

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**OCAK 2001- NİSAN 2008 TARİHLERİ ARASINDA
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ ANA BİLİM DALI'NDA
TAKİP EDİLEN MİKOZİS FUNGOİDESLİ HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Tezi Hazırlayan:
Dr. Algün POLAT EKİNCİ**

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Can BAYKAL**

**İSTANBUL
2009**

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**OCAK 2001- NİSAN 2008 TARİHLERİ ARASINDA
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ ANA BİLİM DALI'NDA
TAKİP EDİLEN MİKOZİS FUNGOİDESLİ HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Tezi Hazırlayan:
Dr. Algün POLAT EKİNCİ**

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Can BAYKAL**

**İSTANBUL
2009**

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimlerini bazen usta çırak, bazen arkadaş tonunda ama her zaman büyük bir sahiplenme duygusu ile aktaran Saygıdeğer Öğretim Üyelerimiz, Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Rifkiye KÜÇÜKOĞLU, Prof. Dr. Gülsevim AZİZLERLİ, Prof. Dr. Güzin ÖZARMAĞAN, Prof. Dr. Can BAYKAL, Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE ve Prof. Dr. Esen ÖZKAYA'ya ve aramızdan ayrılan Prof. Dr. Dilek KOCABALKAN SELÇUKİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bana tezimin her aşamasında geniş bir hoşgörüyle, yapıcı eleştirileriyle yol gösteren, bilimsel derinliğiyle büyük katkıda bulunan değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Can BAYKAL'a, çalışmanın istatistiksel analizlerinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Nurhan İNCE'ye, öğrenim hayatımın hala devam etmesini şefkatle destekleyerek artık üzerlerine düşenden fazlasını yapan canım anneme ve babama, kardeşlerime, çalışma stresimi yansıttığım en zor anlarda bile anlayışını ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Erdal'a, varlığı ile bana tükenmeyen bir yaşam enerjisi veren ve her seferinde “değişini yapmaşan öğretmen kıjay mı?” diye umutla soran canım oğlum Ali Emir'e sabrı için ayrıca teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım uzman ve asistan arkadaşlarım Didem, Şehriyar, Dilek, Pınar, Emine Nur, Nahide, Banu, Sinem, Zeynep, Emre, Mohammed, Leyla, Sümbüle, Goncagül ve Sevinç'e güzel çalışma arkadaşlıkları, tüm hemşire ve çalışanlarımıza emekleri için teşekkür ederim.

Algün Polat Ekinci

2009

İÇİNDEKİLER

I.	ÖZET.....	IV
	ABSTRACT.....	VI
II.	GİRİŞ.....	1
	A. GENEL BİLGİLER.....	3
III.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
IV.	BULGULAR.....	46
V.	TARTIŞMA.....	61
VI.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	73
VII.	KAYNAKLAR.....	77
VIII.	ÖZGEÇMİŞ.....	91

Tablo Listesi

Tablo 1. Primer deri lenfomalarının WHO-EORTC sınıflaması.....	5
Tablo 2. MF’de lenf nodu histolojik evrelemesi (NCI/VA Sınıflaması).....	16
Tablo 3. Hollanda sistemi.....	16
Tablo 4. MF’nin TNMB sınıflaması.....	18
Tablo 5. MF’nin klinik evrelemesi.....	18
Tablo 6. ISCL/EORTC tarafından yapılan MF’nin revize TNMB sınıflaması.....	19
Tablo 7. ISCL/EORTC tarafından yapılan MF’nin revize klinik evrelemesi.....	20
Tablo 8. Literatürde yayınlanmış MF’de prognoz verileri.....	25
Tablo 9. Whittaker ve arkadaşları’nın önerdikleri MF’de evrelere göre tedavi basamakları	41
Tablo 10. EORTC’nin önerdiği MF’de evrelere göre tedavi basamakları.....	42
Tablo 11. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı.....	46
Tablo 12. Hastaların nüfusa kayıtlı oldukları bölgelere göre dağılımı.....	47
Tablo 13. Tanı sırasında 203 hastanın klinik tipi ve evresi.....	48
Tablo 14. Tüm hastaların klinik evrelere göre karakteristik özellikleri.....	49
Tablo 15. Klinik evrelere göre başlangıç tedavisi grupları.....	50
Tablo 16. Klinik evrelere göre başlangıç tedavileri.....	51
Tablo 17. PUVA tedavisinin evrelere göre dağılımı.....	52
Tablo 18. PUVA tedavisinin akut dönemdeki yan etkileri.....	53
Tablo 19. Evrelere göre başlangıç tedavisine yanıt.....	53
Tablo 20. Klinik tipe göre tedaviye yanıt.....	54
Tablo 21. Başlangıç tedavileri ve alınan yanıtlar.....	55
Tablo 22. Evrelere göre başlangıç tedavisinden sonra seyir.....	56
Tablo 23. Klinik tipe göre başlangıç tedavisinden sonra seyir.....	56
Tablo 24. Başlangıç tedavisinden sonra nüks hastalığın ortaya çıktığı sayı ve süre	57
Tablo 25. Evrelere göre nüks görülen hasta sayısı, hastaların özellikleri ve nüks süreleri.....	58
Tablo 26. Başlangıç tedavisinden sonra nüks hastalığın ortaya çıktığı sayı ve süre.....	59
Tablo 28. Hastaların son durumları.....	60
Tablo 29. MF’de dbUVB ve PUVA tedavilerinin karşılaştırılması.....	67

I. ÖZET

Ocak 2001- Nisan 2008 Tarihleri Arasında İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı'nda Takip Edilen Mikozis Fungoidesli Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Sık görülen kutane T hücreli lenfoma olan mikozis fungoidesin (MF) etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın tedavisinde evresine göre yerel veya sistemik olarak kullanılabilen çeşitli tedavi seçenekleri bulunmakla beraber MF için hazırlanmış standart bir tedavi rehberi ya da hastalıkta kür sağladığı kanıtlanmış bir tedavi yöntemi henüz yoktur.

Bu çalışma ile amacımız, Ana Bilim Dalı'mızda takip edilen ve çalışma kriterlerini karşılayan MF'li hastaların demografik ve klinik özelliklerini belirlemek, seçilen başlangıç tedavilerini ve etkinliklerini evrelerine göre tanımlamak ve prognostik faktörleri irdelleyerek hastalığın tedavisinde yararlı olabilecek verilerin elde edilmesini sağlamaktır.

Bu amaçla İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı'nda, Ocak 2001- Nisan 2008 tarihleri arasında “Nevus ve Mikozis Fungoides Özel Polikliniği”nde takip edilen MF'li hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek, çalışma kriterlerini karşılayanların verileri değerlendirildi ve sonuçlar istatistiksel olarak yorumlandı.

Çalışma grubumuz, 88'i (%43,3) kadın, 115'i (%56,7) erkek olan 203 hastadan oluşmaktaydı ve hastaların ortalama tanı yaşı $44,6 \pm 15,5$ 'ti. Dokuz hastaya çocukluk çağında MF tanısı konmuştu. Hastaların nüfusa kayıtlı oldukları bölgeler arasında ilk sırada Karadeniz Bölgesi yer almaktaydı. Hastaların tanıdan önceki lezyon süresinin ortanca değeri 36 ay, tanıdan sonraki ortalama izlem süresi ise 40,2 ay idi.

Çalışmaya dahil edilen 203 hastanın 73'ü (%36) evre IA'da, 118'i (%58) evre IB'de, 4'ü (%2) evre IIA'da olmak üzere 195'i (%96) erken evredeydi. Geç evre MF'li hastaların ise 4'ü (%2) evre IIB, 3'ü evre III ve 1'i evre IVA'daydı. Tanı esnasında evre IVB hastasına rastlanmadı. Erken evre MF hastalarında en sık görülen klinik tip yama lezyonlardı.

Başlangıç tedavisi olarak deriye yönelik tedaviler (topikal kortikosteroid, topikal nitrojen mustard ve topikal beksaroten) 24 erken evre MF hastasına önerilirken, fototerapi 172 hastada tek başına ya da kombinasyon tedavisi içinde uygulanmıştı. Fototerapi yöntemlerinden PUVA, 153 hastada uygulanarak en sık kullanılan başlangıç tedavisini oluşturmaktaydı. İkinci sıklıkla dar bant UVB uygulanmıştı. PUVA'nın en sık kombine edildiği tedaviler topikal kortikosteroidler ve retinoidlerdi. İleri evre MF hastalarında ise

sistemik tedaviler uygulanmış ve en sık retinoid, PUVA ve interferon alfa tedavileri ile çeşitli kombinasyonlar yapılmıştır.

Çalışma grubumuzdaki hastaların başlangıç tedavilerine yanıtları değerlendirildi. Hastaların 176'sında (%86,7) tedaviye tam yanıt, 3'ünde (%1,5) kısmi yanıt elde edilmişti. Tedaviye yanıtın devamlılığı yönünden de değerlendirilen takipli hastaların 99'unda (%53,8) stabil tam yanıt görülürken, 76'sında (%41,3) nüks olmuştu. Toplam 4 hastada hastalık tedaviye rağmen progresyon göstermişti. Bunlardan tanı sırasında geç evrede olan 2 hasta MF nedeniyle kaybedildi.

En sık kullanılan başlangıç tedavisi olan PUVA ile tedaviye tam yanıt oranı %90,7, stabil tam yanıt oranı ise %50,9 olarak saptandı. PUVA uygulanan hastalardan sadece dördünde tedavi değişimini gerektirecek yan etkiler görüldü. Bu bulgular PUVA'nın özellikle erken evre MF'de etkin ve iyi tolere edilebilir bir başlangıç tedavisi yöntemi olduğunu göstermektedir. Öte yandan PUVA alanlarda %46,3, hastaların tamamında ise %41,3 oranlarında nüks görülmesi, MF'de tedaviye rağmen nüksü engellemenin kolay olmadığını işaret etmektedir.

Çalışma grubunda hastalığın progresyon gösterdiği ya da MF'ye bağlı olarak kaybedildiği hastaların tanı sırasında geç evrede olması, istatistiksel olarak yorumlanamasa da klinik gözlem yönünden tanı sırasında geç evre hastalık varlığının kötü prognozlu olduğunu düşündürmektedir.

I. ABSTRACT

Retrospective Study of Mycosis Fungoides Patients Followed up in Department of Dermatology, Istanbul Medical Faculty from January 2001 to April 2008

The etiopathogenesis of Mycosis fungoides (MF), a commonly seen T cell cutaneous lymphoma is not known completely. Although different topical or systemic agents are used in the treatment based on the stage of the disease, there is no standardized therapeutic protocol or proved curing treatment available yet.

In this study, we aimed to determine the demographic and the clinical features of the patients with MF followed up in our department and met the criteria of the study, to define their initial therapies and the effectiveness of these therapies in related to the stage of the disease, and to analyze the prognostic factors so that useful data for the treatment of the illness can be provided.

For this purpose, we retrospectively analyzed the documents of all MF patients followed up between Jan 2001 and Apr 2008 in “Nevus and Mycosis Fungoides Clinic” of Department of Dermatology, Istanbul Medical Faculty, and evaluated the data of the patients which met our study’s criteria and interpreted the results statistically.

Our sample consists of 88 (43.3%) female, and 115 (56.7%) male patients, in total 203 patients with an average diagnosis age of 44.6 ± 15.5 . The diagnosis of nine patients was made at their childhood period. A considerable number of patients has origins from Karadeniz Region. The median value of the lesions duration before the diagnosis was 36 months, and the mean of following period after diagnosis was 40.2 months.

Of the total 203 patients, 195 patients were in early stage with a breakdown of 73 (36%) in stage IA, 118 (58%) in stage IB, and 4 (2%) in stage IIA. Late stage MF patients consisted of 4 (2%) in stage IIB, 3 in stage III, and 1 in stage IVA. No patient in stage of IVB was found during the diagnosis time. Patch lesions were the most common clinical type among the patients with an early stage MF.

While the skin directed therapies (topical corticosteroid, topical nitrogen mustard and topical bexaroten) were given in 24 MF patients with early stage, phototherapy alone or its different combinations were given 172 MF patients as the initial therapy. Among the phototherapy methods, PUVA was the most common initial therapy administered in 153 patients. The narrow band UVB was in the second order. PUVA was combined mostly with

topical corticosteroids and retinoids. In late stage MF patients, systemic therapies, mostly retinoid, PUVA, and interferon alpha combinations were administered.

We evaluated the responses of our study group to the initial therapies. Complete and partial responses were obtained in 176 (86.7%) and in 3 (1.5%) patients, respectively. The patients were also assessed for the response duration to therapy: 99 (53.8%) patients had stable complete response, while 76 (41.3%) showed relapse of disease. The disease progressed in 4 patients in spite of treatment. Two of these patients with late stage disease during diagnosis died because of MF.

Among the patients who received PUVA as the most used initial therapy, the rate of complete response and stable complete response to therapy were 90.7% and 50.9%, respectively. The PUVA treatment method was changed only in 4 patients because of side effects. These findings indicate that PUVA is an effective and well tolerated initial therapy especially in early stage MF. On the other hand, the relapse rates of 46.3% in use of PUVA method and 41.3% in all patients reveal that it is difficult to prevent the relapse in spite of treatment.

Although not statistically proved, the progressive course of the disease and death of patients due to MF observed in the patients with late stage MF during diagnosis led to think that the patients with a late stage disease during diagnosis probably have poorer prognosis

I. GİRİŞ

Mikozis fungoides (MF) en sık rastlanan kutane T hücreli lenfoma (KTHL) tipidir ve primer deri lenfomalarının %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır. Küçük ve orta büyüklükteki kıvrımlı nüveli CD4+ T lenfositlerin proliferasyonudur. Çoğunlukla deriye sınırlı kalmakla beraber iç organlara da yayılabilir. Hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmasa da genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. İleri yaştaki erişkinlerde ve erkeklerde daha fazla görülür. Ancak çocukluk ve genç erişkinlik döneminde de görülebilir. Değişik klinik formları olan MF'nin sınıflamasında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) arasında 2003 ve 2004 yıllarında yapılan toplantılardan sonra görüş birliği sağlanmış ve 2005 yılında tek sınıflama şeklinde yayınlanmıştır. Evrelemede en yaygın kullanılan yöntem tümör (T), lenf nodu (N), metastaz (M) ve periferik kan (B) değerlendirmesi ile yapılandır. Tedavi hastalığın evresine göre değişmektedir. Erken evrelerde deriye yönelik tedaviler olan fotokemoterapi, topikal nitrojen mustard ve karmustin tercih edilirken, daha ileri evrelerde retinoidler, interferon gibi sistemik tedaviler kullanılmaktadır. Nodal ya da sistemik tutulum varlığında ise tek ya da çok ajanlı kemoterapiler gündeme gelmektedir. Evresine göre tedavi etkinliği ve prognoz oldukça farklıdır. MF nadiren ölümcül olabilen sistemik tutulum gösterebilmektedir. Tüm bu bilinenlere rağmen, hastalığın epidemiyolojik, klinik, patogenetik faktörlerinin ve erken evrelerde uygulanan tedavinin progresyona etkisi, varsa düzeyinin neler olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Bu durum nispeten nadir rastlanan bir hastalık olması sebebiyle MF'de deneyimlerin ve bunların bildiriminin önemini göstermektedir.

Literatürü incelediğimizde dünyada ve ülkemizde MF ile ilgili geniş hasta gruplarını kapsayan değerlendirmelerin çok fazla olmadığı görülmektedir. Bu durum hastalığın tanısı, tedavisi ve prognostik faktörlerini belirlemede geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğunu işaret etmektedir. Ayrıca Türkiye'den MF'li hasta profilinin tanımlandığı ve prognostik faktörlerin yorumlandığı çalışmaların sınırlı sayıda olması bu alanda eksiklik yaratmaktadır. Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı'nda Ocak 2001- Nisan 2008 tarihleri arasında, "Nevus ve Mikozis Fungoides Özel Polikliniği"nde takip edilen MF'li hastaların bulguları değerlendirilmiştir. MF'li hastaların dosyalarını incelemek suretiyle yapılan bu retrospektif çalışmada geniş bir hasta serisinin verileri değerlendirilmiştir.

Günümüzde MF'den ayrı bir hastalık olarak kabul edilen Sezary sendromlu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Amacımız, MF'li hastaların demografik ve klinik özelliklerini belirlemek, seçilen tedavileri ve etkinliklerini evrelerine göre tanımlayarak hastalığın tedavisinde yararlı olabilecek verilerin elde edilmesini sağlamak, prognostik faktörleri irdelleyerek ulusal ve uluslararası literatüre katkıda bulunmaktır.

A. GENEL BİLGİLER

PRİMER DERİ LENFOMALARI

TANIM ve SINIFLAMA

Lenfoma, T, B ya da tanımlanmayan lenfositlerin ya da öncü hücrelerinin lenf nodu ve doku infiltrasyonuna yol açan neoplastik proliferasyonudur. Hodgkin dışı lenfomalar nodal (karaciğer, dalak, kemik iliği) ya da ektranodal olarak başlayabilirler. Primer deri lenfomaları ektranodal lenfomaların farklı klinik ve histopatolojik özellikleri olan alt tipidir (1). Primer deri lenfomaları gastrointestinal kanal tümörlerinden sonra en sık görülen ektranodal Hodgkin dışı lenfomalardır ve yıllık insidansı 1/100000 olarak bildirilmektedir (2). Primer kutane T hücreli lenfomalar (KTHL) primer olarak deride bulunan ve malign klonal T lenfositlerden oluşan lenfoproliferatif hastalık grubudur (2). KTHL'ler diğer deri lenfomalarına göre daha sık görülürler. KTHL'lerin yıllık insidansı 2007 yılında yayınlanan Amerika Ulusal Kanser Enstitüsünün sonuçlarına göre 6,4/1000000 olgu olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada KTHL'lerin epitelyal deri karsinomları dışındaki tüm kanserlerin %0,14'ünü ve tüm Hodgkin dışı lenfomaların da %3,9'unu oluşturduğu saptanmıştır (3). KTHL'ler içinde en sık görüleni mikozis fungoidesdir. Mikozis fungoides (MF) kıvrımlı nüveli, küçük-orta büyüklükteki T lenfositlerinin proliferasyonu ile karakterize epidermotropik KTHL tipidir. Criscione ve arkadaşları (3) tarafından yapılan çalışmada MF varyantları ayrıca sınıflandırılmamış ve histolojik olarak MF tanısı alan hastaların görülme sıklığı %72 olarak saptanmıştır. Öte yandan MF varyantlarının ayrı başlık altında değerlendirildiği Willemze ve arkadaşları (4) tarafından yapılan çalışmada MF'nin tüm primer deri lenfomalarının %50'sini oluşturduğu bildirilmiştir.

Deri lenfomalarının tanım ve sınıflamasında son 30 yılda önemli değişimler yaşanmıştır. İlk sınıflamalar Avrupa'da Kiel, Amerika'da Rappaport, Lukes, Collins ve Çalışma Formülasyonu sınıflamalarıdır. Bu sınıflamalar sistemik lenfomaların morfolojik özellikleri esas alınarak yapılmıştır. Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu tarafından 1994 yılında yayınlanan yenilenmiş Avrupa-Amerika lenfoma (REAL) sınıflaması klinik, histolojik, immünofenotipik ve moleküler genetik bilgilerin dikkate alınarak yapıldığı ilk

sınıflamadır (5). Deri lenfomalarının histolojik ve immünofenotipik yönden benzeri olan sistemik lenfomalardan daha farklı klinik özelliklere ve prognoza sahip olduğunun gözlenmesi üzerine, 1997 yılında Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) tarafından “primer kutane lenfoma” tanımlaması ve bu başlık altında yeni bir sınıflama yapılmıştır. Primer deri lenfoması, evrelemeye yönelik değerlendirme işlemleri eksiksiz yapıp lenfoma tanısı konulduğu sırada ve sonrasında 6 ay içinde deri dışı tutulumla ilişkili kanıt olmayan, derinin Hodgkin dışı lenfomasıdır (6). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1999 yılında yapılan lenfoid ve hematopoetik doku tümörlerinin sınıflamasında da primer deri lenfomaları ayrı bir antite olarak kabul edilmiştir (7). Bununla birlikte, hem EORTC hem de WHO sınıflamalarında tartışma yaratan eksiklikler saptanmıştır. Bu nedenle WHO ve EORTC arasında Eylül 2003’te Lyon’da ve Ocak 2004’te Zürih’te yapılan konsensus toplantılarından sonra ortak bir sınıflama oluşturulmuştur (tablo 1) (4).

Tablo 1. Primer deri lenfomalarının WHO-EORTC sınıflaması (4)

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, diğer
 - İntravasküler B hücreli lenfoma

Haberci hematolojik neoplazi

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

MİKOZİS FUNGOİDES

1. TARİHÇE

Fransız hekim Jean Louis Alibert 1806 yılında ilk MF'li hastayı tanımlamıştır. Alibert'in 1806-1827 yılları arasında yayınladığı "Monographie de Dermatoses" isimli atlasının 9. cildinde hastalığı tanımlayan ve betimleyen illüstrasyon "Description des Maladies de la Peau observees a l'Hopital Saint Louis et Exposition des Meilleures Methodes de les Guérir" başlığı altında yer almaktadır (8). İlk yayında "pian fungoide" olarak tanımlanan bu olgu, 1835 yılında yapılan ikinci basımda mantara benzeyen bazı tümörler nedeniyle "mycosis fungoide" olarak isimlendirilmiştir. Sonradan fungal bir etkenle ilişkisi olmadığı ve bir deri lenfoması olduğu anlaşılmamasına rağmen bu yanlış isimlendirme günümüzde bile değişmemiştir.

Alibert'in öğrencisi olan Bazin tarafından 1870 yılında hastalığın premikotik, plak ve tümör evreleri tanımlanmıştır. Bu aynı zamanda malignitenin farklı gelişim aşamalarının tanımlandığı ilk "çok aşamalı model" örneğidir. Bazin'in tanımladığı klasik seyirden farklı olarak ani oluşan tümöral kitlelerle karakterize olan "mycosis fungoides d'emblee" 1885 yılında Vidal ve Brocq tarafından tanımlanmıştır (9). Günümüzde böyle bir tablonun olmadığı ve bu olguların KTHL'nin diğer formları ya da kutane B hücreli lenfomaların (KBHL) yanlış adlandırılması olduğu bilinmektedir.

MF'nin eritrodermik formu ise 1892 yılında Besnier ve Hallopeau (10) tarafından tanımlanmıştır. Hastalığın ana klinik formlarından birinin daha tarifini takiben 1938 yılında Sezary ve Bouvrain (11) tarafından kaşıntılı eritrodermi, jeneralize lenfadenopati ve periferik kanda aşırı kıvrımlı çekirdekli Sezary hücreleri varlığından oluşan triad ile Sezary sendromu tanımlanmıştır.

Edelson ve Lutzner (12) 1975 yılında özellikle MF ve Sezary sendromunu kastederek kutane T hücreli lenfoma tanımını ilk olarak kullanmışlardır. KTHL'lerin artık primer deri lenfomalarının geniş bir grubunu oluşturduğu bilinmektedir.

WHO-EORTC tarafından 2005 yılında yapılan ortak sınıflamada KTHL'lerde bazı değişiklikler yapılmıştır. Daha önce Sezary sendromu sıklıkla MF'nin bir varyantı olarak

tanımlanmaktayken WHO-EORTC sınıflamasında ayrı klinik özellikleri olan iki hastalık olarak belirtilmiştir (4).

2. EPİDEMİYOLOJİ

KTHL'lerin yıllık insidansı 2007 yılında yayınlanan Amerika Ulusal Kanser Enstitüsünün sonuçlarına göre 6,4/1000000 olgu olarak saptanmıştır. 1973 ile 2002 yılları arasındaki olguların dahil edildiği bu değerlendirmede Amerika nüfusunun %14'ünü temsil eden 13 merkezin verileri kaydedilmiştir. Buna göre KTHL'ler keratinosit karsinomları dışındaki tüm kanserlerin %0,14'ünü ve tüm Hodgkin dışı lenfomaların da %3,9'unu oluşturmaktadır. MF 1973 ile 2002 yılları arasında bildirilen bu KTHL'ler arasında %72 oranla en fazla görülendir. Öte yandan Sezary sendromunun bu tümörler içindeki oranı %2,5'tir. KTHL'ler son üç on yıl boyunca her bir on yıl için $2,9 \times 10^{-6}$ olgu olarak artış göstermiştir. Bu durum bölgesel özelliklere göre incelendiğinde hekim yoğunluğunun fazlalığı ve sosyoekonomik düzeyin yüksekliği ile anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (3).

MF her iki cinsiyette de ortaya çıkabilir. Erkeklerde kadınlara oranla biraz daha sık görülür (3,13). Ancak bu sıklık yaş ile de ilişkilidir. MF 30 yaş altında kadınlara oranla erkeklerde 1,1 kat daha fazla görülürken, 60 yaş üzerinde bu oran 2,1 olarak değişmektedir (3). Hastalık 55-60 yaş aralığında daha sık olmakla beraber her yaşta bildirilmektedir (14). Tsianakas ve arkadaşlarının (15) yaptığı çalışmada literatürde bildirilen 254 çocuk (<16 yaş) MF hastasının 22'sinin 2 yaş altında ve bunların 7'sinin ise 1 yaş altında olduğu belirtilmiştir.

Hastaların önemli bir bölümü erken evrelededir. Assaf ve arkadaşlarının (13) 998 primer kutane lenfomalı olgu serilerinde MF'lerin %80'nin evre IA ve IIA arasında olduğu, van Doorn ve arkadaşlarının (16) 309 olgulu serilerinde ise %72,5'nin evre IA ve IB olduğu bildirilmiştir. Ülkemizden (Ankara'dan) Anadolu ve arkadaşları (17) 113 MF'li hastayı içeren çalışmalarında olguların %89,4'ünün erken evre (evre IA-IIA) olduğunu belirtmişlerdir.

Sağkalım, hastalığın evresi ile ilişkili olarak birkaç aydan on yıllara kadar değişebilmektedir.

3. ETYOPATOGENEZ

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

a. Genetik Faktörler

Ailesel MF olgularının varlığı ve yapılan çalışmalarda bazı insan lökosit antijen (HLA) alellerinin normal populasyona göre daha sık saptanması genetik faktörlerin MF gelişiminde rolü olabileceğini işaret etmiştir (18-25).

İlk ailesel MF olgusu Cameron tarafından 1933 yılında bir anne ve kızında bildirilmiştir. Sonrasında birisi kliniğimizden anne-oğul olmak üzere literatüre geçen 15 ailesel MF olgusu (30 hasta) bulunmaktadır (18-25).

Tümör gelişiminde hücresele düzeyde DNA onarım genleri, onkogenler ya da tümör supresör genlerinde oluşan mutasyonların rolü olduğu düşünülmektedir. Genetik yapısı anormal olan (genotravmatik) lenfositler viral ya da başka bir antijen tarafından uyarılır ve bölünmeye başlarlar. Her hücre bölünmesi genotravmatik lenfositlerde mutasyon riski oluşturur. Mutasyon gelişimi sonucunda kromozom hasarlı hücrelerde apoptozu (programlı hücre ölümü) sağlayan mekanizmalar devre dışı kalır. Örneğin bcl-2 protein ekspresyonunun mutasyon sonucu artmasıyla apoptoz durur ve kontrolsüz hücre çoğalması, dolayısıyla primer T hücreli lenfoma gelişimini başlatıyor olabilir (26).

Çeşitli çalışmalarda hastalık seyrinde genetik farklılıkların rolü araştırılmış ve p15 ve p16 gen mutasyonlarının ya da kayıplarının olduğu MF hastalarındaki lezyonların tedaviye direnç ya da progresyon gösterme olasılığının diğerlerine göre daha fazla olduğu saptanmıştır (27,28). Peris ve arkadaşları (29) hematopoetik malignitelerin de dahil olduğu birçok neoplazmin gelişiminde rol oynayan CDKN2a gen değişikliklerinin MF patogenezinde de rolü olabileceğine dikkat çekmişlerdir. Karenko ve arkadaşları (30), T hücrelerinde tümör supresör gen gibi rol alan NAV3 gen delesyonunu erken ve geç evre MF lezyonlarında anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır. Bunların dışında p53, JUNB ve PTEN gen mutasyonları da geç evre MF lezyonlarında gösterilmiştir (31).

MF etyolojisine yönelik HLA çalışmaları ilk olarak 1976 yılında MacKie ve arkadaşları tarafından HLA sınıf-I tiplendirmesi ile yapılmıştır. MF hastalarında HLA-A1 ve -B5 sıklığında artış saptanmıştır. Ancak antijen persistansına bağlı kronik T hücre uyarısının MF etyopatogenezindeki rolüne ilişkin çalışmalar, araştırmacıları HLA sınıf II, özellikle de HLA-DR alelinin sıklığını araştırmaya yöneltmiştir. Safai ve arkadaşları (32) MF'li hastalarda HLA-A, -B, -C ve -DR tiplendirmesi yapmışlar ve HLA-DR5 (HLA-DRB1*11) sıklığında anlamlı artış saptamışlardır. HLA çalışmalarının çoğunda MF'li hastalarda HLA-DR5 (HLA-DRB1*11) ve -DQB1*03 alellerinin ekspresyonunda artış saptanmıştır (33).

Kliniğimizde 2003 yılında Kaymaz (ve Baykal) tarafından yapılan tez çalışmasında 48 MF hastasının HLA tiplendirmesi yapılmış ve daha önce literatürde bildirilmeyen HLA-DRB1*13 alelinde anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Bu durum farklı ırklarda hastalığa yatkınlığı farklı genlerin belirleyebileceğinin göstergesi olarak yorumlanmıştır (34).

b. Çevresel Faktörler

MF etyolojisine yönelik ilk epidemiyolojik çalışmalarda petrokimya, tekstil, makine ve metal sanayisinde çalışanlarla, herbisid/pestisidlere maruz kalanlarda MF sıklığında artış olduğu ileri sürülmüş ancak bu daha sonraki geniş vaka kontrollü çalışmalarda desteklenmemiştir (14,35,36).

Birçok lenfoma gibi MF’de de persistan antijenik uyarının hastalığın başlatıcı olayı olabileceği düşünülmüştür. Bunlardan en fazla insan lenfotropik virüs-1 (HTLV-1) üzerinde durulmuştur. Fakat polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile virüs tespitine yönelik yapılan geniş serili çalışmalarda, MF’de HTLV-1 rolünü gösteren bir kanıta rastlanmamıştır (37,38). Ayrıca sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve herpes simpleks virüs (HSV) de MF etyolojisindeki rolleri yönünden incelenmiştir (39-41). HIV enfekte hastalarda MF gelişimi immünsupresyonun MF gelişiminde risk faktörü oluşturmasıyla ilişkilendirilmiştir (40). Herne ve arkadaşları MF’li hastalarda CMV seropozitifliğinin normal popülasyondan fazla olduğunu bildirmişlerdir (39).

c. İmmünolojik Faktörler

MF’nin neoplastik hücreleri bellek tipi matür yardımcı (helper) T hücrelerinin fenotipi olan CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8- özellik gösterir. Nadiren CD4-, CD8+ matür sitotoksik T hücre fenotipi (CD3+, CD4-, CD5+, CD8+) görülebilir (4).

Son çalışmalar CD8+ sitotoksik T hücrelerinin MF’ye karşı antitümör yanıtta önemli rol oynadığını göstermektedir. Dermal infiltrasyonda CD8+ sitotoksik T hücrelerinin yoğunluğu daha iyi prognostik işaret olarak öne sürülmüştür (42,43). CD8+ T hücreleri antitümör etkilerini direkt sitotoksik etki ve özellikle interferon gama (IFN γ) gibi sitokinler üzerinden gösterirler. Tümör hücre lizisine perforin, granzim ve T hücre kontrollü intraselüler antijen içeren sitotoksik granüllerin salınımı ve Fas ligand ekspresyonu aracılık eder. Her iki yol da kaspaz 3 aktivasyonuna ve tümör hücrelerinin ölümüne neden olur (43).

Son zamanlarda yapılan alışmalar, SS ve tümöral evre MF'deki neoplastik T hücrelerinin Th2 sitokin profiline (IL-4, IL-5 ve IL-10 retimi) sahip CD4+ T hücrelerden köken aldığını göstermektedir. Öte yandan sitotoksik T hücreleri ve NK hücre aracılı öldürmede önemli rol oynayan IFN 'ların ana kaynağıdır. Bu konseptle uyumlu olarak MF plaklarında baskın olan tip 1 sitokin profilinden, MF tümörlerinde baskın olan tip 2 sitokin profiline bir geçiş olduğu ifade edilmektedir. Th2 sitokinlerdeki artışın, Th1 hücre aracılı antitümör yanıtı bozarak ileri düzeydeki MF hastalarında görülen immünsupresyona katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (44).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

MF, 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 (4).

MF'nin yama, plak ve tümör evrelerinin bulunduğu klasik tipi dışında eritrodermik tipi ve diğer bazı klinik tipleri de tanımlanmıştır. Hastalar sınırlı yama ve plak evresinden yaygın plaklar ya da tümörlere ve hatta eritrodermiye progresyon gösterebilirler. Bununla beraber olguların çoğunda progresyon görülmez.

Klasik MF (Alibert-Bazin tipi)

MF'nin en sık görülen tipidir. Hastalığı tanımlayan hekimlerin (Alibert ve Bazin) adıyla da anılır. Yama evresi, plak evresi ve tümör evresi olmak üzere 3 klinik evresi vardır (4). Aynı hastada değişik tipte lezyonlar bir arada bulunabilir. Makl ve plaklar birlikte bulunuyorsa hasta plak evresinde, plak ve tümörler bir arada ise tümör evresinde kabul edilmelidir (1).

a. Yama evresi

Çoğunlukla hastalığın başlangıç evresini oluşturur. Lezyonlar, vücudun gluteal alan başta olmak üzere güneş almayan bölgelerinde daha fazla olmakla beraber, herhangi bir yerinde yerleşebilirler (4). Gövde, meme ve ekstremiteler st kısımları diğer sık yerleşim alanlarıdır. Genital bölge ve mukozalar genellikle korunur. Erken dönemlerde "digitate"

patern yani parmaklı, ince uzun birbirine paralel lezyonlar tek başına ya da daha büyük dağınık yamalarla birlikte görülebilir. Daha önce “küçük plaklı parapsöriyazis” olarak adlandırılan dermatoz artık MF’nin yama evresi olarak kabul edilmektedir (45). Bu lezyonların moleküler genetik çalışmalarında T lenfosit monoklonalitesi gösterilmiştir. Öte yandan bu hastaların çoğunda plak ya da tümör evresine progresyon görülmemesi önemlidir. Yama lezyonlar çok ince skuamli, sıklıkla hafif atrofik ve eritematöz yüzeyle, keskin sınırlı, yuvarlak, oval, polisiklik veya garip şekilli, infiltrat olmayan alanlar şeklindedir. Hafif bir kaşıntı eşlik edebilse de genellikle asemptomatiktir. Kaşıntı varsa yerel ve sistemik tedavilere dirençlidir. Bu evrede klinik olarak pitriazis roze, dermatofitozlar, pitriazis versikolor, ekzema ve psöriyazisin atipik formları ayırıcı tanıya girer (1).

b. Plak evresi

Plak lezyonlar, yama tarzı lezyonların üstünde ya da doğrudan sağlam deriden gelişebilir. Eritemli, skuamli, kahverengi-kırmızı, deriden hafif kabarık, kolaylıkla palpe edilebilen keskin sınırlı lezyonlardır (1). Yama lezyonlarla benzer dağılım ve yerleşim gösterir. Ancak vücudun %10’unundan fazlasının etkilendiği durumlarda baş, boyun ve ekstremiteler de sık tutulur. Plaklar çok büyük olabilir ve bu durumda lezyon içinde iyileşme alanları (zone reserve) görülebilir. Böylece kavisli veya at nalı şeklinde, renk, sınır ve yüzeyindeki skuam açısından çeşitlilik gösteren plaklar olabilir. Plak lezyonların ayırıcı tanısında psöriyazis vulgaris, numuler ekzema ve tinea korporis yer alır.

Vücut yüzeyinin %10’unundan fazlasının tutulduğu durumlarda plak kalınlığının prognostik önemi olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır (46). Lezyonlara yoğun kaşıntı eşlik edebilir veya asemptomatik olabilir. İnfiltrat plaklar yüzde yerleştiğinde “arslan yüzü görünümü” ortaya çıkabilir. Kıllı alanlarda plaklara alopesi ve kistler eşlik edebilir (2).

c. Tümör evresi

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 (1). Tümörler makül ve plaklardan farklı olarak en sık yüz ve kıvrım yerlerinde görülür, ancak vücudun her yerinde ortaya çıkabilir. Tipik olarak bir-birkaç cm çapında, deriden kabarık, yumuşak, morumsu kırmızı veya kırmızı kahverengi renklerde yarım küre ya da hastalığın ismine de esin kaynağı olduğu gibi mantar şeklindedir.

Tümörlerin merkezinde çöküklük olabilir, ülser ve nekroz gelişebilir. Bu evrede kaşıntı yoğun değildir. Tümör bulunan hastalarda lenf nodu ve iç organ tutulumu oranı önemli ölçüde artmıştır (5). Sekonder bakteriyel infeksiyonlar ve sepsis bu evrenin en önemli komplikasyonlarıdır (2). Geçmişte “tumeur d’emblem” olarak tanımlanan (47), yama ve plak lezyonlar olmadan hızlı gelişen nodül ve tümörlerle karakterize olan formun artık büyük oranda MF dışı KTHL ya da KBHL’lar olduğu kanıtlanmıştır. Dolayısıyla sadece tümöral lezyonları olan hastalarda MF tanısı ön planda akla gelmez. Bu tip lezyonlarda dikkatli bir histolojik ve immünohistopatolojik inceleme yapılmalıdır. MF tümörlerinin klinik olarak lenfositoma kutis, psödolenfoma, KBHL’lar, kutane lösemi, kutane metastaz, derin mikozlar ve atipik mikobakteri infeksiyonları ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

MF’nin klasik klinik evreleri dışında da MF olarak kabul edilen tablolar bulunmaktadır:

Eritrodermik MF

Eritrodermi, vücut yüzeyinin %80’inden fazlasının eritem ya da skuamla kaplı olmasıdır. MF eritrodermisi doğrudan ya da yama ve plak evresinden progresyon ile gelişebilir. Atrofik ya da likenifiye bir deriye eritem ve deskuamasyon eşlik eder. Hastalarda plak ya da tümörler de bulunabilir. Çoğu zaman arada sağlam deri adacıkları vardır. Hastalar hemen daima yoğun bir kaşıntıdan yakınır (48). Daha önce MF’nin bir varyantı kabul edilen Sezary sendromunun eritrodermi, jeneralize lenfadenopati ve deri, lenf nodları ve periferik kanda neoplastik CD4+ T hücreleri (Sezary hücreleri) şeklinde 3 ana bulgusu vardır. Ancak 2005 yılında yayınlanan WHO-EORTC kutane lenfoma sınıflamasına göre Sezary sendromu ayrı bir hastalık olarak kabul edilmiştir (4). Prognozu eritrodermik MF’ye göre daha kötüdür. Psöriyazis, pitriyazis rubra pilaris, atopik dermatit, ilaç reaksiyonu gibi diğer eritrodermi yapan tablolar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Başarılı bir tedavi ile geriledikten sonra nüks ortaya çıkarsa, MF’nin klasik yama, plak ya da tümör lezyonları şeklinde olabilir veya yeni bir eritrodermi atağı daha görülebilir (1).

Hipopigmente MF

Beyaz ırk dışında ve genç yetişkinlerde daha fazla rastlanır (49). Farklı çalışmalarda pediatrik yaş grubunda %20 (50) ile %70 (51) arasında değişen oranlarda hipopigmente

lezyon görülme sıklığı bildirilmiştir. Keskin sınırlı, ince skuamlı yama lezyonlar genellikle gövde ve özellikle pelvik kıvrımlarda yerleşir. Başlıca pitriazis versikolor, pitriazis alba ve vitiligo ile ayırıcı tanıya girer. Hipopigmente MF lezyonlarında CD8+ T hücre baskınlığı olabilir. Başarılı tedavi sonucunda lezyonlar repigmente olabilir (1).

Poikilodermik MF

Poikiloderma vaskülar atrofikans MF'nin klinik formlarından olup, benekli desende hipo- ve hiperpigmentasyon, telanjiektazi içeren ve sigara kağıdı benzeri atrofi gösteren yamaları tanımlar (48). Poikilodermik lezyonlar yaygın ya da izole olabilir ve MF'nin tipik yama ve plak lezyonlarına eşlik edebilir. Genellikle gövdede yerleşmekle beraber meme ve pelvik kıvrımlarda da ortaya çıkabilir. Bu klinik tipin prognozu ait olduğu klinik evre ile ilişkilidir, ek bir önem taşımaz. Poikilodermik MF başlıca, dermatomiyozit ve Civatte'ın poikiloderması gibi edinsel poikiloderma tablolarıyla ayırıcı tanıya girer.

MF'nin bunlar dışında daha az rastlanan klinik formları da bulunmaktadır. Verrüköz ya da hiperkeratotik plaklarla seyreden MF (52), büllöz MF (53), dizhidrotik MF, pigmente purpurik dermatoz benzeri MF (54), iktiyoziform MF (55) literatürde sayılı olgularla bildirilen diğer nadir formlardır. Bu MF tipleri seyir ve klinik özellikler yönünden klasik MF'ye benzerlik gösterdiklerinden WHO-EORTC sınıflamasına göre ayrı başlık altında tanımlanmamışlardır. Öte yandan folikülotropik MF (MF'ye eşlik eden foliküler müsinöz), pajetoid retiküloz ve granüloamatöz gevşek deri farklı klinik ve patolojik özellikleri nedeniyle ayrı varyantlar olarak sınıflandırılmışlardır.

MF varyantları

Folikülotropik MF

Epidermin sıklıklıkla korunduğu folikülotropik infiltrasyonla seyreden MF varyantıdır. Olguların çoğunda kıl folikülünde müsinöz dejenerasyon (foliküler müsinöz) bulunur ve bu olgular klasik olarak MF'ye eşlik eden foliküler müsinöz olarak adlandırılırlar. Foliküler müsinözün eşlik etmediği olgular folikülosentrik veya pilotropik MF olarak isimlendirilmiştir (56). Ancak son çalışmalar foliküler müsinözün eşlik ettiği ve etmediği folikülotropik MF arasında klinik görünüm ve seyir yönünden farklılık olmadığını

göstermektedir. Bu nedenle kıl folikülü infiltrasyonunun ön planda olduğu MF’lerde müsin birikimi olsun ya da olmasın “foliküler MF” ya da “folikülotropik MF” olarak isimlendirilmesi önerilmektedir (57). WHO-EORTC sınıflamasında en uygun terim olarak “folikülotropik MF” kabul edilmiştir. Bu olguların önemi neoplastik infiltrasyonun daha derin, foliküler ve perifoliküler yerleşiminden dolayı deriye yönelik tedavilere daha az yanıt vermeleridir (4).

Folikülotropik MF sıklıkla genç erişkinlerde görülür ancak çocukluk döneminde de ortaya çıkabilir. Erkekler kadınlara oranla daha fazla etkilenir. Küme oluşturan foliküler papüller, akneiform lezyonlar, indüre plaklar ve bazen tümörlerle karakterize olan hastalık özellikle baş ve boyun bölgesinde yerleşir. Deri lezyonlarına sıklıkla alopesi, bazen de lezyondan müsin sızması eşlik eder. Özellikle kaş bölgesini etkileyen kalın plaklarla birlikte olan alopesi oldukça karakteristik bir görünümdür. Klasik MF’den farklı olarak kaşıntı şiddetlidir ve hastalık progresyonunun önemli bir göstergesidir. Hastalarda sekonder bakteriyel infeksiyonlar da sık görülür (4).

Pajetoid retiküloz

Pajetoid retiküloz tanımlaması 1973 yılında Otto Braun-Falco ve arkadaşları tarafından kullanılmakla beraber hastalığı ilk olarak 1939 yılında Woringer ve Kolopp, izole eritematöskuamöz polisiklik plakla karakterize bir hastalık olarak tarif etmişlerdir. İsmindeki “paget” terimi, hastalıktaki epidermotropik atipik hücrelerin memenin paget hastalığındaki intraepidermal adenokarsinomatöz hücrelere benzemesi nedeniyle kullanılmıştır (58). Öte yandan “retiküloz” terimi ise daha önceden bazı yüksek gradeli malign lenfomalar için kullanılan “retikulum hücreli sarkom” a atfen verilmiştir (59).

Neoplastik T hücrelerinin intraepidermal proliferasyonu ile oluşan lokalize yama ve plak lezyonlarla karakterizedir. Pajetoid retiküloz terimi sadece lokalize tip (Woringer-Kolopp tipi) için kullanılmalıdır. Jeneralize tipi (Ketron-Goodman tipi) günümüzde agresif epidermotropik CD8+ KTHL, kutane gama/delta-pozitif T hücreli lenfoma ya da tümör evre MF olarak sınıflandırılabilir (60).

Hastalar tek psöriyaziform ya da hiperkeratotik yama veya plakla başvurur. Genellikle ekstremitelerde lokalize olan lezyon, yavaş progresyon gösterir. Klasik MF’nin aksine deri dışı yayılım ve hastalığa bağlı ölüm hiç bildirilmemiştir (4).

Granülomatöz gevşek deri

Granülomatöz gevşek deri KTHL'lerin oldukça nadir bir formudur. Vücudun ana büklüm yerlerinde yavaş gelişen deri gevşekliği ve histolojik olarak klonal T hücrelerinin yoğun granülomatöz dermal infiltrasyonu ile birlikte dermiste elastolizle karakterizedir. Kasıklarda ve koltuk altında sarkık deri alanları olması tipiktir. Literatürde bildirilen hastaların 1/3'ünde Hodgkin lenfoma ile, bir kısmında da klasik MF ile birliktelik bulunmaktadır. Olguların çoğunda hastalık yavaş seyirlidir (4,61).

MF'nin deri dışı tutulumu

Deri dışı tutulum derideki MF lezyonlarının yaygınlığı ile paralellik gösterir ve lenf nodlarının ve/veya iç organların tutulumu şeklinde olabilir. Lenfadenopati genellikle geç ortaya çıkar ve hemen her zaman deri dışı tutulumun başlangıç şeklidir. Özellikle yaygın lezyonlar bulunan deri bölgelerinin direnaja yönünde bölgesel lenfadenopati ile başlar. Dermatopatik ya da neoplastik olabilir. Sausville ve arkadaşları (62) MF hastalarından alınan 96 lenf nodu (LN) biyopsisinin değerlendirilmesi sonucu histolojik bulguları temel alan ve daha önce önerilen (63) ancak kendilerinin son şeklini verdikleri bir sınıflama yapmışlardır (tablo 2). Bu sınıflama "National Cancer Institute (NCI) / Veteran's Administration (VA)" sınıflaması olarak bilinmektedir. Histolojik olarak LN0-4 arasında yapılan skorlamada LN3, tümör-nod-metastaz-periferik kan evrelemesine göre nod-2 evre ve LN4 ise nod-3 evre kabul edilmektedir (64). Scheffer ve arkadaşları (65) tarafından 30 LN biyopsinin histolojik bulguları ve sonrasındaki takibi ile "Hollanda sistemi" olarak anılan bir sınıflama 1980 yılında yapılmıştır (tablo 3) (66).

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 nüveli hücrelerdir. Hücrelerin boyutundan ziyade LN'nin parakorteksinde bu tip hücrelerin oranı önemlidir. Öte yandan Hollanda sisteminde anormal neoplastik hücre tanımı için serebriform hücrenin çapı (>7,5 µm) kriter olarak alınır.

Dermatopatik lenfadenopati kaşıntılı dermatozların çoğunda görülebilen reaktif bir tablodur. Histolojik olarak, lenf nodunun parakortikal alanında çok sayıda histiyosit, melanin, lipid ve hemosiderin, bazen plazma hücreleri ve eozinofil bulunur (64). Dermatopatik 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. Kemik iliği tutulumu hastalığın ileri evrelerinde görülür (5) İç organ tutulumu en sık akciğer, dalak, karaciğer ve gastrointestinal sistemin etkilenmesi şeklindedir (48).

Tablo 2. MF’de lenf nodu histolojik evrelemesi (NCI/VA Sınıflaması) (62)

	LN yapısı	Parakortikal T zonunda atipik lenfositler	Dermatopatik değişiklikler
LN0	Korunmuş	Yok	±
LN1	Korunmuş	Tek, nadir	±
LN2	Korunmuş	Küçük kümeler	±
LN3	Korunmuş	Büyük kümeler	±
LN4	Atipik lenfositlerin etkisi ile kısmi ya da tam bozulma		

Tablo 3. Hollanda sistemi (66)

	LN yapısında değişiklikler
Grade 1	Dermatopatik lenfadenopati
Grade 2	Dermatopatik lenfadenopati, erken MF tutulumu (>7,5 µm boyutunda serebriform nüve)
Grade 3	LN yapısında kısmi bozulma, silinme; çok sayıda atipik mononükleer hücreler
Grade 4	LN yapısında tam bozulma

MF’de evreleme

Bunn ve Lamberg tarafından 1979 yılında önerilen, “Kuzey Amerika Mikozis Fungoides İşbirliği Grubu”nun geliştirdiği evreleme, halen en basit ve en yaygın kullanılan sistem olarak güncelliğini korumaktadır (67). Tümör-nod-metastaz (TNM) olarak yapılan değerlendirmeye çeşitli revizyonlar sonrasında periferik kan (B) incelemesi de eklenmiştir (tablo 4,5). Ancak bu hastalığın evresine etkili değildir. Bu evreleme sisteminin yayınlanmasından sonra moleküler biyoloji, immünohistokimya ve görüntüleme yöntemlerinde MF ve SS evrelemesinde prognozu etkileyecek önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Ayrıca MF ve SS dışı KTHL’lerin MF ve SS’den daha farklı T, N evrelerine ve prognoza sahip oldukları

da görülmüştür. Bu nedenlerle Uluslararası Kutane Lenfoma Topluluğu (ISCL) ve EORTC işbirliği ile 2002'den 2006'ya kadar yapılan çalışmalar sonucunda MF ve SS sınıflamasında ve evrelemede revizyon yapılmıştır. Bu güncelleme sonucunda oluşturulan yeni sınıflama ve evrelemede “Kuzey Amerika Mikozis Fungoides İşbirliği Grubu”nun yaptığı evrelemedeki ana bileşenler korunmuş ancak MF ve SS'ye spesifik hale getirilmiştir (66) (tablo 6).

Evrelendirme için öncelikle dikkatli bir öykü alınmalı ve tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Histoloji, immünohistokimya ve moleküler çalışmalarla tanıyı doğrulamak gerekirse çok sayıda deri biyopsisi alınmalıdır. Fizik muayenede deri tutulumunun tipi ve yaygınlığı değerlendirilir. Lenf nodu ve batin muayenesi yapılmalıdır. Periferik kan alınır, tam kan sayımı, periferik yayma, serum biyokimyası (böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, laktat dehidrogenaz düzeyi) incelenir. İki yönlü (arka-ön) akciğer grafisi çekilmelidir. Evre IIA, IIB, III ve IV için göğüs, abdomen ve pelvis bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilir. Evre IIB, III ve IV MF'lerde kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. Dolayısıyla kemik iliği incelemesi rutin olmayıp sadece tümöral lezyonların varlığında ve eritrodermik hastalarda yapılır. Palpe edilen lenf nodlarından biyopsi yapılmalıdır ancak palpe edilemiyorsa körlenmesine biyopsi alınmasına gerek yoktur (2,25,68,69).

Tablo 4. MF'nin TNMB sınıflaması (67)

Deri Tutulumu (T)

- T0** Lezyonlar klinik ve histolojik olarak tanı koydurucu değil, şüpheli
T1 Deri yüzeyinin %10'undan azını kaplayan papül, yama ve plaklar
T2 Deri yüzeyinin %10'undan fazlasını kaplayan papül, yama ve plaklar
T3 Deri tümörleri
T4 Eritrodermi

Lenf nodu tutulumu (N)

- N0** Klinik olarak lenfadenopati yok, histoloji normal
N1 Klinik olarak lenfadenopati var, histoloji normal
N2 Klinik olarak lenfadenopati yok, histolojik olarak MF
N3 Klinik olarak lenfadenopati, histolojik olarak MF

İç organ tutulumu (M)

- M0** İç organ tutulumu yok
M1 İç organ tutulumu var

Periferik kan tutulumu (B)

- B0** Periferik kanda atipik hücre sayısı %5'in altında
B1 Periferik kanda atipik hücre sayısı %5'in üstünde

Tablo 5. MF'nin klinik evrelemesi (67)

Evre	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1-2	N1	M0
IIB	T3	N0-1	M0
III	T4	N0-1	M0
IVA	T1-4	N2-3	M0

IVB T1-4 N0-3 M1

Tablo 6. ISCL/EORTC tarafından yapılan MF'nin revize TNMB sınıflaması (66)

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 yada 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 ya da NCI LN0-2
- N1a Klon negatif*
- N1b Klon pozitif*
- N2** Klinik olarak anormal periferik LN, histoloji Hollanda grade 2 ya da NCI LN3
- N3** Klinik olarak anormal periferik LN, histoloji Hollanda grade 3-4 ya da NCI LN4; klon pozitif ya da 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: ≥1000/μL Sezary hücresi, klon pozitif

* *T hücre klonu T hücre reseptör genin PZR ya da Southern blot analizi ile tanımlanır.*

Tablo 7. ISCL/EORTC tarafından yapılan MF'nin revize klinik evrelemesi (66)

Evre	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1-2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
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

5. TANI

MF tanısında klinik değerlendirmenin yanı sıra histolojik inceleme de çok önemlidir ve tanıyı kesinleştirir.

a. Histopatoloji

MF'nin ana patolojik bulgusu lenfositik bir deri infiltrasyonu olup klinik evresine göre önemli farklar da gösterir.

Yama evresi

Bu evrede histopatolojik değişiklikler klinik olarak da MF'yi taklit edebilen inflamatuvar dermatozlarla karışabilir ve tanı ancak iyi bir klinikopatolojik korelasyonla oluşturulabilir (70). Olguların çoğunda papiller ve retiküler dermiste perivasküler veya difüz lenfosit infiltrasyonu bulunur ve epidermis içine fokal uzantılar vardır. Epidermis içinde hafif sponjiyoz ve buna kıyasla büyük miktarda epidermotropizm görülür. Epidermisteki lenfositler

dermistekilere göre daha büyük ve daha atipiktir ve sıklıkla lenfosit nüvesini etrafındaki keratinositlerden ayıran bir halo bulunur (71). Bu atipik lenfositlerden bazal tabakada da az sayıda olabilir. Olguların %10'undan azında intraepidermal yerleşen ve Pautrier mikroapseleri olarak adlandırılan kümelenmiş atipik lenfosit kümeleri yer alır. Bu bulgu MF için oldukça spesifiktir. Epidermiste psöriyaziform epidermal hiperplazi ya da atrofi görülebilir. Papiller dermiste çoğu zaman fibroze rastlanır ancak bu herhangi bir kronik dermatozda da görülebilir. Lenfositik infiltrasyonun yoğunluğu birkaç hücreden süperfisyel dermiste bant benzeri dizilim gösteren infiltrasyona kadar değişebilir ve atipik hücre içerebilir. Eozinofiller ve bazen de plazma hücreleri de bulunabilir (72,73). Bu evredeki histopatolojik bulgularını kronik sponjiyotik dermatozlardan ayırmaya yönelik tanı kriterleri üzerinde henüz görüş birliğine varılamamıştır.

Plak evresi

Plak evre lezyonları olguların çoğunda MF tanısı için yeterli klasik değişiklikleri içerir. Epidermis normal olabileceği gibi psöriyaziform epidermal hiperplazi ya da atrofi gösterebilir. Bununla birlikte, atipik lenfositlerin epidermis içine uzanmasıyla karakterize yoğun bir epidermotropizm vardır. Dermoepidermal bileşkede lenfosit infiltrasyonu yoğundur. Lenfositlerde perinükleer halo belirgindir. Olguların az bir kısmında tipik Pautrier mikroapseleri bulunur. Sponjiyoz hafiftir. Dermiste lenfoid infiltrasyon yama lezyonlara göre daha yoğundur. Lenfositler bant benzeri infiltrasyon gösterebilirler ve derin retiküler dermise uzanabilirler. Dermiste karakteristik kıvrımlı ve hiperkromatik lenfositler sıklıkla bulunur. Az miktarda eozinofil ve plazma hücreleri de görülür. Lezyonların kronik karakteri nedeniyle genellikle papiller dermiste bir miktar fibrozis vardır (72,73).

Tümör evresi

Tümör evresinde lenfoma tanısı koymak daha kolay olsa da klinik bulgular yetersizse alt tipi belirlemek zor olabilir. MF'nin bu evresinde neoplastik T hücreleri epidermis ve deri eklerine uzanma eğilimini kaybeder. Ancak daha yoğundur, sıklıkla dermisi tamamen doldurur ve subkutan yağ dokusuna uzanabilir. MF'nin erken evrelerinde görülen kıvrımlı ve hiperkromatik özellikteki lenfositlerin yerini daha büyük, veziküler nüveli hücreler alır. Mitoz sıklıkla vardır ve atipik özellik gösterir. İleri evre hastalıkta tümör hücrelerinde T hücre yüzey antijenlerinde kayıp ya da CD30 antijen ekspresyonu olabilir. Bu evrede diğer lenfomalarla

özellikle CD30+ lenfoproliferatif hastalıklardan anaplastik büyük hücreli lenfoma ile ayırıcı tanı önemlidir. Öte yandan MF'li hastaların bir bölümünde CD30+ veya CD30- difüz büyük hücreli lenfomaya transformasyon görülebilir ve bu kötü prognoz kriteridir (74,75).

Eritrodermik MF

Histopatolojik görünüm çok değişkendir ve diğer eritrodermilerden ayırım güç olabilir. Kesin tanı için çok sayıda biyopsi alınmalıdır. Perivasküler lenfosit infiltrasyonu belirgindir. Kronik kaşıntıya bağlı psöriyaziform epidermal hiperplazi olabilir (5).

Poikilodermik MF

Oldukça atrofik epidermiste neoplastik lenfositler bulunur. Diğer bulgular yama evresindeki benzerdir. Ancak daha fazla damar ektazisi ve dermiste pigment birikimi vardır (73).

Folikülotropik MF

Neoplastik infiltrasyonun epidermise değil deri eklerine yöneldiği tiptir. Küçük, orta ve bazen büyük boyutlu kıvrımlı nüveli hiperkromatik hücrelerin karakteristik olarak perivasküler ve periadnexiyel dermal infiltrasyonunun yanı sıra farklı oranlarda foliküler epitel infiltrasyonu tipiktir. Epidermis ise korunmuştur. Epidermotropizm yerine folikülotropizm görülür. Olguların çoğunda Alcian mavisi boyası ile boyama yapıldığında foliküler epitelin müsinoz dejenerasyonu saptanır. Perifoliküler epiteldeki infiltrasyonda sıklıkla eozinofiller bazen plazma hücreleri de bulunur. Neoplastik T hücreleri çoğunlukla klasik MF fenotipi (CD3+, CD4+, CD8-) gösterir (4).

Bazı olgularda foliküler epitel ve ekrin ter bezlerinde belirgin infiltrasyon saptanır. Bu olgularda klinik olarak sıklıkla alopesi eşlik eder ve siringotropik MF olarak da adlandırılırlar (76).

Pajetoid retiküloz

Epidermal infiltrasyonun en yoğun olduğu tiptir. Hiperplazik epidermis içinde atipik pajetoid hücrelerin belirgin infiltrasyonu bulunur. Atipik hücreler orta ya da büyük boyutlu,

bazen hiperkromatik ve kıvrımlı nüveli ve vakuoler sitoplazmalıdır. Üst dermiste bir miktar lenfosit ve histiyosit infiltrasyonu olabilir ancak neoplastik hücre görülmez (4).

Granüloamatöz gevşek deri

Tam gelişmiş lezyonlarda çentikli ya da kıvrımlı nüveli atipik T lenfositler, makrofajlar ve multinükleer dev hücrelerden oluşan dermal granüloamatöz infiltrasyon görülür. Dermal elastik dokuda yıkım olması önemli bir özelliğidir. Bu değişiklik derideki gevşekliği açıklamaktadır. Epidermiste küçük atipik T hücrelerinin odaksal infiltrasyonu görülebilir. Atipik T lenfositler CD3+, CD4+, CD8- fenotipi gösterirler (4).

b. İmmüfenotipleme

İmmüfenotipleme monoklonal antikorlar kullanarak lenfoid antijen ekspresyonunun karakterini belirleme amacıyla uygulanır ve lenfomaların tiplendirilmesi açısından önemlidir (73). MF'nin neoplastik hücreleri bellek tipi matür yardımcı (helper) T hücrelerinin fenotipi olan CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8- özellik gösterir. Nadiren CD4-, CD8+ matür sitotoksik T hücre fenotipi (CD3+, CD4-, CD5+, CD8+) görülebilir. Bu olgular da CD4+ olanlarla aynı klinik özellik ve seyri gösterdiklerinden ayrı olarak değerlendirilmelerine gerek yoktur. Tipik olmayan fenotipler görülebilir. MF plaklarının %10'unda neoplastik CD4+ T hücrelerinden sitotoksik proteinlerin ekspresyonu olur. Fakat bu daha çok blastik transformasyon gösteren tümörlerde rastlanan bir durumdur (4).

Geç evre lezyonlarında pan-T hücre antijen ekspresyonunda tam ya da kısmi kayıp olabilir. Plak ve tümör lezyonlarda neoplastik T hücreleri CD30 antijen ekspresyonu gösterebilirler.

c. İmmüngenotipleme

İmmüngenotipleme ile T hücre reseptörlerinin (THR) ve immünglobulin yeniden düzenlenmenin moleküler biyolojik analizi yapılır ve kromozomal translokasyonlar araştırılır, yani temelde klonalite belirlenir (73). THR, dört alt parçası (α , β , γ ve δ) olan bir glikoproteindir. THR gen analizi ile, doku örneklerinden DNA analizi yapılarak monoklonal T hücre topluluğunun işareti olan THR gen klonal yeniden düzenlenmesi aranır. Klonal lenfoid topluluk genellikle neoplastik proliferasyonun işaretidir. Bu amaçla daha önce

Southern blot metodu kullanılsa da artık yerini daha duyarlı, hızlı, göreceli olarak ucuz ve güvenli olan PZR tekniklerine bırakmıştır. Southern blot ile β THR gen analizi, PZR teknikleri ile ise γ THR gen analizi yapılır. MF tümör hücreleri genellikle $\alpha\beta$ THR ekspresyonu yaparlar, ancak γ THR geni lenfositlerde hem $\gamma\delta$ hem de $\alpha\beta$ THR ekspresyonu için yeniden düzenlenir. Ayrıca γ THR gen analizi β THR gen analizine kıyasla çok daha kolaydır (2,77). T hücre klonları, erken evre MF hastalarının %50-70'inde saptanır, böylece klinik ve histopatolojik olarak ayırıcı tanıya giren inflamatuvar dermatozlardan ayırt etmek mümkün olur. Ancak bazı inflamatuvar dermatozlarda da (liklen planus, liken sklerotik) T hücre monoklonalitesi olabilir. Geç evredeki MF'lerde teknik ve THR gen kaybına bağlı yanlış negatiflikler dışında neredeyse tamamında monoklonalite saptanır. T hücre klonu olmayan hastalarda, deriye yönelik tedavilerle tam remisyon sağlama oranının daha fazla olduğu tespit edilmiştir (1,77,78). Tüm evrelerde periferik kanda da benzer şekilde T hücre klonları saptanabilir, bunun prognostik bir değeri yoktur (1,79). T hücre klonları dermatopatik lenf nodlarında da (LN1- LN2) bulunabilir. Bunun prognoz açısından değeri bilinmemektedir.

MF'nin özellikle ileri evrelerinde birçok yapısal ve sayısal kromozomal anormallikler tanımlanmıştır, ancak MF'ye spesifik kromozomal translokasyonlar tanımlanmamıştır. MF hastalarında sık olarak 10q lokasyonunda kromozomal kayıp ve p15, p16 ve p53 tümör supresör genlerinde anormallikler bildirilmiştir (4).

Laboratuvar bulguları

MF'de çeşitli interlökinlerin artışına bağlı olarak periferik kanda eozinofili, immünglobulin E veya immünglobulin A düzeyinde yükselme, LDH yüksekliği ve gecikmiş tipte immün yanıt anomalileri görülebilir. Ancak hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur ve tanı açısından değer taşımazlar (1). Bununla birlikte LDH yüksekliği prognoz üzerine olumsuz işaretler arasında kabul edilir.

6. PROGNOZ

MF'nin prognozu hastalığın başlangıç yaşı, deri tutulumunun evresi özellikle lezyonların tipi ve yaygınlığı ile deri dışı tutulumun varlığıyla ilişkilidir (4). Sınırlı yama ve plak evre MF hastalarında beklenen yaşam süresi aynı yaş, ırk ve cinsiyetteki kontrol grubu ile aynı olduğu öne sürülmüştür (80). Farklı geniş serili çalışmalarda bildirilen MF'de

prognoza ait bazı sonuçlar Tablo 8’de özetlenmiştir. MF hastalarında 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla evre IB’de %73-86 , evre IIA’da %49-73, evre IIB’de %40-65, evre III’de %45-57, evre IVA’da %15-40 ve evre IVB’de %0-15 arasında değişmektedir (16,81-86). Evre IIB-IV aralığındaki, yüksek LDH düzeyi ve 60 yaş üstü hastalar daha kötü prognozludur (87). Lenf nodu ve iç organ tutulumu olan, difüz büyük hücreli lenfomaya transformasyon gösteren hastalarda daha agresif seyir görülür. Hastalar genellikle sistemik tutulum ya da enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilirler (4).

Tablo 8. Literatürde yayınlanmış MF’de prognoz verileri

Evre	IA %	IB %	IIA %	IIB %	III %	IVA %	IVB %
5 yıllık sağ kalım	96 ⁸³ - 100 ⁸²	73 ⁸⁴ - 86 ¹⁶	49 ¹⁶ - 73 ⁸⁴	40 ⁸³ - 65 ⁸²	45 ⁸⁶ - 57 ⁸²	15 ⁸⁵ - 40 ¹⁶	0 ¹⁶ -15 ⁸⁵
10 yıllık sağ kalım	84 ¹⁶ - 100 ⁸²	58 ⁸⁴ - 67 ⁸²	45 ⁸⁴ - 49 ¹⁶	20 ⁸³ - 39 ⁸²	20 ⁸³ - 41 ⁸²	5 ⁸⁵ -20 ¹⁶	0 ¹⁶ -5 ⁸⁵
Ortalama sağ kalım		12,1 ⁸³ - 12,8 ⁸⁴ yıl	10 ⁸⁴ yıl	2,9 ⁸³ yıl	3,6 ⁸³ - 4,6 ⁸⁶ yıl	13 ⁸⁶ ay	13 ⁸⁵ ay
5. yılda hastalık progresyonu	4 ¹⁶	21 ¹⁶	65 ¹⁶	32 ¹⁶		70 ¹⁶	100 ¹⁶
10. yılda hastalık progresyonu	10 ¹⁶	39 ¹⁶	65 ¹⁶	60 ¹⁶		70 ¹⁶	100 ¹⁶
Nüks olmadan 5 yıl geçirme oranı	50 ⁸³	36 ⁸⁴	9 ⁸⁴				
Nüks olmadan 10 yıl geçirme oranı		31 ⁸⁴	3 ⁸⁴				

7. TEDAVİ

MF tedavisi hastalığın evresine, hastanın yaşına ve genel durumuna göre belirlenir. MF hastalarının önemli bölümü ileri yaşta, ek sistemik problemleri olan insanlar olduğu için tedavi seçiminde yan etkiler ve hastanın yaşam kalitesi göz önünde tutulmalıdır.

a. Topikal tedavi

(1) Topikal kortikosteroidler

Kortikosteroidler erken evre ve yaygın olmayan MF lezyonlarında 1960'lı yıllardan beri kullanılmaktadır (5) ancak ilgili çalışmalar sınırlıdır. Kortikosteroidler, lenfositlerin endotele bağlanmasını ve hücreler arası adhezyonunu inhibe ederler. Apoptoz yoluyla neoplastik lenfoid hücre ölümü indüklenir (88). Zackheim ve arkadaşları (88) 79 hastayı içeren çalışmalarında, T1 evre hastalarında potent etkili topikal kortikosteroidlere (klobetazol propionat %0,05, diflorazon diasetat %0,05, halobetazol propionat %0,05) toplam yanıt oranını %94, tam yanıt oranını %63 olarak bulmuşlardır. T2 evrede tam yanıt %25'e düşmektedir. Geniş yüzeye uzun süreli uygulamalarda kortikosteroidin deri yoluyla emilimi, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı deprese edebileceğinden sabah serum kortizol düzeyinin kontrol edilmesi önerilmiştir. Yine Zackheim (89) tarafından yapılan ve 200 hastayı kapsayan çalışmada topikal potent kortikosteroidlerle (çoğunlukla klobetazol propionat %0,05 merhem) haftalık 50gr dozu aşmayacak şekilde günde 2 kez ve sadece lezyon üzerine uygulama önerilmiştir. Uygulama süresi olarak 3 aylık zaman diliminde yanıtı olmayan olgularda alternatif bir tedavi yöntemine geçilmiş, yanıt veren olgularda ise klinik iyileşme sonrası tedaviye 1 ay daha devam edilmesi önerilmiştir. T1 evrede %94 (%63 tam yanıt), T2 evrede ise %82 (%25 tam yanıt) yanıt oranı elde edilmiştir. Önceki çalışmadan sonra topikal kortikosteroid tedavisi alan hastalarda rutin serum kortizol düzeyinin kontrolü artık bırakılmış ve hiç bir hastada adrenal yetmezliğe dair klinik işaret görülmemiştir. Erken evre MF'deki yaygın kullanımına rağmen, kortikosteroidlerle nüks oranının gözlendiği uzun izlem süresine dayanan, karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır.

(2) Topikal nitrojen mustard (HN2, mekloreタミン hidroklorid)

Nitrojen mustardın topikal uygulamadaki etki mekanizması tam bilinmemektedir. Alkile edici bir ajan olarak antimitotik aktivite gösteren nitrojen mustardın topikal uygulamada bu etkisi sınırlıdır. İmmün mekanizmaları harekete geçirmesi ya da epidermal hücre- Langerhans hücresi- T hücre aksını etkilemesi ile olabileceği düşünülmektedir. Su (fizyolojik serum solüsyonu içinde) ya da yağ (emülsifiye edici yağ içinde) bazlı olarak hazırlanabilir. Başlangıç konsantrasyonu olarak 10-20 mg/ 100 ml (%0,1-0,2) ve tüm deriye günde bir kez uygulama önerilir (5). Etkinlik yönünden su ve yağ bazlı arasında fark

olmamakla beraber su bazlı preparatlarla hipersensitivite reaksiyonları daha sık görülmektedir. Kim ve arkadaşları (90) evre I ve III aralığındaki 203 MF hastasını kapsayan geniş serili retrospektif çalışmalarında T1 evrede nitrojen mustarda toplam yanıt oranını %93, tam yanıt oranını %65, T2’de ise bu oranları %72 ve %34 olarak tespit etmişlerdir. Her yaşta kullanılabilen ilacın sistemik emilime bağlı yan etkisi bulunmamaktadır (90) ancak %30-80 arasında allerjik reaksiyon bildirilmiştir (5). Bunu azaltarak etkinliği artırmayı hedefleyen bir çalışma de Quatrebarbes ve arkadaşları (91) tarafından yapılmıştır. Haftada 2 kez uygulanan nitrojen mustardan 10 dakika sonra topikal kortikosteroid uygulanmış ve 6 aylık tedavi süresi sonunda hastaların %58’inde hiçbir deri reaksiyonu olmadan tedavi tamamlanmış ve T1 evrede %61 tam yanıt oranı elde edilmiştir.

(3) Topikal karmustin (bis-kloroetil-nitrözüre = BCNU)

Topikal kemoterapötik olarak karmustin 1972 yılından beri kullanılmaktadır. Gün aşırı ya da günlük uygulama şeklinde kullanılan karmustinin alkol ya da yağ bazlı kullanımı mümkündür. BCNU’nun alkolik solüsyonu hazırlanırken önce 100 mg toz %95 konsantrasyonlu 5 ml etanol içinde eritilir, daha sonra bu solüsyon daha büyük bir cam bardakta %95 etanol ile 50 ml’ye tamamlanır. Böylece %0,2’lik olarak hazırlanan bu stok solüsyon buzdolabında (2-8°C) 3 ay kalabilir. Tüm vücut derisine yapılacak uygulama için stok solüsyonun 5 ml’si 60 ml su içinde seyreltilir. BCNU merheminde baz olarak beyaz vazelin kullanılır. Hedeflenen konsantrasyon 10mg BCNU/100g vazelinidir. Bu karışım oda ısısında saklanabilir. Deriye uygulama esnasında plastik eldiven takılmalı ve alkolik solüsyon gazlı ped ile sürülmelidir (92).

BCNU solüsyonu yama ve plak MF lezyonlarında etkili bir tedavidir. Zackheim ve arkadaşları (93) tarafından 1990 yılında yapılan çalışmada T1 evrede %86 tam yanıt, %12 kısmi yanıt, T2 evrede %47 tam yanıt, % 37 parsiyel yanıt elde edilmiştir. Uygulama sonrası eritem ve telanjiektazi gelişebilir. Bunun dışında %10’un altında iritan ya da allerjik reaksiyon potansiyeli vardır. Sistemik yan etki olarak mielosupresyon yapabilir. Zackheim (92) tarafından bildirilen çalışmada BCNU uygulanan 188 MF hastasının %3,7’sinde tedaviyi sonlandırmayı gerektirmeyecek hafif lökopeni saptanmıştır.

(4) Beksaroten

Retinoid X reseptörlerine (RXR) seçici etkisi olan beksaroten 3. jenerasyon retinoiddir (94). Beksaroten %1 retinoid jel (Targretin), Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından 1999 yılında diğer topikal tedavilere dirençli evre IA-IIA MF hastalarında kullanımı onaylanmış bir ilaçtır. Breneman ve arkadaşları (95) tarafından yapılan çalışmada evre IA-IIA aralığındaki 67 MF hastasında uygulanan beksaroten jel ile %21 tam yanıt, %42 kısmi yanıt oranı saptanmıştır. Günde iki defa yapılan uygulamanın iyi tolere edildiği, tedaviye yanıtın başlangıç süresinin ortalama 20 hafta olduğu ve ortalama yanıt süresinin 99 hafta olduğu bildirilmiştir. Bu ürün henüz Avrupa’da lisans almamıştır.

(5) İmikimod

İmikimod %5 krem şeklinde verrukaların ve epitelyal malign tümörlerin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. İmmün yanıtı düzenleyici (INF α salınımını indükleyerek) ve antitümör etkileri nedeniyle MF’de kullanımı gündeme gelmiştir. Bu endikasyon ile henüz geniş serili çalışmalar bulunmamaktadır. Deeths ve arkadaşları (96) tarafından evre IA-IIB aralığındaki 6 MF hastasında en fazla 5 adet olarak seçilen MF lezyonlarına haftada üç defa olmak üzere 12 haftalık uygulama sonunda 3 hastada klinik ve histolojik olarak tam yanıt, 1 hastada kısmi yanıt elde edilmiştir. Bu 3 hastanın 2’sinde takip eden iki sene içinde imikimod ile tedavi edilen lezyon yerinde nüks görülmediği belirtilmiştir.

b. Fototerapi, Fotokemoterapi

Fototerapi ultraviyolenin (UV) deri hastalıklarının tedavisinde kullanılmasıdır. Deride kromoforlar tarafından UV’nin emilmesi ile fotobiyolojik olay başlatılır ve derinin yapısını, fonksiyonunu ve immün sistemi değiştiren bir takım fotokimyasal olaylar tetiklenir (97). Günümüzde çok sayıda fototerapi yöntemi bulunmaktadır.

(1) PUVA (Psoralen + Ultraviyole A)

Ultraviyole A’nın (UVA) eritem ve pigmentasyon oluşturabilmek için gerekli dozu çok fazla olduğundan en sık psoralenlerle olmak üzere fotoduyarlandırıncılarla kullanılır. Bu da fotokemoterapi (PUVA) olarak adlandırılmaktadır.

Psoralenler bir çok bitkiden sağlanabilen trisiklik furokumarin deriveleri olup, sentetik olarak da elde edilebilirler. UV olmadan verildiğinde inaktif olan bu fotoduyarlandırıncının 8-

metoksipsoralen (8-MOP), 4,5,8-trimetilpsoralen, 5-metoksipsoralen gibi çeşitleri vardır (98). Psoralenle fotosensitize olan deride UVA ile biri anoksik diğeri oksijen bağımlı iki ayrı fotoreaksiyon olur ve bunlar deride eritem ve ödemle sonuçlanır (99). PUVA eritemi 24-36 saat sonra görülmeye başlar, 48-72 ya da en geç 96 saat sonra pik yapar. Pigmentasyon PUVA'nın ikinci önemli etkisidir ve tedaviden bir kaç gün sonra oluşmaya başlar, 7. günde en üst düzeye ulaşır. Eritem ve pigmentasyon PUVA tedavisinin aynı zamanda sınırlayıcı etkileridir. Bunları engelleyebilecek uygun tedavi için başlangıç UVA dozları Amerika'da daha çok deri fenotipine göre belirlenirken Avrupa'da daha çok minimal fototoksik doz tespiti yapılmaktadır (97).

Deri fenotipine göre önerilen başlangıç UVA dozları (100)

Deri fenotipi	Önerilen UVA dozu (J/cm ²)
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

PUVA'da 0,6-0,8 mg/kg 8-MOP veya 1,2-1,8mg/kg 5-MOP alımını takiben 1-3 saat sonra UVA uygulanır. UVA dozları, başlangıçta belirsiz olan eritem reaksiyonu sabit kalana kadar artırılır ve genellikle son UVA dozu idame dozu olarak kullanılır (97). PUVA bazı hastalıklarda tedavi amacıyla, bazı hastalıkların da engellenmesi için profilaktik olarak verilebilir. Tedavi amacıyla; MF, psoriasis, el ekzeması, nodüler prurigo, vitiligo, atopik dermatit, liken planus, ürtikerya pigmentoza, kutane graft versus host hastalığı, granülom anüler, lenfomatoid papüloz, morfea ve alopesi areatada kullanılabilir. Profilaktik amaçla ise polimorf ışık erüpsiyonu, hidroa vaksiniforme, solar ürtiker, eritropoietik protoporfiri, kronik aktinik dermatit ve aktinik retiküloidde uygulanabilir (101).

PUVA tedavisi yapılmadan önce hasta dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. PUVA'nın mutlak kontrendikasyonları; Bloom sendromu, Cockayne sendromu, dermatomyozit, displastik nevus sendromu, nevoid bazal hücreli karsinom sendromu, lupus eritematozus, trikotiodistrofi, kseroderma pigmentozum ve albinizmdir. Göreceli kontrendikasyonları ise 10 yaş altı çocuk, malign melanom, bazal hücreli karsinom ya da skuamöz hücreli karsinom öyküsü, immünsupresif tedavi, gebelik, radyoterapi, arsenik maruziyeti, fotosensitizan ilaç kullanımı, PUVA ile agreeve olabilen büllöz hastalıklar, katarakt ve afaki, şiddetli kardiyovasküler, hepatik ve renal hastalık varlığıdır. PUVA tedavisi

öncesinde bu kontrendike durumlar değerlendirildikten ve deri muayenesi yapıldıktan sonra karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirildiği laboratuvar testleri ile antinükleer antikor (ANA) incelemesi yapılmalı ve oftalmolojik muayenesi istenmelidir. PUVA tedavisinin akut ve kronik yan etkileri olabilir. Akut yan etkiler daha çok UVA'nın yüksek dozları ve psoralen intoleransı ile ilişkilidir. Eritem, kaşıntı, yanık, bül oluşumu, polimorf ışık benzeri döküntüler, onikoliz, subungual hemoraji, bulantı görülebilecek akut yan etkiler arasında sayılabilir. Kronik dönem yan etkilerinden ise toplam kümülatif UVA dozu sorumludur. Bunlar başlıca diffüz hiperpigmentasyon, pigmente maküller (lentiğinöz), deri yaşlanması, prekanseröz deri lezyonları, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom olarak sıralanabilir (97,102,103).

PUVA MF tedavisinde ilk olarak 1976 yılında Gilchrist ve arkadaşları (104) tarafından kullanılmıştır ve bu tarihten sonra özellikle erken evre MF'de tercih edilen bir tedavi şekli olmuştur. PUVA'nın MF'de tedavi edici etkisi çeşitli mekanizmalarla açıklanmıştır. En geçerli hipotez, psoralenin UVA aralığındaki (320-400 nm) fotonları absorpsiyonu ile hücre DNA'sına fotokojugasyonu sonucunda hücre mitozu, DNA sentezi ve hücre proliferasyonu baskılanır. PUVA uygulaması sonrası periferik kandaki mononükleer hücrelerde apoptoz olur, epidermiste ise epidermal antijen sunucu Langerhans hücrelerinin sayısı azalır. PUVA epidermisi ve papiller dermisi hedef alır. Tedavinin lenf nodlarına ve iç organlara doğrudan etkisi yoktur (105,106).

PUVA MF'nin IA, IB, IIA evrelerinde önemli bir tedavi seçeneğidir. Evre IIB'de palyatif ya da kombinasyon tedavisi içinde, evre III ve IV'te yani ileri evrelerde deri tutulumunu hedefleyerek yaşam kalitesini artırma amaçlı kullanılır (97,107).

PUVA tedavisinde farklı protokoller bulunmaktadır. En sık kabul edilen yaklaşım histolojik kanıtlanma olsun ya da olmasın klinik temizlenmeyi esas almaktır. Bunu takiben sıklıkla bir kaç ay idame tedavisi uygulanır. Böylece hastaların %30-50'sinde uzun yıllar remisyon elde edilmektedir. MF'de PUVA tedavisinin küratif olduğuna dair kesin kanıtlar bulunmamaktadır ancak hastalığı kontrol edebildiği kanıtlanmıştır. Morison'a göre; MF'de klinik temizlenme elde edilene kadar PUVA'ya aynı sıklıkta devam edilmeli (haftada 3 gün ya da 11011 şeklinde haftada 4 gün), klinik yanıtıktan sonra 10 seans daha aynı dozda devam edilmeli ve histolojik kontrol yapılmalıdır. Histolojik olarak da iyileşme görüldüyse idame tedavisine geçilmelidir (haftada 1 defa, 6 ay) (97).

Herrmann ve arkadaşları (108) 82 hastalık (%83'ü evre IA ve IB) geniş serili çalışmalarında başlangıçta haftada 2-3 PUVA uygulaması yapmışlar ve klinik temizlenme görüldükten sonra son dozu idame dozu olarak belirleyerek tedavi sıklığını ayda 1'e kadar

seyreltilmişlerdir. Toplamda hastaların %95'inde tedaviye yanıt alınmış ve T1 evrede %79, T2 evrede %59 tam yanıt oranı elde edilmiştir. Querfeld ve arkadaşları (105) ise evre IA-IIA aralığındaki 104 MF hastasına PUVA tedavisi uygulamışlardır. Tedaviye ortalama 0,5 Joule/cm² doz ile başlanmış ve Fitzpatrick deri tipine göre UVA başlangıç tedavi süresi belirlenerek minimal eritem dozu elde edilene kadar her tedavide doz 0,5 Joule/cm² olarak artırılmıştır. Tam remisyon elde edilene dek haftada 2 ile 3 uygulama yapıldığı bildirilmiştir. Tam yanıt elde edilen hastaların çoğunda idame tedavisi yapılmış, tedavi sıklığı haftada 1'den 6 haftada 1'e seyreltilmiştir. İdame tedavisi sırasında nüks olanlarda tedavi sıklığının haftada 1 ile 3 arasında artırıldığı belirtilmiştir. Bu PUVA tedavi protokolü ile 104 (57'si evre IA, 42'si IB ve 5'i IIA) hastanın 66'sında tam yanıt elde edilmiştir.

Carter ve Zug (107) tarafından yapılan çalışmada MF'de kullanılan fototerapi yöntemleri ile ilgili literatürde bulunan çalışmalar gözden geçirilmiş ve bunların 44'ü değerlendirilerek bazı noktalara dikkat çekilmiştir. Yayınların çoğunda evre IA MF hastalarında deri tipi III ya da üzeri olanlarda, evre IB ve IIA'da ise tüm deri tiplerinde başlangıç tedavisi olarak PUVA'nın ilk tercih olduğu saptanmıştır. Başlangıç tedavi rejimi değerlendirildiğinde PUVA tedavisi alanların %64'ünde haftada 3 tedavi uygulaması, %28'inde haftada 2 tedavi uygulaması yapılmıştır. Ancak klinik temizlenmeye kadar olan tedavi sıklığının hangisinin (haftada 2 ile 4 uygulama arası) en iyi seçenek olduğu açıklık kazanmamıştır. Çalışmalar karşılaştırıldığında başlangıç tedavisinde PUVA'nın uygulama sıklığı ile tedaviye yanıt oranları arasında dikkat çeken bir farklılık saptanmamıştır. Haftada 2-3 seans PUVA uygulaması ile %58-88, haftada 3 seans PUVA ile %42-86, haftada 2-4 seans uygulama ile %64-88 tam yanıt oranları bildirilmiştir. Ancak bu yayınlarda hastaların evreleri ve eş zamanlı yapılan tedavilerin farklılığı nedeniyle tedavi sonuçlarını karşılaştırmanın ve doğru yorumlamanın güç olduğu belirtilmiştir. PUVA ile başlangıç tedavisinin süresi olarak çoğunlukla 3-4 aylık zaman diliminden söz edilmektedir. Bu sürenin karşılığı lezyonlarda tam silinme, kısmi silinme, tedaviye yanıt eğrisinin plato çizmesi ya da en üst klinik yanıtı ulaşılmasıdır. Lezyonlarda temizlenme sağlandıktan sonra idame tedavisinin gerekliliği tartışma konusudur. İdame tedavisi halen sıklıkla tercih edilmekte olup haftada 1'den ayda 1'e kadar değişebilmektedir (107). İdame tedavisinin nüks oluşumuna etkisi olmadığı ancak nüks hastalığın ortaya çıkma süresini uzattığı düşünülmektedir (105).

EORTC tarafından 2006 yılında yayınlanan MF tedavisinde önerilere bakıldığında başlangıç UVA dozunun 0,5 Joule/cm² olabileceği fakat daha sonra deri lezyonları temizlenene kadar ya da tolere edilebilecek en üst doza ulaşılan kadar her tedavi seansında UVA dozunun yükseltilmesi önerilmektedir. PUVA sıklığının lezyonlarda tam silinme

sağlanana dek haftada 2-4 kez olabileceği belirtilmiştir. Ancak PUVA'nın melanom dışı deri kanserlerinin gelişme riskini artırdığı ve MF'de idame tedavisinin nüksü nadiren engelleyebildiği bu nedenle toplam dozu en az düzeyde tutmaya özen gösterilmesi gerektiğine dikkat çekilmiştir (109).

(2) UVB (290-320 nm), Dar bant UVB (dbUVB) (311-312 nm)

UVB tedavisinde PUVA'nın aksine birlikte psoralen alımı gerekmez ve deri karsinogenezi için daha düşük risk oluşturur. Ancak koyu derililerde etkinliği düşmektedir. Ayrıca dbUVB tedavisi geniş bant UVB'ye göre daha az eritem ve irritasyon oluşturur (109). Evre IA ve IB MF hastalarında kullanılan dbUVB tedavisinin kaygı oluşturduğu nokta, penetrasyonu yetersiz olduğundan derin dermisteki atipik hücrelere etkisizdir. Bununla beraber çok yavaş ilerleyen, çok erken evre hastalarda PUVA kullanımı kontrendike ise dbUVB etkin bir tedavi seçeneği olabilir (97).

Literatürdeki çalışmaların çoğunda tedavi aralığı haftada 3 gündür. DbUVB tedavisi ile erken evre MF hastalarının %51-91'inde 20-40 tedavi sonrasında tam klinik temizlenme bildirilmektedir (97,107). Ülkemizden de MF'de dbUVB kullanımı ile ilgili 2 çalışma bulunmaktadır. İlki Boztepe ve arkadaşları (110) tarafından retrospektif olarak yapılmış olup evre IA-IIA aralığındaki 14 MF hastasını kapsamaktadır. Haftada 3 seans dbUVB başlanarak tam yanıt elde edilene kadar devam edilmiş ve sonrasında olguların çoğunda ortalama 18 ay süren idame tedavisi (3-6 ay haftada üç defa ile başlayıp son tedavi dozu değiştirilmeden, 3-6 ay haftada iki defa, 3-6 ay haftada bir defa, 3-6 ay 2 haftada bir defa ve 3-6 ay ayda bir tedavi olarak seyreltme) uygulanmıştır. Olguların 11'inde tam yanıt, 1'inde kısmi yanıt elde edilmiş ve 2 olgu da tedaviye yanıt vermemiştir. İdame tedavisi alan hastalarda nükse kadar geçen sürenin ($26 \pm 9,9$ ay) idame tedavisi almayan bir hastaya (6 ay) göre oldukça uzun olduğuna dikkat çekilmiştir. Ülkemizden yapılan diğer çalışma ise Gökdemir ve arkadaşlarına (111) ait prospektif çalışma olup evre IA-IIA aralığındaki 23 MF hastasını içermektedir. Deri tipine göre başlangıç tedavi dozu belirlenerek haftada 3 gün dbUVB başlanmış ve lezyonlarda %90'nın üzerinde klinik temizlenme sağlanana kadar devam edilmiş ve sonrasında 4 hafta haftada iki, 4 hafta da haftada bir tedavi verilmiştir. Yama lezyonları olanlarda tedaviye %100 oranda tam yanıt, plak lezyonları olanlarda ise %60 tam yanıt, %40 kısmi yanıt ya da yanıtızlık görülmüştür. Ortalama 10,87 aylık süre boyunca izlenen hastalardan sadece birinde nüks saptanmıştır.

(3) Uzun dalga boylu UVA

UVA1 340-400 nm aralığındaki uzun dalga boyu spektrumudur. Deriyi infiltre eden Th hücrelerinde apoptozu indükleyerek etki eder. Daha çok atopik dermatit tedavisinde tercih edilir. Erken ve ileri evre MF hastalarında kullanımı ile başarılı olgu bildirileri bulunmakla beraber geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır (103).

Kombinasyon tedavisi

Yüksek deri tipi, yaygın lezyonlar ya da kalın plaklar, saçlı deri ya da intertrijinöz bölgelerde yerleşim, tek başına uygulanan UV tedavisine yanıtızlık varsa kombinasyon tedavisi düşünölmelidir. MF’de yapılabilecek fototerapi içeren kombinasyonlar şunlardır:

PUVA & dbUVB

PUVA & Retinoid

PUVA & INF- α 2a

PUVA & Topikal nitrojen mustard

PUVA & Elektron bombardımanı

PUVA & Beksaroten

PUVA & Topikal kortikosteroid

(4) Ekstrakorporal fotokemoterapi (fotoferez)

İlk olarak 1978 yılında KTHL tedavisinde kullanılan ekstrakorporal fotoferez, 1988 yılında FDA tarafından kabul edilen ilk immünoterapi yöntemidir. Çok pahalı bir tedavi yöntemi olduğu için ancak sınırlı sayıda merkezde bulunmaktadır. PUVA ile benzer çalışma prensibine sahiptir. Farklı olarak 8-metoksipsoralen oral değil ekstrakorporal olarak verilir ve deri yerine lökositleri ayrıştırılmış kana UVA uygulanır. Ekstrakorporal fotoferez işlemi esnasında sırasıyla; periferik kan lökosit ve trombosit içerecek şekilde ayrıştırılır, periferik kan mononökleer hücrelerine sıvı 8-metoksipsoralen injekte edilir, fotoaktivasyon evresi için UVA geçirgen plakalarla kapalı bir odacıkta UVA salan lambalardan (352 nm) uygulama yapılır ve fotoaktivasyon işlemi tamamlanan kan tekrar vücuda infüze edilir. Klasik olarak 4 haftada 2 ardışık gün uygulaması yapılır. Ekstrakorporal fotoferez ile hastalığa sebep olan T lenfositlerde apoptoz indüklenir ve büyük oranda monosit, fonksiyonel dendritik antijen sunucu hücreye dönüştürölür ve bu hücreler antitümör sitotoksik yanıtı başlatırlar (73,81).

Ekstrakorporal fotoferez tedavisi ile yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde evre IB, IIA, III ve IVA'da kullanımına dair daha çok sonuç bildirilmiştir. Özellikle eritrodermik MF'de kullanılan bu tedavi ile %50-80 arasında değişen yanıt oranları bulunmaktadır (73,112). Daha az sayıda hasta deneyimi olmakla beraber erken evre MF'de kullanıldığında da %33-88 arasında yanıt oranı bildirilmiştir (113). MF'de ekstrakorporal fotoferez tedavisi ile ilgili en geniş serili (47 hasta) çalışma Suchin ve arkadaşları tarafından yapılmış ve evre III ve IV hastalarında %26 tam yanıt, %79 toplam yanıt oranı elde edilmiştir (114).

Ekstrakorporal fotoferez tedavisi kombinasyon tedavileri içinde de kullanılabilir. Elektron bombardımanı, sitokin tedavisi ve oral beksaroten en başarılı kombinasyonlardır (73).

Fotoferez iyi tolere edilen bir tedavi seçeneğidir ve yan etkiler nadir olup çoğunlukla kateterin vene giriş yerinde gelişen hematoma ya da rahatsızlık hissi ile ilişkilidir. Daha önce 8-MOP'nin oral verildiği dönemde bulantı sık görülmüş ancak sıvı 8-MOP kullanımı ile bu sonlanmıştır. Nadir yan etkiler olarak kateter ilişkili sepsis, dissemine fungal infeksiyon, herpes infeksiyonu, yüzeysel tromboflebit ve mekanik olarak indüklenen hemoliz bildirilmiştir (112).

c. Radyoterapi

MF radyosensitif bir KTHL'dir. Değişik radyoterapi yöntemleri uygulanabilir.

(1) Orta voltaj radyoterapi

Kalın plaklar, erode plaklar ya da tümöral lezyonlarda düşük doz, yüzeysel, orta voltaj radyoterapi ile başarılı şekilde tedavi edilebilir (81). Bu yöntem daha çok evre IIB'de diğer tedavilerle kombine edilmektedir.

(2) Elektron bombardımanı

Radyoterapinin özel bir şekli olup tüm vücut derisine iyonize radyasyon verilmesine dayanır. Doğrudan MF hücrelerini yok etmeyi hedefler ve immün yanıt mekanizmalarını harekete geçirerek hastalığın kontrolünü sağlar. Elektronlar sadece üst dermise ulaştığından sistemik yan etki görülmez. Ancak deride yan etkiler görülür, neredeyse tüm hastalarda geçici tam alopesi, tırnak büyümesinde yavaşlama ve nadiren tırnak kaybı olabilir. Deride eritem, el

ve ayaklarda ödem, tedavi gerektirecek deri infeksiyonları, korneal yırtıklar ve erkeklerde infertilite diğer görülebilecek yan etkilerdir (109). EORTC ve Kuzey Amerika radyoterapi merkezleri arasında yapılan konsensüs toplantılarından sonra ortak bir elektron bombardımanı radyoterapi tekniği oluşturulmuş ve 2002 yılında yayınlanmıştır (115).

Elektron bombardımanı ile uzun süreli tam remisyon oranı düşük evreli, iç organ ve periferik kan tutulumu olmayan hastalarda oldukça yüksektir. Hamilton Bölgesi Kanser Merkezinin sonuçlarına göre %85'ine sadece elektron bombardımanı tedavisi, %15'ine kombinasyon içinde elektron bombardımanı tedavisi yapılan 640 MF hastasının erken evrede olanların %90'ında, ileri evre hastalarının %60'ında tam yanıt elde edilmiştir. Bunların dışındaki hastalarda da kısmi yanıt elde edilmiştir, yani toplam yanıt oranı %100'dür (73).

Elektron bombardımanı kombinasyon tedavisi için de oldukça uygundur. Sistemik kemoterapi, ekstrasporal fotoferez, interferon, PUVA, topikal kemoterapi ajanları ve retinoidlerle birlikte kullanılabilir (73). Bununla birlikte uygulandığı merkez sayısının az olması kullanımını kısıtlamaktadır.

d. Sistemik tedavi

Bu kategoride immünmodülatörler, retinoidler ve kemoterapi bulunur.

(1) İmmünmodülatörler

(a) İnterferonlar (IFN)

IFN'ların 3 ana tipinden (IFN- α , IFN- β , IFN- γ) ticari olarak en ulaşılabilir olan ve KTHL'de en fazla kullanılanları rekombinan alfa IFN'lardır (IFN- α 2a, IFN- α 2b). IFN- α , hastalığın progresyonunda rol oynayan neoplastik T hücrelerden salınan Th2 sitokinlerinin (IL4, IL5) üretimini inhibe eder ve büyük doku uygunluk kompleksi (major histocompatibility complex; MHC) sınıf 1 protein ekspresyonunu artırır. Böylece antitümör sitotoksik T hücre yanıtını uyarır. İntramusküler, subkutan ve tümöral lezyonlarda intralezyonel uygulanabilir. MF'nin her evresinde kullanılabilir. Literatürde yayınlanmış olan deneyimlere bakıldığında IFN- α tedavisi ile tam yanıt oranının %20-25, toplam yanıt oranının ise %50-75 arasında değiştiği görülmektedir. Haftada 3 kez 3 milyon ünite (MÜ) ile başlanır ve 3-9 MÜ/ gün'e çıkılabilir. Dozun 18 MÜ/gün'ü geçmemesi önerilir (73,81). Tedavinin ilk haftasında daha yoğun olmak üzere grip benzeri (ateş, miyalji, artralji, halsizlik) yan etki sık

görlür. Tedavi öncesi parasetamol verilmesi ya da uyku saatinde tedavinin yapılması ile bu yan etkiler azaltılabilir. Doz 3-6 MÜ/gün yapıldığında miyelosupresyon sıklıkla ancak lökosit sayısının 2000/ µl olması nadirdir. Bir çok tedavi ile kombine edilebilir. PUVA, UVB, topikal nitrojen mustard, topikal beksaroten, elektron bombardıman tedavisi, retinoidler, ekstrakorporal fotoferez ve sitotoksik ilaçlarla birlikte kullanılabilir (73).

IFN-β ve IFN-γ da MF tedavisinde kullanılabilir. Ancak IFN-α ile kıyaslandığında bu konudaki deneyim çok sınırlıdır. IFN-γ ile düşük doz tedavi IFN-α'ya göre daha iyi tolere edilir. Etki mekanizmaları benzerdir. Klasik tipin yanı sıra granümatöz gevşek deri tipi MF'de de etkili bulunmuştur (5).

(b) Rekombinan interlökin-12

Dendritik hücreler ve mononükleer hücreler tarafından salınan heterodimerik proteindir. T hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerden IFN- γ salınımını indükler ve sitotoksik T hücre aktivitesini doğrudan uyarır (73). Duvic ve arkadaşları (116) tarafından yapılan faz 2 çalışmada daha önce en az 3 farklı tedaviye dirençli ve evre IA, IB, IIA arasında olan 23 MF hastasında interlökin-12 tedavisiyle %43 oranında yanıt elde etmişlerdir. Hastalığın öncelikli tedavi seçenekleri arasında yer almaz.

(c) Denilökin diftitoks (DAB-389 IL-2; ONTAK)

Denilökin diftitoks, insan interlökin-2 (IL-2) ve difteri toksini içeren rekombinan füzyon proteinidir. IL-2 reseptör eksprese eden hücrelere bağlanır endositoz yolu ile hücre içine alınır ve protein sentezini inhibe ederek hücre ölümüne neden olur. Denilökin diftitoks, yüksek ve orta afiniteli IL-2 reseptörleri içeren hücreler tarafından hücre içine alındığından etkinliği sadece bu hücrelerde sınırlıdır (117). KTHL'li hastaların %50-60'ında deri biyopsilerinin immünhistokimyasal analizinde IL-2 reseptör ekspresyonu tanımlanmıştır (73). IL-2 reseptörün alt birimlerinden birisi olan CD25'in ekspresyon düzeyi denilökin diftitoks tedavisi ile koreledir, yüksek ekspresyon varsa tedaviye yanıt daha başarılıdır (118).

Olsen ve arkadaşlarının (117) yaptığı faz 3 çalışmasında, evre IB-IVA olan, daha önceki tedavilere dirençli, CD-25 ekspresyonu yüksek 71 KTHL'li hasta dahil edilmiş ve denilökin diftitoks tedavisi ile %10 tam yanıt, %30 toplam yanıt oranı elde edilmiştir. Yan etki olarak grip benzeri etki, akut infüzyon ilişkili yan etkiler (hipotansiyon, dispne, göğüs

ağrısı), kapiller kaçak sendromu (hipotansiyon, hipoalbuminemi, ödem) ve olguların %61'inde karaciğer transaminazlarında geçici yükselme bildirilmiştir.

(2) Retinoidler

MF'nin sistemik tedavisinde ilk tercih edilen sistemik tedavi seçeneğidir. Etkisini hücre çekirdeğindeki retinoid A reseptörü (RAR) ya da RXR'ye bağlanarak gösterir. Böylece DNA'ya bağlanır ve diğer transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girer. Retinoidlerin antiproliferatif, antianjiojenik, immünmodülatör ve hücre diferansiyasyonunu düzenleyici etkileri bulunur. MF'de farklı retinoidler kullanılmıştır;

(a) Etretnat

Tek başına ya da kombinasyon tedavisi içinde MF'de kullanılmıştır. Tek başına kullanıldığında 0,8-1mg/kg/gün dozunda önerilir. Erken evre MF'de %60 toplam yanıt oranı bildirilmiştir.

Kombinasyon tedavisinde de etretinat kullanılabilir. Farklı evre MF hastalarının bulunduğu bir çalışmada etretinat 1,0-1,5 mg/kg/gün, 2-3 hafta sonra PUVA kombinasyonu yapıldığında %80 toplam yanıt oranı elde edilmiştir, ancak tedavi kesildikten sonra 2,5 ay içinde tüm hastalarda nüks bildirilmiştir (119).

Erken evre MF'de etretinat ve IFN, eritrodermik MF'de etretinat ve fotoferez, ileri evre MF'de etretinat ve kemoterapi kombinasyonları yapılabilir (73). Günümüzde etretinat kullanımı terk edildiğinden daha çok asitretin kullanılmaktadır.

(b) Asitretin

Asitretin, etretinatın hidrolize ürünü ve aktif metabolitidir. Etretinat asitretine göre 50 kat daha lipofilik olup yarılanma ömrü de 50 kat daha fazladır. Yağ dokusundan atılımı 2 yılı bulduğundan etretinat kullanan kadınlarda bu süre boyunca kontrasepsiyon gereklidir. Asitretinin eliminasyon yarılanma ömrü 2 gün olmakla beraber bir kısmı etretinata ters metabolize olduğundan asitretin ile de 2 yıl kontrasepsiyon önerilmektedir (73).

Asitretinin başta psoriasis ve keratinizasyon bozuklukları olmak üzere bir çok hastalıkta kullanımına dair çok sayıda çalışma yapılmakla beraber MF'de kullanımıyla ilgili sadece bir kaç tane bulunmaktadır. Bunların önemli bölümü de kombinasyon tedavileri ile

ilgilidir. Stadler ve arkadaşlarının (120) yaptığı 98 MF hastasını içeren çalışmada IFN- α ve asitretin kombinasyonu ile IFN- α ve PUVA kombinasyonu karşılaştırılmıştır. IFN- α 'nın PUVA kombinasyonu ile %70 tam yanıt elde edilirken, asitretin ile kombinasyonunda %38,1 tam yanıt oranı bildirilmiştir. Tam yanıt görülen hastaların tamamına yakınının erken evre MF olduğu belirtilmiştir (120). Foliküler müsinözün eşlik ettiği MF'de asitretin ile tek başına ya da IFN- α kombinasyonu ile başarılı tedavi sonuçları elde edilen olgu bildirimleri bulunmaktadır (73).

Retinoidlerin en sık bildirilen yan etkileri, deri ve mukozalarda kuruluk, kaşıntı, karaciğer enzimlerinde yükselme, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, osteoartropati, artralji, miyalji ve saç dökülmesidir. Ayrıca retinoidlerin teratojenik etkileri de iyi bilinmekte olup özellikle erken gebelik döneminde maternal alım sonucu fetal anormalliklere yol açabilirler. Asitretin tedavisi öncesi mutlaka gebelik testi yapılmalı ve güvenli bir kontrasepsiyon sağlanmalıdır (73).

(c) Beksaroten

Oral beksarotenin (Targretin) diğer tedavilere dirençli erken evre ve ileri evre KTHL hastalarında kullanımı FDA tarafından 1999 yılında onaylanmıştır. Beksarotenin KTHL'lerde etki mekanizması tam bilinmemektedir. Retinoid X reseptörlerine (RXR) seçici etkisi vardır ve RXR agonistlerinin bir çok hücresel sistemde büyüme, farklılaşma ve apoptozu düzenlediği, hücre içi sinyal yollarını ve transkripsiyonu etkilediği gösterilmiştir. Duvic ve arkadaşları (121) tarafından daha önce en az 2 tedavi yöntemine dirençli, 58 erken evre MF hastasına verilen oral beksaroten ile %48 toplam yanıt oranı bildirilmiştir. Yine Duvic ve arkadaşları (122) tarafından yapılan bir başka çalışmada 94 ileri evre (IIB-IVA) MF hastasına en az 300mg/m²/gün dozunda oral beksaroten tedavisi verilmiş ve bu dozda %45 yanıt oranı elde edilirken, 650mg/m²/gün dozunda ise %55 yanıt oranı saptanmıştır.

Beksaroten ile denilökin diftitoks, PUVA, IFN- α , ekstrakorporal fotoferez kombinasyonları bildirilmiştir. Beksaroten tedavisi sırasında en sık görülen yan etkiler hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, lökopeni, hipotiroidizm ve baş ağrısıdır. Hipertrigliseridemi ve hipotiroidizmin ilaç tedavisi gerektirecek düzeyde olması ve pahalı olması kullanımını sınırlamaktadır (73).

Beksaroten ile folikülotropik MF tedavisinde de başarılı sonuçlar bildirilmiştir (123).

(3) Kemoterapi

MF göreceli olarak kemoterapiye dirençli bir hastalık olarak kabul edilir ve tedaviye yanıt kısa sürelidir. Bu durum tümör hücrelerinin proliferasyon hızının düşük olması ve p53 mutasyonunun yaygın olması nedeniyle tümör hücre apoptozuna dirençli olmasıyla açıklanmaktadır. Kemoterapi erken evre MF’de kullanılmamalıdır. (5,81). Çünkü tedaviye yanıt elde edilse dahi bu genellikle kısa sürelidir ve sağ kalım üzerine olumlu etkisi kanıtlanmamıştır (109). Tek ilaç ya da kombinasyon protokolleri uygulanabilir.

(a) Tek ilaçlı kemoterapi

Metotreksatın ileri evre MF’de kullanımı MF’nin tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Oral, subkutan, intramuskuler ve intravenöz yolla kullanılabilir. Düşük maliyeti, kullanım kolaylığı ve yan etkilerinin azlığı avantajlarıdır. Haftalık en fazla 50mg dozda ve 2-4 aylık deneme süresi önerilir (5).

Siklofosfamid, vinblastin ve sistemik meklorektamin FDA tarafından onaylanmış diğer ilaçlardır. Klorambusil, etoposid, 2-deoksikoformisin, 2-klorodeoksiadenozin, fludarabin de kullanılabilir (5,81).

Gemsitabin tedavisi ile yapılan faz II çalışmada T3 ve T4 evredeki 30 MF hastasında %10 tam yanıt ve %60 kısmi yanıt elde edilmiştir. Tam yanıtın ortalama süresi 15 ay ve kısmi yanıtın ortalama süresi 10 ay olarak bildirilmiştir (124).

Bir başka çalışmada Wollina ve arkadaşları (125) tek başına lipozomal doksorubisin ile 30’u MF olan 34 KTHL’li hastayı tedavi etmişler hastaların 15’inde tam yanıt ve 15’inde kısmi yanıt elde etmişlerdir. Toplam sağ kalım süresini $17,8 \pm 10,5$ ay ve hastalıksız süreyi $13,3 \pm 10,5$ ay olarak saptamışlardır.

(b) Çok ilaçlı kemoterapi

CHOP (siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin, prednizon), CAVE (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, etoposid), EPOCH (etoposid, vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid, prednizon) rejimleri ileri evre MF’de kullanılabilir. Başlangıçta hızlı bir etki gösterirler. Bununla birlikte tekli, kombine ya da ardışık kemoterapi tedavilerinin sağ kalım üzerine olumlu etkisi kanıtlanmamıştır. Tedavinin kesilmesinden sonra hastaların çoğunda aylar içinde nüks görülür (5).

e. Yeni tedavi yöntemleri

Özellikle ileri evre MF’de kesin etkili bir tedavinin olmaması yeni tedavi seçenekleri üzerindeki araştırmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur.

Alemtuzumab CD52’ye karşı doğrudan etkili humanize immünglobulin G1 monoklonal antikorudur. Etki mekanizması tam anlaşılmamakla beraber antikor bağımlı hücrel sitotoksiste, kompleman aracılı hücre lizisi ve apoptozun sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Evre III ve evre IV olan 22 MF hastasının dahil edildiği Faz 2 çalışmasında bu ilaç ile %55 toplam yanıt, %32 tam yanıt oranları saptanmıştır. Eritrodermi (%69 yanıt oranı) olan hastalarda, plak ve tümör (%40 yanıt oranı) lezyonlulara kıyasla daha iyi yanıt elde edildiği belirtilmiştir (126). Öte yandan, ciddi yan etkiler de bildirilmiştir. Alemtuzumab etkisiyle gelişen immünsupresyon nedeniyle fırsatçı infeksiyonlar sık görülür ve bunlar ölümcül olabilir. Ayrıca tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek düzeyde kardiyotoksiste gelişebilir (127).

Zanolimumab anti CD4 antikorudur, CD4+ T hücrelerini hedef alır. Faz 2 çalışmasında daha önceki tedavilere dirençli erken evre ve ileri evre 38 MF ve 9 Sezary sendromu hastasında yüksek doz kullanımı ile %56 yanıt oranı bildirilmiş ve ciddi infeksiyon görülme sıklığının nadir olduğu belirtilmiştir (128).

MF’de aşı çalışmaları henüz deneme aşamasındadır. Bu çalışmanın en önemli engeli hedef antijenin belirlenmesindeki zorluktur (31).

MF tedavisinde bir diğer umut vaat eden yöntem, otolog ya da allojenik periferik kan kök hücre transplantasyonudur. Özellikle diğer yönlerden sağlıklı, nispeten genç yaş grubunda olan tümöral ve eritrodermik MF hastalarında önemli bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Ancak sadece bir kaç çalışmanın bildirildiği sınırlı sayıda deneyim bulunmaktadır (129).

MF, nadiren kür (tam iyileşme) sağlanabilen bir hastalıktır ve tedavinin amacı toksik etkileri en düşük düzeyde olan seçeneklerle hastalığın kontrolünü sağlamaktır. Bir çok 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. MF tedavisinde siklosporin ve TNF- α antagonistlerinin yeri yoktur çünkü kullanımları sonrasında

hastalıkta hızlı progresyonlar bildirilmiştir (31). Whittaker ve arkadaşları (81) MF tedavisinde evreye göre seçilebilecek tedavi şeması önermişlerdir (tablo 9).

Tablo 9. Whittaker ve arkadaşları'nın önerdikleri MF'de evrelere göre tedavi basamakları (81)

Evre	Birinci basamak tedavi	İkinci basamak tedavi	Deneysel tedavi	Uygun olmayan tedavi
IA	DYT ya da tedavisiz bırakılır	DYT ya da tedavisiz bırakılır	Beksaroten jel	Kemoterapi
IB	DYT	IFN- α + PUVA, EBT	Denilökin diftitoks, beksaroten	Kemoterapi
IIA	DYT	IFN- α + PUVA, EBT	Denilökin diftitoks, beksaroten	Kemoterapi
IIB	Radyoterapi, EBT, kemoterapi	IFN- α , denilökin diftitoks, beksaroten	Otolog PKKHT, mini-allograft	Siklosporin
III	PUVA $\pm$ IFN- α EKF $\pm$ IFN- α , metotreksat	EBT, beksaroten, denilökin diftitoks, kemoterapi, alemtuzumab	Otolog PKKHT, mini-allograft	Siklosporin
IVA	Radyoterapi ya da EBT, kemoterapi	IFN- α , denilökin diftitoks, beksaroten, alemtuzumab	Otolog PKKHT, mini-allograft	Siklosporin
IVB	Radyoterapi, kemoterapi	Palyatif tedavi	mini-allograft	

DYT, deriye yönelik tedaviler (topikal olarak kullanılan steroidler, mekloretamin, karmustin, beksaroten jel, UVB/PUVA, süperfizyel radyoterapi); **EKF**, ekstrakorporal fotoferez; **IFN- α** , interferon alfa; **EBT**, elektron bombardımanı tedavisi; **PKKHT**, periferik kan kök hücre transplantasyonu.

EORTC tarafından hazırlanan ve 2006 yılında yayınlanan çalışmada MF ve SS tedavisinde evrelere göre öneriler yapılmıştır (109). Bu öneriler evrelere göre başlıklar halinde tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. EORTC'nin önerdiği MF'de evrelere göre tedavi basamakları (109)

Evre	Birinci basamak tedavi	İkinci basamak tedavi
IA, IB, IIA	<i>Evre IA'da tedavisiz takip</i> ya da <i>Deriye yönelik tedaviler</i> PUVA UVB (yalnızca yamalarda) Topikal kortikosteroidler Lokale RT EBT (≤ 3 tedavi) Topikal nitrojen mustard Topikal BCNU	<i>Sistemik tedaviler</i> Oral beksaroten IFN-α monoterapi IFN-α tretinoid Denilökin diftitoks Düşük doz metotreksat <i>Sistemik tedavi + Deriye yönelik tedavi</i> IFN-α + PUVA Retinoidler + PUVA Beksaroten + PUVA
IIB	IFN-α + PUVA Retinoidler + IFN-α Retinoidler + PUVA EBT ve yüzeysel radyoterapi	Beksaroten Denilökin diftitoks Kemoterapi
III	PUVA $\pm$ IFN-α IFN-α, Metotreksat EBT / radyoterapi PUVA + asitretin/ beksaroten EKF Nitrojen mustard ya da BCNU	Beksaroten Kemoterapi
IVA- IVB	Kemoterapi EBT ve/veya Radyoterapi Beksaroten Denilökin diftitoks IFN-α Alemtuzumab Metotreksat, düşük doz	

BCNU, bis-kloroetil-nitrözüre = topikal karmustin; **EKF**, ekstrakorporal fotoferez; **IFN- α** , interferon alfa; **EBT**, elektron bombardımanı tedavisi.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı Nevus-Mikozis Fungoides Özel Polikliniği'nde dosyası bulunan 253 MF hastasından Ocak 2001-Nisan 2008 tarihleri arasında klinik ve histolojik olarak MF tanısı konulan ya da daha öncesinde MF tanısı konulup bu tarihler arasında kontrole gelen 222 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı sonrasında MF evrelemesi tamamlanmamış ya da EORTC-WHO tarafından yapılan ve 2005 yılında açıklanan primer deri lenfoma sınıflamasına (4) göre artık MF kabul edilmeyen (Sezary sendromu) olgular çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca MF tanısı başka bir klinikte konulup çeşitli tedaviler alırken kliniğimize başvuran, başlangıç tedavisi ayrıntılı bilinmeyen ve bu tedavi sonrası evresi değişmiş olduğu düşünülen bazı ileri evre hastaları da bu çalışmaya alınmadı. Bu şekilde çalışma kriterlerini karşılayan 203 hasta değerlendirmeye dahil edildi.

Hastaların tamamının yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedildi. Sosyoekonomik düzeylerin tanımında kişilerin kendi tanımlamaları esas alındı. Diğer demografik özellikler yönünden dosyada bulunduğu kadarıyla sınırlı bilgi kaydedildi.

Tanı tarihi ve hastaların tanıdan önceki hastalık süresi hakkında verdikleri öykü kaydedildi. Tüm hastaların klinik evrelemesi ve TNMB (67) (tablo 3-4) sınıflaması için tam fizik muayeneleri, tam kan sayımı, periferik kan incelemesi, 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 yönünden toraks, batin ve pelvisin bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi ve kemik iliği biyopsisi ve incelemesi yapılmıştı. Evre IA, IB, IIA erken evre hastalık, evre IIB, III, IVA ve IVB geç evre hastalık olarak ayrıca gruplandırıldı.

Hastaların başlangıç tedavisi ve tedaviye yanıt bilgileri kaydedildi. Tedaviye yanıt temelde klinik, çoğu olguda ise klinik ve histolojik bulgularla saptanmıştı. *Tam yanıt*, tedaviden önce var olan tüm hastalık parametrelerinin kaybolması ve yeni lezyon olmaması, *kısmi yanıt*, lezyonların tedavi başlangıcına göre kısmen kaybolması, *stabil hastalık* ise, başlangıca göre klinik olarak farkedilir bir değişim olmaması olarak tanımlandı. *Progresif hastalık*, başlangıç bulgularına göre daha ileri TNMB değeri olması, klinik evrenin ilerlemesi ya da MF'ye bağlı ölüm olarak kabul edildi. Tedaviden sonraki takip süresi içinde nüks olmayan hastalar için *stabil tam yanıt* tanımı kullanıldı. *Nüks*, başlangıç tedavisi sonrasında

tedaviye tam yanıt alındığı halde hastalığın tekrarlaması olarak kabul edildi. Burada TNMB evresindeki değişim bazı dosyalardan tam olarak anlaşılamadığı için dikkate alınmadı. Çalışmada, hastalığın nüks ettiği durumlarda uygulanan tedavi yöntemleri ve sonuçları değerlendirmeye alınmadı.

Tanı ve başlangıç tedavisinden sonraki seyri tanımlamak amacıyla son 1 sene içinde (Nisan 2007- Nisan 2008) klinik ve gerekli olduğu için histolojik ve diğer incelemeleri yapılan hastaların güncel durumları tanımlandı. Son 1 sene içinde görülmeyen hastaların güncel durumları *bilinmiyor* olarak kaydedildi.

Tedavi modelleri hastanın yaşına, hastalığın klinik tipine ve evresine göre seçilmişti. Bunların dışındaki nedenler dosyalarda ayrıntılı olarak belirtilmemişti. Tek başına topikal kortikosteroidler (en çok kullanılanı %0,05 klobetazol 17 propiyonat) sadece az sayıda lezyonu olan hastalarda kullanılmıştı. Erken evrede en fazla tercih edilen seçenek PUVA'ydı. PUVA tedavisinde 0,6 mg/kg 8-metoksipsoralen verildikten 2 saat sonra Fitzpatrick deri tipine uygun (100) UVA dozu ile başlanıp, haftada 4 gün (11011) uygulaması yapılmıştı. UVA dozu her 4 seansta 0,5 Joule/cm² olarak artırılmıştı. Hastalar 10 seansta bir klinik olarak değerlendirilmiş, klinik iyileşme görüldükten sonra histolojik inceleme yapılmıştı. Bu aşamadan sonra son uygulama dozu idame dozu olarak tayin edilmiş ve uygulama aralığı yavaşça uzatılmıştı. Tedavi sonlandırıldıktan sonra kontrol tarihinden daha erken yeni lezyon çıkmazsa 3 ay sonra ilk kontrol muayenesi, sonraki 1 yıl içinde 6 ayda bir ve sonrasında da yılda bir kontrol muayeneleri önerilmişti. Diğer sık kullanılan fototerapi yöntemi olan dbUVB tedavisinde hastanın Fitzpatrick deri tipine uygun dbUVB dozu ile haftada 3 uygulama olacak şekilde başlanarak doz artışı yapılmıştı. Her 10 seansta bir yapılan değerlendirme sonrasında klinik iyileşme varsa histolojik inceleme yapılmıştı. Histolojik olarak da iyileşme gösteren hastaların tedavi aralığı uzatılmıştı. 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. Klasik UVB tedavisinde ise minimal eritem dozunun %75'i ile tedaviye başlanmış, haftada 3 gün tedavi programı ile doz artışları yapılmıştı. Uygulama takibi dbUVB ile aynıydı.

Çalışmamızda MF'li hastaların veri kayıtları tamamlandıktan sonra klinik evrelere göre seçilen başlangıç tedavileri, bu tedaviler ile alınan yanıt oranları, sık kullanılan tedavilerin akut yan etkileri, klinik evrelere göre başlangıç tedavisi sonrası seyir, nüks ortaya çıkma süresi ve sayısı ile progresyon arasındaki ilişkisi araştırıldı. Çalışma grubumuzda ileri evre hasta sayısı az olduğundan istatistiki değerlendirmelerin çoğuna dahil edilemedi. Karşılaştırmalar çoğunlukla erken evre MF hastaları arasında yapıldı. Bu aşamada da evre IA

hastaları bir grup olarak kabul edilirken, evre IB ve evre IIA hasta sayısı birleştirilerek ikinci bir grup oluşturuldu.

Tüm veriler “SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows XP 11.5” programında kaydedildi. İstatistiksel analizlerde tüm kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı ve ki-karelerin tamamı da Pearson ki-kare testi ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayanlar Mann-Whitney U (MWU) testi ile analiz edildi. Değerlendirmeler sonucunda $p < 0,05$ olanlar anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

A. Grubun Tanımlayıcı Özellikleri

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı Nevus-Mikozis Fungoides Özel Polikliniği'nde izlenen 203 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan MF'li hastaların demografik özellikleri tablo 7'de gösterilmiştir. Hastaların 88'i (%43,3) kadın, 115'i (%56,7) erkek olup erkek/kadın oranı 1,3'tü. Tanı yaşı 2 ile 76 arasında değişmekteydi ve ortalaması $44,6 \pm 15,5$ olup ortanca değeri 46 idi. Cinsiyete göre yaş dağılımına bakıldığında hastalığın ortalama tanı yaşı kadınlarda $43,8 \pm 16$, erkeklerde $45,2 \pm 15$ olarak saptandı (Tablo 11). Hastaların 9'u, 16 yaş'tan önce tanı aldığından "pediatrik MF" olarak tanımlandı.

Tablo 11. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

	Kadın	Erkek	Toplam
0-9	0	6	6
10-19	5	0	5
20-29	13	10	23
30-39	17	16	33
40-49	18	37	55
50-59	20	29	49
60-69	10	12	22
70-79	5	5	10
Toplam	88 (%43,3)	115 (%56,7)	203
Ortalama tanı yaşı	$43,8 \pm 16$	$45,2 \pm 15$	$44,6 \pm 15,5$

Hastaların nüfusa kayıtlı oldukları iller Türkiye içindeki coğrafik bölgelere göre gruplandırıldığında en fazla başvuru Karadeniz Bölgesi'ndendi (65 hasta (%32)). Bunu Marmara Bölgesi ve Doğu Anadolu Bölgesi takip etmekteydi (tablo 12).

Tablo 12. Hastaların nüfusa kayıtlı oldukları bölgelere göre dağılımı

	Karadeniz Bölgesi	Marmara Bölgesi	Doğu Anadolu Bölgesi	İç Anadolu Bölgesi	Ege Bölgesi	Güneydoğu Anadolu Bölgesi	Akdeniz Bölgesi	Diğer	Toplam
Sayı	65	49	40	14	13	11	3	8	203
%	32	24,1	19,7	6,9	6,4	5,4	1,5	4	100

Çalışma grubunda yer alan 203 hastanın 97'sinde eğitim durumları sorgulanmıştı. Bunların 27'si ilköğretim, 20'si ortaöğretim, 39'u yüksek öğrenim mezunuydu. Hastaların 3'ü okur-yazar olmak üzere 11'i eğitim almamıştı.

Hastaların kendi tanımlamalarının esas alındığı sosyoekonomik düzey sorgulamasında 42 (%20,7) hasta düşük, 84 (%41,4) hasta orta, 21 (%10,4) hasta yüksek sosyoekonomik düzeye sahipti, 56 (%27,6) hastanın durumu belirsizdi.

B. Klinik Tanımlayıcı Özellikler

TNMB (67) evreleme sistemine göre gruplandırıldığında en fazla hasta (191/203) evre IA ve IB'de yer almaktaydı (tablo 13). En sık (102/191) rastlanan klinik tip her iki evrede de yama lezyonlardı. Hastaların tümüne bakıldığında klinik olarak hipopigmente (3'ü pediatrik MF olmak üzere 10 hasta), poikilodermik (15 hasta), folikülotropik (5 hasta), papüler (2 hasta) olmak üzere klasik tipler dışında da hastalar bulunmaktaydı. Evre IIA'da 4, IIB'de 4, III'te 3 ve IVA'da 1 hasta tespit edildi. Başvuru sırasında hiçbir hasta evre IVB'de değildi. Evre IA ile evre IB+IIA arasında yama ($p=0,154$, $kikare=2,035$) ve plak ($p=0,895$, $kikare=0,017$) lezyonların görülme sıklığı yönünden yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı, ancak her iki grupta da yama lezyonlar diğerlerine göre daha fazla olarak saptandı.

Tablo 13. Tanı sırasında 203 hastanın klinik tipi ve evresi

Klinik Tip	ERKEN EVRE			GEÇ EVRE				Toplam	
	IA (T1N 0M0)	IB (T2N 0M0)	IIA (T1-2, N1, M0)	IIB (T3,N 0-1, M0)	III (T4,N 0-1, M0)	IVA (T1-4, N2-3, M0)	IVB (T1-4, N0- 3,M1)	Sayı	%
Yama	43	59	0	0	0	0	0	102	50,3
Plak	24	37	2	0	0	0	0	63	31
Poikilodermi	1	13	1	0	0	0	0	15	7,4
Hipopigmente	4	6	0	0	0	0	0	10	4,9
Folikülotrop	1	3	1	0	0	0	0	5	2,4
Tümör	0	0	0	4	0	0	0	4	2
Eritrodermi	0	0	0	0	3	1	0	4	2
Toplam/sayı	73	118	4	4	3	1	0	203	-
%	36	58	2	2	1,5	0,5	0	-	100

Hastaların klinik evrelere göre karakteristik özellikleri tablo 14’te gösterilmiştir. Erken evredeki hastalar karşılaştırılırken evre IA bir grup olarak kabul edildi. Evre IIA’da bulunan hasta sayısı 4 olduğundan istatistiksel analize dahil edebilmek için evre IB’deki hasta sayısı ile toplanarak ayrı bir grup oluşturuldu. Erken evre hastaları arasındaki karşılaştırma bu iki grup arasında yapıldı. Her bir klinik evreye göre ayrıca değerlendirildiğinde hastalığın kadınlara oranla erkeklerde daha fazla olduğu görüldü. Evre IA ile evre IB+IIA arasındaki cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,288$, $kikare=1,129$). Benzer şekilde evre IA ve evre IB+IIA arasında hastalığın ortalama tanı yaşları da birbirine yakındı. Geç evre hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel bir karşılaştırma yapılamadı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde tanıdan önceki lezyon süresi 1 ile

516 ay arasında değişmekte olup ortalaması 70 ay ve ortanca değeri 36 aydı. Yapılan karşılaştırmada bu süre evre IB+IIA hastalarında evre IA'dakilere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun olarak saptandı ($p=0,004$, MWU=3360). Hastaların 5'inde ailede lenfoma öyküsü vardı ve bunların 3'ü "ailesel MF" idi. Ailesel MF'lerin ikisi kliniğimizde takipli anne-oğuldu, birisinin de kardeşi başka bir klinikte MF tanısıyla takip ve tedavi edilmekteydi. MF'ye eşlik eden deri hastalığı 7 hastada vardı. Bunlar, lenfomatoid papüloz (1 hasta), PLEVA (1 hasta), rozase (1 hasta), liken planus (3 hasta), CD30 pozitif anaplastik T hücreli lenfoma (1 hasta) idi. Sistemik hastalık öyküsü 31 hastada belirtilmişti. En fazla hipertansiyon, diabet, kardiyak hastalık, hiperlipidemi eşlik etmekteydi. Hastaların 1'inde meme kanseri, 1'inde endometrium kanseri ve 1'inde de Behçet hastalığı vardı. Tüm hastaların MF tanısından sonra kliniğimizde son görüldükleri tarihe kadar ortalama izlem süreleri 40,2 aydı (1-264 ay) .

Tablo 14. Tüm hastaların klinik evrelere göre karakteristik özellikleri

	IA (n=73)	IB (n=118)	IIA (n=4)	IIB (n=4)	III (n=3)	IVA (n=1)	Toplam (n=203)
Kadın:erkek sayısı (oranı)	29:44 (1:1,5)	56:62 (1:1,1)	2:2 (1)	0:4	1:2	0:1	88:115 (1:1,3)
Lezyonların başlangıç yaşı (en az-an çok)	41 (7-75)	38,1 (2-76)	26 (7-53)	39,2 (31-48)	40 (10-65)	34	38,9 (2-76)
Tanı yaşı (en az-an çok)	45,3 (7-76)	44,2 (2-76)	42,5 (21-58)	46,5 (41-51)	47 (23-69)	44	44,6 (2-76)
Tanıdan önceki lezyon süresi (ay) [ortanca] (en az-an çok)	54,1 [24] (1-516)	73,6 [48] (2-480)	189 [156] (60-384)	118,5 [114] (6-240)	76 [48] (24-156)	120	70,0 [36,0] (1-516)
Ailede lenfoma öyküsü	1	2	1	0	0	1	5
Sistemik hastalık öyküsü (hasta sayısı)	12	17	1	0	1	0	31
Eş zamanlı deri hastalığı (hasta sayısı)	2	4	1	0	0	0	7
Tanıdan sonra ortalama izlem süresi (ay)	36,1 (1-132)	43,4 (1-264)	51,7 (15-120)	17,3 (1-60)	44 (12-72)	6	40,2 (1-264) Ortanca: 36

C. Tedaviye İlişkin Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 203 hastanın 197'sine kliniğimizde tedavi düzenlenmişti. Altı hasta ise MF tanısı konulduktan sonra tedavi öncesi yapılan tetkikler aşamasında kliniğimizin takibinden çıkmıştı. Evrelere göre başlangıç tedavileri tablo 15 ve tablo 16'da gösterilmiştir. Deriye yönelik tedaviler topikal uygulanan preparatlar olup bu amaçla güçlü etkili kortikosteroidler (en fazla %0,05'lik klobetazol 17 propiyonat), beksaroten ve nitrojen mustard kullanılmıştı ve erken evre MF hastalarının 24'ünde tercih edilmişti. Fototerapi grubuna PUVA, topikal PUVA, dbUVB, UVB tedavileri dahil edildi. PUVA 118 hastada kullanılarak aynı zamanda en fazla tercih edilen başlangıç tedavisiydi. Öte yandan topikal PUVA 1 hastada, dbUVB 18 hastada ve klasik UVB 1 hastada uygulanmıştı. Kombinasyon tedavileri 35 hastada seçilmişti. PUVA ve topikal kortikosteroid kombinasyonu 20 hastada, retinoid ve PUVA (Re-PUVA) 8 hastada, Re-PUVA ve interferon alfa 1 hastada, retinoid ve interferon alfa 1 hastada, PUVA ve interferon alfa 1 hastada, PUVA ve UVB kombinasyonu da 3 hastada başlangıç tedavisiydi. Retinoid preparatı olarak tüm hastalarda asitretin kullanılmıştı.

Tablo 15. Klinik evrelere göre başlangıç tedavisi grupları

Başlangıç tedavisi	EVRE						Toplam (%)
	IA	IB	IIA	IIB	III	IVA	
Deriye yönelik tedavi*	17	7	0	0	0	0	24 (11,8)
Fototerapi	49	83	3	1	2	0	138 (68)
Kombinasyon tedavisi	7	22	1	3	1	1	35 (17,2)
Sistemik ilaç tedavisi	0	0	0	0	0	0	0
Bilinmiyor/ tedavisiz	0	6	0	0	0	0	6 (3)
Toplam (%)	73 (36)	118 (58,1)	4 (2)	4 (1,9)	3 (1,5)	1 (0,5)	203

*Deriye yönelik tedavi, topikal kortikosteroid, topikal nitrojen mustard ve topikal beksaroten

Tablo 16. Klinik evrelere göre başlangıç tedavileri

Tedavi	EVRE						Toplam (n=203) (%)
	IA (n=73) (%)	IB (n=118) (%)	IIA (n=4) (%)	IIB (n=4) (%)	III (n=3) (%)	IVA (n=1) (%)	
Topikal kortikosteroid	17 (23,3)	5 (4,2)	0	0	0	0	22 (10,8)
Topikal nitrojen mustard	0	1 (0,8)	0	0	0	0	1 (0,5)
Topikal beksaroten	0	1 (0,8)	0	0	0	0	1 (0,5)
Topikal PUVA	1 (1,4)	0	0	0	0	0	1 (0,5)
PUVA	38 (52)	74 (62,7)	3 (75)	1 (25)	2 (66,6)	0	118 (58,1)
dbUVB	9 (12,3)	9 (7,6)	0	0	0	0	18 (8,9)
UVB	1 (1,4)	0	0	0	0	0	1 (0,5)
PUVA + topikal steroid	5 (6,8)	15 (12,7)	0	0	0	0	20 (9,9)
RePUVA	2 (2,8)	3 (2,6)	1 (25)	0	1 (33,3)	1 (100)	8 (3,9)
RePUVA+ INF alfa	0	0	0	1 (25)	0	0	1 (0,5)
PUVA+ INF alfa	0	1 (0,8)	0	1 (25)	0	0	2 (1)
PUVA+UVB	0	3 (2,6)	0	0	0	0	3 (1,5)
Retinoid+ INF alfa	0	0	0	1 (25)	0	0	1 (0,5)
Bilinmiyor /tedavisiz	0	6 (5)	0	0	0	0	6 (2,9)

Hastaların 153'ünde (%75,4) başlangıç tedavisi olarak PUVA tercih edilmişti. Bunların 118'inde PUVA tek başına ve 35'inde kombinasyon şeklinde uygulanmıştı (tablo 17). Kombinasyon tedavisinde PUVA'ya en fazla eklenen tedavi güçlü etkili topikal kortikosteroidlerdi. PUVA tüm evrelerde de en fazla seçilen tedaviydi. Erken evre MF hastaları arasında başlangıç tedavisi yönünden yapılan karşılaştırmada evre IB hastalarında evre IA hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farkla ($p=0,005$, ki-kare=7,95) PUVA öncelikli olarak seçilmişti. Ancak bu iki erken evre grubu arasında PUVA'nın tek başına ya da kombinasyon tedavisi içinde uygulanma oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yakalanmadı ($p=0,228$, ki-kare=1,43). Geç evre hasta sayısı az

olduğundan istatistiksel analize dahil edilmedi. Ortalama PUVA seans sayısı ve dozu yönünden evre IA ve IB-IIA arasında istatistiksel farklılık görülmedi ($p=0,415$ MWU=1745,5). Ayrıca yama ve plak lezyonlar için uygulanan PUVA seansı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,387$, MW-U=1330,5). RePUVA tedavisi verilen 8 hastanın 3'ü folikülotropik MF, 1'i hipopigmente MF, 1'i plak MF, 1'i poikilodermik MF, ve 2'si de eritrodermik MF idi.

Tablo 17. PUVA tedavisinin evrelere göre dağılımı

PUVA	EVRE						Topla m
	Evre1A (T1N0 M0)	Evre1B (T2N0 M0)	Evre2A (T1- 2N1M0)	Evre2B (T3,N0- 1,M0)	Evre3 (T4,N0- 1,M0)	Evre4A (T1- 4,N2- 3,M0)	
PUVA	39	73	3	1	2	0	118 (58,1)
PUVA/ kombinasyon	7	23	1	2	1	1	35 (17,2)
Yok	27	22	0	1	0	0	50 (24,7)
Toplam	73	118	4	4	3	1	203
Ortalama PUVA seans sayısı	81±30	88±37	101±39	111*	186*	*	
Ortalama PUVA dozu (Joule/cm ²)	337,2	361,7	411,7	510*	903*	*	

*Henüz tedavisi devam eden hastaların bilgileri dahil edilmedi.

PUVA tedavisinin yan etkileri (tablo 18) değerlendirildiğinde olguların %86,2'sinde (132 hasta) akut bir yan etki görülmedi. Eritem ve yanma 15 hastada görülmüş ancak, bunların 13'ünde PUVA dozunun azaltılmasıyla tedavinin sürdürülmesi sağlanmıştı. Tedaviyi bırakmayı gerektirecek kadar şiddetli eritem, yanma 2 olguda, göz muayenesi sonrasında öneriler doğrultusunda tedavinin değiştirilmesi gerekliliği 2 olguda ve fotonikoliz 1 olguda saptandı. Bu hastalardan dördünün tedavisi değiştirildi. Öte yandan çalışma grubumuzdaki fototerapi alan hastaların izlem süreleri içinde kronik yan etki düşündürecek malignite görülmedi.

Tablo 18. PUVA tedavisinin akut dönemdeki yan etkileri

	Sayı	%
Yok	132	86,2
Eritem, yanma	15	9,8
Göz şikayetleri	2	1,3
Şiddetli eritem, yanma	2	1,3
Şiddetli bulantı, kusma	1	0,7
Fotoonikoliz	1	0,7
Toplam	153	100,0

Çalışma grubunda yer alan hastaların başlangıç tedavisine yanıtları evrelere göre değerlendirildi (tablo 19). Tam yanıt, toplam 176 hastada görüldü. Bunların 66'sı evre IA, 104'ü evre IB, 4'ü evre IIA, 1'i evre IIB ve 1'i de evre III'teydi. Evre IA ve IB-IIA arasındaki tam yanıt oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,681$, $\chi^2=0,169$). Bu analiz takipsiz hastalar dahil edilmeden yinelenildiğinde de anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,317$, $\chi^2=0,999$). Hastaların 3'ünde başlangıç tedavisine kısmi yanıt vardı ve 3 hasta da yanıtsız olarak değerlendirildi. Üçü geç evre hastalık olmak üzere toplam 4 hastada MF progresif seyretti. Hastaların 17'si önerilen başlangıç tedavisine hiç başlamayan ya da tedaviyi tamamlamayan "takipsiz" kişilerdi. Hastalığın klinik tipine göre başlangıç tedavisine yanıt oranları da değerlendirildi (tablo 20). Yama, plak, poikilodermi, folikülotropik ve hipopigmente tip MF'de tam yanıt oranları benzer şekilde yüksekti. Eritrodermik ve tümöral lezyonlu olguların çoğu tedaviye yanıtsız ya da progresyon göstermişti.

Tablo 19. Evrelere göre başlangıç tedavisine yanıt

Tedaviye yanıt	EVRE						Toplam (n=203) (%)
	IA (n=73) (%)	IB (n=118) (%)	IIA (n=4) (%)	IIB (n=4) (%)	III (n=3) (%)	IVA (n=1) (%)	
Tam yanıt	66 (90,4)	104 (88,2)	4 (100)	1 (25)	1 (33,3)	0	176 (86,7)
Kısmi yanıt	2 (2,7)	1 (0,8)	0	0	0	0	3 (1,5)
Yanıtsız	1 (1,4)	0	0	0	1 (33,3)	1 (100)	3 (1,5)
Progresyon	0	1 (0,8)	0	2 (50)	1 (33,3)	0	3 (1,5)
Tedavisiz/ takipsiz	4 (5,5)	12 (10,2)	0	1 (25)	0	0	17 (8,3)

Tablo 20. Klinik tipe göre tedaviye yanıt

Klinik tip	Tedaviye yanıt						Topla m
	Kısmi yanıt	Tam yanıt	Yanıt sız	Takipsiz	Tedavi siz	Progres yon	
Yama	1	94	0	5	2	0	102
Plak	1	56	1	2	2	1	63
Poikilodermi	1	9	0	5	0	0	15
Hipopigmente lezyon	0	10	0	0	0	0	10
Folikülotrop	1	4	0	0	0	0	5
Tümör	0	1	0	1	0	2	4
Eritrodermi	0	1	2	0	0	1	4
Total	4	175	3	13	4	4	203

Her bir başlangıç tedavi seçeneği ve elde edilen yanıtlar tablo 21’de gösterilmiştir. Topikal kortikosteroid tedavisi yapılan 22 MF hastasının biri takipsiz olmak üzere 20’sinde tam yanıt, 1’inde kısmi yanıt elde edildi. PUVA, uygulama sıklığının yanısıra tedavi başarısında da ön sıralarda yer aldı. Erken ve geç evre MF hastalarının toplam 118’inde tek başına PUVA uygulanmış ve bunların 7’si takipsiz olmak üzere 107’sinde tam yanıt alınmıştı. Sadece erken evre hastalar değerlendirildiğinde 115 hastada tek başına PUVA tedavisi yapılmıştı ancak, kombinasyon tedavileri de dahil edildiğinde PUVA uygulanan hasta sayısı 146 idi. Bu hastaların 8’i takipsizdi. Bu olgular dahil edilmeden yapılan hesaplamada PUVA ile tam yanıt oranı %97,1 bulundu. Özellikle erken evre hastalıkta tercih edilen dbUVB tedavisi ile 18 hastanın 16’sında tam yanıt, 1’inde kısmi yanıt elde edildi. En başarılı kombinasyon tedavileri PUVA ve topikal kortikosteroid, RePUVA, PUVA ve UVB birliktelikleriydi.

Tablo 21. Başlangıç tedavileri ve alınan yanıtlar

	BAŞLANGIÇ TEDAVİSİNE YANIT					
	Tam yanıt	Kısmi yanıt	Yanıtsız	Progres yon	Takipsiz	Toplam
Topikal kortikosteroid (%)	20 (90,9)	1 (4,5)	0	0	1 (4,6)	22
Topikal nitrojen mustard (%)	1 (100)	0	0	0	0	1
Topikal beksaroten (%)	1 (100)	0	0	0	0	1
Topikal PUVA (%)	1 (100)	0	0	0	0	1
PUVA (%)	107 (90,7)	1 (0,8)	2 (1,7)	1 (0,8)	7 (6)	118
dbUVB (%)	16 (88,9)	1 (5,6)	0	0	1 (5,5)	18
UVB (%)	1 (100)	0	0	0	0	1
PUVA+topikal kortikosteroid (%)	20 (100)	0	0	0	0	20
RePUVA (%)	5 (62,5)	0	1 (12,5)	2 (25)	0	8
PUVA+interferon alfa (%)	1 (50)	0	0	0	1 (50)	2
RePUVA+interferon alfa (%)	0	0	0	0	1 (100)	1
PUVA+UVB (%)	3 (100)	0	0	0	0	3
Retinoid+interferon alfa (%)	0	0	0	1 (100)	0	1
Bilinmiyor /tedavisiz	0	0	0	0	6	6

Hastaların başlangıç tedavisinin tamamlanmasından sonra hastaların son görüldükleri tarihe kadarki seyirleri evrelere ve klinik tipe göre değerlendirildi (tablo 22, 23). Çalışma grubunda yer alan 19 hastanın dosyasında bu değerlendirmeye dahil edilebilecek kadar veri bulunamadı. Tüm evrelerden toplam 99 hastada stabil tam yanıt görüldü ve nüks saptanmadı. Hastaların 76'sında nüks, 3'ünde tedaviye yanıtsızlık ve 4'ünde progresif hastalık bulunmaktaydı. Evre IA ve IB+IIA'da bulunan ve nüks görülen hasta sayısı karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,541$, ki-kare=0,375) (takipsiz hastalar çıkarılmıştır).

Tablo 22. Evrelere göre başlangıç tedavisinden sonra seyir

SEYİR	EVRE						Toplam n=184 (%)
	IA (n=68) (%)	IB (n=105) (%)	IIA (n=4) (%)	IIB (n=3) (%)	III (n=3) (%)	IVA (n=1) (%)	
Stabil tam yanıt	40 (58,8)	57 (54,3)	2 (50)	0	0	0	99 (53,8)
Nüks	25 (36,7)	47 (44,8)	2 (50)	1 (33,3)	1 (33,3)	0	76 (41,3)
Yanıtsız, hastalık devam	1 (1,5)	0	0	0	1 (33,3)	1 (100)	3 (1,7)
Yanıt var, tedavi altında	2 (3)	0	0	0	0	0	2 (1)
Progresyon	0	1 (0,9)	0	2 (66,7)	1 (33,3)	0	4 (2,2)
Tedavisiz/ takipsiz	5	13	0	1	0	0	19

Tablo 23. Klinik tipe göre başlangıç tedavisinden sonra seyir

Klinik tip	Tedaviye yanıt						
	Stabil tam yanıt	Nüks	Yanıtsız hastalık devam	Yanıt var tedavi altında	Progresyon	Toplam	Tedavisiz / takipsiz
Yama	57	37	0	0	0	102	8
Plak	29	27	1	0	1	63	5
Poikilodermi	5	4	0	1	0	15	5
Hipopigmente lezyon	5	5	0	0	0	10	0
Folikülotrop	3	1	0	1	0	5	0
Tümör	0	1	0	0	2	4	1
Eritrodermi	0	1	2	0	1	4	0
Toplam	99	76	3	2	4	184	19

Tedavi sonrası seyir her bir tedavi için ayrıca değerlendirildi (tablo 24). Topikal kortikosteroid tedavisi alan 20 hastanın 13'ünde nüks yoktu. En fazla hasta sayısını içeren PUVA grubunda 110 hastanın 56'sında nükse dair bir not bulunmazken, 51 hastada nüks hastalık ortaya çıkmıştı. Bir diğer geniş tedavi grubu olan dbUVB tedavisiyle 17 hastanın 13'ünde stabil tam yanıt elde edilmişti. PUVA ve topikal kortikosteroid alan 20 hastanın 11'inde nüks hastalık görüldü ve sadece PUVA alanlarla kıyaslandığında stabil tam yanıt

(p=0,839, kikare=0,041) ile nüks (p=0,327, kikare=0,959) yönünden bu kombinasyonun üstünlüğü olmadığı saptandı. RePUVA alan 8 hastanın 1'inde nüks, 1'inde tedaviye yanıtızsızlık ve 2'sinde progresif hastalık vardı.

Tablo 24. Başlangıç tedavisine göre seyir

	SEYİR						
	Stabil tam yanıt	Nüks	Yanıtızsız hastalık devam	Progresyon	Tedavi altında	Toplam	Takipsiz
Topikal kortikosteroid %	13 (65)	7 (35)	0	0	0	20	2
Topikal nitrojen mustard	0	1	0	0	0	1	0
Topikal beksaroten	1	0	0	0	0	1	0
Topikal PUVA	1	0	0	0	0	1	0
PUVA (%)	56 (50,9)	51 (46,3)	2 (1,9)	1 (0,9)	0	110	8
dbUVB (%)	13 (76,5)	3 (17,6)	0	0	1 (5,9)	17	1
UVB	1	0	0	0	0	1	0
PUVA + topikal kortikosteroid(%)	9 (45)	11 (55)	0	0	0	20	0
RePUVA(%)	3 (37,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (12,5)	1 (12,5)	8	0
PUVA+ interferon alfa	0	1	0	0	0	1	1
RePUVA+ interferon alfa	0	0	0	0	0	0	1
PUVA+UVB	2	1	0	0	0	3	0
Retinoid+ interferon alfa	0	0	0	1	0	1	0
Bilinmiyor /tedavisiz	0	0	0	0	0	6	6
Toplam (%)	99 (48,8)	76 (37,4)	3 (1,4)	4 (1,9)	2 (1)	184	19

Stabil tam yanıt görülen 99 hastanın 43'ü kadın ve 56'sı erkek idi. Ortalama tanı yaşı 45,9±16,8 ve ortanca değeri 48'di. Nüks hastalık görülen 76 MF hastasının ise 35'i kadın ve 41'i erkekti. Bu hastaların ortalama tanı yaşı 43,3±15 olmak üzere çalışma grubunun genel

ortalama tanı yaşı ile uyumlu idi. Nüks olan hastaların evrelere göre dağılımı ve nüks süreleri peryodlar halinde tablo 25’te görülmektedir. Erken evre hastalıkta en fazla nüks hastalık görülme oranı sırasıyla IIA, IB ve IA’daydı. Öte yandan tanı sırasındaki evrelemeye göre evre IA ile evre IB+IIA’da görülen nüks oranları stabil tam yanıt ile karşılaştırılarak istatistiksel olarak analiz edildiğinde her iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p=0,374$, ki-kare=0,791).

Tablo 25. Evrelere göre nüks görülen hasta sayısı, hastaların özellikleri ve nüks süreleri (Takipsiz hastalar çıkarılmıştır)

		EVRE						Toplam (n=184)
		IA (n=68)	IB (n=105)	IIA (n=4)	IIB (n=3)	III (n=3)	IVA (n=1)	
Nüks görülen hasta sayısı (%)		25 (32,9)	47 (61,9)	2 (2,6)	1 (1,3)	1 (1,3)	0	76 (100)
Kadın:Erkek		10:15	23:24	2:0	0:1	0:1	0	35:41
Tanı yaşı		46±11,6	42±15,7	35,5±20	48	23		43,3±15
NÜKS SÜRESİ	0-6 ay	5	16	0	0	1	0	22
	7-12 ay	3	6	1	0	0	0	10
	13-24 ay	10	7	0	0	0	0	17
	>24 ay	7	18	1	1	0	0	27 (35,5)
Ortalama nüks süresi (ay)		28,9 (2-120)	30 (1-120)	66 (12-120)	36	2	0	30,4 (1-120)

Çalışma grubunda nüks hastalık görülen MF hastalarında uygulanan başlangıç tedavisi, her bir tedavi grubundaki hasta sayısı ve ortalama nüks süreleri tablo 26’da görülmektedir. Topikal nitrojen mustard, RePUVA, PUVA ve interferon alfa, PUVA ve UVB alan hastalar arasında 1’er kişide nüks hastalık görüldüğünden “en az” ve “en çok” değeri belirtilmemiştir. Topikal nitrojen mustard tedavisi sonrasında 1 ayda nüks görülmüştür.

Topikal kortikosteroid uygulaması sonrası ortalama 6,7 ayda nüks ortaya çıkmıştır ve bu değer nüks hastalığın görüldüğü en kısa ortalama süredir. En uzun ortalama nüks süresi 34,4 ay ile PUVA grubunda saptanmıştır.

Tablo 26. Başlangıç tedavisinden sonra nüks hastalığın ortaya çıktığı sayı ve süre (takipsiz hastalar çıkarılmıştır)

	Topikal steroid (n=20)	Topikal nitrojen mustard (n=1)	PUVA (n=110)	DB UVB (n=17)	PUVA +topikal steroid (n=20)	Re PUVA (n=8)	PUVA+ IFNalfa (n=1)	PUVA+ UVB (n=3)
Nüks sayısı (n=76)	7	1	51	3	11	1	1	1
Ortalama nüks süresi (ay)(en az-en çok)	6,7 (1-24)	1	34,4 (1-120)	22,6 (2-60)	24 (2-72)	24	36	108

Çalışma grubunu oluşturan 203 hastanın kliniğimizde en son değerlendirildikleri tarih, sene olarak ve evrelere göre tablo 27’de görülmektedir. 2007 ve 2008 yılında görülen ve muayene edilen 152 (%74,9) MF hastasının son durumları ve 2006 yılında MF nedeniyle öldüğü yakınlarından öğrenilen 2 hastanın bilgileri tablo 28’de özetlendi. Bunlar dışında kalan hastalar “*Bilinmiyor*” şeklinde tanımlandı.

Bu kriterler esas alındığında hastaların çoğunluğu (154 hasta=%75,9) bu değerlendirmeye dahil edildi. Evre IA’da bulunan 73 hastadan 13’ünün son durumları bilinmezken 31’i sağ, hastalısız ve hiç nüks gelişmemişti. Bir hasta kardiak hastalığı nedeniyle ölmüştü. Hastaların 11’inde halen hastalık bulunmaktaydı. Bunların 7’si nüks, 4’ü de yeni tanı konmuş ya da tedavisi başlamamış hastalardı. Evre IB’de bulunan 118 MF hastasından 32’sinin son durumu bilinmiyordu. Hastaların 41’i sağ, hastalısız ve nüksüzdü. Evre IIA’daki 4 hastanın 2’sinde nüks hastalık vardı. En son muayenelerinde evre IIB’de bulunan 2 hastada hastalık progresyon göstermiş ve onkoloji bölümünde yapılan tedavilere rağmen MF nedeniyle ölmüşlerdi. Hastalardan 1’inde halihazırda hastalık varken 1’i de takipsizdi. Evre III’te bulunan 3 hastanın 2’sinde nüks olmak üzere hepsinde hastalık sürmekteydi. Evre IVA’da bulunan 1 hastamız halen tedavi altındaydı.

Tablo 27. Evrelere göre hastaların en son görüldükleri sene

	EVRE						Toplam (n=203)
	IA (n=73)	IB (n=118)	IIA (n=4)	IIB (n=4)	III (n=3)	IVA (n=1)	
2001	0	2	0	0	0	0	2
2002	4	3	0	0	0	0	7
2003	4	6	0	0	0	0	10
2004	2	9	0	1	0	0	12
2005	6	9	0	0	0	0	15
2006	0	3	0	1	0	0	4
2007	22	37	3	1	1	0	64
2008	35	49	1	1	2	1	88

Tablo 28. Hastaların son durumları

	EVRE						Toplam (n=203) (%)
	IA (n=73) (%)	IB (n=118) (%)	IIA (n=4) (%)	IIB (n=4) (%)	III (n=3) (%)	IVA (n=1) (%)	
Sağ, hastalık yok, nüks olmamış	31 (42,5)	41 (34,8)	2 (50)	0	0	0	74 (36,4)
Sağ, hastalık yok, nüks olmuş	14 (19,2)	18 (15,3)	0	0	0	0	32 (15,8)
Sağ, hastalık var*	4 (5,5)	7 (5,9)	0	1 (25)	1 (33,3)	1 (100)	14 (6,9)
Sağ, hastalık var, nüks	7 (9,5)	20 (16,9)	2 (50)	0	2 (66,7)	0	31 (15,3)
Ölü, hastalık yok, diğer nedenlere bağlı	1 (1,4)	0	0	0	0	0	1 (0,5)
Ölü, MF nedeniyle	0	0	0	2 (50)	0	0	2 (1)
Bilinmiyor	16 (21,9)	32 (27,1)	0	1 (25)	0	0	49 (24,1)

*Halen tedavi almakta olan yeni tanılı hastalar, tedaviye yanıtı olmayanlar, progresyon gösterenler dahil edildi.

V. TARTIŞMA

KTHL'lerin yıllık insidansı 2007 yılında yayınlanan Amerika Ulusal Kanser Enstitüsünün sonuçlarına göre Amerika'da 6,4/1000000 olgu olarak bildirilmiştir. MF, KTHL'ler içinde %72 oranla en sık görülenidir (3). Türkiye'de MF insidansını saptamaya yönelik bir epidemiyolojik çalışma ise henüz bulunmamaktadır. Ayrıca geniş seri çalışmaları da kısıtlıdır. Anadolu ve arkadaşları tarafından Ankara Tıp Fakültesi Dermatoloji Bölümü'nde Mart 1984 ile Haziran 2001 tarihleri arasında MF ve Sezary sendromu tanısı ile takip edilen 113 hastanın tedavi sonuçlarının yayınlandığı çalışma halihazırdaki en geniş serili bildiridir (17).

Çalışmamız, geniş bir hasta popülasyonunun bulunduğu İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma grubu bu bölümde yer alan Mikozis Fungoides özel polikliniğine kayıtlı hastalardan oluşturuldu. Poliklinik dosyası bulunan 253 MF hastasından Ocak 2001- Nisan 2008 tarihleri arasında klinik ve histolojik olarak MF tanısı konulan ya da daha öncesinde MF tanısı konulup bu tarihler arasında polikliniğe başvurarak takibi sürdürülmüş olan 222 hastanın dosyaları değerlendirildi. Tanı sonrasında MF evrelemesi tamamlanmamış, ya da EORTC-WHO tarafından yapılan ve 2005 yılında açıklanan primer deri lenfoma sınıflamasına (4) göre artık MF kabul edilmeyen (Sezary sendromu) olgular çalışma dışında bırakıldı. Bu şekilde tanısında şüphe olmayan ve evrelemesi tamamlanmış hastalardan oluşan 203 hasta değerlendirmeye dahil edildi.

MF her iki cinsiyette de ortaya çıkabilmekle birlikte erkeklerde kadınlara oranla biraz daha fazla oranda bildirilmektedir (3,13). Criscione ve arkadaşlarının (3) çalışmasında 30 yaş altında hastalığın erkek: kadın oranı 1,1, 60 yaş üzerinde ise 2,1 olarak saptanmış ve farklı yaş gruplarında bu oranın değişebildiği belirtilmiştir. Çalışma grubumuzun cinsiyet dağılımında hastalık, literatürde yer alan diğer çalışmalarla uyumlu olarak erkeklerde daha fazla görüldü ve erkek: kadın oranının 1,3 olduğu saptandı. Ancak cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel bir kıyaslama yapıldığında (hasta sayısının sınırlılığı nedeniyle bu sadece erken evre hastaları arasında yapıldı) evre IA ve IB+IIA arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,288$).

Hastalığın görülme yaşı için literatürdeki çalışmalar gözden geçirildiğinde daha çok 55-60 yaş aralığında yani ileri yaş grubunda bildirildiği görülmektedir (16,80,82). Hastalarımızın yaş dağılımı ise 2 ile 76 arasındaydı ve ortalama tanı yaşı 44,6, yani daha çok

orta yaş hastalığı olarak saptandı. Ankara'dan Anadolu ve arkadaşlarının 113 MF hastasını kapsayan çalışmalarında da ortalama tanı yaşı 45,6 olarak çalışma grubumuzdakine benzer şekilde bildirilmiştir (17). Öte yandan Zackheim ve arkadaşları (82) tarafından yapılan çalışmada, ileri evrelerde bulunan hastaların daha yaşlı olduğuna dikkat çekilmiştir. Çalışma grubumuzda hastalığın evrelere göre ortalama tanı yaşı 42,5 ile 47 arasında değişmekte olup erken evre grupları arasında dikkat çeken bir farklılık saptanmadı. MF'nin Türkiye'de yapılan bu iki çalışmada da orta yaş hastalığı olarak öne çıkması Avrupa ülkeleri ve Amerika'ya göre ülkemizde daha genç bir nüfusun bulunması ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir.

MF'nin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik, çevresel ve immünolojik faktörler suçlanmaktadır.

MF çoğunlukla sporadik olarak ortaya çıkan bir hastalıktır. Bununla birlikte ailesel MF olgularının da bildirilmesi, genetik faktörlerin rolünü araştırmaya yöneltmektedir. Çalışma grubumuzda ikisi anne-oğul, birisi kardeşinde olmak üzere 3 hastanın birinci derecede akrabasında MF bulunmaktadır. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında HLA çalışmalarının çoğunda MF'li hastalarda HLA-DR5 (HLA-DRB1*11) ve -DQB1*03 alellerinin ekspresyonunda artış saptanmıştır (33). Bu açıdan olgularımızda rutin bir tetkik yapılmamaktadır ancak 2003 yılında Kaymaz tarafından yapılan tez çalışmasında aynı poliklinikte kayıtlı 48 MF hastasının HLA tiplendirmesi yapılmış ve daha önce literatürde bildirilmeyen HLA-DRB1*13 alelinde anlamlı düzeyde artış saptanmıştır (23). Bu durum farklı ırklarda hastalığa yatkınlığı farklı genlerin belirleyebileceğinin göstergesi olarak yorumlanmıştır (34).

MF etyopatogenezinde çevresel faktörlerden henüz rolü kanıtlanmış bir risk faktörü bulunmamaktadır. Çalışma grubunda yer alan hastaların nüfusa kayıtlı oldukları yerler değerlendirildiğinde en fazla başvurunun Karadeniz Bölgesi'nden (%32) olması dikkat çekmektedir. Marmara Bölgesi'nden (%24,1) sonra gelen Doğu Anadolu Bölgesi (%19,7) ise İstanbul'a uzak komşuluğuna rağmen üçüncü sırada bulunmaktadır. Sonuçlar çok sayıda eğitim hastanesi bulunan İstanbul'un tek bir hastanesini ilgilendirdiği için yorum yapmak güçtür. Öte yandan Türkiye'nin en eski hastanelerinden biri olması nedeniyle bir çok hasta uzak illerden tanı aldıktan sonra da İstanbul Tıp Fakültesi'ne başvurmaktadır. Karadeniz Bölgesi ve Doğu Anadolu Bölgesi'nde MF tedavisinde sık kullanılan PUVA tedavi ünitelerinin çok fazla olmaması da İstanbul Tıp Fakültesi'ne başvuru oranını artırmış olabilir. İstanbul'un her bölgeden yoğun göç alan bir il olduğu da göz önünde tutularak bu sıralamanın nedenlerine yönelik başka çalışmalar planlanabilir.

Hastaların eğitim ve sosyoekonomik düzey sorgulamasında kendi tanımlamaları esas alındı. Eğitim durumu bilgisi 203 hastanın 97'sinde kaydedilmişti. Bu 97 hastanın 39'unun yükseköğrenim mezunu olması Türkiye koşulları gözönünde tutulduğunda oldukça yüksek bir orandır. Sosyoekonomik düzeyi sorgulananların ise %41,4'ü kendilerini orta düzey sosyoekonomik güce sahip olarak tanımlamışlardı. Çalışma hastalarımızın bu tablosu MF'nin refah ve eğitim düzeyi iyileştikçe daha sık rastlandığını düşündürmektedir.

MF kronik seyirli bir hastalıktır ve özellikle yamasal lezyonlarla seyrettiği dönemde hastalar hekime başvurmayı ertelemekte veya histopatolojik bulguların da fazla belirgin olmaması ile ilişkili olarak tanı gecikebilmektedir. Çalışmamızda hastaların tanıdan önceki lezyon süreleri 1 ile 516 ay arasında değişmekteydi ve ortanca değeri 36 ay idi. Tanıdan sonraki takip süresi de 1-264 ay arasında olup ortalaması 40,2 ay ve ortanca değeri 36 ay idi. Evrelere göre değerlendirildiğinde en erken başvuru evre IA hastalarında olup ortanca değeri 24 ay olarak bulundu. Evre IB+IIA hastalarında tanıdan önceki lezyon süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzundu ($p=0,004$). Bu durum tanının gecikmesiyle hastalığın evresinde de değişim, ilerleme geliştiği olasılığını düşündürmektedir. van Doorn ve arkadaşlarının (16) çalışmasında tanıdan önceki semptom süresi ortalama 48 ay olarak saptanırken, Kim ve arkadaşları (80) tarafından yapılan çalışmada bu süre 4,2 yıl olarak bildirilmiştir. Topluca bakıldığında literatürdeki diğer geniş serili çalışmalara göre çalışma grubumuzdaki hastalar lezyonların başlangıcından itibaren daha kısa sürede MF tanısı almışlardı (16,80,82). Bu sonucun ortaya çıkışında ülkemizde hastaların dermatoloji uzmanına kolaylıkla başvurabilmelerinin ve çalışmanın yapıldığı klinikte MF ile ilgili özel bir poliklinik olmasının rolü olabilir.

Çalışmaya dahil edilen 203 hastamızın dosyalarında MF'ye eşlik eden sistemik hastalık öyküsü 31 hastada ve başka bir kronik deri hastalığı ise 7 hastada saptandı. Özel Mikozis Fungoides Polikliniği'nin amacı diğer sistemik hastalıkları ve dermatolojik lezyonlarını kayıt altına almak olmadığından buradaki sonuçlarla yorum yapmamak gerekir. Bununla birlikte eşlik eden belirli bir hastalık dikkat çekmemiştir.

MF hastalarının önemli bir bölümü erken evrelerde saptanır ve hiçbir zaman ileri evrelere dönüşmezler. Assaf ve arkadaşlarının (13) 998 primer kutane lenfomalı olgu serilerinde MF'lerin %80'inin evre IA ve IIA arasında olduğu, van Doorn ve arkadaşlarının (16) 309 olgulu serilerinde hastaların %72,5'inin evre IA ve IB olduğu, Kim ve arkadaşları (80) tarafından değerlendirilen 525 MF hastasının ise %66,9'unun T1 ve T2 evrede olduğu bildirilmiştir. Ülkemizden Anadolu ve arkadaşlarının (17) yaptıkları çalışmada olguların %89,4'ünün erken evre (evre IA-IIA) olduğu belirtilmiştir. Çalışma hastalarımız tanı

sırasındaki klinik evrelere göre gruplandırıldığında hastaların %36'sı evre IA, %58'i evre IB ve %2'si evre IIA olmak üzere %96'sı erken evredeydi. Diğer çalışmalarla kıyaslandığında erken evre hastalık oranının en fazla çalışma grubumuzda olduğu göze çarpmaktadır. Öte yandan çalışmamızda hiç evre IVB hasta olmaması da dikkat çekicidir. Bu aşamadaki hastaların Onkoloji veya Hematoloji kliniklerinde de izlenmesi bunun nedeni olabilir.

MF'nin klasik klinik tipleri yama, plak, tümör ve eritrodermidir. Çalışma grubundaki hastaların %50,3'ünde sadece yama tipinde lezyonlar saptandı. MF'nin klinik tiplerinden biri olan hipopigmente lezyonlar 10 hastada görüldü. Bu hastalardan 3'ü pediatrik yaş grubundaydı. Başka bir açıdan bakıldığında pediatrik MF olarak tanımlanan 9 hastanın 3'ünde (%30) hipopigmente tip lezyonlar bulunmaktaydı. Farklı çalışmalarda pediatrik yaş grubunda hipopigmente tip MF'nin görülme sıklığı %20 (50) ile %70 (51) arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Erişkinlerdeki insidansına dair yayınlanmış yeterli literatür bulunmamaktadır. Singapur Ulusal Deri Merkezinde retrospektif olarak değerlendirilen 131 MF'li olgunun klinik özellikleri gözden geçirilmiş ve hipopigmente MF tanısı 47 hastada bildirilmiştir. Olguların %35,9'u gibi yüksek bir oranını oluşturan bu hastaların yaş ortalaması 21,6 olarak saptanmıştır (130). Çalışma grubumuzda da hipopigmente tip MF oranı, literatürde de olduğu gibi çocuk hastalarda daha yüksekti ancak tüm hastalar içindeki oranı %4,9'du.

Öte yandan çalışmamızda MF'nin diğer sık görülen klasik klinik tiplerinden olan plak lezyonlarla başvuran hasta sayısı 63 olup toplamın %31'ini oluşturmaktaydı ve bu hastaların çoğu evre IB'deydi. Ancak erken evre hastaları arasında yama ($p=0,154$) ve plak ($p=0,895$) lezyonların görülme sıklığı yönünden yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Evre IB'deki sayısal yoğunlaşmanın bu gruptaki hasta sayısının fazlalığından kaynaklandığı söylenebilir.

MF tanısı konduğu sırada tümöral lezyonlar sadece 4 (%2) olgumuzda kaydedilmişti ve bunlar evre IIB hastalarıydı. Eritrodermi ise 3'ü evre III ve 1'i evre IVA olmak üzere toplam 4 (%2) olguda rastlandı. Literatürdeki geniş serili çalışmalar gözden geçirildiğinde Kim ve arkadaşlarının (80) bildirisinde 525 MF'li ve Sezary sendromlu hastanın 96'sında (%18) tümöral lezyonlar ve 78'inde (%15) eritrodermi olduğu belirtilmiştir. Zackheim ve arkadaşları (82) değerlendirdikleri 489 MF hastasının %9,6'sını tümöral ve %14,1'ini de eritrodermik MF olarak belirtmişlerdir. Diğer bir çalışmada ise 309 MF hastasının %20,7'sinde deri tümörleri ve %1,3'ünde de eritrodermi bildirilmiştir (16). Bu geniş serili çalışmalarla karşılaştırıldığında tümöral ve eritrodermik MF hastalarının çalışma grubumuzdaki sıklığının belirgin düzeyde daha az olması dikkat çekicidir. Sezary sendromlu

hastaların çalışma dışı bırakılmasının yanı sıra ülkemizde bu tür hastaların dermatolojide kayıt altına alınmadan onkolojiye yönlendirilme olasılıkları az olmadığından bu rakamların onkoloji kliniği verileri ile yeniden değerlendirilmesi daha anlamlı sonuçlar verebilir.

MF'li hastalara yaklaşım hastalığın evresine göre önemli farklılıklar gösterir. Lezyonları kontrol altına almaya çalışırken olabildiğince hastaya zarar vermeyecek yöntemler seçilir. Agresif başlangıç tedavilerinin hastalığın seyrine olumlu bir katkısı olmadığı bilinmemektedir. Çalışmamızda hastaların aldığı başlangıç tedavileri temel alınarak değerlendirme yapılması planlanmıştır. Deriye yönelik tedavilerden topikal kortikosteroidler erken evre MF hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır. Çalışma grubumuzda da evre IA-IB hastalarının 42'sinde topikal kortikosteroidler tek başına ya da PUVA ile kombine edilerek başlangıç aşamasında verilmişti. Tek başına topikal kortikosteroid tedavisi alan 17'si evre IA ve 5'i evre IB olan 22 hastada tam yanıt oranı %90,9'du. Ancak bu hastalardan klinik takibi yapılanlarının %35'inde ve ortalama 6,7 ayda nüks hastalık ortaya çıkmıştı. Literatürde MF'de topikal kortikosteroid kullanımına dair çalışma sayısı kısıtlıdır. Zackheim ve arkadaşları (89) tarafından 79 erken evre MF hastasına topikal kortikosteroid uygulaması ile yapılan prospektif çalışmada 9 aylık izlem periyodunda T1 evre hastalarında potent etkili topikal kortikosteroidlere tam yanıt oranı %63, T2 evrede ise %25 bulunmuştur. Hastalarımızda topikal kortikosteroid tedavisine yanıt oranı diğer çalışmalara kıyasla oldukça yüksek, ancak yanıtın sürekliliği kısadır. Yanıt oranının yüksek olması bu tedavinin özellikle az sayıda yamasal lezyonu olan hastalarda seçilmesi ile ilişkili olabilir. Bununla beraber hasta sayısı az olduğundan ileri bir yorum yapmak güçtür.

Özellikle sınırlı MF tedavisinde kullanılabilen topikal nitrojen mustard bir çocuk hastamızda uygulanmıştı. Kısa sürede yanıt alınmış ancak tedavi sonlandırıldıktan hemen sonra nüks olmuştu. Diğer topikal tedavilere dirençli evre IA-IIA MF hastalarında kullanımı FDA tarafından onaylanmış bir ilaç olan topikal beksaroten ise yine başka bir çocuk hastamızda kullanılmış ve hastada takip eden bir yıl içinde nüks olmamıştı. Oldukça sınırlı sayıda hasta deneyimimiz nedeni ile bu tedavi seçenekleri için klasik bilgilerin dışında yorum yapmak mümkün değildir.

Fototerapi bir çok dermatolojik hastalıkta olduğu gibi MF'de de etkilidir. Özellikle erken evre MF hastalarında en yaygın kullanılan tedavi şeklidir. Bu amaçla en fazla PUVA ve ikinci sıklıkla da dbUVB tedavisi yapılmaktadır. Literatürde MF tedavisinde fototerapi kullanımıyla ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda fototerapinin başlangıç dozu ve tedavi sıklığı gibi uygulama şekli olarak tanımlanabilecek özelliklerin farklılıklar gösterdiği göze çarpmaktadır. Herrmann ve arkadaşları (108) 82 hastalık (%83'ü evre IA ve

IB) geniş serili çalışmalarında başlangıçta haftada 2-3 PUVA uygulaması yapmışlar ve klinik temizlenme görüldükten sonra son dozu idame dozu olarak belirleyerek tedavi sıklığını ayda 1'e kadar seyreltmışlerdir. Toplamda hastaların %95'inde tedaviye yanıt alınmış ve T1 evrede %79, T2 evrede %59 tam yanıt oranı elde edilmiştir. Takip edilen süre içinde nüks olmadan geçen ortalama süreyi 43 ay olarak tespit etmişlerdir.

Bir başka çalışmada Querkfeld ve arkadaşları (105) evre IA-IIA aralığındaki 104 MF hastasına PUVA tedavisi uygulamışlardır. Tedaviye ortalama 0,5 Joule/cm² doz ile başlanmış ve tam remisyon elde edilene dek haftada 2 ile 3 uygulama yapıldığı bildirilmiştir. Tam yanıt elde edilen hastaların çoğunda idame tedavisi yapılmış, tedavi sıklığı haftada 1'den 6 haftada 1'e seyreltilmiştir. Bu tedavi protokolü ile 104 (57'si evre IA, 42'si IB ve 5'i IIA) hastanın 66'sında tam yanıt elde edilmiştir. Ahmad ve arkadaşları (131) 31 evre IA-IB hastasında PUVA ile tam yanıt oranını %62, dbUVB ile %60 bulmuşlardır. Başka bir çalışmada Diederer ve arkadaşları (132) erken evre (evre IA-IB) 56 MF hastasında PUVA ile %71 tam yanıt, %29 kısmi yanıt, dbUVB ile %81 tam yanıt, %19 kısmi yanıt elde etmişlerdir. Bu çalışmada nüks olmadan geçen süre PUVA grubunda 22,8 ay, dbUVB grubunda ise 24,5 ay olarak saptanmıştır. Ankara'dan Anadolu ve arkadaşlarının (17) çalışmasında erken evre MF hastalarında PUVA tedavisi ile tam yanıt oranı %80,4 olarak saptanmıştır.

Carter ve Zug (107) ise 2008 yılında yayınladıkları makalelerinde MF'de kullanılan fototerapi yöntemleri ile ilgili literatürde bulunan tüm yayınları gözden geçirdikten sonra bunların 44'ünü değerlendirerek bazı noktalara dikkat çekmişlerdir. Çalışmaların çoğunda evre IA MF hastalarında deri tipi III ya da üzeri olanlarda, evre IB ve IIA'da ise tüm deri tiplerinde başlangıç tedavisi olarak PUVA'nın ilk tercih olduğu saptanmıştır. Başlangıç tedavi rejimi değerlendirildiğinde PUVA tedavisi alanların %64'ünde haftada 3 tedavi uygulaması, %28'inde haftada 2 tedavi uygulaması yapılmıştır. Ancak klinik temizlenmeye kadar olan tedavi sıklığının hangisinin (haftada 2 ile 4 uygulama arası) en iyi seçenek olduğu açıklık kazanmamıştır. Çalışmalar karşılaştırıldığında başlangıç tedavisinde PUVA'nın uygulama sıklığı ile tedaviye yanıt oranları arasında dikkat çeken bir farklılık saptanmamıştır. Haftada 2-3 seans PUVA uygulaması ile %58-88, haftada 3 seans PUVA ile %42-86, haftada 2-4 seans uygulama ile %64-88 tam yanıt oranları bildirilmiştir. Ancak bu yayınlarda hastaların hastalık evreleri ve eş zamanlı yapılan tedavilerin farklılığı nedeniyle tedavi sonuçlarını karşılaştırmanın ve doğru yorumlamanın güç olduğu belirtilmiştir.

MF'de başlangıç tedavisi olarak PUVA seçildiğinde tedavi süresi olarak çoğunlukla 3-4 aylık zaman diliminden söz edilmektedir. Bu sürenin karşılığı lezyonlarda tam silinme, kısmi silinme, tedaviye yanıt eğrisinin plato çizmesi ya da en üst klinik yanıtı ulaşılmasıdır.

Lezyonlarda temizlenme sağlandıktan sonra idame tedavisinin gerekliliği tartışma konusudur. İdame tedavisi halen sıklıkla tercih edilmekte olup haftada 1’den ayda 1’e kadar değişebilmektedir (107). İdame tedavisinin nüks oluşumuna etkisi olmadığı ancak nüks hastalığın ortaya çıkma süresini uzattığı düşünülmektedir (105). MF’de kullanılan başlıca iki fototerapi/fotokemoterapi şekli olan dbUVB ve PUVA’nın özellikleri tablo 29’da karşılaştırılmıştır (97,101-103).

Tablo 29. MF’de dbUVB ve PUVA tedavilerinin karşılaştırılması (97,101-103)

		PUVA	dbUVB
Spektrum		320-400 nm	311-313 nm
MF’de endikasyon		Yama, plak, eritrodermik MF (SS hariç)	Yama ve erken plak evre (Deri tipi III ve üzeri olanlarda PUVA tercih edilmeli)
Kesin kontrendikasyonlar		Kseroderma pigmentozum, Bloom sendromu, Cockayne sendromu, albinizm, dermatomyozit, displastik nevus sendromu, Gorlin sendromu, lupus eritematozus, trikotiodistrofi, malign melanom	Kseroderma pigmentozum, Bloom sendromu, Cockayne sendromu, albinizm, dermatomyozit, displastik nevus sendromu, Gorlin sendromu, lupus eritematozus, trikotiodistrofi, malign melanom
Yan etki	Akut	Eritem, pigmentasyon, fototoksik reaksiyonlar, fotoreaktif dermatozlar	Eritem, ağrı, pruritus
	Kronik	Melanom dışı deri kanseri riskinde artış, melanomda şüpheli risk artışı, oftalmolojik bozukluklar, pigmentasyon	Kronik aktinik hasar, melanom dışı deri kanseri riskinde artış, genital tümör riski
Üstünlüğü		Derin yerleşimli lezyonlarda etkili, tüm deri tiplerinde güçlü etki ve hızlı yanıt	Öncesinde ilaç alımı, sonrasında gözlük kullanımı gibi hazırlıklar gerekmez, bulantıya neden olmaz, daha geniş yaş gruplarında ve gebelerde kullanılabilir

İstanbul Tıp Fakültesi’nde fototerapi ünitesi 1980’li yılların başında kurulmuştur ve uzun yıllardır PUVA, 2002’den beri de banyo PUVA ve dbUVB cihazları bulunmaktadır. Çalışmamızdaki MF hastalarının 172’sinde fototerapi uygulanmıştı. Hastaların %75,4’ünde PUVA tek başına ya da kombinasyon tedavisi içinde başlangıç tedavisi olarak seçilmişti ve hem erken hem de geç evre MF hastalarında en fazla tercih edilen başlangıç tedavisiydi. Kliniğimizde PUVA tedavisinin uygulama şekli için daha çok Morison’un önerdiği protokole

uygun bir yaklaşım olduğu söylenebilir (97). Genel olarak hastaların Fitzpatrick deri tipine uygun (100) UVA dozu ile başlanıp, haftada 4 gün (11011) uygulaması yapılmıştı. UVA dozu her 4 seansta $0,5 \text{ Joule/cm}^2$ olarak artırılmıştı. Hastalar 10 seansta bir klinik olarak değerlendirilmiş, klinik iyileşme görüldükten sonra histolojik inceleme yapılmıştı. Bu aşamadan sonra son uygulama dozu idame dozu olarak tayin edilmiş ve uygulama aralığı ayda bire kadar yavaşça uzatılmıştı. Bir diğer sık kullanılan fototerapi şekli olan dbUVB hastalarımızın %8,9'unda uygulanmıştı.

Çalışma grubumuzda farklı evrelerdeki tüm PUVA tedavisi alan hastalar dahil edildiğinde PUVA ile tam yanıt oranı %90,7, dbUVB ile ise %88,9'dur. Sadece erken evre (IA, IB, IIA) MF hastaları değerlendirildiğinde ve takipsiz olan hastalar dışarıda tutulduğunda PUVA ile elde edilen tam yanıt oranı %97,1 olup oldukça yüksektir. Stabil tam yanıt oranı ise tüm evrelerde dbUVB'de %76,5 iken PUVA alanlarda %50,9'dur. Ancak dbUVB tedavisi alan hastaların %72,3'ü evre IA ve %16,7'si de evre IB'dir. Halbuki PUVA grubunun çoğunluğu evre IB ve üzeridir. Bu nedenle bu oranların eşit koşullar gibi karşılaştırılmasının sağlıklı olmayacağı öngörülebilir.

Bu çalışmadaki diğer bir ilginç sonuç ise PUVA tedavisi alan hastaların tam yanıt için ihtiyaç duydukları ortalama PUVA seansı ve dozunun evre IA ve evre IB+IIA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemesidir ($p=0,387$, MW-U=1330,5). Nüks olmadan geçen ortalama süre PUVA alanlarda (34,4 ay) dbUVB alanlardan (22,6 ay) daha uzundu. Ancak dbUVB alanlardan sadece evre IB'de olan 3 hastada nüks olduğu, öte yandan nüks görülen 51 PUVA hastasının farklı evrelerden oluştuğu düşünülürse, her iki tedavi modeli arasında nüks yönünden istatistiksel ya da yoruma dayanan bir kıyaslama yapmak doğru olmayacaktır. Öte yandan literatürdeki diğer çalışmalarda bildirilen, nüks olmadan geçen iyilik hali süreleri ile karşılaştırıldığında benzer sonuçların olduğu görülmektedir (108,132).

PUVA tedavisi alan MF hastalarımız yan etki yönünden değerlendirildiğinde, psoralen alımını engellemeyen hafif bulantı ve geçici pigmentasyon gibi belirtiler değerlendirme dışı bırakıldığında, hastaların %86,2'sinde (132 hasta) tedavi sırasında hiç yan etki görülmedi. Diğer 21 hastanın 15'inde tedavi değişimini gerektirmeyen hafif eritem ve yanma, 2 hastada göz şikayetleri, 2 hastada şiddetli eritem ve yanma, 1 hastada şiddetli bulantı ve 1 hastada fotoonikoliz görüldü. Sadece 4 (%2) hastada tedavi tolere edilemiyor kabul edilerek değiştirildi. Bu bulgular oral ilaç alımı ve ultraviyole uygulaması gibi iki farklı basamağı olan PUVA tedavisinin, çoğunlukla tolere edilebilir bir yöntem olduğuna işaret etmektedir. Öte yandan PUVA tedavisinin geç dönemde melanom dışı deri kanseri riskini bir

miktar artırdığı bilinmekte ve melanom gelişiminde kolaylaştırıcı rolü olabileceği düşünülmektedir (133,134). Çalışmamızda PUVA tedavisi aldıktan sonra uzun yıllar takip edilen hastalar olmakla beraber hiçbir hastada melanom veya melanom dışı deri kanseri rapor edilmemiştir. Sonuç olarak geniş bir serinin değerlendirildiği bu çalışmada, her iki tedavi şekli de erken evre MF hastalarında tam yanıt sağlamak, geç evre MF hastalarında ise tedaviye yardımcı olmak için uygun seçenekler olarak öne çıkmaktadır.

EORTC tarafından 2006 yılında yayınlanan MF tedavisi yaklaşım rehberi gözden geçirildiğinde PUVA tedavisinde başlangıç UVA dozunun 0,5 Joule/cm² olabileceği fakat daha sonra deri lezyonları temizlenene kadar ya da tolere edilebilecek en üst doza ulaşılan kadar her tedavi seansında UVA dozunun yükseltilmesi önerilmektedir. PUVA sıklığının lezyonlarda tam silinme sağlanana dek haftada 2-4 kez olabileceği belirtilmiştir. Ancak PUVA'nın melanom dışı deri kanserlerinin gelişme riskini artırdığı ve MF'de idame tedavisinin nüksü nadiren engelleyebildiği bu nedenle toplam dozu en az düzeyde tutmaya özen gösterilmesi gerektiğine dikkat çekilmiştir (109).

PUVA tek başına kullanımının yanı sıra diğer tedavilerle de kombine edilebilecek önemli bir seçenektir. PUVA ile topikal kortikosteroid kombinasyonu çalışma grubundaki 20 hastada uygulanmıştı. Bu hastaların bir bölümünde topikal kortikosteroidler tedavi sırasında sadece daha dirençli olduğu düşünülen lezyonlar için eklenmişti. Tedaviye tam yanıt hastaların tümünde vardı. Ancak nüks oranı yönünden değerlendirildiğinde tek başına uygulanan PUVA tedavisine üstünlüğü bulunmadı (p=0,327). Bu hastalarda hastalığın nüks etmediği yani hastalısız geçen ortalama süre 24 ay olup, tek başına PUVA tedavisinden daha iyi değildi. Bu kombinasyonun tam yanıt oranındaki başarısı, PUVA uygulaması sırasında yardımcı tedavi olarak topikal kortikosteroidlerin seçilebileceğini düşündürmektedir. Ancak topikal kortikosteroid uygulaması ile nüks oranının fazla olduğu bilgisi ile birleştirilirse bu kombinasyon ile nüks oluşma süresinin kısalabileceği de akla gelmektedir. Belki de yeterli doz ve sürede yapılan uygulamaya rağmen sadece PUVA'ya direnç gösteren lezyonlarda topikal kortikosteroidin yardımcı tedavi olarak eklenmesi uygun olabilir.

MF'de bir diğer önemli kombinasyon tedavisi modeli RePUVA'dır. Asitretin ve PUVA kombinasyonun MF'deki yerine ilişkin kontrollü çalışmalar oldukça sınırlıdır ve daha çok uzman görüşü düzeyinde kanıta sahiptir. Ancak yayınlanmamış veriler olduğu düşünülmektedir (109). Genellikle deriye yönelik tedavilere dirençli erken evre MF hastalarında ikinci kuşak tedavi seçeneği olarak tercih edilir. Bu tedavinin etkinliğini araştıran en geniş seriye sahip Thomsen ve arkadaşları (135) tarafından, 69 plak evre MF hastasında PUVA ve RePUVA tedavileri uygulanarak sonuçları karşılaştırılmıştır. Tam yanıt oranı

PUVA alanlarda %72, RePUVA alanlarda ise %73'tür. Tedavi etkinlikleri farklı olmamakla beraber RePUVA alan grupta daha az PUVA seans ve dozuna ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.

Çalışma grubumuzda ise RePUVA'nın özellikle folikülotropik MF hastalarında ve eritrodermik MF hastalarında tercih edildiği göze çarpmaktadır. Toplam 8 hastada seçilen bu kombinasyon tedavisi ile %62,5 oranında (5 hasta) tam yanıt alınırken, %12,5 oranda (1 hasta) yanıtızsız, %25 oranda (2 hasta) progresyon görülmüştür. Yanıtızsız olan ve progresyon gösteren 3 hastanın 2'si geç evre, 1'i erken evre MF hastasıdır. Dolayısıyla zaten tedaviye yanıt beklentisinin sınırlı olduğu olgularda kullanılmıştır. Çalışma grubumuzda geç evre hasta sayısı kısıtlı olduğundan tedavi etkinliklerini karşılaştırma olanağı bulunamadı. RePUVA'nın özellikle erken evre ve folikülotropik MF hastalarımızdaki başarısı MF tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği olduğu görüşünü desteklemektedir.

IFN alfa tedavisi özellikle dirençli erken evre MF hastalarında 1980'li yıllardan bu yana kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda aralıklı düşük doz (sıklıkla haftada 3 defa 3 milyon ünite (MÜ)), aralıklı yüksek doz ya da günlük doz (3-36 MÜ/gün) şeklinde tedavi modelleri uygulanmıştır. Ancak bu tedavi modellerinin karşılaştırıldığı yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma olmadığı söylenebilir. Bununla beraber yapılan çalışmalarda IFN alfa tedavisinin etkinliği gösterilmiştir (73,81). EORTC tarafından IFN alfa tedavisinde güncel yaklaşımın tedavi dozunun 3 MÜ/gün olarak başlanıp tolere edilirse 15 MÜ/güne kadar çıkılması olarak belirtilmiştir (109). Ancak 3-6 MÜ/gün dozundan itibaren miyelosupresyonun sıklıkla görülebileceği de bildirilmektedir (73).

Günümüzde MF tedavisinde sık başvurulanan kombinasyon tedavisi modelleri içinde IFN alfa etkin bir rol almaktadır. Kuzel ve arkadaşları (136) tarafından yapılan çalışmada kliniği evre IB-IVB arasında değişen 39 MF hastasında PUVA (haftada 3 defa) ve sistemik IFN alfa (6-36 MU 3/hafta) tedavisi kombinasyon şeklinde uygulanmıştır. Tedaviye tam yanıt oranı %62 ve kısmi yanıt oranı %28 olarak tespit edilmiş ve ortalama yanıt süresinin 28 ay olduğu bildirilmiştir.

Çalışma grubunda yer alan ve IFN alfa tedavisi uygulanan MF hastalarında aralıklı düşük doz tedavi modelinin tercih edildiği görüldü. Birisi evre IB ve diğeri evre IIB olan toplam 2 hastada başlangıç tedavisi olarak PUVA ve IFN alfa kombinasyonu kullanılmıştı. Bunlardan erken evredeki hasta tedavi sonuçlanmadan kliniğimizin izleminden çıkmıştı. Evre IIB'deki hastada ise tedaviye alınan tam yanıt sonrası nüks olmuş, hastalık progresyon göstermiş ve hasta MF'ye bağlı kaybedilmişti. Hasta sayımızın sınırlılığı nedeniyle bu tedavinin etkinliğine dair çalışma grubumuzda yeterli veri bulunmadığı söylenebilir.

MF'nin prognozunun hastalığın başlangıç yaşı, deri tutulumunun evresi, özellikle lezyonların tipi ve yaygınlığı ile deri dışı tutulumun varlığıyla ilişkili olduğu kabul edilmektedir (4). Uzun izlem süreleri olan çalışmalar gözden geçirildiğinde en geniş serili olanlardan birisi Kim ve arkadaşlarına (80) aittir. Toplam 525 MF ve Sezary sendromlu hastanın dahil edildiği bu çalışmada sınırlı yama ve plak evre (evre IA) MF hastalarında beklenen yaşam süresi aynı yaş, ırk ve cinsiyetteki kontrol grubu ile aynı bulunmuştur. Bir başka geniş serili çalışmada Zackheim ve arkadaşları 489 KTHL'li hastanın deri tutulum evresine göre 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranlarını ve hastalık prognozunu analiz etmişlerdir. Yine T1 evrede aynı yaş, ırk ve cinsiyetteki sağlıklı kontrol grubu ile aynı sağ kalım oranları saptanmıştır ve bu evredeki 174 hastanın sadece %1,1'inde hastalık progresyon göstermiştir. Öte yandan 10 yıllık sağ kalım oranları kontrol grubuna kıyasla (relative survival) istatistiksel olarak T2 evrede orta (%67), T3 (%39,2) ve T4 (%41) evrede ileri derecede daha az bulunmuştur. Bu çalışmaların da işaret ettiği gibi MF, lenfoma tipleri içinde göreceli olarak iyi prognozlu bir hastalıktır. Özellikle sadece yama ve plakların olduğu hastaların yaşam süresine etkisi çok azdır. Bununla birlikte foliküler müsinözün eşlik ettiği MF hastalarında progresyon gelişmesi daha sık bildirilmiştir ve tümör evresindeki MF hastaları kötü prognozludur (16).

Çalışma grubumuzdaki hastaların izlem süresi ortalama 40,2 aydı. Tedaviden sonra takibi yapılan ya da son bir sene içindeki hastalık aktivitesi bilinen hastaların son durumları tanımlanarak değerlendirildi. Olgu serimizin önemli bir bölümünü oluşturan evre IA hastalarının %58,8'inde ve evre IB hastalarının %54,3'ünde stabil tam yanıt saptandı. Nüks oranları da her iki evrede sırasıyla %36,7 ve %44,8 olup aralarında klinik ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,541$). Ortalama nüks süresi evre IA'da 28,9 ay ve IB'de 30 aydı. Nüks görülen hastaların demografik ve klinik özellikleri ile çalışma grubunun genel özellikleri arasında dikkat çeken bir farklılık saptanmadı. Tam yanıt alınan geç evre hastalarımızın tamamında ise nüks hastalık ortaya çıkmıştı. Diğer geç evre hastalarımızın 3'ünde hastalıkta progresyon ve 2'sinde de tedaviye yanıtızsızlık görüldü. Bunlardan bize başvurdıkları sırada evre IIB olan iki hasta tanıdan sonraki 10 yıl içinde MF nedeniyle kaybedildi. Çalışma grubundaki hastaların tamamı değerlendirildiğinde hastalığın progresyon gösterdiği 4 hastanın 3'ünün geç evrede olması ve toplam 8 geç evre MF hastasının 2'sinde MF'ye bağlı ölüm olması, istatistiksel olarak yorumlanamasa da klinik gözlem olarak tanı sırasında geç evre hastalığın varlığının kötü prognoz işareti olduğunu gösterebilir. Öte yandan 7 yılı aşkın bir süreyi kapsayan bu retrospektif çalışmada çalışmaya dahil edilme kriterlerini

karşılayan 203 hasta içinde MF'ye bağlı ölüm oranının %1 dolayında olması hastalığın nispeten iyi prognozlu olduğunu göstermektedir.

Çalışmamız retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Dolayısıyla poliklinik koşullarında hasta ile ilgili sosyal veya ekonomik bir çok etmen gözönünde bulundurularak tedavisi düzenlenmiş hastaların gruplandırılması ve tedavi sonuçlarının birbiri ile kıyaslanması ile elde edilen sonuçların, standart hasta gruplarında yapılan çalışmalar gibi kanıt oluşturacak bulgular vermesi beklenemez. Bununla birlikte çok sık görülmeyen bir hastalıktan 203 hastanın özelliklerini ve uzun süreli izlem sonuçlarını irdelemesi açısından önem taşımaktadır. Hastaların önemli bir bölümünün orta yaş grubunda ve erken evrede olması, hastalığın tedavisinde fototerapi yöntemlerinin etkili olmasına karşın nüks oranlarının yüksek olması buna karşın progresyonun çok nadir bir durum olması, geç evre hastalarında çeşitli kombinasyon tedavilerinin uygulanabileceği ancak tam yanıt alınsa bile çok yüksek oranda nüks olabileceği ya da tedaviye rağmen hastalık evresinde progresyon ve hatta hastalığa bağlı ölümün gerçekleşmesinin MF hastalarının tedavi ve izlem sürecinde göz önünde bulundurmanız gereken değişkenler olduğu söylenebilir.

VI. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamız, geniş bir hasta popülasyonunun bulunduğu İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı'nda Ocak 2001- Nisan 2008 tarihleri arasında klinik ve histolojik olarak MF tanısı konulan ya da daha öncesinde MF tanısı konulup bu tarihler arasında kontrole gelen, MF tanısında şüphe olmayan ve evrelemesi tamamlanmış 203 hastanın dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi suretiyle yapıldı.

Çalışma grubunda hastalık literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak erkeklerde biraz daha fazla (erkek:kadın oranı 1,3) görüldü. Ancak hastalığın ortalama 44,6 olarak saptanan tanı yaşı, Avrupa ve Amerika'dan yapılan bildirilerdeki ileri yaş hastalığı belirlemesinden farklı olarak, orta yaş hastalığı olduğunu işaret etmekteydi. Bu durumun Türkiye'de daha genç bir nüfusun bulunmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Hastalığın etyopatogenezi ile ilgili net bir veri dikkat çekmedi ancak, ikisi anne-oğul, diğeri kardeş olmak üzere ailesel MF olgularımızın varlığı hastalığın gelişimindeki genetik faktörlerle ilgili şüpheyi destekledi. Öte yandan çalışma grubundaki hastaların nüfusa kayıtlı oldukları yerler değerlendirildiğinde en fazla başvurunun sırasıyla Karadeniz, Marmara ve Doğu Anadolu Bölgelerinden olması dikkat çekmekteydi. Bu sıralamada İstanbul'un aldığı yoğun göçün, Marmara dışındaki bölgelerin sağlık ile ilgili teknik imkansızlıklarının etken olabileceği düşünüldü ancak farklı çevresel faktörlerin de etkisi olup olmadığı konusunda ileri bir yorum yapılamadı.

Çalışma grubumuzda hastaların tanıdan önceki lezyon süresinin ortalama değeri 36 ay idi. Literatürdeki diğer çalışmalarla kıyaslandığında ülkemizde hastaların daha kısa sürede MF tanısı aldıkları görüldü. Bu durum ülkemizde hastaların dermatoloji uzmanına kolaylıkla başvurabilmesi ile ilişkilendirildi.

MF hastalarımızın önemli bir bölümünün (%96) erken evrede olduğu saptandı ve hiç evre IVB hastasına rastlanmadı. Bu rakama en yakın oranın (%89,4) yine Türkiye'den, Ankara'dan Anadolu ve arkadaşları tarafından yapılan ve 113 MF hastasını değerlendiren çalışmada olduğu görüldü. Bu tablo, çalışmaya sadece başlangıç tedavisi kliniğimizde yapılan hastaların alınmasının yanı sıra, ülkemizde ileri evre MF hastalarının dermatolojide kayıt altına alınamadan onkoloji kliniklerine yönlendirilme ihtimalini düşündürdü ve verilerin çok merkezli bir çalışmayla yeniden düzenlenmesi gerektiği sonucuna varıldı.

Hastaların %50,3'ünde sadece yama tipi MF lezyonları saptandı. Plak lezyonların %30 oranda ve çoğunlukla evre IB hastalarında olduğu belirlendi. Poikilodermik (%7,4),

hipopigmente (%4,9) lezyonlarla seyreden MF olguları da bulunmaktaydı. Hipopigmente tip MF olan 10 olgudan 3'ünün pediatrik yaş grubunda olması ya da diğer açıdan bakıldığında pediatrik MF'li 9 olgudan 3'ünün hipopigmente MF olması dikkat çekmekteydi. Pediatrik yaş grubunda hipopigmente MF görülme oranı literatürle de uyumlu bulundu. Çalışma hastalarında tümöral lezyonlar %2 ve eritrodermi %2 oranında saptandı. Klasik MF lezyonları dışında folikülotropik MF (5 hasta) gibi MF varyantları da görüldü.

Çalışma grubumuzda MF tedavisinde seçilen yöntem hastalığın evresine göre belirlenmişti. Sınırlı MF lezyonları olan olgularda başlangıç tedavisi olarak, yerel tedavilerden güçlü etkili kortikosteroidler en fazla tercih edilmişti. Tek başına topikal kortikosteroid alan 22 erken evre MF hastasında tam yanıt oranı %90,9'du ancak klinik takibi yapılan hastalar değerlendirildiğinde hastaların %35'inde ve ortalama 6,7 ay gibi kısa bir sürede nüks olmuştu. Bu durum topikal kortikosteroidin tek başına kullanımının uzun vadede etkin bir seçim olmayacağını düşündürdü. Topikal kortikosteroidin PUVA ile kombinasyonu da uygulanmıştı. Ancak bu hastalar farklı evrelerde olduğundan her iki tedavi modelinin değişkenleri karşılaştırılamadı.

Fototerapi ve fotokemoterapi çalışma grubumuzda en fazla seçilen başlangıç tedavileriydi. PUVA, hastaların %75,4'ünde tek başına ya da kombinasyon tedavisi içinde verilmişti. Tüm evrelerdeki hastalar dahil edildiğinde dahi tek başına PUVA ile tam yanıt oranı %90,7 ve stabil tam yanıt oranı ise %50,9'du. Nüks olmadan geçen ortalama süre ise 34,4 aydı. Literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında erken evre hastalıkta PUVA tedavisi ile tam yanıt oranları çalışma grubumuzda daha yüksek olmakla beraber, nüks olmadan geçen hastalıksız süre benzer saptandı. Böylece erken evre MF hastalarında daha fazla olmak üzere PUVA tedavisinin etkinliği bir kez daha gösterilmiş oldu.

MF tedavisinde ikinci sıklıkla seçilen fototerapi şekli dbUVB idi. Çoğunlukla evre IA hastalarında tercih edilen bu tedavi ile %88,9 oranında tam yanıt kaydedilmişti. DbUVB tedavisi alanlar içinde nüks hastalık sadece evre IB hastalarında ortaya çıkmıştı. Bu tablo dbUVB tedavisinin sınırlı erken evre MF'de daha uygun bir seçenek olduğunu düşündürdü.

PUVA, farklı tedavi seçenekleri ile kombine olarak da uygulanmıştı. En fazla bir arada uygulanan tedavi topikal kortikosteroidlerdi. Toplam 20 erken evre MF hastasında seçilen bu kombinasyon tedavisi ile hastaların tümünde tam yanıt elde edilmişti. Ancak nüks hastalık görülme oranı yönünden tek başına PUVA tedavisi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışma grubunda PUVA'nın kombine verildiği diğer bir tedavi retinoidlerdi. RePUVA özellikle folikülotropik MF ve eritrodermik MF olgularında tercih edilmişti.

Tedaviye tam yanıt oranı %62,5 saptandı. Tedaviye yanıtsız olan 3 hastadan 2'si geç evre olduğundan ve hasta sayısı sınırlı olduğundan bu tedavi modelinin etkinliği üzerine klasik bilgiler dışında yorum yapmanın güç olduğu düşünüldü.

Özellikle dirençli erken evre MF hastalarında kullanılan IFN alfa, 2 hastada başlangıç tedavisi olarak kullanılmıştı. Ancak bunlardan biri tedavisi sonuçlanmadan kliniğimizin takibinden ayrılmış diğerinde ise hastalık progresyon göstererek hasta MF'ye bağlı kaybedilmişti.

Çalışma grubumuzdaki ortalama izlem süresi 40,2 ay olup ortanca değeri 36 ay idi. Bu sürenin kısalığı nedeniyle önümüzde daha farklı açılımlar sağlayabilecek uzun süreli sağ kalım ölçümleri yapılamadı. Ancak bu izlem süresi içinde son bir senede iletişim kurulan, muayene edilen hastaların son güncel durumları tanımlandı. Buna göre hastaların %36,4'ünde tedaviye tam yanıt sonrası hiç nüks olmadığı öğrenildi. Öte yandan son bir sene içinde görülmediği halde önceki takiplerinde stabil tam yanıt görülen hasta oranı %53,8 idi. Hastaların tamamı evre ve tedaviden bağımsız olarak değerlendirildiğinde 76 hastada nüks görülmüştü ve bunun klinik takibi yapılan hastalar içindeki oranı %41,3'tü. Bu hastaların klinik ve demografik özellikleri, çalışma grubunun geneli ile karşılaştırıldığında tanı sırasında ileri evre hastalık dışında progresyona etkili olabilecek bir faktör dikkati çekmedi.

Geç evre MF hastalarının klinik seyri değerlendirildiğinde biri takipsiz olmak üzere, 8 hastamızın 3'ünde halihazırdaki tedaviye rağmen hastalığın devam ettiği, 2 hastada nüks olduğu ve 2 hastanın da MF'ye bağlı kaybedildiği görüldü. Çalışmaya dahil edilen 203 hasta içinde MF'ye bağlı ölüm %1 oranındaydı ve bu hastalar tanı sırasında geç evre MF olgularıydı. Ancak bu sayısal değerlendirmenin diğer merkezlerle ve özellikle onkoloji kliniklerindeki verilerle birleştirildikten sonra yeniden yapılmasının ülkemiz koşulları düşünüldüğünde daha sağlıklı olacağı sonucuna varıldı. Bununla birlikte diğer lenfoma tipleri ile kıyaslandığında MF'nin nükslerle seyreden, nispeten iyi prognozlu bir hastalık olduğu, tanı sırasında geç evrede olan MF hastalarında daha kötü prognozun beklenebileceği söylenebilir.

Bu çalışmayı planlarken amacımız, çalışma grubumuzunun demografik ve klinik özelliklerini belirlemek, seçilen başlangıç tedavileri ve etkinliklerini evrelerine göre tanımlayarak hastalığın tedavisinde yararlı olacak verilerin elde edilmesini sağlamak, prognostik faktörleri irdeleyerek ulusal ve uluslararası literatüre katkıda bulunmaktır. Çalışmamızın, şu ana kadar ülkemizden bildirilen MF ile ilgili en geniş seriyi içermesi yönüyle oldukça değerli olduğu kanısındayız. Öte yandan retrospektif olarak gerçekleştirilen bir çalışma olması nedeniyle, başta planlanmış bir çalışma düzeni olmaması, herhangi bir

kontrol grubu oluşturulamaması ve sınırlı izlem süresinin uzun sağ kalım süresi hesaplarına olarak tanınmaması çalışmamızın eksiklikleridir. Ancak bu çalışmanın ileriye dönük yeni çalışmaların planlanmasına dikkat çekmesi umut edilmektedir.

VII. KAYNAKLAR

1. Cerroni L., Gatter K., Kerl H. (2004): An Illustrated Guide to Skin Lymphoma, Blackwell Science, Oxford, p.7-38
2. Keehn C.A., Belongie I.P., Shistik G., Fenske N.A., Glass L.F. (2007): The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides, *Cancer Control*, Apr, 14(2), 102-11
3. Criscione V.D., Weinstock M.A. (2007): Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002, *Arch Dermatol*, Jul, 143(7), 854-9
4. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., Cerroni L., Berti E., Swerdlow S.H., Ralfkiaer E., Chimenti S., Diaz-Perez J.L., Duncan L.M., Grange F., Harris N.L., Kempf W., Kerl H., Kurrer M., Knobler R., Pimpinelli N., Sander C., Santucci M., Sterry W., Vermeer M.H., Wechsler J., Whittaker S., Meijer C.J. (2005): WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas, *Blood*, May 15, 105(10), 3768-85
5. Fung M.A., Murphy M.J., Hoss D.M., Grant-Kels J.M. (2002): Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma, *J Am Acad Dermatol*, Mar, 46(3), 325-57
6. Willemze R., Kerl H., Sterry W., Berti E., Cerroni L., Chimenti S., Diaz-Peréz J.L., Geerts M.L., Goos M., Knobler R., Ralfkiaer E., Santucci M., Smith N., Wechsler J., van Vloten W.A., Meijer C.J. (1997): 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*, Jul 1, 90(1), 354-71
7. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J., Flandrin G., Muller-Hermelink H.K., Vardiman J., Lister T.A., Bloomfield C.D. (1999): The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November 1997, *Ann Oncol*, Dec, 10(12), 1419-32
8. Alibert J.L.M. (1806): Description des maladies de la peau, observees a l'Hopital St. Louis. Barrois L'Aine et Fils. p.413-446
9. Vidal E., Brocq L. (1885): Etude sur le mycosis fungoide, *France Med*, 2, 946-1018

10. Hallopeau H. (1892): The forms of erythrodermia of mycosis fungoides, *Br J Dermatol*, 4, 318
11. Sezary A., Bouvrain Y. (1938): Erythrodermie avec presence de cellules monstreuses dans le derme et le sang circulant, *Bull Soc Fr Dermatol Syphil*, 45, 254
12. Lutzner M., Edelson R., Schein P., Green I., Kirkpatrick C., Ahmed A. (1975) Cutaneous T-cell lymphomas: the Sézary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders, *Ann Intern Med*, Oct, 83(4), 534-52
13. Assaf C., Gellrich S., Steinhoff M., Nashan D., Weisse F., Dippel E., Coors E., Stein A., Gollin P., Henke U., Adam-Murati S., Koch A., Klemke C.D., Stadler R., Sterry W. (2007): Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG), *J Dtsch Dermatol Ges*, Aug, 5(8), 662-8
14. Weinstock MA. (1994): Epidemiology of mycosis fungoides, *Semin Dermatol*, Sep, 13(3), 154-9
15. Tsianakas A., Kienast A.K., Hoeger P.H. (2008): Infantile-onset cutaneous T-cell lymphoma, *Br J Dermatol*, Aug 19
16. van Doorn R., van Haselen C.W., van Voorst Vader P.C., Geerts M.L., Heule F., de Rie M., Steijlen P.M., Dekker S.K., van Vloten W.A., Willemze R. (2000): Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients, *Arch Dermatol*, Apr, 136(4), 504-10
17. Anadolu R.Y., Birol A., Sanli H., Erdem C., Türsen U. (2005) Mycosis fungoides and Sezary syndrome: therapeutic approach and outcome in 113 patients, *Int J Dermatol*, Jul, 44(7), 559-65
18. Cameron O.J. (1933): Mycosis fungoides in mother and daughter. *Arch Dermatol Syphilol*, 27, 232-236
19. Sandbank M., Katzenellenbogen I. (1968): Mycosis fungoides of prolonged duration in siblings, *Arch Dermatol*, Dec, 98(6), 620-7
20. Shelley W.B. (1980): Familial mycosis fungoides revisited, *Arch Dermatol*, Oct, 116(10), 177-8
21. Schneider B.F., Christian M., Hess C.E. (1995): Williams M.E. Familial occurrence of cutaneous T cell lymphoma: a case report of monozygotic twin sisters, *Leukemia*, Nov, 9(11), 1979-81

22. Naji A.A., Waiz M.M., Sharquie K.E. (2001): Mycosis fungoides in identical twins, *J Am Acad Dermatol*, Mar, 44(3), 532-3
23. Baykal C., Büyükbabani N., Kaymaz R. (2002): Familial mycosis fungoides, *Br J Dermatol* Jun, 146(6), 1108-10
24. Hodak E., Klein T., Gabay B., Ben-Amitai D., Bergman R., Gdalevich M., Feinmesser M., Maron L., David M. (2005): Familial mycosis fungoides: report of 6 kindreds and a study of the HLA system, *J Am Acad Dermatol*, Mar, 52(3 Pt 1), 393-402
25. Vassallo C., Brazzelli V., Cestone E., Castello M., Ciocca O., Borroni R.G., Martinetti M., Borroni G. (2007): Mycosis fungoides in childhood: description and study of two siblings. *Acta Derm Venereol*, 87 (6), 529-32
26. Mao X., Orchard G., Lillington D.M., Child F.J., Vonderheid E.C., Nowell P.C., Bagot M., Bensussan A., Russell-Jones R., Young B.D., Whittaker S.J. (2004): BCL2 and JUNB abnormalities in primary cutaneous lymphomas, *Br J Dermatol*, Sep, 151(3), 546-56
27. Navas I.C., Ortiz-Romero P.L., Villuendas R., Martínez P., García C., Gómez E., Rodriguez J.L., García D., Vanaclocha F., Iglesias L., Piris M.A., Algara P. (2000): p16(INK4a) gene alterations are frequent in lesions of mycosis fungoides. *Am J Pathol*, May, 156(5), 1565-72
28. Scarisbrick J.J., Woolford A.J., Calonje E., Photiou A., Ferreira S., Orchard G., Russell-Jones R., Whittaker S.J. (2002): Frequent abnormalities of the p15 and p16 genes in mycosis fungoides and sezary syndrome, *J Invest Dermatol*, Mar, 118(3), 493-9
29. Peris K., Stanta G., Fargnoli M.C., Bonin S., Felli A., Amantea A., Chimenti S. (1999): Reduced expression of CDKN2a/P16INK4a in mycosis fungoides, *Arch Dermatol Res*, Apr, 29(4), 207-11
30. 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. (2005): Primary cutaneous T-cell lymphomas show a deletion or translocation affecting NAV3, the human UNC-53 homologue, *Cancer Res*, Sep 15, 65(18), 8101-10
31. Hwang S.T., Janik J.E., Jaffe E.S., Wilson W.H. (2008): Mycosis fungoides and Sézary syndrome, *Lancet*, Mar 15, 371(9616), 945-57

32. Safai B., Myskowski P.L., Dupont B., Pollack M.S. (1983) Association of HLA-DR5 with mycosis fungoides, *J Invest Dermatol*, 1983 May, 80(5), 395-7
33. Hodak E., Lapidoth M., Kohn K., David D., Brautbar B., Kfir K., Narinski N., Safirman S., Maron M., Klein K. (2001): Mycosis fungoides: HLA class II associations among Ashkenazi and non-Ashkenazi Jewish patients *Br J Dermatol*, Dec, 145(6), 974-80
34. Kaymaz R. (2003) Mikozis Fungoidesli hastalarda HLA-DRB1* ve HLA-DQB1* alellerinin sıklığının araştırılması, Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
35. Whittemore A.S., Holly E.A., Lee I.M. (1989): Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study, *J Natl Cancer Inst*, 18, 81, 1560-1567
36. Greene M.H., Dalager N.A., Lamberg S.I. Argyropoulos CE, Fraumeni JF Jr. (1979): Mycosis fungoides: epidemiologic observations, *Cancer Treat Rep*, 63, 597-606
37. Shohat M., Shohat B., Mimouni D., Pauli G., Ellerbrok H., David M., Hodak E. (2006): Human T-cell lymphotropic virus type 1 provirus and phylogenetic analysis in patients with mycosis fungoides and their family relatives, *Br J Dermatol*, Aug, 155(2), 372-8
38. Pancake B.A., Zucker-Franklin D., Coutavas E.E. (1995): The cutaneous T cell lymphoma, mycosis fungoides, is a human T cell lymphotropic virus-associated disease. A study of 50 patients, *J Clin Invest*, Feb, 95(2), 547-54
39. Herne K.L., Talpur R., Breuer-McHam J., Champlin R., Duvic M. (2003): Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sézary syndrome, *Blood*, Mar 15, 101(6), 2132-6
40. Munoz-Perez M.A., Rios-Martin J.J., Rodriguez-Pichardo A., Camacho F. (1999): Cutaneous T-cell lymphoma and human immunodeficiency virus infection: 2 cases and a review of the literature. *Acta Derm Venereol*, Mar, 79(2), 153-5.
41. Erkek E., Sentürk N., Dinçer I., Olut A.I., Kocagöz T., Bükülmez G., Sahin S (2002): Identification of herpes simplex virus DNA and lack of human herpesvirus-8 DNA in mycosis fungoides, *Acta Derm Venereol*, 82(3), 214-6
42. Hoppe R.T., Medeiros L.J., Warnke R.A., Wood G.S. (1995): CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes influence the long-term survival of patients with mycosis fungoides, *J Am Acad Dermatol*, Mar, 32(3), 448-53

43. Vermeer M.H., van Doorn R., Dukers D., Bekkenk M.W., Meijer C.J., Willemze R. (2001): CD8+ T cells in cutaneous T-cell lymphoma: expression of cytotoxic proteins, Fas Ligand, and killing inhibitory receptors and their relationship with clinical behavior, *J Clin Oncol*, Dec 1, 19(23), 4322-9
44. Dummer R., Willers J., Kamarashev J., Urosevic M., Döbbeling U., Burg G. (2000): Pathogenesis of cutaneous lymphomas, *Semin Cutan Med Surg*, Jun, 19(2), 78-86
45. Ackerman A.B. (1996): If small plaque (digitate) parapsoriasis is a cutaneous T-cell lymphoma, even an 'abortive' one, it must be mycosis fungoides! *Arch Dermatol*, May, 132(5), 562-6
46. Kashani-Sabet M., McMillan A., Zackheim H.S. (2001): A modified staging classification for cutaneous T-cell lymphoma, *J Am Acad Dermatol*, Nov, 45(5), 700-6
47. Willemze R., Beljaards R.C., Meijer C.J. (1994): Classification of primary cutaneous T-cell lymphomas, *Histopathology*, May, 24(5), 405-15
48. Zinzani P.L., Ferreri A.J., Cerroni L. (2008): Mycosis fungoides. *Crit Rev Oncol Hematol*, Feb, 65(2), 172-82
49. Lambroza E., Cohen S.R., Phelps R., Lebwohl M., Braverman I.M., DiCostanzo D. (1995): Hypopigmented variant of mycosis fungoides: demography, histopathology, and treatment of seven cases, *J Am Acad Dermatol*, Jun, 32(6), 987-93
50. Quaglini P., Zaccagna A., Verrone A., Dardano F., Bernengo M.G. (1999): Mycosis fungoides in patients under 20 years of age: report of 7 cases, review of the literature and study of the clinical course, *Dermatology*, 199(1), 8-14
51. Ben-Amitai D., Michael D., Feinmesser M., Hodak E. (2003): Juvenile mycosis fungoides diagnosed before 18 years of age, *Acta Derm Venereol*, 83(6), 451-6
52. Kazakov D.V., Burg G., Kempf W. (2004): Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, Jul, 18(4), 397-415
53. Bowman P.H., Hogan D.J., Sanusi I.D. (2001): Mycosis fungoides bullosa: report of a case and review of the literature, *J Am Acad Dermatol*, Dec, 45(6), 934-9
54. Hanna S., Walsh N., D'Intino Y., Langley R.G. (2006): Mycosis fungoides presenting as pigmented purpuric dermatitis, *Pediatr Dermatol*, Jul-Aug, 23(4), 350-4

55. Kütting B., Metze D., Luger T.A., Bonsmann G. (1996): Mycosis fungoides presenting as an acquired ichthyosis, *J Am Acad Dermatol*, May, 34(5 Pt 2), 887-9
56. Vergier B., Beylot-Barry M., Beylot C., de Mascarel A., Delaunay M., de Muret A., Vaillant L., Tortel M.C., Grange F., Bagot M., Laroche L., Wechsler J. (1996): Pilotropic cutaneous T-cell lymphoma without mucinosis. A variant of mycosis fungoides? French Study Group of Cutaneous Lymphomas, *Arch Dermatol*, Jun, 132(6), 683-7
57. Flaig M.J., Cerroni L., Schuhmann K., Bertsch H.P., Kind P., Kaudewitz P., Sander C.A. (2001): Follicular mycosis fungoides. A histopathologic analysis of nine cases, *J Cutan Pathol*, Nov, 28(10), 525-30
58. Haghighi B., Smoller B.R., LeBoit P.E., Warnke R.A., Sander C.A., Kohler S. (2000): Pagetoid Reticulosis (Woringer-Kolopp Disease): An Immunophenotypic, Molecular, and Clinicopathologic Study, *Mod Pathol*, 13(5), 502–510
59. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C. (2000): Dermatology, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, p.1625
60. Mielke V., Wolff H.H., Winzer M., Sterry W. (1989): Localized and disseminated pagetoid reticulosis. Diagnostic immunophenotypical findings, *Arch Dermatol*, Mar, 125(3), 402-6
61. LeBoit P.E. (1994): Granulomatous slack skin, *Dermatol Clin*, Apr, 12(2), 375-89
62. Sausville E.A., Worsham G.F., Matthews M.J., Makuch R.W., Fischmann A.B., Schechter G.P., Gazdar A.F., Bunn P.A. Jr. (1985): Histologic assessment of lymph nodes in mycosis fungoides/Sézary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma): clinical correlations and prognostic import of a new classification system, *Hum Pathol*, Nov, 16(11), 1098-109
63. Clendenning W.E., Rappaport H.W. (1979), Report of the Committee on Pathology of Cutaneous T Cell Lymphomas, *Cancer Treat Rep*. Apr, 63(4), 719-24
64. Fraser-Andrews E.A., Mitchell T., Ferreira S., Seed P.T., Russell-Jones R, Calonje E., Whittaker S.J. (2006): 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*, Oct, 155(4), 756-62

65. Scheffer E., Meijer C.J., Van Vloten W.A. (1980): Dermatopathic lymphadenopathy and lymph node involvement in mycosis fungoides, **Cancer**, Jan 1, 45(1), 137-48
66. 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 M.G., Sterry W., Laroche L., Trautinger F., Whittaker S. (2007): Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC), **Blood**, Sep, 15, 110(6), 1713-22
67. Bunn P.A. Jr, Lamberg S.I. (1979): Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas, **Cancer Treat Rep**, Apr, 63(4), 725-8
68. Scarisbrick J.J. (2006): Staging and management of cutaneous T-cell lymphoma, **Clin Exp Dermatol**, Mar, 31(2), 181-6
69. Bunn P.A. Jr, Huberman M.S., Whang-Peng J., Schechter G.P., Guccion J.G., Matthews M.J., Gazdar A.F., Dunnick N.R., Fischmann A.B., Ihde D.C., Cohen M.H., Fossieck B., Minna J.D. (1980): Prospective staging evaluation of patients with cutaneous T-cell lymphomas. Demonstration of a high frequency of extracutaneous dissemination, **Ann Intern Med**, Aug, 93(2), 223-30
70. Pimpinelli N., Olsen E.A., Santucci M., Vonderheid E., Haeffner A.C., 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 M.L., Wood G.S. (2005): International Society for Cutaneous Lymphoma. Defining early mycosis fungoides, **J Am Acad Dermatol**, Dec, 53(6), 1053-63
71. Smith N.P. (1994): Histologic criteria for early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma, **Dermatol Clin**, Apr, 12(2), 315-22
72. Shapiro P.E., Pinto F.J. (1994): The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sézary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma). A review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes, **Am J Surg Pathol**, Jul, 18(7), 645-67

73. Foss F.M., Demierre M.F. (2003): Hematology/ Oncology Clinics of North America, Cutaneous Lymphomas, Elsevier, Philadelphia, p.1279-1483
74. Diamandidou E., Colome-Grimmer M., Fayad L., Duvic M., Kurzrock R. (1998): Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis, **Blood**, Aug 15, 92(4), 1150-9
75. Salhany K.E., Cousar J.B., Greer J.P., Casey T.T., Fields J.P., Collins R.D. (1988): Transformation of cutaneous T cell lymphoma to large cell lymphoma. A clinicopathologic and immunologic study, **Am J Pathol**, Aug, 132(2), 265-77
76. Zelger B., Sepp N., Weyrer K., Grünewald K., Zelger B. (1994): Syringotropic cutaneous T-cell lymphoma: a variant of mycosis fungoides?, **Br J Dermatol**, Jun, 130(6), 765-9
77. Kandolf Sekulovic L., Cikota B., Stojadinovic O., Basanovic J., Skiljevic D., Medenica Lj., Pavlovic M., Magic Z. (2007): TCRgamma gene rearrangement analysis in skin samples and peripheral blood of mycosis fungoides patients, **Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat**, Dec, 16(4), 149-55
78. Delfau-Larue M.H., Dalac S., Lepage E., Petrella T., Wechsler J, Farcet J.P., Bagot M. (1998): Prognostic significance of a polymerase chain reaction-detectable dominant T-lymphocyte clone in cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides, **Blood**, Nov 1, 92(9), 3376-80
79. Fraser-Andrews E.A., Woolford A.J., Russell-Jones R., Seed P.T., Whittaker S.J. (2000): Detection of a peripheral blood T cell clone is an independent prognostic marker in mycosis fungoides, **J Invest Dermatol**, Jan, 114(1), 117-21
80. Kim Y.H., Liu H.L., Mraz-Gernhard S., Varghese A., Hoppe R.T. (2003): Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression, **Arch Dermatol**, Jul, 139(7), 857-66
81. Whittaker S.J., Marsden J.R., Spittle M., Russell Jones R. (2003): British Association of Dermatologists; U.K. Cutaneous Lymphoma GroupJoint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas, **Br J Dermatol**, Dec, 149(6), 1095-1107
82. Zackheim H.S., Amin S, Kashani-Sabet M., McMillan A. (1999): Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients, **J Am Acad Dermatol**, Mar, 40(3), 418-25

83. Kim Y.H., Jensen R.A., Watanabe G.L., Varghese A., Hoppe R.T. (1996): Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides, A long-term outcome analysis, *Arch Dermatol*, Nov, 132(11), 1309-13
84. Kim Y.H., Chow S., Varghese A., Hoppe R.T. (1999): Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides, *Arch Dermatol*, Jan, 135(1), 26-32
85. Coninck E.C., Kim Y.H., Varghese A., Hoppe R.T. (2001): Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides, *J Clin Oncol*, Feb 1, 19(3), 779-84
86. Kim Y.H., Bishop K., Varghese A., Hoppe R.T. (1995): Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sézary syndrome, *Arch Dermatol*, Sep, 131(9), 1003-8
87. Diamandidou E., Colome M., Fayad L., Duvic M., Kurzrock R. (1999): Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome, *J Am Acad Dermatol*, Jun, 40(6 Pt 1), 914-24
88. Zackheim H.S., Kashani-Sabet M., Amin S. (1998): Topical corticosteroids for mycosis fungoides, *Arch Dermatol*, 134, 949-954
89. Zackheim H.S. (2003): Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids, *Dermatol Ther*, 16(4), 283-7
90. Kim Y.H., Martinez G., Varghese A., Hoppe R.T. (2003): Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience, *Arch Dermatol*, Feb, 139(2), 165-73
91. de Quatrebarbes J., Estève E., Bagot M., Bernard P., Beylot-Barry M., Delaunay M., D'Incan M., Souteyrand P., Vaillant L., Cordel N., Courville P., Joly P. (2005): Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: a prospective study, *Arch Dermatol*, Sep, 141(9), 1117-20
92. Zackheim H.S. (2003): Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides, *Dermatol Ther*, 16(4), 299-302
93. Zackheim H.S., Epstein E.H. Jr, Crain W.R. (1990): Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients, *J Am Acad Dermatol*, May, 22(5 Pt 1), 802-10

94. Querfeld C., Nagelli L.V., Rosen S.T., Kuzel T.M., Guitart J. (2006): Bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma, *Expert Opin Pharmacother*, May, 7(7), 907-15
95. Breneman D., Duvic M., Kuzel T., Yocum R., Truglia J., Stevens V.J. (2002): Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma, *Arch Dermatol*, Mar, 138(3), 325-32
96. Deeths M.J., Chapman J.T., Dellavalle R.P., Zeng C., Aeling J.L. (2005): Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream, *J Am Acad Dermatol*, Feb, 52(2), 275-80
97. Morison W.L. (2005): Phototherapy And Photochemotherapy Of Skin Disease, Taylor Francis Group, Boca Raton, p.185-194
98. Wackernagel A., Hofer A., Legat F., Kerl H., Wolf P. (2006): Efficacy of 8-methoxypsoralen vs. 5-methoxypsoralen plus ultraviolet A therapy in patients with mycosis fungoides, *Br J Dermatol*, Mar, 154(3), 519-23
99. Moseley H., Ferguson J. (1989): Photochemotherapy. A reappraisal of its use in dermatology, *Drugs*, Nov, 38(5), 822-37
100. Fitzpatrick T.B. (1988): The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI, *Arch Dermatol*, Jun, 124(6), 869-71
101. Honig B., Morison W.L., Karp D. (1994): Photochemotherapy beyond psoriasis, *J Am Acad Dermatol*, Nov, 31, 775-90
102. Schneider L.A., Hinrichs R., Scharffetter-Kochanek K. (2008): Phototherapy and photochemotherapy, *Clin Dermatol*, Sep-Oct, 26(5), 464-76
103. Baron E.D., Stevens S.R. (2003): Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma, *Dermatol Ther*, 16(4), 303-10
104. Gilchrest B.A., Parrish J.A., Tanenbaum L., Haynes H.A. (1976): Fitzpatrick T.B. Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides, *Cancer*, Aug, 38(2), 683-9
105. Querfeld C., Rosen S.T., Kuzel T.M., Kirby K.A., Roenigk H.H. Jr, Prinz B.M., Guitart J. (2005): 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*, Mar, 141(3), 305-11
106. Yoo E.K., Rook A.H., Elenitsas R., Gasparro F.P., Vowels B.R. (1996): Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell

- Lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action, *J Invest Dermatol*, Aug, 107(2), 235-42
107. Carter J., Zug K.A. (2008): Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: Online survey and literature review, *J Am Acad Dermatol*, Oct 6
 108. Herrmann J.J., Roenigk H.H. Jr, Hurria A., Kuzel T.M., Samuelson E., Rademaker A.W., Rosen S.T. (1995): Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up, *J Am Acad Dermatol*, Aug, 33(2 Pt 1), 234-42
 109. 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. (2006): EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome, *Eur J Cancer*, May, 42(8), 1014-30
 110. Boztepe G., Sahin S., Ayhan M., Erkin G., Kilemen F. (2005): Narrowband ultraviolet B phototherapy to clear and maintain clearance in patients with mycosis fungoides, *J Am Acad Dermatol*, Aug, 53(2), 242-6
 111. Gökdemir G., Barutcuoglu B., Sakiz D., Köşlü A. (2006): Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, Aug, 20(7), 804-9
 112. Zic J.A. (2003): The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis, *Dermatol Ther*, 16(4), 337-46
 113. Miller J.D., Kirkland E.B., Domingo D.S., Scull H., Jekutis B., Dallas M., Cooper K.D., Baron E.D. (2007): Review of extracorporeal photopheresis in early-stage (IA, IB, and IIA) cutaneous T-cell lymphoma, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, Oct, 23(5), 163-71
 114. Suchin K.R., Cucchiara A.J., Gottlieb S.L., Wolfe J.T., DeNardo B.J., Macey W.H., Bromley P.G., Vittorio C.C., Rook A.H. (2002): Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14-year experience at a single institution, *Arch Dermatol*, Aug, 138(8), 1054-60
 115. Jones G.W., Kacinski B.M., Wilson L.D., Willemze R., Spittle M., Hohenberg G., Handl-Zeller L., Trautinger F., Knobler R. (2002): Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group, *J Am Acad Dermatol*, Sep, 47(3), 364-70

116. Duvic M., Sherman M.L., Wood G.S., Kuzel T.M., Olsen E., Foss F., Laliberté R.J., Ryan J.L., Zonno K., Rook A.H. (2006): A phase II open-label study of recombinant human interleukin-12 in patients with stage IA, IB, or IIA mycosis fungoides, *J Am Acad Dermatol*, Nov, 55(5), 807-13
117. Olsen E., Duvic M., Frankel A., Kim Y., Martin A., Vonderheid E., Jegasothy B., Wood G., Gordon M., Heald P., Oseroff A., Pinter-Brown L., Bowen G., Kuzel T., Fivenson D., Foss F., Glode M., Molina A., Knobler E., Stewart S., Cooper K., Stevens S., Craig F., Reuben J., Bacha P., Nichols J. (2001): Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma, *J Clin Oncol*, Jan 15, 19(2), 376-88
118. Talpur R., Jones D.M., Alencar A.J., Apisarnthanarax N., Herne K.L., Yang Y., Duvic M. (2006): CD25 expression is correlated with histological grade and response to denileukin diftitox in cutaneous T-cell lymphoma, *J Invest Dermatol*, Mar, 126(3), 575-83
119. Mahrle G., Thiele B. (1987): Retinoids in cutaneous T cell lymphomas, *Dermatologica*, 175 Suppl 1, 145-50
120. Stadler R., Otte H.G., Luger T., Henz B.M., Köhl P., Zwingers T., Sterry W. (1998): Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon -2a plus acitretin versus interferon -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II, *Blood*, Nov 15, 92(10), 3578-81
121. Duvic M., Martin A.G., Kim Y., Olsen E., Wood G.S., Crowley C.A., Yocum R.C. (2001): 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*, May, 137(5), 581-93
122. Duvic M., Hymes K., Heald P., Breneman D., Martin A.G., Myskowski P., Crowley C., Yocum R.C. (2001): Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results, *J Clin Oncol*, May 1, 19(9), 2456-71
123. Gerami P., Rosen S., Kuzel T., Boone S.L., Guitart J. (2008): Folliculotropic mycosis fungoides: an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma, *Arch Dermatol*, Jun, 144(6), 738-46
124. Zinzani P.L., Baliva G., Magagnoli M., Bendandi M., Modugno G., Gherlinzoni F., Orcioni G.F., Ascani S., Simoni R., Pileri S.A., Tura S. (2000): Gemcitabine

- treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients, *J Clin Oncol*, Jul, 18(13), 2603-6
125. Wollina U., Dummer R., Brockmeyer N.H., Konrad H., Busch J.O., Kaatz M., Knopf B., Koch H.J., Hauschild A. (2003): Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma, *Cancer*, Sep 1, 98(5), 993-1001
 126. Lundin J., Hagberg H., Repp R., Cavallin-Stahl E., Freden S., Juliusson G., Rosenblad E., Tjonnfjord G., Wiklund T., Osterborg A. (2003): Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome, *Blood*, Jun 1, 101(11), 4267-72
 127. Lenihan D.J., Alencar A.J., Yang D., Kurzrock R., Keating M.J., Duvic M. (2004): Cardiac toxicity of alemtuzumab in patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome, *Blood*, Aug 1, 104(3), 655-8
 128. Kim Y.H., Duvic M., Obitz E., Gniadecki R., Iversen L., Osterborg A., Whittaker S., Illidge T.M., Schwarz T., Kaufmann R., Cooper K., Knudsen K.M., Lisby S., Baadsgaard O., Knox S.J. (2007): Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma, *Blood*, Jun 1, 109(11), 4655-62
 129. Introcaso C.E., Leber B., Greene K., Ubriani R., Rook A.H., Kim E.J. (2008): Stem cell transplantation in advanced cutaneous T-cell lymphoma, *J Am Acad Dermatol*, Apr, 58(4), 645-9
 130. Tan E.S., Tang M.B., Tan S.H. (2006): Retrospective 5-year review of 131 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome seen at the National Skin Centre, Singapore, *Australas J Dermatol*, Nov, 47, 248-52
 131. Ahmad K., Rogers S., McNicholas P.D., Collins P. (2007): Narrowband UVB and PUVA in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective study, *Acta Derm Venereol*, 87(5), 413-7
 132. Diederer P.V., van Weelden H., Sanders C.J., Toonstra J., van Vloten W.A. (2003): Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study, *J Am Acad Dermatol*, Feb, 48(2), 215-9
 133. Schmitz S., Garbe C., Tebbe B., Orfanos C.E. (1994): Long-wave ultraviolet radiation (UVA) and skin cancer, *Hautarzt*, Aug, 45(8), 517-25

134. Wang S.Q., Setlow R., Berwick M., Polsky D., Marghoob A.A., Kopf A.W., Bart R.S. (2001): Ultraviolet A and melanoma: a review, *J Am Acad Dermatol*, May, 44(5), 837-46
135. Thomsen K., Hammar H., Molin L., Volden G. (1989): Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group, *Acta Derm Venereol*, 69(6), 536-8
136. Kuzel T.M., Roenigk H.H. Jr, Samuelson E., Herrmann J.J., Hurria A., Rademaker A.W., Rosen S.T. (1995): Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sézary syndrome, *J Clin Oncol*, Jan, 13(1), 257-63

VIII. ÖZGEÇMİŞ

Araştırmacının adı-soyadı: Algün Polat Ekinci

Doğum yeri: Adıyaman

Doğum tarihi: 11 Ocak 1976

Öğrenim gördüğü olduğu okullar:

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Adana Erkek Lisesi

Adana İstiklal Ortaokulu

Ankara Şili İlkokulu

Çalıştığı kurumlar:

İstanbul Ayazağa Ana-Çocuk Sağlığı, 2001-2003

Adıyaman 2 No'lu Sağlık Ocağı, 2001

Adıyaman Merkez Ana-Çocuk Sağlığı, 2000-2001

Adana Toplum Sağlığı Vakfı- Sınır Tanımayan Hekimler, 1998-2000