.
- 80) Wackarnagel A, Hofer A, Legat F, Kerl H, Wolf P. Efficacy of 8-methoxypsoralen vs. 5-methoxypsoralen plus ultraviolet A therapy in patients with mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2006;154:519-23.
- 81) Gilchrist BA, Parrish J, Tanenbaum L, Haynes HA, Fitzpatrick TB. Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cancer* 1976;38:683-9.
- 82) Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;124:869-71.
- 83) Morison WL. *Phototherapy and Photochemotherapy of Skin Disease*. 3rd edition, Taylor&Francis Group, 2005:185-94.
- 84) Yoo EK, Rook AH, Elenitsas R, Gasparro FP, Vowels BR. Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell Lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol* 1996;107:235-42.
- 85) Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): Part II. Prognosis, management and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:223.e1-17.
- 86) Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998;134:949-54.
- 87) Ghodsi SZ, Hallaji Z, Balighi K, Safar F, Chams-Davatchi C. Narrow-band UVB in the treatment of early stage mycosis fungoides: report of 16 patients. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:376-8.
- 88) Ahmad K, Rogers S, McNicholas PD, Collins P. Narrowband UVB and PUVA in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2007;87:413-7.
- 89) Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol* 2003;139:165-73.
- 90) de Quatrebarbes J, Esteve E, Bagot M, Bernard P, Beylot-Barry M, Delaunay M, D'Incan M, Souteyrand P, Vaillant L, Cordel N, Courville P, Joly P. Treatment of early stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: a prospective study. *Arch Dermatol* 2005;141:1117-20.

- 91) Zackheim HS, Epstein EH Jr, Crain WR. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:802-10.
- 92) Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. *Dermatol Ther* 2003;16:299-302.
- 93) Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C, Aeling JL. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod %5 cream. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:275-80.
- 94) Bunn Jr PA, Foon KA, Ihde DC, Longo DL, Eddy J, Winkler CF, Veach SR, Zeffren J, Sherwin S, Oldham R. Recombinant leukocyte A interferon: an active agent in advanced cutaneous T-cell lymphomas. *Ann Intern Med* 1984;101:484-7.
- 95) Wong HK, Mishra A, Hake T, Porcu P. Evolving insights in the pathogenesis and therapy of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *British J Haematol* 2011;155:150-66.
- 96) Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16:311-21.
- 97) Zhang C, Duvic M. Retinoids. therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16:322-30.
- 98) Stadler R, Kremer A. Therapeutic advances in cutaneous T-cell Lymphoma (CTCL): From retinoids to rexinoids. *Semin Oncol* 2006;33:7-10.
- 99) Stadler R, Otte H-G, Luger T, Henz BM, Köhl P, Zwingers T, Sterry W. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon α -2a plus acitretin versus interferon α -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998;92:3578-81.
- 100) Thomsen K, Hammar H, Molin L, Volden G. Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage: a report from the Scandinavian mycosis fungoides group. *Acta Derm Venerol* 1989;69:536-8.
- 101) Cheeley J, Sahn RE, DeLong LK, Parker SR. Acitretin for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:247-54.
- 102) Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th edition, Ch. 57.24-26.
- 103) Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, Yocum RC. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001;137:581-93.

- 104) Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, Crowley C, Yocum RC. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001;19:2456-71.
- 105) Saleh MN, LeMaistre CF, Kuzel TM, Foss F, Plataniias LC, Schwartz G, Ratain M, Rook A, Freytes CO, Craig F, Reuben J, Sams MW, Nichols JC. Antitumor activity of DAB389IL-2 fusion toxin in mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1998;69:536-8.
- 106) Navi D, Riaz N, Levin YS, Sullivan NC, Kim YH, Hoppe RT. The Stanford University experience with conventional-dose, total skin electron-beam therapy in the treatment of generalized patch or plaque (T2) and tumor (T3) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2011;147:561-7.
- 107) Knox S, Hoppe RT, Maloney D, Gibbs I, Fowler S, Marquez C, Cornbleet PJ, Levy R. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with chimeric anti-CD4 monoclonal antibody. *Blood* 1996;87:893-9.
- 108) Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Ståhl E, Fredén S, Juliusson G, Rosenblad E, Tjønnfjord G, Wiklund T, Osterborg A. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003;101:4267-72.
- 109) Kim YH, Duvic M, Obitz E, Gniadecki R, Iversen L, Osterborg A, Whittaker S, Illidge TM, Schwarz T, Kaufmann R, Cooper K, Knudsen KM, Lisby S, Baadsgaard O, Knox SJ. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2007;109:4655-62.
- 110) Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, Frankel SR, Chen C, Ricker JL, Arduino JM, Duvic M. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:3109-15.
- 111) Piekarz R, Frye R, Turner M, Wright JJ, Allen SL, Kirschbaum MH, Zain J, Prince HM, Leonard JP, Geskin LJ, Reeder C, Joske D, Figg WD, Gardner ER, Steinberg SM, Jaffe ES, Stetler-Stevenson M, Lade S, Fojo AT, Bates SE. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5410-7.
- 112) Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Lancet* 2008;371:945-57.

- 113) van Weelden H, Baart de la Faille H, Young E, van der Leun JC. Comparison of narrow-band UV-B phototherapy and PUVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1990;70:212-5.
- 114) Young AR. Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed. *Lancet* 1995;345:1431-2.
- 115) Coronel-Pérez IM, Carrizosa-Esquivel AM, Camacho-Martínez F. Narrow band UVB therapy in early stage mycosis fungoides. A study of 23 patients. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98:259-64.
- 116) Brazzelli V, Antoninetti M, Palazzini S, Prestinari F, Borroni G. Narrow-band ultraviolet therapy in early-stage mycosis fungoides: study on 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23:229-33.
- 117) Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:191-7.
- 118) Jang MS, Baek JW, Park JB, Kang DY, Kang JS, Suh KS, Kim ST. Narrowband ultraviolet B phototherapy of early stage mycosis fungoides in Korean patients. *Ann Dermatol* 2011;23:474-80.
- 119) Kanokrungrsee S, Rajatanavin N, Rutnin S, Vachiramon V. Efficacy of narrowband ultraviolet B twice weekly for hypopigmented mycosis fungoides in Asians. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:149-52.
- 120) Kural Y, Onsun N, Aygin S, Demirkesen C, Büyükbabani N. Efficacy of narrowband UVB phototherapy in early stage of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:104-5.
- 121) Clark C, Dawe RS, Evans AT, Lowe G, Ferguson J. Narrowband TL-01 phototherapy for patch stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2000;136:748-52.
- 122) Dereure O, Picot E, Comte C, Bessis D, Guillot B. Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrowband ultraviolet B. A clinical, histological and molecular evaluation of results. *Dermatology* 2009;218:1-6.
- 123) Apa DD, Pfeiffer ES, Baz K, Kanik EA, Inandioglu P. Histopathological changes seen in mycosis fungoides patients after phototherapy. *Am J Dermatopathol* 2010;32:276-80.
- 124) Zemheri E, Ozkanli S, Zindanci I, Senol S, Akbulak O, Turfanda E, Toprak M, Kosemetin D, Aydin A. Evaluation of histopathological changes in control biopsies which taken 48 sessions after NBUVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *Scientific World Journal* 2012; 426732.
- 125) Ramsay DL, Lish KM, Yalowitz CB, Soter NA. Ultraviolet-B phototherapy for early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1992;128:931-3.

- 126) Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, Kirby KA, Roenigk HH Jr, Prinz BM, Guitart J. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol* 2005;141:305-11.
- 127) Soung J, Muigai W, Amin N, Stern DK, Lebwohl MG. A chart review of patients with early stage mycosis fungoides treated with psoralen plus UVA (PUVA). *J Drugs Dermatol* 2005;4:290-4.
- 128) Slaper H, Schothorst AA, van der Leun JC. Risk evaluation of UVB therapy for psoriasis: comparison of calculated risk for UVB therapy and observed risk in PUVA-treated patients. *Photodermatol* 1986;3:271-83.
- 129) McGregor JM, Crook T, Fraser-Andrews EA, Rozycka M, Crossland S, Brooks L, Whittaker SJ. Spectrum of p53 gene mutations suggests a possible role for ultraviolet radiation in the pathogenesis of advanced cutaneous lymphomas. *J Invest Dermatol* 1999;112:317-21.

8. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı ve soyadı: Tuğba Atcı (Ertan)

Doğum tarihi: 17.09.1984

Uyruğu: T. C.

Medeni hali: Evli

Telefon (Ev): -

Telefon (Cep): 0506 389 07 64

E-mail: dr.tugbaertan@hotmail.com

TIPTA UZMANLIK ALANI

Deri ve Zührevi Hastalıklar

EĞİTİM BİLGİLERİ

2009 - 2014: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

2003 - 2009: İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İngilizce Tıp Bölümü

2000 - 2003: Bucak Adem Tolunay Fen Lisesi, Burdur

YABANCI DİLLER

- **İngilizce:** İyi derecede

KATILDIĞI ULUSAL KONGRELER

- XX. Prof.Dr. A.Lütfü Tat Sempozyumu, 16-20 Kasım 2011, Ankara.
- Dermatoloji Bahar Sempozyumu, 11-14 Nisan 2013, İstanbul.

KATILDIĞI KONGRELERDEKİ SÖZLÜ SUNUMLAR

- Akdağ Köse A, İşsever H, Ertan Atıcı T, Ergün H, Balcıoğlu G. Alopesi areatada sağlıklı ve alopesik deride immunreaktan birikimlerinin direkt immunfloresan ile araştırılması; diskoid lupus eritematozus ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırmalı retrospektif bir çalışma. XX. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu Güncel Konular, 16-20 Kasım 2011, Ankara. Bildiri Kitabı "SB36" s:41-42.

ULUSAL KONGRELERDEKİ POSTER SUNUMLARI

- Yazganoğlu KD, Büyükbabani N, Umarova M, Ertan T, Baykal C. Primer osteoma kutis. 5. Ulusal Pediatrik Dermatoloji Günleri (13-16 Nisan 2011, Kuşadası), Sempozyum Kitabı: 209 (P-39). (Poster)
- Özkaya E, Elinç Aslan M, Erbudak E, Atıcı T. Eritem Annulare Santrifugum Darier; olgu sunumu. 7. Ege Dermatoloji Günleri (9-13 Mayıs 2012, İzmir). Bildiri Özetleri Kitabı: 19 (P150). (Poster)
- Yazganoğlu KD, Atıcı T, Büyükbabani N, Baykal C. Sistemik kortikosteroid ve izotretinoin tedavisine cevap veren papüler müsinoz olgusu. XX. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Sempozyumu Güncel Konular, 16-20 Kasım 2011, Ankara. Bildiri kitabı: 114 (P 206). (Poster)

TÜRKÇE BİLİMSEL YAYINLAR

- Polat Ekinci A, Atıcı T, Baykal C. Keratinizasyon bozukluklarının paraneoplastik önemi. Türkderm 2013; 47: 99-102.

KATILDIĞI BİLİMSEL TOPLANTI, EĞİTİM VE KURSLAR

- Temel fototerapi kursu; XX. Prof.Dr. A.Lütfü Tat Sempozyumu, 16-20 Kasım 2011, Ankara.
- İyi klinik uygulamalar (Sağlık Bakanlığı tarafından belgeli), 6 Kasım 2010, İstanbul.
- Malign melanomda tedavi algoritmaları, 5 Mayıs 2012, İstanbul.

- Mezoterapi ve PRP uygulamalarında güncel yaklaşımlar kursu, Dermatoloji Bahar Simpozyumu, 11-14 Nisan 2013.
- Botulinum toksin A uygulamalarında güncel yaklaşımlar kursu, Dermatoloji Bahar Simpozyumu, 11-14 Nisan 2013.
- Dolgu uygulamalarında güncel yaklaşımlar kursu, Dermatoloji Bahar Simpozyumu, 11-14 Nisan 2013.
- Lazer uygulamalarında güncel yaklaşımlar kursu, Dermatoloji Bahar Simpozyumu, 11-14 Nisan 2013.
- Dermatoonkoloji günleri, Deri Lenfomaları Okulu, 11 Ocak 2014, İstanbul
- Dermatoloji Kış Okulu, 10-14 Aralık 2013, Antalya

ÜYE OLDUĞU MESLEKİ DERNEK VE KURULUŞLAR

- Türk Dermatoloji Derneği
- Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği