

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DERİNİN T HÜCRELİ LENFOMALARINDA
TÜMÖR M2 PİRUVAT KİNAZ DÜZEYİNİN TANI VE TEDAVİ
TAKİBİNDEKİ DEĞERİ**

Dr. Fatma Aşlı HAPA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2006**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DERİNİN T HÜCRELİ LENFOMALARINDA
TÜMÖR M2 PİRUVAT KİNAZ DÜ ZEYİNİN TANI VE TEDAVİ
TAKİBİNDEKİ DEĞERİ**

**Dr. Fatma Aşlı HAPA
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr.GÜL ERKİN**

**ANKARA
2006**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőtirilmesi sürecinde değerli katkılarını esirgemeyen, tez danıőmanım Sayın Doç. Dr. Gül Erkin baőtta olmak üzere Anabilim Dalımız tüm ğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Klinik Mikrobiyoloji ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ğretim yelerinden Sayın Prof. Dr. Gülően Haőcelik'e ve tezin laboratuvar çalışması aőamasında yardımlarını esirgemeyen C katı Biyokimya alıőanlarından Dilara Pektaő'a içtenlikle teşekkür ediyorum. Tezimin her aőamasında gösterdikleri anlayıő ve destekten ötürü sevgili eőim Onur'a ve aileme őükranlarımı sunuyorum.

ÖZET

Fatma Ash Hapa, Derinin T hücreli lenfomalarında TM2-PK düzeyinin tanı ve tedavi takibindeki değeri, Hacettepe Üniversitesi, Dermatoloji, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2006

Tümör hücrelerinin metabolik davranışları normal çoğalan hücrelerden farklılık göstermektedir. Tümör hücrelerinde birden fazla basamakla başlatılabilen aerobik glikolizis yolağında artış görülmektedir. Tümör metabolizmasında da yeralan piruvat kinaz bu yolakta anahtar rol oynayan enzimlerden biridir. Bu enzimin çeşitli dokularda farklı izoenzimleri eksprese edilmektedir. Tümör M2-piruvat kinaz (TM2-PK) da çeşitli tümör dokuları tarafından eksprese edilen ve vücut sıvılarında düzeyleri ölçülebilen izoformlardan biridir. Bu çalışmada amacımız TM2-PK'nın derinin T hücreli lenfomalarında (DTHL) tanı ve tedavi takibindeki yerini araştırmak ve sonuçları DTHL'de tedavi yanıtı ve prognoz tayininde kullanılan laktat dehidrojenaz (LDH) ve β -2 mikroglobulin düzeyleriyle karşılaştırmaktır. Yirmi yedi mikozis fungoides (MF), 1 lenfomatoid papulosis (LyP), 1 Sezary sendromu (SS) hastası ve 46 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Yirmi yedi MF hastasının 18'i evre IA, 6'sı evre IB, 1 tanesi evre IIA, 2 tanesi evre III'dü. Bir SS hastası ise evre IVA'ydı. TM2-PK ELISA yöntemi ile ölçülürken, LDH ve β -2 mikroglobulin ise sırasıyla kinetik ve "chemiluminescent assay" yöntemleri kullanılarak ölçüldü. TM2-PK, LDH ve β -2 mikroglobulin düzeylerinin ortancaları sırasıyla 22 U/ml, 375 U/l, 1831 ng/ml olarak belirlendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sadece LDH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0.05$). Hasta grubunun % 55.2'sinde, kontrol grubunun ise % 39.1'inde TM2-PK konsantrasyonları yüksekti. Tedavi sonrası TM2-PK düzeyi bakılan 17 hastanın tedavi öncesi belirlenen TM2-PK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Eşik değer 17.5 U/ml olarak belirlendiğinde TM2-PK için duyarlılık % 55.2, seçicilik ise % 60.9'du. Hastaların evreleri göz önünde bulundurulduğunda TM2-PK'nın erken evre MF'de yararlı bir belirteç olmadığı söylenebilir. Sonuç olarak, bu belirteç için özellikle ileri evre hastaları ve farklı DTHL tiplerini içeren gruplarla yeni çalışmalar yapılabileceği görüşünü desteklemekteyiz.

Anahtar kelimeler: T hücreli lenfoma, TM2-PK, LDH, β -2 mikroglobulin, tümör belirteci.

ABSTRACT

Fatma Ashi Hapa, The value of TM2-PK levels in the diagnosis and disease monitoring of cutaneous T cell lymphomas, Hacettepe University, Thesis in Dermatology, Ankara, 2006

The metabolic state of tumor cells is different from normal proliferating cells. It exhibits increased aerobic glycolysis which is initiated by multiple steps. Pyruvate kinase is one of the key enzyme in this pathway which plays an important role in tumor metabolism. Different isoforms of this enzyme are expressed in various tissues. Tumor M2-PK (TM2-PK) is an isoform which is expressed by various tumor cells and can be measured in body fluids. The aim of this study was to establish the role of plasma TM2-PK levels in the diagnosis and disease monitoring of cutaneous T cell lymphoma (CTCL) and compare results with lactat dehydrogenase (LDH) and β -2 microglobulin levels which were well established markers as prognostic factors and were used for treatment response. Twenty-seven patients with mycosis fungoides (MF), 1 patient with lymphomatoid papulosis (LyP), 1 patient with Sezary's syndrome (SS) and 46 healthy subjects were enrolled in the study. Of the 27 MF patients, 18 were stage IA, 6 were stage IB, 1 were stage IIA, and 2 were stage III patients. One patient with SS was at stage IVA. Plasma TM2-PK levels were measured by ELISA technique whereas serum LDH and β -2 microglobulins levels were measured by kinetic method, and chemiluminescent assay, respectively. The median concentrations of the TM2-PK, LDH, and β -2 microglobulin levels of the patients were 22 U/ml, 375 U/l, and 1831 ng/ml, respectively. Only LDH concentrations of the patients were found to be significantly higher as compared to controls. The TM2-PK concentrations were increased in % 55.2 of patients and %39.1 of the controls. TM2-PK levels of 17 patients were also measured after treatment and were not significantly different than those levels before therapy. At the cut-off level 17.5 U/ml, sensitivity of TM2-PK was % 55.2 and specificity was % 60.9. As the stage of the patients were taken into consideration, TM2-PK may not be a useful indicator of MF patients at early stages. In conclusion, we suggest that further research for this marker especially for advanced stages and other types of DTHL may be undertaken in combination with other markers.

Keywords: T cell lymphoma, TM2-PK, LDH, β -2 microglobulin, tumor marker.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Derinin T Hücreli Lenfomaları	3
2.1.1 Genel Özellikler	3
2.1.2 DTHL Sınıflandırılması	3
2.1.3 Mikozis Fungoides	5
2.1.4 Mikozis Fungoides Alt tipleri	26
2.1.5 Sezary Sendromu	27
2.1.6 Erişkin T Hücreli Lösemi/Lenfoma	28
2.1.7 Primer Kütanöz CD30+ Lenfoproliferatif Hastalıklar	29
2.1.8 Subkütan Pannikülit Benzeri T Hücreli Lenfoma	31
2.1.9 Ekstranodal NK/T Hücreli Lenfoma/Nazal Tip	32
2.1.10 Primer Kütanöz Periferik T Hücreli Lenfoma/ Özelleşmemiş	33
2.2 Tümör M2-Piruvat Kinaz	36
2.2.1 Genel Özellikler	36
2.2.2 Glikolizasyon	36
2.2.3 Piruvat Kinaz İzoenzimleri	37
2.2.4 M2-PK'nın Tetramer/Dimer Oranları	37
2.2.5 Dimerik Formun Metabolik Sonuçları	39
2.2.6 Metabolik Araürünler Aracılığıyla M2-PK Regülasyonu	40
2.2.7 Tümör Hücrelerinde M2-PK Upregülasyonu ve Dimerizasyonu	41
2.2.8 M2-PK'nın Tümörlerin Erken Tanısındaki Yeri	41
2.2.9 Benign Hastalıklar ve M2-PK	44

2.3 Laktat Dehidrogenaz	46
2.4 Beta-2 Mikroglobulin	47
3.HASTALAR VE YÖNTEM	48
3.1 Hastalar	48
3.1.1 Çalışma ve kontrol grubu seçimi	48
3.1.2 Evreleme	48
3.1.3 Tedavi özellikleri	48
3.2 Yöntemler	49
3.2.1 TM2-PK düzeyinin ölçülmesi	49
3.2.2 LDH ve β -2 Mikroglobulin Düzeylerinin Ölçülmesi	50
3.2.3 İstatistiksel Yöntemler	50
3.3 Etik kurul izni	50
4.SONUÇLAR	53
5.TARTIŞMA	58
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	68
7.KAYNAKLAR	69
8.EKLER	88
EK1: Hasta takip formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	Adenozin deaminaz
CA	Kanser antijeni
CCL	Cc kemokin ligand
CCR	Cc kemokin reseptörü
CD	Cluster differantiation
CLA	Deri lenfosit antijeni
CMV	Sitomegalovirüs
CTCL	Cutaneous T cell lymphoma
CXC	Cx kemokin reseptör
CYFRA	Cytokeratin fragment
DTHL	Derinin T hücreli lenfoması
DNA	Deoksiribonükleik asit
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EBV	Epstein-Barr virüs
EKF	Ekstrakorporeal fotoferez
EORTC	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü
ETLL	Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma
FEP	Fosfoenolpiruvat
HHV	İnsan herpes virüsü
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	İnsan lökosit antijeni
HTLV	İnsan T Hücreli Lösemi/lenfoma virüsü
IFN	İnterferon
Ig	İmmunoglobulin
IL	İnterlökin
ISCL	Uluslararası Deri Lenfomaları Örgütü (International Society For Cutaneous Lymphomas)
K-ABHC	Kütanöz anaplastik CD 30+ büyük hücreli lenfoma
KİT	Kemik iliği transplantasyonu
LDH	Laktat dehidrogenaz
LyP	Lenfomatoid papülozis
MF	Mikozis fungoides
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NK	Doğal öldürücü
NSE	Nöron spesifik enolaz
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PTL	Periferik T hücreli lenfoma
PUVA	Psoralen+UVA
Re-PUVA	Retinoid + PUVA
RT	Radyoterapi
SSC	Skuamoz hücreli karsinom antijeni

sIL2R	Çözünür IL-2 reseptörü
SS	Sezary sendromu
SPSS	Sosyal bilimler için istatistik paketi
SPTL	Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
TCR	T hücre zincir reaksiyonu
Th	T yardımcı
TIA	T hücre intraselüler antijeni
TM2-PK	Tümör M2-piruvat kinaz
TNF	Tümör nekroze edici faktör
USG	Ultrasonografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)



ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1.1 Sakral bölgede atrofik, soluk eritemli, kserotik yama	12
2.1.2 Sırtta ve üst ekstremitelerde tümöral lezyonlar	12
2.1.3 Epidermotrofizm gösteren T lenfositler	14
2.1.4 SS'de gövde ve üst ekstremitelerde yaygın eritem ve ödem	27
2.2.1 Glikolizis ve glikolizisin diğer sentez yolları	38
4.1 Hastaların evrelere göre % oranları	53
4.2 LDH için eşik değer üstünde olan hastaların evrelere göre % oranları	54
4.3 β -2 mikroglobulin için eşik değer üstünde olan hastaların evrelere göre % oranları	55
4.4 TM2-PK için eşik değer üstünde olan hastaların evrelere göre % oranları	56

TABLolar

Tablo	Sayfa
2.1.1 DTHL'nin WHO-EORTC sınıflandırması	4
2.1.2 DTHL'nin relatif sıklık ve 5 yıllık sağkalım oranlarına göre WHO-EORTC sınıflandırılması	5
2.1.3 Evrelere göre 5 yıllık sağkalım % oranları	17
2.1.4 MF'de TNMB sınıflandırması	20
2.1.5 MF'de klinik evreleme	20
2.1.6 MF/SS'de evrelere göre tedavi seçenekleri	25
2.2.1 Tetramerik ve dimerik formların kinetik ve metabolik özellikleri	39
3.1.1 Hastaların demografik bulguları ve tedavi özellikleri	51
3.1.2 Hastaların LDH, β -2 mikroglobulin ve TM2-PK değerleri	52
4.1 Hasta ve kontrol grubunda LDH, β -2 mikroglobulin ve TM2-PK için ortanca, en düşük ve en yüksek değerler	56
4.2 Hasta ve kontrol gruplarında LDH, β -2 Mikroglobulin ve TM2-PK için eşik değer üstünde olan vakaların ortalama yüzdesi	57
4.3 LDH, β -2 mikroglobulin ve TM2-PK için duyarlılık ve seçicilik değerleri	57

GİRİŞ VE AMAÇ

DTHL deriye afinitesi olan T lenfositlerinin klonal birikimiyle karakterize olup; değişik klinik görünümleri, histopatolojik ve immünofenotipik özellikleri, prognozları ile çeşitli heterojen gruplara ayrılabilen neoplazmaları içerir. DTHL primer deri lenfomalarının %75-80'ini oluştururken, B hücreli lenfomalar %20-25'ini oluştururlar¹. MF ve SS uzun yıllar DTHL'nin bilinen iki formuydu. Günümüzde de DTHL'nin ortalama %50'sini MF ve SS oluşturmaktadır. Ancak son yıllar içinde hem DTHL'nin hem de B hücreli lenfomalarının birçok alt tipleri tanımlanmış ve yeni sınıflandırmalar kullanıma girmiştir .

Genel olarak MF kronik yavaş seyirli bir hastalıktır. Tanı klinik ve histopatolojik özelliklerin birlikte değerlendirilmesi ile konulur. Özellikle erken dönemlerde klinik bulguların özgün olmaması nedeniyle hastalığı tanımak daha da zor olabilmektedir. Deri lezyonlarının oluşumu ile kesin tanı arasındaki süreç ortalama 6 yıldır². LDH ve β -2 mikroglobulin ise MF hastalarının tedavi takibinde, prognoz tayininde kullanılan iki önemli belirteçtir. Ancak yine de günümüzde DTHL'de hastaların tanısında, tedavi yanıtını değerlendirmede ve prognoz tayininde kullanılabilecek yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Tümör hücrelerinin metabolik fazlarının normal çoğalan hücrelerden farklılık gösterdiği bilinmektedir. Tümör hücrelerinde çeşitli enzimler tarafından kontrol edilebilen aerobik glikolizis yolağında aktivite artmıştır. Bu yolla yeralan metabolik enzimlerden biri de piruvat kinazdır. Enzimin değişik izoformları hem normal dokularda hem de tümör dokularında eksprese edilmektedir. Tümör hücrelerinde bu enzimin dimerik formlarının yüksek düzeyde eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu nedenle dimerik piruvat kinaz, "tümör piruvat kinaz" olarak da adlandırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda TM2-PK'nın vücut sıvılarındaki varlığının tümör hücre nekrozu ve hücre proliferasyonu ile orantılı olduğu gösterilmiştir. Yine çeşitli tümörlerde vücut sıvılarında bakılan düzeylerinin tümörlerin malign veya benign ayırımında kullanılabileceği tespit edilmiştir³. Bu nedenle de TM2-PK'nın değişik neoplazilerde tümör belirteçi olarak kullanımıyla ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Renal hücreli karsinomlarda, ileri evre akciğer kanserlerinde ve gastrointestinal sistem tümörlerinde diğer tümör belirteçleri ile karşılaştırılmış ve hastalık takibinde yararlı

bulunmuştur^{4,5,6}. Hematolojik malignansilerde ise TM2-PK düzeylerinin özellikle lösemnin kronik formlarında yükseldiği tespit edilmiştir⁷. Literatürde sistemik lenfoması veya deri lenfoması olan hasta gruplarında yapılmış bir çalışmaya rastlamamıştır.

Biz de bu çalışmalardan yola çıkarak DTHL’de TM2-PK plazma düzeylerinin tanı, tedavi takibi ve tümör belirteci olarak değerini araştırmayı amaçladık. Ayrıca DTHL’de hastalık takibinde kullanılan ve prognostik faktörler olarak belirlenen plazma LDH ve β -2 mikroglobulin düzeyleriyle TM2-PK düzeylerini karşılaştırmayı planladık.

Bu bilgiler ışığında TM2-PK düzeylerinin DTHL’de LDH ve β -2 mikroglobulin düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmasının ve tedavi ile azalmasının TM2-PK’nın hastalık tanısı ve aktivitesini saptamada faydalı olabilecek ve DTHL’de kullanılabilecek olası bir tümör belirtecini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1 DERİNİN T HÜCRELİ LENFOMALARI

2.1.1 Genel Özellikler:

DTHL bir çeşit ektranodal Hodgkin dışı lenfomadır ve MF, SS ve diğer primer T hücreli lenfomaların yer aldığı geniş bir yelpazede incelenmektedir. Bu gruptaki lenfomaların çoğunluğunu yavaş seyirli lenfomalar oluşturmasına rağmen hastaların ortalama %20'sinde orta seyirli ve hızlı seyirli lenfomalara dönüşüm görülebilmektedir⁸.

2.1.2 DTHL'de sınıflandırma:

DTHL, öncesinde Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation-WHO) ve Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü (European Organisation for Research and Treatment of Cancer-EORTC) tarafından ayrı ayrı sınıflandırılmıştır. Ancak sınıflandırma sistemlerinde kullanılan değişik terminoloji ve MF, SS dışındaki lenfomalar için yapılan sınıflandırmadaki farklılıklar nedeniyle her iki sistemin birleştirilme gerekliliği ortaya çıkmış ve yeni WHO-EORTC (Tablo 2.1.1 ve Tablo 2.1.2) sınıflandırması klinik kullanıma girmiştir⁹.

Tablo 2.1.1 DTHL'nin WHO-EORTC sınıflandırmasındaki yeri
Kütanöz T ve NK hücreli lenfomalar

- Mikozis fungoides
- MF varyantları ve alttipleri
 - Folikülotropik MF
 - Pagetoid retikülozis
 - Granülatöz gevşek deri
- Sezary sendromu
- Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma
- Primer kütanöz CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar
 - Primer kütanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
 - Lenfomatoid papülozis
- Subkütan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
- Ekstranodal T/NK hücreli lenfoma, nazal tip
- Primer kütanöz periferik T hücreli lenfoma, özelleşmemiş
 - Primer kütanöz agresif epidermotrofik CD8+ T hücreli lenfoma (geçici)
 - Kütanöz γ/δ T hücreli lenfoma (geçici)
 - Primer kütanöz CD4+ küçük/orta çaplı pleomorfik T hücreli lenfoma (geçici)

Tablo 2.1.2 DTHL'nin rölatif sıklık ve 5 yıllık sağkalım oranlarına göre WHO-EORTC sınıflandırılması

DTHL	Sıklık (%)	5 yıllık sağkalım (%)
<i>Yavaş klinik seyirli</i>		
MF	44	88
Folikülotropik MF	4	80
Pagetoid retikülozis	14	100
Granümatöz gevşek deri	4	100
Primer kütanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma	8	95
Lenfomatoid papülozis	12	100
Subkütan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma	1	82
Primer kütanöz CD4+ küçük/orta çaplı pleomorfik T hücreli lenfoma	2	75
<i>Agresif klinik seyirli</i>		
Sezary sendromu	3	24
Primer kütanöz agresif CD8+ T hücreli lenfoma	<1	18
Kütanöz γ/δ T hücreli lenfoma	<1	?
Ekstranodal T/NK hücreli lenfoma, nazal tip	<1	?
Primer kütanöz periferik T hücreli lenfoma	2	16

2.1.3 Mikozis Fungoides

MF, DTHL içinde en sık görülen lenfoma tipi olup, DTHL'nin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (Tablo 2.1.2). Serebriform nükleuslu küçük ve orta çaplı T lenfositlerin proliferasyonu ile karakterizedir. Ortalama 50 yaş civarında görülmektedir; ancak çocuklarda ve gençlerde görülen vakalar da bildirilmiştir. Erkeklerde kadınlardan biraz daha sık görülmekte olup erkek-kadın oran 1.6:1 olarak bildirilmiştir^{10,11}.

Epidemiyoloji:

MF'nin bildirilen epidemiyolojik bulgularının değişiklik göstermesi bu konuda yapılan çalışmaların çeşitli merkezlerde sınırlı tutulmasından kaynaklanmaktadır.

Ancak hastalığın insidansının yaşa bağımlı olarak değiştiği bilinmektedir. 40 yaşın altında 100.000’de 0.05 iken 70 ila 79 yaşları arasında 100.000’de 1.28’e ulaşmaktadır¹². Amerika Birleşik Devletinde yapılan bir çalışmaya göre DTHL insidansı 1973 ve 1984 yılları arasında neredeyse iki katına çıkmıştır ancak 1984 yılından sonra yükselme kaydedilmemiştir¹³. Ayrıca son yıllarda tespit edilen MF vakalarında da artış mevcuttur.

Tarihçe:

MF ilk olarak Fransız dermatolog Alibert tarafından 1806 yılında tanımlanmıştır. Alibert tanımladığı olguya kendi atlasında *pian fungoide* adını vermesine karşın ancak 1835 yılında deri tümörlerinin mantara benzemesi nedeniyle *mikozis fungoides* olarak yeniden adlandırılmıştır. 1870 yılında Bazin deride yama, plak ve tümör evresi süreçlerini tespit etmiş ve kanser gelişiminde çoklu basamak modelinin ilk örneklerinden birini oluşturmuştur. Sonrasında Vidal ve Barocq tüm vücutta yaygın tümörlerle ortaya çıkan vakalar için “*MF d’emblem*” tanımını yapmışlardır. Günümüzde bu vakaların MF dışı derinin T hücre veya B hücreli lenfomaları olduğu düşünülmektedir¹⁴.

Eritrodermik MF ise ilk olarak 1892 yılında Besnier ve Halopeau tarafından tanımlanmıştır. DTHL’nin lösemik varyantı olan SS’yi ise 1938 yılında Sezary ve Bouvrain eritrodermi, lenfadenopati ve kanda çetikli nükleuslu geniş mononükleer hücrelerin varlığı ile karakterize klinik bir triad olarak bildirmişlerdir. Ardından 1939 yılında pagetoid retikülozis Woringer ve Kolopp tarafından, lenfomatoid papülozis ise 1968 yılında Macaulay tarafından tanımlanmıştır. Lutzner ve Jordan SS’deki dolaşan atipik hücrelerin yapısını göstermişlerdir. 1975 yılında ise deride infiltrasyon oluşturan bu hücrelerin farklı immunofenotipik özelliklere sahip T hücreleri olduğu tespit edilerek MF, SS ve bağlantılı hastalıklar için ilk kez Edelson tarafından DTHL terimi kullanılmaya başlanmıştır¹⁴.

İlerleyen yıllarda deri lenfomalarının lenf nodlarından köken alan lenfomalardan tamamen farklı klinik davranışları ve prognozları olduğu görülmüştür. Bu bilgiler doğrultusunda DTHL’nin yeni tiplerinin de keşfedilmesiyle birlikte EORTC ve WHO sınıflandırılmaları oluşturulmuştur¹⁴.

Etyoloji:

DTHL etyoloji halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Enfeksiyöz, çevresel ve genetik faktörler suçlanmaktadır.

Kronik antijenik stimülasyon ve çevresel faktörler: Kronik inflamasyon zemininde tekrarlayan antijen stimülasyonun MF etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. En sık suçlanan ajanlar tütün, hava kirliliği, pestisidler, çözücü ve uçucular, analjezikler, radyasyon, trankilizanlar, tiazidler, deterjan ve dezenfektanlardır¹⁵. MF çalışma grubu tarafından hastaların % 30'unda zararlı kabul edilen mesleki kimyasallarla temasın söz konusu olduğu bildirilmiştir¹⁵. Ancak Whittemore ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada mesleki riskle hastalık arasında pozitif bir korelasyon belirlenmemiştir¹⁶. Elliüç hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise meslek, kimyasal temas, pestisid, sigara ve güneş banyosunun MF ile bağlantısı tespit edilmemiştir¹⁷. Ancak atopik dermatitli bireylerde artmış insidans tespit edilmiştir. Yine atopik dermatitli bireylerde artmış insidansın kronik inflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir¹⁷. Yakın zamanda Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada aromatik ve halojenli hidrokarbonlarla uzun süreli temasın MF etyolojisinde rolü olduğu ileri sürülmüştür¹⁸.

Genetik yatkınlık: Bazı ailelerde DTHL vakalarının görülmesi HLA ile ilişkili bir genetik yatkınlığı düşündürmektedir. DTHL'de HLA AW3, AW2, B8, BW35 ve DR5 frekansının arttığı^{19,20} ve hastaların %21'inde ailede hematopoetik malignensi öyküsü olduğu gösterilmiştir²¹. Ancak MF ve diğer DTHL'leri halen genetik geçişli olmayan sporadik hastalıklar olarak kabul edilmektedirler.

Viral etyoloji: DTHL'de etyolojide virüsler de suçlanmaktadır. Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma (ETLL) ile İnsan T Hücreli Lösemi virüsü 1 ve 2 (HTLV 1 ve 2) arasındaki bağlantı retroviral etyolojiyi düşündürmektedir. Ancak DTHL hastalarının çok az bir kısmında HTLV 1 ve 2'ye karşı antikorlar gösterilebilmiştir²². EBV de DTHL etyolojisinde en çok suçlanan virüslerden biridir. DTHL tanısı almış 21 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların tamamında EBV antijenine karşı oluşmuş antikorlar tespit edilmiştir²³. Sonraki yıllarda Angel ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise 37 adet DTHL biyopsi örneklerinin hiçbirinde EBV ile kodlanmış

RNA gösterilememiştir²⁴. Erkek ve ark. tarafından yapılan bir çalışma sonucunda 92 adet MF vakasına ait biyopsi örneklerinde EBV DNA sadece 9 vakada tespit edilirken, HHV-6 DNA ise sadece bir vakada tespit edilebilmiş ve bu virüslerin MF etyopatogenezinde rol oynamadığı ileri sürülmüştür²⁵. Bu farklı çalışma sonuçları nedeniyle EBV'nin DTHL'de onkojenik rol oynayıp oynamadığı henüz bilinmemektedir. CMV ise immün yetmezliği olan vakalarda sık rastlanan bir fırsatçı enfeksiyondur ve MF'de de ileri dönem hastalarda CMV seropozitifliği beklenen bir bulgudur. Erken dönem MF ve SS vakalarda CMV pozitifliği %98.1 ve geç dönem vakalarda %96.8 oranında saptanmıştır²⁶. Genel olarak bakıldığında viral enfeksiyonların etyopatogenezdaki rolleri bilinmemektedir. Ancak viral enfeksiyonu olan vakalarda prognoz daha kötü seyretmektedir.

İmmün yetmezlik: İmmün yetmezlik, hem DTHL'nin tetiklenmesine hem de hızlı ilerlemesine neden olabilmektedir. Renal transplantasyon²⁷ sonrasında, HIV'lı²⁸ hastalarda oluşan DTHL vakaları bildirilmiştir.

Bakteriyel süperantijenler: DTHL hastalarının deri yüzelelerinde birçok bakterinin kolonize olduğu gösterilmiştir. Eozinofili ile birlikte olan *Strongyloides stercoralis* enfestasyonunun ETLL'yi hızlandıran bir faktör olduğu ve lökomoid reaksiyonu tetiklediği bilinmektedir²⁹. DTHL hastaları bakteriyel süperantijenler gibi T hücrelerini uyaracak veya stimüle edecek herhangi bir saldırıya karşı savunmasızdırlar. Yakın zamanda stafilokok enterotoksinler, toksik şok sendromu toksin-1, eritrojenik toksin gibi çeşitli süperantijenler tanımlanmış ve bunların DTHL hücrelerinin klonal çoğalmasını aktive ettikleri gösterilmiştir³⁰.

Onkogenler: DTHL'de yapılan bir çalışmada bir tümör supresör gen olan p53 mutasyonu özellikle büyük hücreli lenfomaya transforme olan hücrelerde gösterilmiş, erken evrelerde görülen yama ve plak evresindeki lezyonlarda ise bu mutasyona rastlanmamıştır³¹. Bcl-2 ise bir protoonkogendir ve apoptozisi inhibe eder. Bu genin ekspresyonu hem MF'de hem bazı inflamatuvar deri hastalıklarında gösterilmiştir³².

İmmünopatogenez:

MF/SS hastalarında T hücreleri matür bellek CD4+ yardımcı hücrelerdir. Normal koşullar altında deride herhangi bir hasar oluştuğunda keratinositlerden sitokin salınımı olur ve deride antijen sunan hücreler olarak görev yapan başta

Langerhans hücreleri olmak üzere mast hücreleri ve makrofajlar doğal immün yanıtı tetiklerler. Bu yanıt antijen sunan hücrelerin üstündeki toll-like reseptörlerin patojen bileşenler, hücre duvarı bileşenleri, viral RNA ve DNA ile uyarılmasıyla sağlanır. Aktive olmuş antijen sunan hücreler o deri bölgesini drene eden lenf noduna göç ederek burada naive T lenfositlerle karşılaşır. Ardından antijene özgü efektör/bellek T hücrelerine dönüşen lenfositler, lenf nodları arasında dolaşarak özelleşmiş immün yanıtı oluştururlar³³. Derinin efektör/bellek T hücreleri dolaşan T hücrelerinin %30'unu oluşturur ve deri lenfosit antijenini (CLA) eksprese ederler. CLA eksprese eden T lenfositler postkapiller venüllerdeki E-selektin reseptörü ile etkileşebilirler. Yine bu CLA+ T lenfositler endotel üstünde bulunan CC kemokin ligand-17 (CCL-17)'ye bağlanan CC kemokin reseptör-4 (CCR-4) ve CCL-22'yi eksprese ederler. Bu ligand ve reseptör etkileşimleri sayesinde T lenfositler ve endotel arasındaki bağlantılar herhangi bir antijenik uyarıda T lenfositlerin dermise kolayca girmesini sağlar³⁴. MF/SS hastalarındaki malign T hücrelerinin de deriye afinite reseptörleri olan CLA ve CCR-4 eksprese ettikleri gösterilmiştir. Yine MF lezyonlarında yüksek düzeyde CCL-17 ve CCL-22 ekspresyonu tespit edilmiştir^{35,36}. MF lezyonlarında deriyi infiltre eden T lenfositlerde tespit edilen diğer kemokin reseptörleri ise CXCR kemokin reseptör-3 (CXCR-3) ve CXCR-4'tür. Ayrıca deriyi infiltre eden T lenfositlerde epidermal keratinositler ve Langerhans hücreleri üstünde ligandları bulunan $\alpha_E \beta_7$ integrin adlı yüzey molekülü de bulunur. Yukarıda söz edilen yüzey molekülü ve kemokin reseptörlerinin ekspresyon düzeylerinin evre ile korele olduğu düşünülmektedir. Çünkü T lenfositler ile Langerhans hücreleri ve epidermal keratinositler arasındaki bağlantı konakçı immün cevabını yansıtmaktadır³⁷. Tümör evresinde ise immün yanıtın zayıflaması ile birlikte bu belirteçlerin kaybı dikkati çekmektedir. Zaten ileri evre MF, eritrodermik MF, SS'de epidermotropizm kaybı da yüzey molekülünün kaybı ile açıklanmaktadır. Kemokin ekspresyonlarını karşılaştıran bir çalışmada tümör evresinde deriye afiniteyi sağlayan CCR-4 ve CXCR-3 ekspresyonu azalırken lenfatik invazyonda önemli olan CCR-7 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir³⁸.

MF/SS'de malign T hücre klonunun normal deri immün yanıtından ortaya çıktığı düşünülmektedir. Pautrier mikroabselerinin Langerhans hücreleri ile temasta bulunan malign T hücre toplulukları olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle de T lenfosit

klonunun oluşmasında epidermisteki Langerhans hücrelerinin T lenfositlerini sürekli olarak uyarması neden olarak gösterilmektedir^{39,40}.

Malign T hücreleri yukarıda sözü geçen yüzey molekülleri ve kemokinlerin yanısıra bellek T lenfositleri CD45RO (hücre proliferasyonu nükleer antijeni) ve IL-2α reseptörü olan CD25 de eksprese ederler⁴¹. IL-2 reseptörünün çözünür α zinciri aktive olmuş T lenfositlerden ve diğer immün sistem hücrelerinden salınmaktadır. Çeşitli çalışmalarda ileri evre MF’de IL-2 reseptörünün çözünür formu kanda yüksek bulunmuştur. Ancak erken evre MF’de lezyonlarının çoğunda CD25 ekspresyonuna rastlanmaz⁴².

Deriye afinitesi olan CD4+ matür T (Th) lenfositlerini neyin aktive ettiği bilinmese de bu artmış aktivasyon bozulmuş Th2 sitokin profiline (IL4, IL5, IL10) takiben de inflamasyon ve immün sistemin bozulmasına neden olmaktadır. Th2 profili IL-4 ve IL-10 aracılığıyla konağın immün yanıtını baskılamakta ve hastalığın ilerlemesine yol açmaktadır⁴³.

MF/SS’de T lenfositlerin klonalitesi “Southern blotting” veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizleri aracılığıyla T hücre reseptör gen rearanjmanları ile belirlenebilmektedir. Özellikle PCR çok duyarlı bir yöntemdir ve erken hastalıkta dahi monoklonaliteyi tespit edebilmektedir⁴⁴. MF’deki populasyon monoklonaldır, ancak lenfosit infiltrasyonunun seyrek olduğu dokularda yalancı negatif sonuçlar alınabilir. Ayrıca monoklonaliteye benign karakterde başka hastalıklarda da rastlanabilir bu nedenle monoklonalite eşittir neoplazm değildir⁴⁵.

Yakın zamanda Yawalkar ve ark tarafından yapılan bir çalışmada MF/SS’de sadece klonalitede artış değil aynı zamanda T hücrelerinin repertuarında da bir bozulma olduğu gösterilmiştir bu durum immün sistemdeki baskılanmayı ve enfeksiyonlara yatkınlığı açıklamaktadır. Aynı çalışmada yazarlar bir enfeksiyon ajanı veya malign T hücreleri tarafından salgılanan bir maddenin normal T hücre populasyonu gelişimini engellediğini öne sürmüşlerdir⁴⁶.

Malign T hücrelerin çoğunlukla Th2 fenotipinde olduğu bilinmektedir. Bu hücrelerden dokuya IL-4 ve IL-5 salınımı olduğu gösterilmiştir^{43, 47}. Yine yapılan bir çalışmada lezyonlar yama evresinden plak ve tümör evresine geçerken artmış IL-10 düzeyleri gösterilmiştir⁴⁸. Bu bilgiler erken deri lezyonlarında konağın tümör dokusuna karşı olan yanıtını gösteren CD8⁺/TIA-1⁺ T lenfositlere⁴⁹ rağmen kronik

olarak IL-4, IL-5 ve IL-10 gibi Th2 sitokinlerinin salınımının tümör dokusu çevresinde immün yanıtı baskıladığını göstermektedir³³.

Wysocka ve ark. yaptıkları bir çalışmada malign hücre artışı ile orantılı olarak IL-12 ve IFN- α düzeylerinde azalma tespit etmişlerdir⁵⁰. Bu sitokinlerdeki düşüş dentritik hücrelerden IL-15, IL-18 gibi sitokinlerin salınımını da azaltır. Bu sitokinler IFN- γ 'nın kuvvetli uyarınlıdır. Bu nedenle de periferik kanda IFN- γ düzeyleri de düşmektedir. Bu moleküllerin azalması da Th1 yanıtında eksiklik ile sonuçlanmaktadır⁴³.

Klinikte yukarıda bahsedilen sitokinlerin, CD8+ T hücrelerin, NK hücrelerin dolaşımında azalmasına bağlı olarak hastalarda immün sistemde yetersizlik ve enfeksiyonlara yatkınlık görülmektedir³³.

Periferik eozinofili ve artmış serum IgE düzeyleri de MF/SS hastalarında karakteristik bir immünolojik bulgudur⁴³. Hatta periferik eozinofili kötü prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir⁵¹. IL-4 ve IL-5 üretimindeki artışın eozinofili ve IgE düzeylerini yükselttiği düşünülmektedir⁴³.

Klinik özellikler:

Lezyonlar morfolojik olarak klasik, atipik lezyonlar ve birliktelik gösteren durumlar olarak 3 şekilde izlenebilir. Klasik lezyonlar yama, plak ve tümör olmak üzere 3 grupta incelenir. Hastalık ilerledikçe lezyonlar yama evresinden tümör evresine doğru klinik bir gidiş sergileyebilir. Ancak yine de bu lezyonlardan herhangi biri de ilk olarak karşımıza çıkabilir veya tedavi sonrası relapslarda izlenebilir⁵².

Yama evresinde çoğunlukla poikilodermik, 3cm'den büyük kserotik, atrofik, yer yer deskuamasyon gösteren anüler ve arkuat lezyonlar görülür (Şekil 2.1.1). Bu lezyonlar çoğunlukla glutealar, proksimal ekstremiteler ve memeler gibi güneş görmeyen bölgelerde yer alır. Elastik liflerin kaybı ve epidermisteki atrofi lezyonlarda tipik 'sigara kağıdı veya parşomen kağıdı' görünümüne neden olur⁵³.

Plak evresinde infiltrate, kepekli, sarı-kırmızı lezyonlar görülmektedir. Tipik yamalar plakların komşuluğunda yada vücudun diğer bölgelerinde görülebilir. MF'nin plakları düz yüzeyle tümörlerden ayırt edilemeyebilir. Bu nedenle düz yüzeyle ancak infiltrate lezyonlardan biyopsi alınması önerilir⁵³.

Tümör evresinde çoğunlukla yama, plak ve tümörlerden oluşan bir klinik izlenir. Ancak sadece tümörler de görülebilir. Tümörler bir veya çoğunlukla birden fazla, lokalize veya yaygın olabilir (Şekil 2.1.2). Tümörlerin üstünde ülserleşme de sık görülebilen bir bulgudur⁵³.



Şekil 2.1.1 Sakral bölgede atrofik, soluk eritemli, kserotik yama



Şekil 2.1.2 Sırtta ve üst ekstremitelerde tümöral lezyonlar

MF için atipik olan lezyonlar ise vezikül, püstül ile seyreden klinik tablolar ve parmakizi lezyonlar ile karakterize olan dijitat dermatozlardır. Palmoplantar bölge ve distal ekstremitte yerleşimi ise atipik yerleşim yerleri olarak değerlendirilebilir⁵⁴. Hipopigmentasyon, eritem, papüloskuamoz plaklar, alopesi ise MF ile birliktelik gösterebilen lezyonlardır.

Eritrodermik MF de novo veya daha önceden mevcut olan MF'nin ilerlemesi sonrası oluşabilir. Eritrodermi tek başına bir klinik bulgu olabileceği gibi SS'nin bir parçası da olabilir. Nadiren lenf nodlarında büyüme ve periferik kanda dolaşan neoplastik hücreler görülebilir. Histopatolojik ve fenotipik özellikler MF ile benzerdir. Tedavi sonrası hastalar yama, plak, tümör ve yeni eritrodermik alevlenmelerle karşımıza çıkabilirler⁵³.

MF'de içorgan tutulumları da görülebilir. Bu çoğunlukla lenfadenopati şeklinde kendi gösterse de iç organlardan akciğer başta olmak üzere dalak, karaciğer, gastrointestinal sistem ve diğer organ tutulumları da olabilir. Daha önceden de

belirtildiği gibi DTHL özellikle de MF yavaş bir seyir gösterdiğinden hastalar çoğunlukla başka nedenlerden dolayı ölürlür. Ancak bazı hastalar hızlı bir ilerleme göstererek ilerlemiş hastalıkta bozulan hücrel immüniteye bağlı olarak, çoğunlukla da sepsis nedeniyle kaybedilirler⁵⁵.

MF aynı zamanda lenfomatoid papülozis, CD30+ anaplastik büyük hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma ile de birlikte olabilir. MF bu hastalıklardan önce oluşabilir, eşlik edebilir veya sonrasında da görülebilir⁵³.

Tanı:

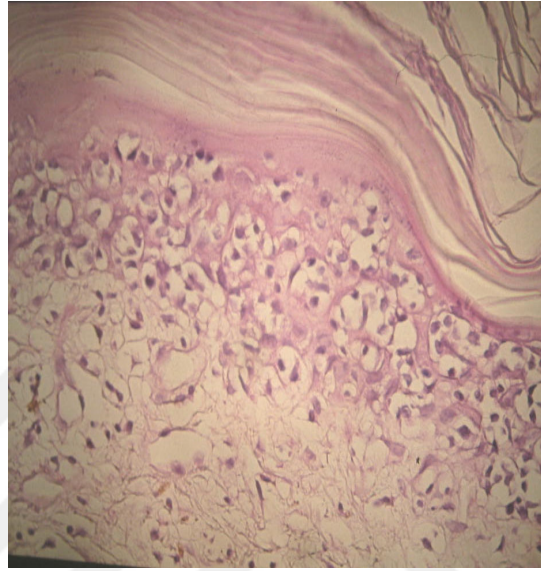
Daha önce de değinildiği üzere MF'de lezyonların çıkışı ile kesin tanı konulması arasında tekrarlayan biyopsilere ihtiyaç duyulabilmektedir. Yavaş klinik seyirli olmaları ve lenfomatoid ilaç döküntüleri⁵⁶ gibi derinin başka hastalıklarında da atipik T hücrelerinin varlığı tanıda güçlükler neden olmaktadır. Bu nedenle de kesin tanı klinik, histolojik ve immünofenotipik çalışmalar sonucunda koyulmalı ve gerekirse gen rearanjman analizleri ile de desteklenmelidir¹⁴.

Histopatoloji:

Erken yama evresindeki lezyonlar lenfosit ve histiyositten zengin yüzeyel band tarzında veya likenoid infiltratlarla karakterizedir. Küçük ve orta çaplı serebriform ve bazen hiperkromatik nükleuslu atipik hücreler az sayıdadır. Bu hücreler çoğunlukla epidermotropizm göstermekte olup karakteristik olarak epidermisin bazal tabakası boyunca tekli, çoğunlukla halolu, veya çizgisel şekilde dizilmektedirler⁵⁷ (Şekil 2.1.3). Atipik hücrelerin epidermis içinde oluşturdukları topluluklar (Pautrier mikroabseleri) çok karakteristiktir ancak az sayıda vakada görülmektedir⁵⁸. Epidermiste akantoz ve retelerde uzama görülebilir ancak spongiozis genel olarak hafiftir veya yoktur⁹. Papiller dermiste orta veya artmış derecede fibrozis ve lenfositlerden oluşan band benzeri veya yama tarzı likenoid infiltrasyon görülür. Dermal ödem çoğunlukla görülmez. Erken MF'de farklı histopatolojik bulgular da bulunabilir. Perivasküler yüzeyel infiltrasyon, yoğun spongiozis, interfaz dermatiti, pigment inkontinansı, liken simpleks kronikus benzeri epidermal hiperplazi, eritrosit ekstrasvazasyonu görülebilir⁵³.

MF plakları üst dermiste yoğun band benzeri çoğunlukla serebriform görünüşlü lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu evrede Pautrier mikroabseleri

sık karşılaşılan bir bulgudur. Bazı vakalarda plak ve düz yüzeyli tümörlerde interstisyel infiltrasyon daha belirgin olabilir. Bu tablo interstisyel MF olarak yorumlanmıştır⁵⁹.



Şekil 2.1.3 Epidermotropizm gösteren T lenfositler

Tümör evresindeki lezyonlarda yaygın dermal infiltrasyonlar ve epidermotropizm kaybı izlenmektedir. Tümör hücrelerinin miktarı ve boyutları artmaktadır. Atipik hücreler küçük-orta çaplıdan, geniş serebriform, belirgin nükleuslu blastik hücrelere kadar çeşitli özellikler göstermektedirler⁹.

İleri evre MF’de infiltrasyonda %25’den fazla geniş çaplı hücrelerin bulunması, diffüz büyük hücreli lenfomaya transformasyonu gösterebilir. Bu geniş çaplı hücre gruplarına MF’nin plak lezyonlarında da rastlanabilir, ancak böyle vakalarda çoğunlukla klinikte tümöral lezyonlar da mevcuttur. Hücreler CD30+ veya CD30- olabilir ve bu hücrelerin deri biyopsilerinde saptanması kötü prognoz göstergesidir⁸.

İmmünofenotiplendirme ve genetik özellikler:

Günümüzde artık parafin ve frozen kesitlerde hücre yüzey veya sitoplazmik molekülleriyle etkileşen antikolar ile yapılan immünohistokimyasal tetkikler DTHL’nin tanısında ve sınıflandırılmasında çok önemli yer tutmaktadır. Bu çalışmalar sayesinde DTHL’nin yeni alttipleri de keşfedilmiştir. Neoplastik T hücresi üzerinde

bulunan CD2, CD3, CD4, CD5 gibi T hücre yüzey antijenlerinin kaybı DTHL tanısında önemli bir kriterdir⁶⁰.

MF'deki neoplastik hücreler matür CD2+,CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8- α/β fenotipinde bellek/yardımcı T hücrelerinden oluşmaktadırlar. CD7 kaybı ise sıklıkla görülmesine rağmen başka deri hastalıklarında da tespit edilebildiği için çok güvenilir bir belirteç değildir⁶¹. CD26 kaybı da MF lezyonlarında beklenen bir bulgudur. İleri evrelerde ise tüm T lenfosit yüzey antijenlerinin kaybı görülebilir ve MF tanısında önemlidir⁶⁰. MF plak ve tümör evresindeki lezyonların % 10'unda CD4+ T lenfositlerden eksprese edilen sitotoksik proteinler de (TIA-1, granzim-B) bulunabilir⁶². Plak ve tümörlerde T hücreler CD30 antijeni eksprese edebilirler⁵³.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda CD8/CD3 oranının düşüklüğünün histopatolojik tanıda önemli bir kriter olabileceği öne sürülmüştür⁵³.

İleri evre hastalıkta periferik kanda malign hücre klonunun artışı normal lenfosit popülasyonunda özellikle de CD8+ T hücrelerde, CD56+ NK hücrelerde ve dentritik hücrelerde azalmaya neden olur³³. Aynı zamanda periferik kan dokusunda tümör yükünü belirlemek için periferik yaymada Sezary hücreleri araştırılmaktadır. Ancak aktif T lenfositlerin Sezary hücrelerine çok benzemesi nedeniyle günümüzde bu teknik yerini malign T hücreleri tespit edebilen anti-TCR V β gibi monoklonal antikorların veya yüzey belirteçlerine karşı oluşturulmuş antikorların (örn: CD3, CD4, CD8, CD7 ve CD26) kullanıldığı tekniklere bırakmıştır^{63,64}. Aynı zamanda flow sitometri de diğer tercih edilen yöntemlerdendir³³.

T hücre gen rearanjman analizleri:

Son yıllarda *Southern blot* ve PCR aracılığıyla T hücre gen rearanjman analizleri (γ veya β zinciri rearanjmanları) kullanıma girmiştir⁶⁵. Klonal T hücre popülasyonları sadece DTHL hastalarının deri, lenf nodu ve periferik kanlarında değil; PLEVA, liken planus, liken sklerozis et atrofikus ve psödolenfoma gibi benign hastalıklarda da tespit edilebilir^{65,66,67}. Bu nedenle de klonal T hücre popülasyonlarının gösterilmesi malignitenin değişmez bir bulgusu olarak kabul edilmemelidir. Ancak klinik ve histopatolojik bulgular ile birlikte gözönüne alındığında altın standart olarak kabul edilebilir¹⁴. T hücre reseptör (TCR) geni rearanjmanı plak ve yama evresindeki hastalarda %50 ila % 80 arasında, tümör evresindeki hastalarda % 100 'leri bulan oranlarda, eritrodermik evre'de ise % 83 oranında tespit edilebilmektedir. T

hücrelerinin α/β veya γ/δ zincirlerini eksprese etmesi nedeniyle tanıda kullanılan temel genler bu zincirleri oluşturmaktadır. Ancak çoğu T hücreli lenfoma vakalarında öncelikli olarak α/β tip TCR ekspresyonu olmaktadır. Birçok merkezde klonalite tespitinde ise δ zinciri amplifikasyonu tercih edilmektedir çünkü δ zincirinin değişken segmentlerinin az olması amplifikasyon işlemi kolaylaştırmaktadır. Aynı zamanda tüm α/β TCR + hücrelerin en az bir adet δ zincir aleli içerdikleri de bilinmektedir⁶⁵.

MF'de prognoz ve prognostik faktörler:

Birçok çalışma erken MF'nin tipik olarak yavaş bir seyir gösterdiğini, sınırlı yama ve plak şeklinde lezyonları olan hastaların yaşam sürelerinin kendi yaş gruplarındaki kontrollerle aynı olduğu desteklemiştir. Ancak hastaların %10'u ileri evreye ilerleyebilir ve ortalama yaşam süreleri kısalmıştır. Önemli prognostik faktörlerin başında T sınıflandırılması, klinik evre, deri dışında tutulum ve hasta yaşı gelmektedir^{68,10,11}. Evrelere göre 5 yıllık sağkalım yüzde oranları Tablo 2.1.3'de özetlenmiştir.

Artmış Sezary hücresi, artmış LDH düzeyleri, periferik eozinofili de kötü prognostik faktörler arasında sayılmaktadır^{50,69,70,71}. Histopatolojik incelemede ise büyük hücreli lenfomaya dönüşümü destekleyen büyük atipik CD30+ T hücrelerin varlığı, foliküler MF ve granülomatöz inflamasyon kötü prognostik faktörlerdir. Tümörü infiltre eden CD8+ lenfositlerin varlığı ise iyi prognoz göstergesidir³³. Periferik kanda ve dokuda benzer klonalitenin tespit edilmesi kötü prognostik faktörler arasında sayılmaktadır⁷².

DTHL'de yeni prognostik faktörler bulmak amacıyla çeşitli moleküller üstünde çalışmalar yapılmıştır. Çözünür IL-2 reseptörü, β -2 mikroglobulin, neopterin, IL-6 üzerinde çalışmalar yapılmış moleküllerdir.

IL-2 reseptörünün çözünür α zinciri aktive olmuş T lenfositlerden ve diğer immün sistem hücrelerinden salınmaktadır. Bu nedenle de DTHL'de prognostik bir belirteç olabileceğine dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Vonderheid ve ark. tarafından çözünür IL-2 reseptörünün (sIL-2R) serum düzeylerinin LDH ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ileri evrelerde serum sIL-2R'nin hastalık seyrindeki değişikliklere daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Ancak kandaki Sezary hücrelerinin artışı ile sIL-2R arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Sezary hücrelerinin

kandan ziyade deri ve lenf nodlarında daha çok çoğalmasının bu duruma neden olabileceği düşünülmüştür⁴².

Neopterin makrofajlar, B hücreler ve endotel hücrelerinden IL-2 ve IFN gibi çeşitli sitokinlere yanıt olarak salgılanır. T hücre aktivitesini ve hücresele immün yanıtı gösterdiği düşünülmektedir. Hamerlink, neopterinin ileri evre MF hastalarında yükseldiğini tespit etmiştir⁷³. Neopterin ile yapılan bir başka çalışmada SS dışındaki DTHL vakalarında neopterinin prognostik bir faktör olabileceği üzerinde durulmuş, ancak özellikle SS'li vakalarda düzeylerinin belirgin yükseldiği tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada β -2 mikroglobulinin SS için iyi bir belirteç olduğu, diğer DTHL vakalarında ise tümör yükü ile orantılı olduğu bulunmuştur. IL-6 düzeyleri de bu çalışmada SS'li vakalarda tümör yükü ile SS dışı vakalarda ise klinik evreleme ile uyumlu bulunmuştur⁷⁴.

Tablo 2.1.3 Evrelere göre 5 yıllık sağkalım % oranları

Evre	5 yıllık sağkalım % oranları
IA	100
IB	96
IIA	68
IIB	42
III	40
IVA	0
IVB	0

Ayrırcı Tanı:

MF ayrırcı tanısı 3 grupta incelenebilir. İlk grupta klinik olarak MF erken evre ile karışabilen ekzema, psoriasis, yüzele mantar enfeksiyonları ve ilaç reaksiyonları gibi hastalıklar vardır. Bu hastalıklar histopatolojik ve rutin dermatolojik incelemelerle MF'den ayrılabilirler. Büyük plak parapsoriasis de bu grup hastalıklardan olup MF yama ve plak evresi lezyonlarından klinik olarak ayırt edilemeyebilir. Ancak histopatolojik bulgular çoğunlukla MF ile uyumlu değildir. Büyük plak psoriasis ile yapılan bir çalışmada hastaların ortalama %10'unun MF'ye

dönüştüğü öngörülmüştür⁷⁵. Günümüzde ise büyük plak parapsöriazis yaygın olarak MF yama evresi olarak kabul edilmektedir¹⁴.

İkinci grupta lenfomatoid kontakt dermatit, lenfomatoid ilaç reaksiyonları, aktinik retiküloid gibi histopatolojik bulguları ile MF'yi düşündüren hastalıklar vardır. İnce ayrıntılar (atipik T hücrelerin epidermisten çok dermiste bulunmaları gibi) göz önünde bulundurulmadan dahi dikkatli bir inceleme çoğunlukla doğru sonuca ulaşmayı sağlamaktadır. Çoğunlukla erken evre MF'de benign inflamatuvar hastalıklardan farklı olarak CD7 kaybı görülebilir⁷⁶. Ancak bazı çalışmalarda benign hastalıklarda da kısmen CD7 kaybının olabileceği tespit edilmiştir⁷⁷. Bu nedenle de CD7 kaybını ayırıcı tanıda değerlendirirken vakanın diğer özelliklerini de beraberinde ele almak gerekmektedir. Pautrier mikroabseleri ve dermistekilere göre epidermiste yeralan daha geniş çekirdekli lenfositlerin bulunması MF için daha özgün tanısal bulgular olarak kabul edilmektedir. Yine epidermis içinde görülen halo ile çevrili lenfositler de MF'yi benign hastalıklardan ayırmada önemli bir kriter olarak kabul görmektedir. Ancak yine de özellikle erken evre MF'nin klinik ve histopatolojik tanısında zorluklar yaşanmaktadır⁵³.

Rutin kullanıma girmiş olan TCR gen rearanjman analizlerinden MF'yi benign hastalıklardan ayırt etmekte yararlanılmaktadır. Ancak erken evre MF'de vakaların sadece %50'sinde monoklonal bir rearanjman görüldüğü unutulmamalıdır^{44,65}. Yine liken planus⁷⁸ ve liken sklerozis⁷⁹ gibi hastalıklarda da monoklonalite tespit edilebildiğinden erken evre MF tanısında çok güvenilir bir yöntem olarak kabul görmemiştir. Sonuçların klinik bulgular ile desteklenmesi gereklidir.

Üçüncü grupta ise diğer epidermotropik DTHL'ler vardır. Bu lenfomalar ve MF arasındaki klinik ve histopatolojik farklılıklara ilerleyen bölümlerde değinilecektir.

Evreleme:

Hastalığın sağkalımını etkileyen en önemli faktörlerin deri tutulumunun yaygınlığı, deri lezyonlarının tipi ve deri dışında diğer sistemlerin tutulumu olduğu bilinmektedir. Bu nedenle de evreleme 3 doku göz önünde bulundurularak yapılır: deri, lenf nodları ve uzak metastaz. Bu amaçla TNM sınıflandırılması geliştirilmiştir⁸⁰. Hatırlaması kolay ve birçok malignensi için kabul görmüş bir sistem

olan TNM periferik kan evresi de içerecek şekilde TNMB (Tablo 2.1.4) olarak tekrar ele alınmıştır. Klinik kullanımda TNMB sistemine dayalı olarak yapılan klinik evreleme ise Tablo 2.1.5'te görülmektedir. Evrelerin istatistiksel olarak anlamlı bulunan prognostik farklılıkları olduğu gösterilmiştir⁸¹. Ancak Evre IIB'deki hastaların evre III'e göre daha kötü prognozu olduğu da bilinmektedir. Periferik kanda Sezary hücrelerinin bulunması önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir ancak Sezary hücrelerinin bulunması evrelemeye henüz dahil edilmediği için TNMB sistemi yerine klinikte halen sadece TNM sistemi kullanılmaktadır^{82,71}. Yukarıda sözü geçen uyumsuzluklar nedeniyle bu evreleme sisteminin kullanımıyla ilgili farklı görüşler vardır.

Klinik, histopatolojik, immünolojik yöntemlerin ışığında tanı alan hastalarda inguinal, aksiller, servikal lenf nodu muayenesi, hepatosplenomagali ve abdominal kitle için karın muayenesi yapılmalıdır. Tam kan sayımı ve biyokimya tetkikleri incelenmeli, 1 cm'den büyük olan lenf nodlarından biyopsi alınmalıdır. Evre IA ve B'deki hastalar için ek tetkik gerekmemektedir. Ancak deri dışı tutulum olduğundan şüphelenilirse toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. TCR gen rearanjmanları da kullanılan tekniğin duyarlılığına bağlı olarak değişen sonuçlar verebilir. Bu nedenle de diğer tanı yöntemleri ile birlikte ele alınması önerilmektedir¹⁴.

Tablo 2.1.4 MF'de TNMB sınıflandırması

T: Deri

T1: Yama veya plak (vücut yüzeyinin <%10)

T2: Yama veya plak (vücut yüzeyinin >%10)

T3: Tümör

T4: Eritrodermi

N: Lenf nodu

N0: Büyümüş lenf nodu yok

N1: Büyümüş lenf nodları var ancak, histolojik olarak hastalık yok

N2: Büyümüş lenf nodları yok ancak, histolojik olarak hastalık var

N3: Büyümüş lenf nodları var, histolojik olarak hastalık var

M: Organ

M0: Organ tutulumu yok

M1: Organ tutulumu var

B: Kan

B0: Dolaşımda atipik (Sezary) hücreler yok (< %5)

B1: Dolaşımda atipik (Sezary) hücreler var (>%5)

Tablo 2.1.5 MF'de klinik evreleme

EVRE	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1,2	1	0
IIB	3	0,1	0
III	4	0,1	0
IVA	1-4	2,3	0
IVB	1-4	0-3	1

Atipik klinik görünüm:

1.Poikilodermik MF:

Poikilodermik MF belirgin telenjiktazilerle birlikte olan atrofik kırmızı-kahverengi makül ve yamalarla karakterizedir. Sıklıkla meme ve glutealarda yerleşmektedir. Histopatolojisinde atrofik epidermis ve interfaz dermatiti görülür. Nekrotik keratinositler en belirgin bulgu olabilir. Likenoid tip MF olarak da adlandırılmaktadır⁵³.

2.Hipopigmente/Hiperpigmente MF

MF hastalarında hipo veya hiperpigmente lezyonlar görülebilir. Bu lezyonlar vitiligo, pitriazis alba veya pitriazis versikolor ile karışabilir. Ancak histopatolojileri tipik MF histopatolojisidir. Hipopigmente MF özellikle zencilerde ve çocuklarda daha sık görülmektedir⁸³. Hipopigmente MF’de ilginç olarak CD8+ fenotipine sahip hücreler çoğunlukta olabilir ve bu da vitiligo ile benzer patogeneze sahip olabileceğini göstermektedir⁸³.

Nadiren MF lezyonları hiperpigmentasyon gösterebilir ve histopatolojide pigment inkontinansı ile birlikte papiller dermiste melanofajlar izlenir. Yaygın hiperpigmentasyon ise melanoeritoderma olarak adlandırılır ve çoğunlukla SS’li hastalarda görülür⁵³.

3. Pigmente purpurik dermatit benzeri MF:

Bazı hastalarda MF lezyonları çevresinde purpurik bir halo ile çevrilidir ve histopatolojik olarak da damar dışına çıkmış çok sayıda eritrositler görülür. Liken aerus ve likenoid purpura gibi hastalıklarla histopatolojik olarak bir farklılık görülmeyebilir. Bu nedenle de klinik özellikler tanıda önemlidir. Atipik pigmente purpura’nın tanımlanması ve pigmente purpurik dermatit ile MF arasında muhtemel bir ilişkinin kurulması ile ayırıcı tanı bazı vakalarda zorlaşmıştır. Zaten pigmente purpurik dermatit tanısı alan ve sonrasında MF gelişen vakaların başından beri MF olabileceği görüşü ortaya atılmıştır^{84,85}.

4.Vezikülobülöz MF/Dishidrotik MF:

Bazı MF hastalarında erozyonlara yol açan veziküller ve büllöz lezyonlar görülebilir. Büllöz lezyonlarda ayrılma dermoepidermal bileşkede veya intraepidermal bölgede yer alabilir. MF’nin palmoplantar bölgede veziküllerle seyreden tipi ise dishidrotik MF olarak adlandırılmıştır^{86,87}.

5. Papüler MF:

Bazı MF hastalarında yama ve plaklar olmadan papüler lezyonlar görülebilir. Bu lezyonları lenfomatoid papülozis B tipinden ayırt etmek oldukça zor olabilir. Bu vakalarda ayırıcı tanı için hastaların takip edilmesi gereklidir⁵³. Çünkü papüler MF vakalarında lenfomatoid papüloziste olduğu gibi lezyonların gerilemesi görülmemektedir.

Erken evre MF’de tedavi seçenekleri:

MF tedavisi özellikle hastalığın evresine bağlıdır. Erken evrelerde çoğunlukla topikal tedavi seçenekleri tercih edilir. DTHL için tedavi seçenekleri ilk olarak bu konuda yapılan en kapsamlı çalışma ile belirlenmiştir. Bu çalışmada deriye yönelik tedaviler (topikal mekloroetamin, yüzeysel radyoterapi, fototerapi, total vücut elektron ışın terapisi) ile çoklu kemoterapi tedavileri karşılaştırılmıştır. Cevap oranı kemoterapi alan grupta daha yüksek bulunmuş ancak aynı zamanda morbiditede artış tespit edilmiştir. Sağ kalım oranları arasında her iki grup için de bir fark tespit edilmemiştir⁸⁸.

Deriye yönelik tedaviler:

1. *Topikal steroidler:* Nemlendiriciler ve topikal steroidler Evre I A ve B ‘deki özellikle ince yama plakları olan hastalarda en sık tercih edilen tedavi yöntemidir. Bu tedavi ile erken evrelerde remisyon oranı %60’ları bulmaktadır⁸⁹. İleri evrelerde ise adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadırlar.

2. *Topikal kemoterapi:* Topikal kemoterapötik ajanlardan mekloretoamin ve karmustinin erken evre MF’lerde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Evre IA ve B’deki hastalarda mekloretoaminle yapılan bir çalışmada %60 ila 80 oranında tam remisyon izlenmiştir⁹⁰. Deride iritasyon, alerjik kontakt dermatit ve artmış deri kanseri riski yan etkilerdir. Yine karmustinle de benzer remisyon oranları tespit edilmiştir⁹¹. Karmustinle ise telenjektazi ve miyelosupresyon görülebilir. Tedavi boyunca yakın tam kan sayımı takibi gereklidir.

3. *Radyoterapi (RT):* MF ve varyantları radyoterapiye duyarlı lenfomalardır. RT özellikle deriye sınırlı MF’de kalın plak ve tümörlerin tedavisinde etkin bir tedavi yöntemidir⁹². Total vücut elektron ışın tedavisi (EIT) ise yaygın lezyonu olan vakalara 36 Gy 1.5-2’ye bölünmüş dozlarda 8-10 hafta uygulanabilir. Evre IA/B ve

IIA'daki hastalarda remisyon oranları %96, evre IIB'de ise % 36'dır. Ancak relaps oranı yüksektir⁹³. Yan etkiler eritem, telenjiektazi, kepeklenme, saç, tırnaklar ve ter bezi fonksiyonun geçici kaybı ile deri malignensilerinin oluşumundaki artıştır⁷⁹.

4. *Fototerapi*: Fototerapi yaklaşık 20 yıldır erken evre MF tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. En sık tercih edilen yöntem UVA+8-metoksipsoralen (PUVA)'dir. PUVA tedavisi 2-4 kez/hafta verildiği çalışmalarda remisyon oranları Evre IA'da %50 ila 88 ve Evre IB'de %50 ila 60 olarak bulunmuştur^{94,95}.

Sadece yama evresinde lezyonların olduğu hastalarda ise geniş band UVB tercih edilebilir ve bu hasta grubunda tam yanıt oranları %75'leri bulmaktadır⁹⁶.Yakın zamanda UVA1⁹⁷ ve dar band UVB⁹⁸ ile de çalışmalar bildirilmiştir.

5. *Retinoidler*: İzotretsin, etretinat, beksaroten ve asitretin gibi oral retinoidler biyolojik yanıt düzenleyicileri olarak konağın neoplastik T hücrelerine karşı olan immün yanıtını arttırmaları. Retinoid X reseptör agonisti beksarotenle (%1 jel) diğer tedavilere direçli evre IA/B'deki hastalarda %63 remisyon oranı, %21 tam yanıt bildirilmiştir⁹⁹. Oral beksarotenin ise 300 mg/m²/gün kullanımıyla %48'lere varan cevap oranı olduğu tespit edilmiştir¹⁰⁰. Retinoidler immün sistemi baskılayan ilaçlar olmadığından kolaylıkla diğer ajanlarla kombine edilebilirler. PUVA ile olan kombinasyona Re-PUVA adı verilmektedir. Bu şekilde hastaların daha az sayıda tedavi ve daha düşük kümülatif dozlarla tedavi edilebileceği gösterilmiştir¹⁴.

6. *İnterferonlar (IFN)*: İnterferon MF tedavisinde tek başına veya diğer tedavilerle kombine edilen bir biyolojik yanıt düzenleyicisidir. IFN- α tek başına kullanıldığında cevap oranı %50 civarındadır¹⁰¹. Ancak yapılan çalışmalarda PUVA ile kombinasyonun daha yüksek cevap oranları sağladığı tespit edilmiştir bu nedenle de PUVA tedavisinin yetersiz olduğu erken tümör evresindeki hastalarda tercih edilmesi önerilmektedir¹⁰².

Deriye yönelik tedavilerin hepsi göz önünde bulundurulduğunda yanıt oranlarının ortalama %50-60 arasında değişmekte olup sistemik kemoterapinin yan etkilerine de rastlanmamaktadır. Bu tedavi seçenekleri karşılaştırıldığında birbirlerinden herhangi bir üstünlüğü olmadığı belirlenmiştir. Ancak yüksek relaps oranları nedeniyle genel olarak bu tedavilerin kombine edilmesi önerilmektedir⁷⁹. Evrelere göre tedavi yaklaşımları Tablo 2.1.5'te özetlenmiştir.

İleri Evre MF’de tedavi seçenekleri :

1. *Sitotoksik kemoterapi:* Tek ajan veya kombinasyon kemoterapilerinde ortalama %20-60 arasında cevap oranları tespit edilmektedir ancak remisyon süreleri 4-6 ay arasında değişmektedir. CHOP (siklofosfamid, hidroksideaunomisin, vinkristin, prednizon) tedavisi birçok merkezde standart tedavi seçeneğidir¹⁰³.

2. *Nükleozid analogları:* Klasik purin analoglarından pentostatin, fludarabin, 2-klorodeoksiadenozinin tek ajan olarak MF/SS’de aktiviteleri %20-%70 cevap oranı ile gösterilmiştir. Gemstabin diğer bir purin analogudur ve yakın zamanda hematolojik malignensilerde kullanıma girmiştir. Tedaviye dirençli 44 MF hastasında yanıt alındığını gösteren çalışmalar vardır^{104,105}. Purin metabolizmasını hedef alan başka bir ajan da BCX-177’dir. MF/SS’de ve T hücreli akut lenfositik lösemide faz I çalışmalarında yanıt alınmış ve faz II çalışmaları planlanmaktadır⁹¹.

3. *Kromatin remodeling ajanları:* Histon deasetilaz inhibitörleri histonların asetilasyonlarını arttırarak gen ekspresyonunu modüle ederler. FK 228’in MF ve periferik T hücreli lenfomada aktif olduğu gösterilmiştir. Diğer bir histon deasetilaz inhibitörü olan SAHA’nın da faz I çalışmalarda DTHL’de aktivitesinin olduğu gösterilmiştir¹⁰⁶.

4. *Kemik iliği transplantasyonu:* Kemik iliği transplantasyonunun MF tedavisinde kullanımıyla ilgili çalışmalar sınırlıdır. Olavarria ve ark. olog kemik iliği transplantasyonu yapılan tümör evresindeki 9 hastada ortalama 7 aylık bir remisyon süresi elde etmiştir¹⁰⁷.

5. *Monoklonal antikorlar ve füzyon toksinleri:* Alemtuzumab anti CD-52 antikorudur ve normal B ve T lenfositleri ile malign T ve B hücrelerinin çoğunda eksprese edilmektedir. Yakın zamanda ileri evre MF/SS’de belirgin aktivitesi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur¹⁰⁸. Anti CD-4 antikoruna ise MF/SS’de aktivitesi gösterilen diğer bir ajandır¹⁰⁹.

IL-2 reseptörlerini hedef alan tedavi seçeneklerinin relaps veya refrakter MF/SS’de aktiviteleri olduğu gösterilmiştir. Denilökin diftitoz IL2’ye bağlanan bir füzyon proteinidir. MF’deki neoplastik T hücrelere bu hücreler tarafından eksprese edilen IL-2 reseptörleri aracılığıyla bağlanır ve protein sentezi inhibisyonu yoluyla hücre ölümüne neden olur. Ortalama klinik cevap oranları %30-70 arasında değişmektedir¹¹⁰.

6. *Aşı stratejileri*: Dentritik hücre peptidleri ile aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir¹⁴.

7. *Ekstrakorporeal fotoferez (EKF)*: Bu tedavi UVA varlığında hastanın kanında dolaşan malign lenfositlerinin 8-metoksipsoralen ile fotoinaktivasyonuna dayanır. Eritrodermik DTHL'de monoterapi olarak kullanılabilceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır¹¹¹. Hastaların ortalama 6 hafta içinde tedaviden fayda görmeye başladıkları ancak iyileşmenin ve tam yanıtın 12 aya kadar uzayabileceği bilinmektedir¹¹¹.

Tablo 2.1.5 MF/SS'de evrelere göre tedavi seçenekleri

EVRE	I. BASAMAK	II.BASAMAK	REFRAKTER HASTALIK
IA	Deriye yönelik tedaviler		
IB/IIA	Topikal KMT Fototerapi EIT (+/- düşük doz biyolojik ajanlar)	IFN Retinoidler Denilökin diftitoks Çoklu yaklaşım Topikal KMT+biyolojik ajan Fototerapi+biyolojik ajan 2 biyolojik ajan	Deneysel Tedaviler
IIB	Az sayıda tümör Lokalize EIT IL, IFN Topikal KMT+biyolojik ajan Yaygın tümör Total vücut EIT Denilökin diftitoks Çoklu tedavi seçenekleri	Çoklu tedavi seçenekleri Denilökin diftitoks Tek ajan KMT	Deneysel tedaviler
III	PUVA Retinoidler IFN Metotreksat EKF Çoklu tedavi seçenekleri	Çoklu tedavi seçenekleri Denilökin diftitoks Tek ajan KMT	Deneysel tedaviler
IVA/B	Çoklu tedavi seçenekleri Tek ajan KMT (+/- deriye yönelik tedaviler)	Lokal radyoterapi (deri dışı tutulum) Kemik iliği tranplantasyonu KMT	Deneysel tedaviler

EIT: Elektron ışın tedavisi, KMT: Kemoterapi, EKF: Ekstrakorporeal fototerapi
IL: İnterlökin, IFN: İnterferon

2.1.4 MF alttipleri:

Foliküler MF

Foliküler MF, MF'nin histopatolojik olarak epidermotropizmden çok folikülotropizm gösteren varyantıdır. Daha çok baş ve boyun bölgesinde yerleşen lezyonlar ile ortaya çıkar. Çoğu vakada foliküler musinozis ile birlikte. Çoğunlukla erişkin yaşlarda görülür ve erkeklerde kadınlardan daha sık rastlanmaktadır¹¹². Hastalarda gruplaşmış foliküler yerleşimli papüller, akneiform lezyonlar, plaklar ve bazen de tümörler görülebilir. Lezyonlar çoğunlukla alopesi ile birlikte. Kaşıntı bu hastalarda klasik MF'ye göre daha şiddetlidir ve hastalık progresyonunu gösterir. Yine sekonder bakteriyel enfeksiyonlar da daha sık görülmektedir. Beş yıllık sağkalım oranı klasik MF tümör evresi ile benzerdir ancak klasik plak evre MF'ye göre belirgin olarak azalmıştır⁹.

Dermal infiltratların perifoliküler lokalizasyonu nedeniyle klasik tedavilere yanıt sınırlıdır. Bu nedenle yanıt alınamayan vakalarda lokal RT ve total vücut elektron ışın tedavisi gerekebilir¹¹².

Pagetoid Retikülozis:

MF'nin nadir görülen bir varyantıdır ve neoplastik T hücrelerin intraepidermal proliferasyonu ile karakterize yama ve plaklar mevcuttur. Pagetoid retikülozis terimi sadece lokalize tip için kullanılmalıdır. Çünkü yaygın tip (Ketrin- Goodman tipi) agresif CD8+ epidermotropik DTHL veya klasik yaygın plak evre MF'nin bulgusudur^{113,114}. Hastalarda çoğunlukla bir ekstremitede lokalize soliter psoriaziform veya hiperkeratotik yama ve plaklar görülür. Klasik MF'den farklı olarak deri dışı tutulum ve hastalığa bağlı ölümler hiç bildirilmemiştir⁹.

Histopatolojisinde büyük, atipik pagetoid hücreler tarafından infiltre edilen hiperplastik epidermis izlenmektedir. Bu atipik hücreler orta veya geniş çaplı bazen hiperkromatik bazen de serebriform nükleuslu vakuolize olmuş sitoplazmalar ile karakterizedirler. Neoplastik hücreler CD3+, CD4+, CD8-, veya CD3+, CD4-, CD8+ olabilir. Çoğunlukla CD30 ekspresyonu da görülebilir^{115,116}.

Tedavide radyoterapi veya cerrahi ekzizyon önerilir¹¹⁵.

Granülomatoz Gevşek Deri:

Deri kıvrımlarının gevşemesi ve klonal T hücrelerinin granülomatoz infiltrasyonu ile karakterizedir. Şimdiye kadar 30'dan az olgu bildirilmiştir.

Çoğunlukla erişkin çağ ve adölesan dönemde görülür ve erkeklerde daha sıktır. Vakaların 1/3'ünde Hodgkin lenfoma ile birlikte, Klasik MF ile birlikteliği de gösterilmiştir^{117,118}.

Histopatolojide atipik T lenfositlerden oluşan granülomatoz dermal infiltrasyon, makrofajlar, multinükleer dev hücreler ve bu hücreler ile oluşan elastofagositozis görülmektedir. Atipik T hücreleri CD3+, CD4+, CD8-fenotipindedir.

Tedavide radyoterapi kullanılabilir. Cerrahi ekzizyon sonrası nüksler bildirilmiştir¹¹⁹.

2.1.5 Sezary Sendromu

SS eritrodermi, jeneralize lenfadenopati ile deride, lenf nodları ve periferik kanda neoplastik T hücrelerinin (Sezary hücreleri) varlığı ile karakterizedir¹²⁰. Günümüzde International Society for Cutaneous T Cell lymphoma (ISCL) grubu tarafından SS tanısında aşağıdaki kriterlerin kullanılması önerilmektedir: Periferik kanda Sezary hücrelerinin en az 1000 hücre/mm³ konsantrasyonunda olması; immünofenotipik anomalilerin gösterilmesi (CD4/CD8 oranının 10'dan yüksek olması, T hücre antijenlerinin herhangi birinin veya hepsinin kaybı CD2, CD3, CD4 ve CD5) veya monoklonal T hücre klonunun periferik kanda moleküler veya sitogenetik metodlarla gösterilmesidir¹²¹.

SS nadir görülen bir hastalıktır ve çoğunlukla erişkinlerde görülür. Kaşıntının da eşlik ettiği eritrodermi, ödem, eksfoliasyon, likenifikasyon ile karakterizedir (Şekil 2.1.4). Lenfadenopati, onikodistrofi, alopesi, palmoplantar hiperkeratoz sıklıkla eşlik eden diğer bulgulardır¹²⁰.



Şekil 2.1.4 SS'de gövde ve üst ekstremitelerde yaygın eritem ve ödem

Histopatolojik bulgular MF ile benzerdir. Ancak SS'de selüler infiltrat daha monotondur ve epidermotropizm görülmeyebilir. Hastaların 1/3'ünde histopatolojik bulgular özgün değildir¹²². Tutulan lenf nodlarında yoğun Sezary hücrelerinin oluşturduğu tek tip bir infiltrasyon izlenir¹²³. İmmünofenotiplendirmede neoplastik T hücreler CD3+, CD4+, CD8-'tir. Dolaşan Sezary hücrelerinde çoğunlukla CD7 ve CD26 kaybı mevcuttur¹²¹.

Çeşitli çalışmalarda SS'de MF'dekine benzer kromozomal anomaliler tespit edilmiştir. Bu da her iki hastalığın aynı spektrumun parçası olduğu düşüncesini desteklemektedir¹²⁴. SS'de JUNB geni kromozom amplifikasyonu bulunmuştur¹²⁵.

Prognoz genel olarak kötüdür ve ortalama yaşam süresi 2 ila 4 yıl arasında değişmektedir. Çoğu hasta immün sistemin baskılanmasına bağlı fırsatçı enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilirler⁸².

Tedavide EKF tek başına veya diğer tedavi seçenekleri ile birlikte kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda SS ve eritrodermik T hücreli lenfomalarda cevap oranları %30-80 arasında bulunmuştur¹¹¹. IFN- α 'nın tek başına veya PUVA ile kombinasyonu, düşük doz klorambusil ve prednizon, metotreksat tedavileri de kullanılmaktadır. Deriye yönelik tedaviler ve topikal steroidler de adjuvan tedaviler olarak tercih edilebilirler⁹. Yakın zamanda beksaroten ve alemtuzumab ile de çalışmalar bildirilmiş olmasına karşın uzun dönem etkileri henüz bilinmemektedir^{99,108}.

2.1.6 Erişkin T Hücreli Lösemi/Lenfoma:

ETLL etyolojisinde HTLV-1 virüsünün rol oynadığı bir neoplazmdır. Hastalık HTLV-1 virüsünün yüksek prevalans ile bulunduğu Karayip adaları, Güneybatı Japonya, Güney Amerika ve Orta Afrika'da endemiktir. Çoğu hasta lösemi, lenfadenopati, organomegali, hiperkalsemi, nodül ve tümörler, yaygın papül ve plaklarla karakterize olan akut ETLL ile başvurur. Kronik vakalar kolaylıkla MF ile karışabilir ve bu vakalarda dolaşan neoplastik hücreler az veya yoktur¹²⁶. Histopatolojide deri lezyonlarında pleomorfik veya çok loblu nükleuslu çoğunlukla belirgin epidermotropizm göstermeyen orta- geniş çaplı T hücrelerinden oluşan yüzeysel veya diffüz infiltrasyon izlenir. Histopatolojik görüntü MF'den ayırt edilemeyebilir. Yavaş seyirli vakalarda az miktarda atipik hücreden oluşan dağınık

dermal infiltrasyon izlenir. Neoplastik T hücreleri çoğunlukla CD3+, CD4+, CD8-fenotipe sahiptirler ve CD25 eksprese ederler¹²⁶.

HTLV-1 geninin klonal entegrasyonu tüm vakalarda tespit edilebilir ve kronik formları klasik MF'den ayırt etmede faydalı olabilir¹²⁷.

Klinik alt tip en önemli prognostik faktördür. Akut tiplerinde 2 hafta ila 1 yıl içinde mortalite görülebilirken kronik formlarda yaşam süresi daha uzundur. Ancak kronik formda akut forma transformasyon görülebilir¹²⁶.

Tedavide sistemik kemoterapi gereklidir. Kronik formlarda MF'de uygulanan deriye yönelik tedaviler de kullanılabilir¹²⁸.

2.1.7 Primer kütanöz CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar

Primer kütanöz CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar, DTHL içinde %30'luk oran ile ikinci sırada yer alırlar (Tablo 2.1.2). Bu grupta primer kütanöz CD30+ anaplastik büyük hücreli lenfoma (K-ABHL) ile LyP ve sınırda kalan vakalar bulunur. Günümüzde bu iki antitenin aynı spektumda yer aldığı düşünülmekte ve histopatolojik bulguların bu iki antiteyi birbirinden ayırmakta yeterli olmadığı bilinmektedir¹²⁹. Klinik görünüş ve hastalığın gidişatı kesin tanıyı koymada kullanılmaktadır. Sınırdaki vakalarda ise dikkatli klinikopatolojik değerlendirmeye rağmen ayırım yapılamamaktadır¹³⁰.

Primer kütanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma

K-ABHL çoğunlukla erişkin yaşlarda görülür. Çoğu hastada soliter veya lokalize nodül, tümör ve bazen de papüller izlenir. Lezyonlar üzerinde ülserler gelişebilir^{130,131}. Deri lezyonları tıpkı LyP'de olduğu gibi spontan olarak kısmen veya tamamen gerileyebilir. Deri dışı tutulum çoğunlukla bölgesel lenf nodlarında görülür⁹.

Histopatolojide epidermotropizm göstermeyen yaygın büyük CD30+ hücrelerden oluşan infiltrasyon mevcuttur. Çoğu olguda tümör hücreleri geniş sitoplazma, belirgin eozinofilik nükleolus, oval, yuvarlak veya şekilsiz nükleusla karakterize olan anaplastik hücrelerden oluşur. Lezyon periferinde reaktif lenfositlere rastlanabilir. Ülserasyon gösteren lezyonlarda LyP benzeri histopatoloji görülebilir^{129,132}.

Neoplastik hücreler aktive olmuş T lenfosit fenotipine sahiptirler. CD2, CD3 ve CD5 ekspresyonunun kaybı görülebilir. Sitotoksik proteinlerin (granzim-B, TİA-1,

perforin) ekspresyonu artabilir¹³³. Tanı için T hücrelerin %70'den fazlası CD30+ fenotipe sahip olmalıdır¹³⁴.

10 yıllık sağ kalım oranı %90'ları bulur¹²⁹. Tek veya lokalize lezyonu olan hastalarda radyoterapi, cerrahi eksizyon tedavide ilk seçenektir. Yaygın lezyonları olan hastalarda düşük doz metotreksat¹³⁵ veya radyoterapi¹³⁰ tercih edilebilir. Hızlı ilerleme gösteren ve deri dışı tutulum olan vakalarda doksorubisin içeren çoklu kemoterapiler tercih edilmelidir⁹.

Lenfomatoid papülozis

LyP histopatolojisiyle CD30+ malign lenfomaları düşündüren, kronik, tekrarlayan, kendiliğinden düzelen papülonekrotik veya papülonodüler lezyonlarla karakterize bir deri hastalığı olarak tanımlanmaktadır.

Çoğunlukla erişkinlerde, 45 yaş civarında ve erkeklerde 1.5 kat daha fazla görülür^{310,131}. Farklı evrelerde gövde ve ekstremitelerde yerleşimli papüller, papülonekrotik nodüler deri lezyonları ile karakterizedir. Lezyonlar 3 ila 12 hafta içinde kendiliğinden düzelir, geride skar bırakabilir. Hastalık süresi birkaç aydan 40 yıla kadar uzayabilir. Hastaların %20'sinde LyP başka bir malign lenfoma ile birlikte olabilir veya sonrasında oluşabilir, bu lenfomalar da sıklık sırasına göre MF, K-ABHL ve Hodgkin lenfomalarıdır¹³⁰.

Histopatolojide lezyon yaşına göre farklı özellikler görülmektedir. A, B ve C olarak 3 alt tipi tanımlanmıştır^{130,131,136}. Tip A lezyonlarda, dağınık veya gruplar halinde geniş, bazen multinükleer veya Reed- Sternberg benzeri CD30+ hücreler ile bunların çevresinde eozinofiller, nötrofiller, lenfositler ve histiyositler gibi birçok inflamatuvar hücre bulunmaktadır. Tip C'de monoton bir popülasyon veya CD30+ T hücrelerinin oluşturduğu geniş gruplar ve buna eşlik eden az miktarda inflamatuvar hücre mevcuttur. Tip B ise en az rastlanandır ve MF'dekine benzer serebriform nükleuslu epidermotropizm gösteren atipik küçük T hücreler bulunur.

A ve C tipinde görülen geniş atipik T lenfositlerin fenotipi K-ABHL'deki tümör hücreleriyle aynıdır. Tip B'deki serebriform nükleuslu atipik hücrelerde ise CD3+,CD4+, CD8- fenotipe sahiptirler ancak CD30 antijeni ekspresyone etmezler¹³⁷.

LyP'nin mükemmel bir prognozu vardır. Yüzonsekiz hasta ile yapılan bir çalışmada 5 hastada sistemik lenfoma geliştiği tespit edilmiştir. Ancak sistemik lenfoma gelişiminin risk faktörleri bilinmemektedir¹³⁰.

Küratif bir tedavisi olmadığı için ve tüm tedavi seçenekleri ile relaps görüldüğü için az sayıda, iz bırakmayan lezyonu olan hastalarda aktif bir tedavi uygulamak gerekmeyebilir¹³⁰. En etkin tedavi düşük doz metotreksat'dır ve aktif lezyonları baskılar¹³⁴. PUVA ve topikal kemoterapi ile de yanıt alınan çalışmalar vardır¹²⁹.

2.1.8 Subkütan Pannikülit Benzeri T Hücreli Lenfoma (SPTL):

Çoğunlukla hemofagositik sendromun eşlik ettiği öncelikli olarak bacakları tutan küçük, orta veya geniş çaplı pleomorfik T hücreleri ve birçok makrofajdan oluşan deri altı infiltratlarla karakterize sitotoksik T hücreli bir lenfomadır. Farklı histolojik özelliklere sahip iki grup tanımlanmıştır. α/β T hücre fenotipine sahip hücreler çoğunlukla CD8+'tir ve deri altı dokuya sınırlıdır, yavaş bir seyir göstermektedir. Ancak diğer grupta γ/δ T hücre fenotipine sahip CD4-, CD8- ve CD56+ hücreler sadece deri altıyla sınırlı olmayıp epidermis ve dermiste de bulunabilirler. Bu tipte prognoz kötüdür¹³⁸. WHO-EORTC sınıflandırılmasında subkütan pannikülit benzeri lenfomalar α/β T hücre fenotipine sahip lenfomalar içinde sınıflandırılırken, diğer grup γ/δ T hücreli lenfomalar içinde sınıflandırılmıştır⁹.

SPTL erişkin yaşta da, çocukluk çağında da görülebilir. Her iki cinste eşit oranda rastlanmaktadır. Hastalar çoğunlukla alt ekstremitte yerleşimli tek veya birden fazla nodül ve plaklarla karakterize olan lezyonlarla başvururlar. Bu lezyonlar yaygın da olabilir. Ateş, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı gibi sistemik bulgular eşlik edebilir. Ülserasyon nadiren görülebilir. Hastalık çoğunlukla hemofagositik sendrom ile komplike olabilir¹³⁹. Deri dışında organların tutulumu nadirdir. SPTL yıllarca benign bir pannikülit görünüşünde seyredebilir^{139,140}.

Histopatolojide hiperkromatik nükleuslu küçük, orta veya geniş pleomorfik T hücreler ve makrofajlardan oluşan pannikülit benzeri deri altı infiltrasyon görülür. Epidermis ve dermis tipik olarak tutulmamıştır. Yağ hücrelerini kenarları boyunca saran neoplastik T hücreleri önemli bir bulgudur¹⁴¹. Nekroz, karyoreksis ve sitofagositoz sık rastlanan bulgulardır. Erken evrelerde neoplastik T hücreleri atipi göstermeyebilir ve yoğun bir inflamatuvar infiltrasyon izlenebilir^{139,140}. Malign T hücreleri $\alpha/\beta+$, CD3+, CD4- ve CD8+ fenotipine sahiptirler¹³⁸. Daha önce yayınlanan

çalışmalardan farklı olarak α/β ve CD8+ fenotipine sahip olan SPTL alttıplerinin prognozu çok iyidir ve 5 yıllık yaşam oranı %80'den fazladır¹⁴¹.

Tedavide çoğunlukla doksorubisin ve radyoterapi tercih edilir^{138,140}. Ancak hastaların bir çoğunun uzun dönem steroid tedavisi ile de takip edilebildikleri bilinmektedir¹⁴¹.

2.1.9 Ekstra Nodal NK/T Hücreli Lenfoma, Nazal Tip:

Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma küçük, orta ve geniş NK hücreleri veya nadiren sitotoksik T hücrelerinden oluşan hemen her zaman EBV pozitifliği saptanan bir lenfomadır. Deri, nazal kavite ve nazofarinksten sonra ikinci en sıklıkta tuttuğu organdır. Deri tutulumu primer veya sekonder olabilir ancak her iki grupta da prognoz aynıdır^{142,143}.

Erişkin ve erkeklerde daha sık görülür. Bu lenfoma Asya, Orta Amerika ve Güney Amerika'da daha sık görülmektedir. Hastalar çoğunlukla gövde ve ekstremitelerde yerleşimli plaklar ve tümörlerle başvururlar. Ülserasyon sıklıkla görülebilir. Ateş, halsizlik, yorgunluk kilo kaybı gibi sistemik bulgular veya hemofagositik sendrom bu tabloya eşlik edebilir^{142,144}.

Histopatolojide dermis ve deri altı dokuda yoğun infiltrasyon izlenir. Epidermotropizm görülebilir. Damar yıkımı nedeniyle yaygın nekroz alanları izlenebilir. NK/T hücreli lenfomalar küçükten geniş çaplıya kadar birçok farklı hücre özellikleri ile karşımıza çıkabilirler. Ancak en sık orta çaplı hücreler görülür. Bu hücreler düzensiz, oval nükleus ile orta derecede yoğun bir kromatine sahip soluk bir sitoplazma içerirler. Bazı vakalarda lenfositlerden, histiyositlerden, plazma hücrelerinden ve eozinofillerden oluşan yoğun bir infiltrasyon görülebilir^{145, 146}.

Neoplastik hücreler CD2, CD56, sitoplazmik CD3ε ve sitotoksik proteinleri (TIA-1, granzim B, perforin gibi) ekspres ederler. Ancak yüzeysel CD3 ekspresyonuna rastlanmaz. Tüm vakalarda EBV ekspresyonu tespit edilir¹⁴⁴.

Deride ortaya çıkan nazal tip NK/T hücreli lenfoma agresif seyirli bir lenfomadır ve ortalama yaşam süresi 12 aydır^{145,146}. Bu nedenle de tedavide ilk seçenek sistemik kemoterapidir¹⁴⁷.

2.1.10 Primer kütanöz periferik T hücreli lenfoma (PTL), özelleşmemiş

Bu grupta herhangi bir T hücreli lenfoma/lösemi alttipine yerleştirilemeyen tüm T hücreli lenfomalar bulunur. Primer kütanöz agresif CD8+ sitotoksik T hücreli lenfoma, kütanöz γ/δ T hücreli lenfoma ve primer kütanöz küçük-orta çaplı CD4+ T hücreli lenfomalar son yapılan çalışmalar doğrultusunda geçici antiteler olarak bu gruba yerleştirilmişlerdir. Kalan hastalıklar içinde bu geçici antitelere de uymayanlar, PTL, özelleşmemiş grubuna dahil edilmektedir. Ancak tüm bu vakalarda MF tanısı klinik muayene ve hikaye ışığında ekarte edilmelidir⁹.

Primer kütanöz agresif CD8+ T hücreli lenfoma:

Epidermotropik CD8+ T lenfositlerin proliferasyonu ile karakterizedir ve klinik davranışı ile agresif bir alt tiptir^{113,148}. Klinikte yüzeysel hiperkeratotik yama ve plaklar, lokalize veya yaygın olup ortalarında nekroz ve ülserasyon gösteren eruptif papüller, nodüller ve tümörlerle karakterizedir. Klinik özellikleri kütanöz γ/δ T hücreli lenfomalar ve geçmişte jeneralize pagetoid retikülozis olarak tanımlanan vakalarla benzerlik gösterir. Diğer organ tutulumları da görülebilir ancak lenf nodları çoğunlukla tutulmaz¹⁰⁶.

Histopatolojide akantotik veya atrofik epidermis, nekrotik keratinositler, ülserasyon, spongiozis ve bazen de büll oluşumu görülebilir. Epidermotropizm pagetoid paternde olduğu gibi linear veya tüm epidermis boyunca da görülebilir. Adneksiyal yapıların invazyonu da çoğunlukla eşlik eden bir özelliktir. Damar duvarı çevresinde birikim ve damar duvarı yıkımı izlenebilir¹⁰⁵. Tümör hücreleri blastik veya pleomorfik nükleuslu küçük-orta veya orta-geniş çaplı olabilir. İmmünofenotipik çalışmalarda betaF1+, CD3+, CD8+, granzim B+, perforin+, TIA-1+ CD45RA+ ekspresyon ettikleri ancak CD45RO-, CD2-, CD4-, CD5-, CD7- fenotipe sahip oldukları tespit edilmiştir. Aynı şekilde bu lenfomalarda EBV DNA da negatiftir^{106,141,148}.

Ortalama yaşam süresi 32 aydır¹¹³. Tedavide doksorubisine dayalı çoklu kemoterapi tedavisi tercih edilir⁹.

Kütanöz γ/δ T hücreli lenfoma:

Kütanöz γ/δ T hücreli lenfoma sitotoksik fenotipe sahip matur, aktive olmuş γ/δ T hücrelerin klonal çoğalması sonucu oluşur. Bu grupta daha önceden SPTL γ/δ tip tanısı almış olan vakalar bulunmaktadır. Klinikte özellikle ekstremitelerde yerleşmiş olan yaygın plaklar, ülseronekrotik nodüller ve tümörler görülmektedir.

Mukoza tutulumu sıklıkla görülür ancak lenf nodlarının, dalak ve kemik iliğinin tutulumuna pek rastlanmaz¹⁴⁹.

Histopatolojide 3 tip tanımlanmıştır: epidermotropik, dermal ve deri altı. Bir hastada bu 3 histolojik özellik birarada bulunabilir. Neoplastik hücreler kaba kromatinli orta ila geniş çaplı hücrelerdir. Damar duvarı invazyonu ile birlikte apoptozis ve nekroz da görülebilir^{149,150}. Tümör hücreleri karakteristik olarak betaF1-CD3+, CD2+, CD5-, CD7+/-, CD56+ fenotipe sahiptirler¹⁵¹. Frozen dokularda TCR γ kuvvetle pozitifdir¹⁵⁰.

Çoğu hastada çoklu kemoterapi ve radyoterapi tedavisine yanıt alınmaz. Otuzüç hasta ile yapılan bir çalışmada ortalama yaşam süresi 15 ay olarak belirtilmiştir¹⁵⁰.

Primer kütanöz CD4+ küçük/orta çaplı pleomorfik T hücreli lenfoma:

Bu grupta MF'nin tipik plak ve yamalarının bulunmadığı CD4+ küçük/orta çaplı pleomorfik T hücrelerinin oluşturduğu lenfomalar bulunur⁹. Karakteristik olarak bu lenfomalarda çoğunlukla yüz, boyun, ve üst ekstremitelerde görülen soliter plak ve tümörler izlenir^{152,153}.

Histopatolojide bu lenfomalarda dermiste dağınık ve nodüler tipte deri altı dokuyu da infiltre etmeye meyilli infiltrasyon görülür. Fokal olarak epidermotropizm eşlik edebilir. Küçük/orta çaplı pleomorfik T hücreleri infiltrasyonun çoğunu oluştururlar¹⁵⁴. Bu lenfomalar CD3+, CD4+, CD8- ve CD30- fenotipine sahiptirler¹⁵⁵. Bazen tüm T hücre belirteçlerini kaybederler. Bu lenfomaların prognozları iyidir. Tedavide lokalize lezyonlarda ekzisyon ve radyoterapi, yaygın hastalıkta ise tek ajan kemoterapisi olarak siklofosfamid ve IFN- α kullanılabilir¹⁵³.

Primer kütanöz periferik T hücreli lenfoma, özelleşmemiş:

PTL'nin bu özelleşmemiş tipinde herhangi bir alt gruba dahil edilemeyen lenfomalar yer alır. Hastalar çoğunlukla soliter veya yaygın nodüller veya tümörlerle başvuran erişkinlerdir^{154,155}.

Histopatolojide pleomorfik veya immünoblast benzeri orta ila geniş çaplı T hücrelerden oluşan nodüler veya yaygın infiltrasyon izlenir. Epidermotropizm nadirdir¹³⁸. Çoğu olguda artmış bir CD4+ T hücre fenotipi ve T hücre yüzey belirteçlerinin kaybı tespit edilir¹⁵⁵.

5 yıllık yaşam ortalaması %20'den azdır. Tedavide çoklu kemoterapi tercih edilmelidir^{9,154,155}.



2.2 TÜMÖR M2-PİRUVAT KİNİZ

2.2.1 Genel zellikler:

Normal çoğalan hücrelerden farklı olarak tümör hücreleri kan damarlarına olan uzaklıklarına bağlı olarak değişen çevresel faktörler altında dahi hayatta kalmak zorundadırlar. Bu nedenle de tümör hücrelerinin metabolizması araştırıcılar için her zaman ilgi odağı olmuştur^{156,157}. Farklı tümör hücre ve hücre kültürlerinin karşılaştırılması tmroenez boyunca tümörün geliştiği dokudan bağımsız olarak farklı metabolik parametrelerde benzer değişikliklerin olduğunu göstermiştir. İzoenzim bileşiminde ve metabolik düzenlenmede rol oynayan özgün değişiklikler tümör oluşumunu tetikleyen moleküler mekanizmalardan bağımsız hareket etmektedirler. İşte tümör hücrelerinin bu özgün metabolik fenotipi “tümör metabolizması” olarak adlandırılmıştır^{158,159}.

2.2.2 Glikolizasyon:

Tümör hücrelerinde oksijen varlığında dahi artmış laktat üretimi uzun yıllardan beri bilinmektedir. Ancak hücre proliferasyonu sadece glukoza laktat yüksek dönüşüm hızına bağlı olmayabilir. Birçok tümör hresi kültürü vardır ki, düşük glikoz konsantrasyonlarında glikolizis yoluyla laktat üretmeden de oğalabilmektedir^{160,161}. Tümör oluşumu boyunca gözlemlenen karbonhidrat metabolizması değişikliklerinde glikolitik enzimlerin upreglasyonun ve yine glikolitik izoenzimlerin dönüşümlerinin anahtar rol oynadığı tespit edilmiştir^{162,163,164,165}. Aynı zamanda tümör hücreleri tarafından üretilen laktatın sadece glukozun dönüşü sonucunu olmadığı da bilinmektedir. Yine laktatın bir bölümü glutamin ve serin aminoasitlerinin parçalanması sonucu oluşmaktadır ki bu da sırasıyla glutaminolizis ve serinolizis olarak adlandırılır^{158,166,167,168,169}.

Tmroenez boyunca mütemadiyen artan bir enzim olan piruvat kinaz glikoliziste anahtar rol oynayan bir enzimdir. Glikolitik zincirde piruvat kinaz net ATP üretiminden sorumludur (şekil 2.2.1). Mitokondriyal solunumdan farklı olarak piruvat kinaza bağlı enerji üretimi oksijenden bağımsızdır ve oksijen miktarının düşük olduğu ortamlarda hücrelerin yaşamasını sağlamaktadır. Piruvat kinazın substratı olan fosfoenolpiruvat (FEP) en yüksek enerjili hüresel fosfometabolittir. Bu

nedence de piruvat kinaz reaksiyon dengesi FEP'in defosforilasyonu ve ATP üretimi yönündedir¹⁵⁸. Ancak çoğalan hücrelerde glikolitik ürünler hücre bileşenlerinin sentezinde de prekürsör rol oynarlar. Yine çoğalan hücrelerde piruvat kinaz dengesi ATP üretimi seviyesinde piruvat kinazın M2-PK adlı izoenzimi aracılığıyla düzenlenmektedir^{159,168}.

2.2.3 Piruvat kinaz izoenzimleri:

Çeşitli doku ve hücrelerde metabolik yanıtlara bağlı olarak piruvat kinazın farklı izoenzimleri eksprese edilmektedir. L tipi piruvat kinaz karaciğer ve beyin dokusu gibi glukoneogenezisin yapıldığı organlar için karakteristik bir piruvat kinaz izoenzimidir. Eritrositler ise R tipi piruvat kinaz eksprese ederler. Piruvat kinaz tip M1 ise hızlıca yüksek miktarlarda enerjinin gerektiği beyin, kas, kalp gibi dokularda bulunmaktadır. Piruvat kinaz tip M2 akciğer dokusu ve lökositler tespit edilmiştir. Aynı zamanda yüksek nükleik asit sentezine sahip embriyonik hücreler, erişkin kök hücreleri ve özellikle de tümör hücreleri gibi çoğalmakta olan hücrelerde bulunmaktadır^{164,165}.

Lve R tipi piruvat kinaz izoenzimleri farklı promotör bölgelerin kontrolü altında aynı gen tarafından kodlanmaktadır. Piruvat kinaz tip M1 ve M2 ise aynı mRNA'nın farklı parçalarının birleşme ürünleridir ve 21 aminoasitlik farklı bölgeleri mecuttur¹⁷⁰.

Tümör oluşumu sırasında izoenzimlerde oluşan değişiklikler sonucu beyin dokusunda M1-PK gibi veya karaciğer dokusunda L-PK gibi izoenzimlerin yerini M2-PK alır^{163,164}. Tümör hücrelerinin metabolizması diferansiye dokulardaki glukojenik ve adipoz dokulardaki lipojenik metabolizmalardan ayırmak için yüksek nükleik asit hızına bağlı olarak nukleojenik olarak adlandırılır¹⁶⁸.

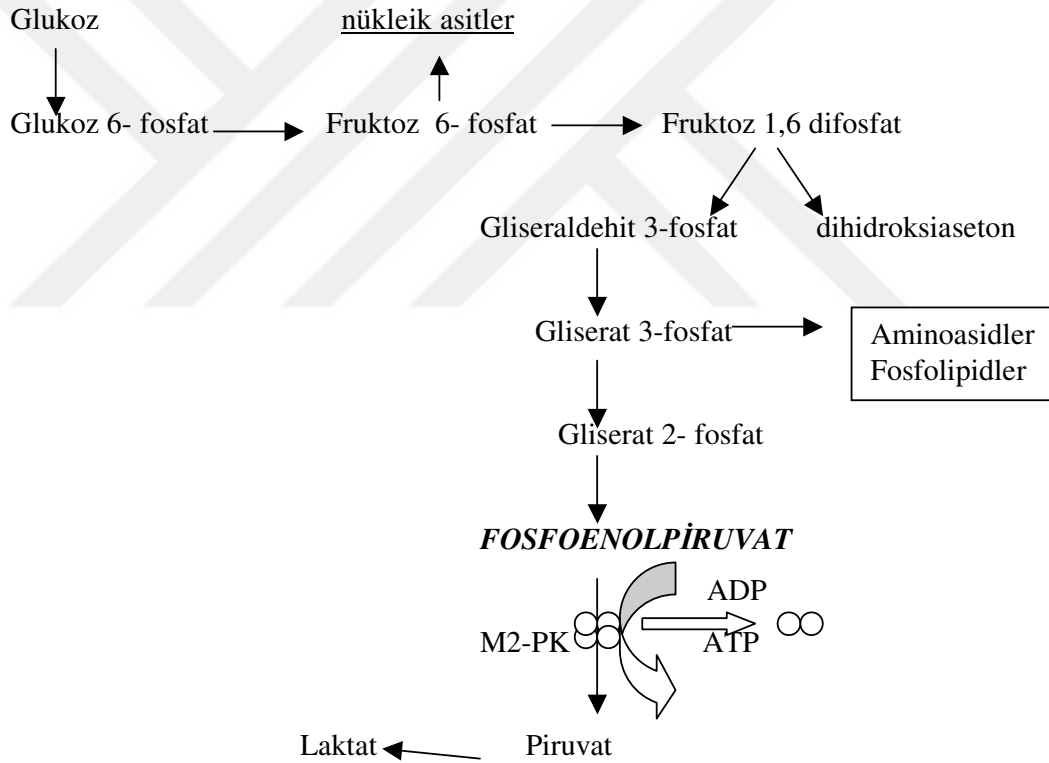
2.2.4 M2-PK'nın tetramer/dimer oranı: Glikolitik enzim bileşenleri:

Akciğer ve tümör dokusunun M2-PK'nın monoklonal antikorları ile immünojenik olarak boyanması tümör hücrelerinde kuvvetli bir boyanma şeklinde izlenirken normal akciğer dokusunda boyanma tespit edilmemiştir. Akciğer ve tümör dokusunda bulunan izoenzimlerin RNA ve aminoasit sıralanmalarında herhangi bir

farklılık bulunmamasına rağmen, jel permeasyon deneyleri bu iki formun dörtlü yapısında bazı değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur¹⁷¹.

Akciğer M2-PK'sı her zaman 4 eşit subuniteye sahipken, tümör hücrelerinde bulunan M2-PK çoğunlukla dimerik formdadır. Bu nedenle de dimerik M2-PK "tümör M2-PK" olarak adlandırılmıştır. Normal çoğalan hücrelerde M2-PK büyük çoğunlukla tetrameriktir^{159,172,173}.

M2-PK'nın kendi substratı olan FEP'e yüksek afinitesi olduğu dimerik formun ise düşük afinitesi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu da fizyolojik FEP



Şekil 2.2.1 Glikolizis ve glikolizisin diğer sentez yolları

konsantrasyonlarında tetramerik formun aktif, dimerik formun ise inaktif olduğunun göstergesidir. M2-PK yüksek düzeyde aktif olan tetramerik formda iken glikolitik enzim kompleksindeki diğer glikolitik enzimlerle birlikte glukozun piruvat ve laktata dönüşümünü ve bu yolla da ATP üretimini sağlar. Diğer nükleotid difosfat substratları göz önüne alındığında M2-PK'nın ATP'ye yüksek afinitesi vardır ve aynı zamanda GDP'yi de fosforile edebilir. Tetramerik M2-PK'nın düzeyleri düşük ADP ve GDP düzeyleri ve yüksek ATP ve GTP düzeyleri ile koreledir ki, bu da yüksek ATP/ADP ve GTP/GDP oranıyla sonuçlanır (Tablo 2.2.1)^{169,172,173}.

Tablo 2.2.1 Tetramerik ve dimerik formların kinetik ve metabolik özellikleri

M2-PK		
FEP afinitesi	Yüksek	Düşük
ADP ve GDP düzeyleri	Düşük	Yüksek
ATP ve GTP düzeyleri	Yüksek	Düşük
ATP/ADP	Yüksek	Düşük
GTP/GDP	Yüksek	Düşük
Fosfometabolit düzeyleri	Düşük	Yüksek
Glukoz karbonları	Enerji için kullanılır	Sentez basamaklarına yönlendirilir

2.2.5 Dimerik formun metabolik sonuçları

İlk bakışta yüksek glukoz tüketimi ve laktat üretimi olan tümör hücrelerinde piruvat kinaz izoenziminin inaktif olması paradoksik gibi görünmektedir. Ancak inaktif dimerik formun glikolizis enzimleri ile etkileşimi olmaması nedeniyle piruvat kinazın üstündeki fosfometabolitler (FEP, gliseraldehit 3-fosfat, fruktoz 1,6 difosfat, riboz 5-P gibi) birikir ve bu prekürsörler aracılığıyla nükleik asitler, aminoasitler ve fosfolipidler sentezlenir (Şekil 2.2.1)^{159,168}. Tümör hücrelerinde fosfometabolit düzeyleri diferensiyel hücrelerden 100 kat fazladır. İnaktivasyona bağlı olarak dimerik formdaki M2-PK yüksek ADP ve GDP düzeyleri, düşük ATP ve GTP düzeyleri ile

koreledir. Yine düşük ATP düzeyleri ve düşük ATP/ADP oranı genel olarak yüksek grade'li malignensilerde görülür¹⁷⁴. Diferansiye dokular yüksek ATP ve GTP düzeyleri ile karakterizedir. İnaktif dimerik form artmış nükleik asit sentezi ile de bağlantılıdır. UTP ve CTP düzeylerinin artması ile nükleik asit sentezinde de artış görülür. Buna bağlı olarak yüksek miktarlardaki dimerik form hücre proliferasyonu ile bağlantılı olarak düşük (ATP+GTP)/(CTP+UTP) oranı ile karakterizedir^{173,175}.

2.2.6 Metabolik araürünler aracılığıyla M2-PK regülasyonu

Hücre çoğalması nedeniyle enerji ihtiyacı 3 ila 4 kat artar ve nutrisyonel yetmezlik hücre ölümüne neden olur. Bu nedendir ki, hücre çoğalması ancak artmış fosfometabolitler varlığında gerçekleşebilir. Bu regülasyon mekanizmasına metabolik bütçe sistemi adı verilmektedir. Bu sistemde anahtar metabolit fruktoz 1,6 difosfattır ve tüm transforme olan hücrelerde yüksektir¹⁷³.

Tetramer dimer formlarının sabit bir düzeyi yoktur, hücre içindeki fruktoz 1,6 difosfat düzeyleri ile regüle edilmektedirler. Fruktoz 1,6 difosfat düzeyleri hücre içinde en yüksek düzeyine ulaşınca inaktif dimerik form aktif tetramerik forma dönüşür¹⁷⁶. Glukoz enerji üretiminde yapıldığı laktata dönüşür. Bu enerji üretimi fruktoz 1,6 fosfat belirli bir sinyal düzeyine inene kadar devam eder L-serin amino asiti M2-PK'nın başka bir aktivatördür. L-serin hem glikolitik ara ürünlerden biri olan gliserat 3-fosfattan (Gliserat 3-P) hem de glutaminolitik yolağın araürünlerinden olan glutamattan oluşur ve her iki yolağı birleştirir. L-serin M2-PK'nın substratına olan afinitesini artırır ve tetramerizasyon için gerekli olan fruktoz 1,6 difosfat düzeylerini düşürür^{164,169,177}. Yine glutaminolizis yolağıyla oluşan L-alanin ise M2-PK'nın substratına olan afinitesini azaltır^{169,177}. M2-PK aynı zamanda sature ve monounsature yağ asitleri tarafından inhibe edilmektedir¹⁷⁸.

Sonuç olarak, piruvat kinaz izoenziminin M2 tipinin tetramerik dimerik dönüşümü tümör metabolizmasının değişen oksijen ve besin ihtiyacına adapte olmakta önemli bir metabolik uyarıcıdır. Artmış glikolitik kapasite M2-PK ile birlikte tümör hücrelerinin hipoksik ortamlarda dahi yaşamalarını ve göç etmelerini sağlar¹⁷⁷.

2.2.7 Tümör hücrelerinde M2-PK'nın upregulasyonu ve dimerizasyonu- çeşitli onkoproteinlerle etkileşim

Tümör hücrelerinde tetramerik formun dimerik forma dönüşümü M2-PK'nın onkoproteinlerle direkt etkileşimine bağlıdır. İnsan papilloma virusu (HPV) tip 16' nın E7 onkoproteini doğrudan MK2-PK'ya bağlanır. HPV-16 E7'nin M2-PK ile etkileşimi viral onkoproteinlerin transforme edici etkilerine bağlı olabilir. E7 proteini fiziksel olarak M2-PK ile etkileşmekte ve onu dimerik formda stabilize etmektedir¹⁷³. Rous sarkomu virüsü özgün tirozin kinaz aktivitesine sahiptir ve M2-PK'yı fosforile eder. Fosforilasyon M2-PK'nın dimerizasyonuna ve enzimin glikolitik yoldan ayrılması neden olur¹⁷².

2.2.8 Tümör M2-PK'nın tümörlerin erken tanısında yeri

Tümör hücrelerinin metabolik özellikleri normal çoğalan hücrelerden farklılık göstermektedir. Tümör oluşumu genellikle artmış aerobik glikolizise bağlıdır. İnsan ve hayvan tümörleri üzerinde yapılan birçok çalışma tüm tümörlerde TM2-PK'nın bulunduğunu göstermiştir. TM2-PK hücre döngüsü hızına ve hücre nekrozuna bağlı olarak tümör hücrelerinden kana salınmaktadır ve vücut sıvılarında tespit edilebilmektedir. İki monoklonal antikora bağlı olan *sandwich ELISA* tekniği ile ölçülebilmektedir. Bu antikolar özellikle dimerik form TM2-PK ile reaksiyona girerken piruvat kinazın daha önce belirtilen izoformları ile etkileşmezler¹⁷⁹. Hugo ve ark. yaptığı bir çalışmada TM2-PK değerlerinin ölçülmesinde en sağlıklı sonuçların EDTA'lı plazmadan hazırlanan örneklerle alındığı tespit edilmiştir. Bu bilgilere dayanarak çeşitli tümörlerde kandaki değerleri ölçülmüş ve bir tümör belirteci olarak kullanılma girmesi araştırılmıştır. Yine aynı çalışmada periferik kan hücrelerinden lenfositlerin çeşitli miktarlarda TM2-PK içerdiği tespit edilmiş. Bu nedenle de serum ve plazmadaki TM2-PK'nın artan konsantrasyonlarının lenfosit kaynaklı olabileceği görüşü ortaya atılmış ve lenfoproliferatif hastalıklarda tetramerik formdan dimerik forma dönüşümün gösterilmesinin ilginç olabileceği üzerinde durulmuştur¹⁸⁰.

Eigenbrodt ve ark. sağlıklı 666 hastada plazma TM2-PK değerlerini ELISA tekniğiyle ölçmüşler ve eşik değerini 22.5 U/ml olarak tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada 15 kolon adenokarsinomlu hastanın 13'ünde artmış TM2-PK değerleri

bulunmuştur. İmmünohistokimyasal metodlarla TM2-PK ile boyanan kolon karsinoma hücreleri normal kolon mukoza hücrelerine göre yoğun boyanmıştır¹⁷⁹.

Pankreatik karsinomalarda TM2-PK CA19-9'la benzer duyarlılık gösterirken, özgüllüğü daha yüksek olarak tespit edilmiştir¹⁸¹. Metastatik pankreatik karsinomalarda yapılan başka bir çalışmada ise CA 19-9 ve CEA'ya göre metastaz ile daha uyumlu olduğu gösterilmiştir¹⁸². TM2-PK mide ve kolon karsinomlarında CEA ve CA 72-4 ile karşılaştırılmıştır. Her iki hastalık grubu için de ortalama TM2-PK değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. TM2-PK CEA ve CA 72-4'e göre duyarlılığı daha yüksek tespit edilmiş ve gastrointestinal sistem kanserlerinin tanısında değerli bir belirteç olabileceği üzerinde durulmuştur⁶. Gastrointestinal sistem malignitelerinde yapılan bir başka çalışmada TM2-PK'nın dokuya özgü olmaması nedeniyle CA 72-4, CEA, CA 19-9 gibi geleneksel tümör belirteçleri ile birlikte kullanılmasının daha uygun olacağı görüşü ortaya atılmıştır¹⁸³. Hardt ve ark. kolorektal karsinomda fekal TM2-PK düzeylerini araştırmışlar ve bunun ilginç bir tümör belirteci olabileceği fikrini ortaya atmışlardır¹⁸⁴. Koss ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise Barrett özofagusunda metaplazi-displazi ve adenokarsinom boyunca dokularda TM2-PK ekspresyonu tespit edilmiştir. Bu sırada ilerleyen dokularda artmış sitoplazmik boyanma izlenmiş ve adenokarsinomların tamamında TM2-PK ile koyu boyanma görülmüştür¹⁸⁵.

Renal hücreli karsinomalarda da bir tümör belirteci bulma çabasıyla yapılan çalışmalarda TM2-PK'nın sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha yüksek değerlerde olduğu tespit edilmiştir. Wechsel ve ark. tarafından malign ve benign böbrek hastalıklarının ayırımında %75 özgüllük ile 28 U/ml eşik değer olarak bulunmuştur¹⁸⁶. Günümüzde TM2-PK'nın renal hücreli karsinomlarda uygun bir tümör belirteci olabileceği bilinmektedir. Çünkü düzeylerinin Robson evrelemesi ile pozitif korelasyon göstermesi ve tümör çıkarılmasını takiben düzeylerinin 11 hafta düşmesi bu görüşü desteklemektedir¹⁸⁷. Ürolojik tümörlerde yapılan bir başka çalışmada TM2-PK değerleri renal hücreli karsinomlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur⁴.

Farklı evrelerdeki 144 akciğer kanserli hastada yapılan bir çalışmada TM2-PK düzeyleri CEA, NSE, CYFRA 21-1 ve SCC ile karşılaştırılmış ve küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde diğer belirteçlere göre anlamlı bulunmuştur⁵. Elliye ileri evre

akciğer kanserli hastada yapılan bir başka çalışmada tedavi öncesi ve tedavi sonrası TM2-PK düzeyleri ölçülmüştür. Hastaların %67'sinde TM2-PK yüksek bulunmuş ve tedavi sonrası remisyona giren 19 hastanın TM2-PK düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yine tümörde büyüme olan 20 hastanın da TM2-PK düzeylerinde belirgin yükselme tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarında TM2-PK düzeylerinin hastalık ve tedavi takibinde kullanılabileceği bildirilmiştir¹⁸⁸.

TM2-PK'nın plazma değeri tiroid karsinomlarında da tiroglobulin ile karşılaştırılmıştır. Ancak diğer tümörlerde olduğu gibi anlamlı yükseklikler saptanmamıştır. Bu durumun tiroid kanserlerinin yavaş büyümesine bu nedenle de TM2-PK içeriğinin düşük olmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür¹⁸⁹.

Nöroendokrin tümörlerde kromogranin A ile karşılaştırılan TM2-PK'nın duyarlılığı kromogranin ile benzerken seçiciliği düşük bulunmuş ve bu tümörlerde tanıda sınırlı değeri olduğu tespit edilmiştir¹⁹⁰.

İleri evre meme kanserinde Lüftner ve ark. TM2-PK'nın Evre IV'de duyarlılığını % 52 olarak bulmuşlar ve tedavi ile plazma TM2-PK düzeylerinin düştüğünü tespit etmişlerdir¹⁹¹. Bu bulgular Hoopmann ve ark¹⁹² tarafından da desteklenmiştir.

300 melanomalı hastada TM2-PK değerleri S100β ile karşılaştırılmıştır. Melanomalı hastalarda da TM2-PK değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve bu düzeylerin S100β ile korele olduğu da tespit edilmiştir. TM2-PK düzeylerinin aynen S100β' de olduğu gibi tümör miktarı ve evre ile de korele olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada sitotoksik tedavi altındaki hastalarda TM2-PK'nın plazma düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiş bu nedenle de 8 hafta öncesine kadar tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu düzeylerdeki yükselme artmış hücre ölümü ve buna bağlı olarak TM2-PK moleküllerinin dolaşıma salınmasına bağlanmıştır¹⁹³.

Serviks kanserleri HPV enfeksiyonu ile bağlantılıdır. HPV-16'nın M2-PK ile etkileşime girerek dimerik formu stabilize ettiğinden daha önce bahsedilmiştir. Yazarlar da bu bilgilerden yola çıkarak serviks karsinomlu hastalarda TM2-PK'nın düzeylerini ve tümör belirteci olarak değerini araştırmışlar ve yüksek duyarlılığı nedeniyle tedavi altındaki hastaları takipte ve relapsın erken tanısında faydalı olabileceği fikrini ortaya atmışlardır¹⁹⁴.

Çeşitli hematolojik malignensilerde de TM2-PK düzeyleri araştırılmıştır. Eşik değer 17,5 U/ml olarak alındığında TM2-PK akut miyelositer lösemili 35 hastanın 7'sinde, kronik miyelositer lösemili 38 hastanın 17'sinde, 18 kronik lenfositer lösemili hastanın 5'inde ve 14 akut lenfositer lösemili hastanın 6'sında yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada akut miyelositer lösemili 3 hastanın kemoterapi boyunca TM2-PK düzeyleri ölçülmüştür. Birinci hastanın TM2-PK değeri 7.39 U/ml iken kemoterapi boyunca düzeyleri 122.44 U/ml'ye kadar yükselmiştir. İkinci hastanın da aynı şekilde TM2-PK düzeyleri kemoterapi boyunca 86.74 U/ml'ye kadar yükselmiştir. Üçüncü hastanın ise önceden 19.18 U/ml olan TM2-PK değeri tedavi sonrası normal değerlere ulaşmıştır. Bu çalışmada TM2-PK düzeylerinin özellikle löseminin kronik formlarında yükseldiği tespit edilmiştir. Ancak tedavi öncesi TM2-PK değerleri normal düzeyde olan hastalarda hastalık seyrinin izlenmesinde TM2-PK düzeylerinin faydalı olamayacağı, ancak tedavi öncesi yüksek düzeye sahip hastalarda tedavi yanıtına göre farklı sonuçlar tespit edilmesi TM2-PK'nın bu grup hastalarda takipte kullanılabilceği fikrini desteklemiştir. Aynı çalışmada AML'li 3 hastanın 2'sinde tedavi sonrası TM2-PK düzeyleri yükselmiştir ve bu yükselmenin nedeni açıklanamamıştır⁷.

2.2.9 Benign hastalıklar ve TM2-PK

Malign hastalıklar dışında plazma TM2-PK'nın yükselebildiği başka hastalıklar ve durumlarda bildirilmiştir. Hemolitik, ikterik ve hiperlipidemik plazma örneklerinde, romatolojik hastalıklarda düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir¹⁹⁵. Romatolojik hastalığı olan 137 kişide yapılan başka bir çalışmada da TM2-PK düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur¹⁹⁶. Ağır travmalı 16 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların nötrofil lökositlerinde artmış piruvat kinaz ekspresyonu tespit edilmiş bu da travmanın ilk saatlerinde birçok humoral ve hücrel sistemin aktive olmasına bağlı olarak nötrofil lökositlerin başta olmak üzere birçok hücrenin inflamatuvar bir cevap oluşturmasına ve artmış glukoz bağımlı superoksit anyon üretimine bağlanmıştır¹⁹⁷. Diabetik nefropatili hastalarda yapılan bir çalışmada ise TM2-PK düzeyleri % 38.8 oranında yüksek bulunmuş ve bu durum yalancı pozitiflik olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda TM2-PK'nın tümör belirteci olmasından çok metabolik bir

belirteç olabileceği üzerinde durulmuş ve düzeydeki yükselmelerin bu grup hastalarda glikoz metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olabileceği görüşü ortaya atılmış, ancak bu görüşün daha ileri araştırmalarla desteklenmesi gerektiği belirtilmiřtir¹⁹⁸.



2.3 LAKTAT DEHİDROJENAZ

Bir hidrojen aktarıcı enzim olan LDH piruvatın laktata oksidasyonunu katalize eder. Sadece hücre sitoplazmasında bulunan LDH aktivitesi bütün vücut sıvılarında ve hücrelerinde saptanmıştır. Serum ile karşılaştırıldığında hücrelerde yüksek düzeyde tespit edilen LDH düzeyleri dokudaki en ufak hasar sonucu serumda yükselir. Dokuların bir çoğunda farklı izoenzim konsantrasyonları saptanır. Kalp kası, böbrekler ve eritrositlerde LDH-1 ve LDH-2 izoenzimleri, iskelet kası ve karaciğerde LDH-4 ve LDH-5 izoenzimleri yaygın olarak bulunur. Günümüzde serum düzeyleri çeşitli hastalıkların tanı ve tedavi takibinde kullanılmaktadır. Akut viral hepatit, siroz ve megaloblastik anemilerde, miyokard infarktüsünde serum düzeyleri yüksek olarak tespit edilmiştir¹⁹⁹.

Bir tümör belirteci olarak ve prognoz tayininde ise hepatik metastatik karsinomalarda²⁰⁰, testiküler germ hücreli tümörlerde²⁰¹, küçük hücreli akciğer²⁰² kanserinde kullanılabilir. Hematolojik malignansilerde de aktif hastalık ve remisyon takibinde faydalı olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur²⁰³. Hodgkin lenfoma ve Hodgkin dışı lenfomalarda ise tedavi öncesi yüksek LDH düzeylerinin prognostik önemi tespit edilmiştir²⁰⁴.

DTHL'de LDH düzeyleri önemli prognostik faktörlerden biri olarak kullanılmaktadır⁶⁹. Diamandidou ve ark yaptığı bir çalışmada yüksek LDH düzeyleri olan hastaların ortalama yaşam süreleri 36 ay olarak belirlenirken, düşük LDH düzeylerinde 162 ay olarak bulunmuştur ve bu çalışmada LDH bağımsız bir prognostik faktör olarak belirlenmiştir⁷⁰. SS'de ise LDH düzeylerinin normalin %10'undan fazla olmasının kötü prognostik faktörlerden biri olduğu ve artmış tümör yükünün bir göstergesi olduğu üzerinde durulmuştur²⁰⁵.

2.4 β -2 MİKROGLOBULİN

β -2 mikroglobulin 11.500 dalton ağırlığında tüm çekirdekli hücrelerin hücre membran yüzeyinde bulunan HLA Class I antijenlerinin hafif zincirini oluşturan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Hücre membranındaki herhangi bir hasarda membrandan salınır ve düzeyleri serum ile diğer vücut sıvılarında ölçülebilir. Serum düzeyleri malign ve malign olmayan birçok hastalıkta yükselebilir. Serum β -2 mikroglobulin düzeyleri renal disfonksiyonda, ileri yaşlarda ve T ve B lenfosit aktivasyonunda serumda yüksek tespit edilebilir²⁰³.

Serum β -2 mikroglobulin düzeyleri multiple miyelomada (MM) hastalık takibinde (MM) klinik kullanıma girmiştir. Artmış serum düzeyleri MM'de kötü prognostik faktörlerden biridir²⁰⁶. Yine Swan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada agresif seyirli lenfomalarda da önemli bir prognostik faktör olduğunun üstünde durulmuştur²⁰⁷. Akut lenfosit lösemide yapılan bir başka çalışmada da yüksek düzeylerin tedaviye yanıt, sağkalım ve santral sinir sistemi tutulumuyla orantılı bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur²⁰⁸. Düşük grade'li lenfomalarda serum LDH düzeyleri ile istatistiksel olarak korele bulunan β -2 mikroglobulinin yüksek düzeylerinin tedaviye direncin iyi bir göstergesi olabileceği üzerinde durulmuştur²⁰⁹. Hodgkin lenfomalı 160 hastada yapılan bir çalışmada ise yüksek β -2 mikroglobulin düzeylerinin düşük tam yanıt oranları ve tedavide başarısızlığını gösteren önemli bir prognostik faktör olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca β -2 mikroglobulin düzeyleri yüksek olan ileri evre Hodgkin lenfomalı hastaların yaklaşık yarısının tedavi sonrası nüks etmesine dikkat çekilmiştir²¹⁰. DTHL'de ise Diamandidou ve ark MF/SS prognostik faktörleri belirlemek amacıyla yaptıkları bir çalışmada β -2 mikroglobulin düzeyleri yüksek olan hastaların ortalama yaşam sürelerini 42 ay, düşük grubun ise 161 ay olarak tespit etmişlerdir⁷⁰.

HASTALAR VE YÖNTEM

3.1 HASTALAR

3.1.1 Çalışma ve kontrol grubu seçimi:

Çalışmaya Eylül 2005 ve Eylül 2006 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran, klinik ve histopatolojik bulgular doğrultusunda DTHL tanısı alan 29 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak da bilinen bir hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan 46 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Hem kontrol grubundan hem de hasta grubundan aydınlatılmış onam formu alındı.

3.1.2 Evreleme

29 hastaya DTHL tanısı histopatolojik ve immunofenotipik çalışmalar doğrultusunda koyuldu. DTHL tanısı alan hastalara dermatolojik incelemenin yanısıra hepatosplenomegali ve lenfadenopati açısından fizik inceleme yapıldı. Evreleme için tüm hastalardan tam kan sayımı, periferik yayma, sedimentasyon, rutin biyokimya tetkikleri, LDH, β -2 mikroglobulin düzeyleri, CD4/CD8 oranı ve ön-arka akciğer grafisi ile abdomen bilgisayarlı tomografi istendi. Lenfadenopatisi olan hastalardan lenf nodu aspirasyon biyopsisi yapıldı. İleri evre hastalara kemik iliği tutulumu açısından kemik iliği aspirasyon biyopsisi uygulandı. Evreleme Tablo 2.1.3'de özetlenen TNMB evreleme sistemi kullanılarak yapıldı.

3.1.3 Tedavi özellikleri

Tedavi seçimi evre, yaş, histopatolojik bulgular, daha önce kullanılan tedaviler ve hastaların tedaviye uyumu göz önünde bulundurularak yapıldı. PUVA tedavisi alan 3 hasta tedaviden 2 saat öncesinde ağızdan 0.6 mg/kg 8-metoksipsoralen aldı. Sonrasında 0.5 J/cm²'den başlayarak ve her seansta 0.5 J arttırılarak 3 kez/hafta PUVA tedavisi uygulandı. Dar band UVB tedavisi alan 8 hastanın tedavi dozu minimal eritem dozunun %70'i ile başlanarak ve her seansta %10 arttırılarak haftada 3 kez uygulandı. Her iki fototerapi yönteminde tedavi yanıtına göre PUVA ve dar band UVB sıklığı tedricen azaltıldı. Topikal kortikosteroid tedavisi alan 12 hastada ise tedaviye yüksek güçlü grupla başlanarak orta ve düşük güçlü gruplarla devam edilen 3 aylık bir protokol uygulandı. Fototerapi ve IFN- α tedavisini sosyal nedenlerle bırakan bir hastaya metotreksat tedavisi başlandı ve doz 2.5 mg/hafta başlanarak tedricen

arttırılarak yanıt alınan doz olan 25 mg/hafta'ya ulaşıldı. Evre III'deki 1 hastaya PUVA tedavisinin yanısıra IFN- α tedavisi subkutan yolla haftada 3 kez 3 MIÜ uygulanırken, evre III'deki diğer bir hastaya CHOP kemoterapisi verildi SS nedeniyle takip edilen 1 hastaya ise ekstrakorporeal fotoferez tedavisi ayda bir ardışık iki günde toplam 4 seans uygulandı. İki ayda bir yapılan kontrollerde klinik olarak %50 üstünde iyileşme görülen hastalardan tedavi sonrası TM2-PK değerlerini ölçmek amacıyla kontrol kanları alındı. İki hasta sosyal nedenlerle tedavi almak istemedi. Tüm hastaların demografik bulguları ve tedavi özellikleri Tablo 3.1.1'de özetlenmiştir. Hastaların sırasıyla LDH, β -2 mikroglobulin ve TM2-PK değerleri ise Tablo 3.1.2'de verilmiştir.

3.2 YÖNTEMLER

3.2.1 TM2-PK düzeyinin ölçülmesi:

TM2-PK ölçümleri için 5 ml venöz kan örneklenmesi yapıldı ve kanlar EDTA'lı tüplerde muhafaza edildi. Ortalama 60 dakika sonrasında örnekler 4000 g'de 10 dakika santrifüje edildi ve çalışma gününe kadar -20°C saklandı.

Tüm örneklerde TM2-PK ELISA tekniği kullanılarak (ScheBo Tumor M2-PK, ScheBo Biotech, Giessen, Almanya) üretici firmanın önerileri doğrultusunda uygulandı:

- ELISA plakası TM2-PK'yı tanıyan monoklonal antikorlar ile kaplanmıştı. EDTA'lı plazma örneklerindeki ve standart olarak hazırlanan örneklerdeki TM2-PK bu antikorlara bağlandı ve ELISA plakasında sabitlendi.
- Ardından ikinci bir biotidinize monoklonal antikor TM2-PK ile muamele edildi ve TM2-PK'ya bağlandı.
- Streptavidin ve peroksidaz konjugatı biotin bileşiğine bağlandı.
- Peroksidaz TMB'yi (3,3',5,5'-tetra-metil benzidin) okside etti ve yeşil renk değişimi gözlemlendi.
- Son olarak da okside TMB konsantrasyonu renk değişiminden faydalanılarak 405 nm'de fotometrik olarak ölçüldü.

3.2.2 LDH ve β -2 mikroglobulin düzeylerinin ölçülmesi:

LDH ve β -2 mikroglobulin düzeylerini ölçmek için hastalardan 5 ml venöz kan örneklenmesi yapıldı ve serumda kinetik yöntem ile LDH (LDH kit, Roche/Hitachi, Almanya), “*chemiluminescent enzyme immunassay*” (BioDPC analyse system, ABD) yöntemiyle de β -2 mikroglobulin düzeyleri ölçüldü.

LDH düzeyleri ölçümünde üretici firmanın önerileri doğrultusunda aşağıdaki basamaklar uygulandı:

- Serum örneklerine R1 (piruvat) eklendi.
- R2'nin (NADH) eklenmesi ile reaksiyon başladı.



Laktat dehidrojenaz piruvatın laktata dönüşümünü katalize etti. Bu reaksiyon sırasında NADH NAD'ye okside oldu. NADH oranındaki azalış doğrudan LDH aktivitesi ile orantılıydı ve fotometrik olarak belirlendi.

β -2 mikroglobulin düzeylerinin ölçümünde serum örnekleri 4000g 'de 10 dakika santrifüje edildikten sonra Immulite 2000 otomatik analiz sistemleri (BioDPC analyse system, ABD) kullanılarak ölçüldü.

3.2.3 İstatistiksel yöntemler

İstatistiksel yöntemlerde bağımsız iki grup arasındaki farkı belirlemede ölçümle belirtilen değişkinler ve yaş için Mann-Whitney U testi, bağımlı gruplar için Wilcoxon testi kullanıldı. Bağımsız iki grup arasında niteliksel veriler açısından fark olup olmadığı Ki-kare testi kullanılarak, bağımlı gruplar için Mc-Nemar testi kullanılarak hesaplandı. 0.05'den küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.3 ETİK KURUL İZİNİ

“Derinin T hücreli lenfomalarında TM2-PK düzeyinin tanı ve tedavi takibindeki değeri” başlıklı bu tez çalışması Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'nun FON 05/40-26 karar numaralı etik kurul izni ile yapılmıştır.

Tablo 3.1.1 Hastaların demografik bulguları ve tedavi özellikleri

Hasta no	Cinsiyet	Yaş (Yıl)	DTHL tipi	Evre	Tedavi
1	E	87	MF	IB	Topikal steroid
2	K	54	MF	IB	dbUVB
3	E	46	MF	IA	Topikal steroid
4	K	55	MF	IA	Topikal steroid
5	E	49	MF	IB	Metotreksat
6	E	44	MF	III	CHOP
7	K	54	MF	IA	dbUVB
8	E	75	MF	IB	PUVA
9	E	34	MF	IA	dbUVB
10	E	32	MF	IA	Topikal steroid
11	K	26	MF	IA	PUVA
12	K	36	MF	IA	Tedavisiz izlem
13	E	35	MF	IB	dbUVB
14	K	40	MF	IIA	dbUVB
15	K	40	MF	IA	Topikal steroid
16	E	43	LyP		Topikal steroid
17	K	38	MF	IA	dbUVB
18	E	67	MF	IA	dbUVB
19	E	78	SS	IVA	EKF
20	E	58	MF	IB	PUVA
21	K	57	MF	IA	Topikal steroid
22	E	37	MF	IA	dbUVB
23	E	40	MF	IA	Topikal steroid
24	K	72	MF	IA	Topikal steroid
25	E	44	MF	IA	Topikal steroid
26	K	43	MF	IA	Topikal steroid
27	E	45	MF	III	PUVA+IFN- α
28	K	55	MF	IA	Topikal steroid
29	E	37	MF	IA	Tedavisiz izlem

SS: Sezary sendromu, LyP: lenfomatoid papulozis,
dB UVB: dar band UVB

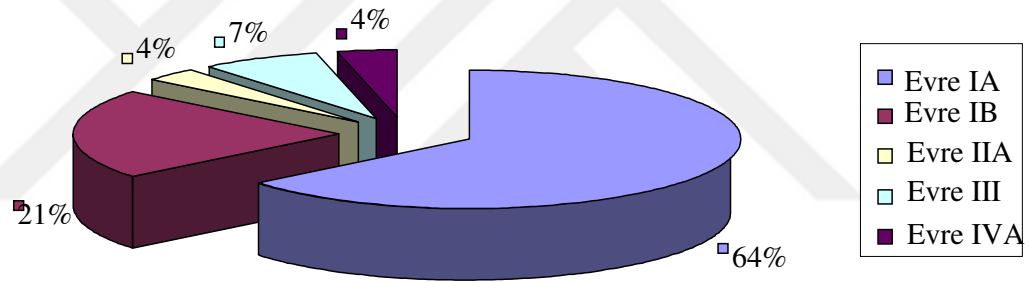
Tablo 3.1.2 Hastaların LDH, β -2 mikroglobulin ve TM2-PK değerleri

Hasta no	Evre	LDH U/l	β -2 mikroglobulin ng/ml	TM2-PK (U/ml)
1	IB	428	2832	6,00
2	IB	352	1543	12,00
3	IA	445	1971	9,00
4	IA	360	1472	10,00
5	IB	395	2271	22,00
6	III	493	1783	46,00
7	IA	365	1456	39,00
8	IB	375	2123	9,00
9	IA	451	1851	9,00
10	IA	340	1911	20,00
11	IA	275	1451	36,00
12	IA	341	1857	11,00
13	IB	348	1728	44,00
14	IIA	358	1382	6,00
15	IA	387	2045	27,00
16	LYP	304	1457	5,00
17	IA	315	1573	41,00
18	IA	412	1744	8,00
19	IVA (SS)	819	4448	49,00
20	IB	380	1756	46,00
21	IA	361	1676	62,00
22	IA	513	3598	12,00
23	IA	385	1901	42,00
24	IA	320	2198	13,00
25	IA	352	1831	29,00
26	IA	493	1473	31,00
27	III	687	1945	56,00
28	IA	399	1833	44,00
29	IA	373	1521	8,00

SS: Sezary sendromu, LyP: lenfomatoid papulozis

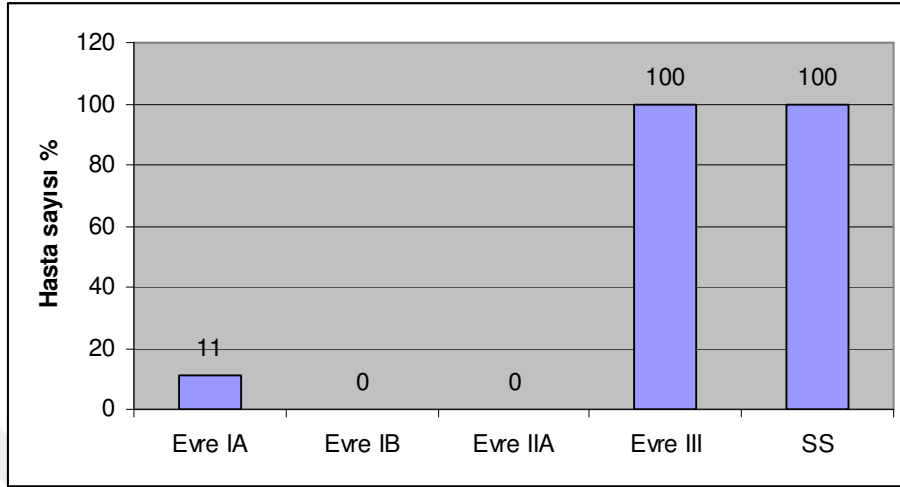
SONUÇLAR

Yirmidokuz hastanın yaş ortancası 44 yıl (En düşük değer 26, en yüksek değer 87) 'dı. Kontrol grubunda yaş ortancası 46 yıl (En düşük değer 23, en yüksek değer 58) 'dı. 29 hastanın 17'si kadın, 12'si erkekti. Kontrol grubunda ise 27 erkek, 19 kadın vardı. Hasta ve kontrol grubu demografik bulgular açısından benzerdi. DTHL grubunda 27 hasta MF, 1 hasta LyP, 1 hasta ise SS tanısı almıştı. MF hastalarının 18'i Evre IA, 6'sı Evre IB, 1 tanesi IIA, 2 tanesi Evre III, SS tanısı alan 1 hasta ise Evre IVA'ydı (Şekil 4.1).



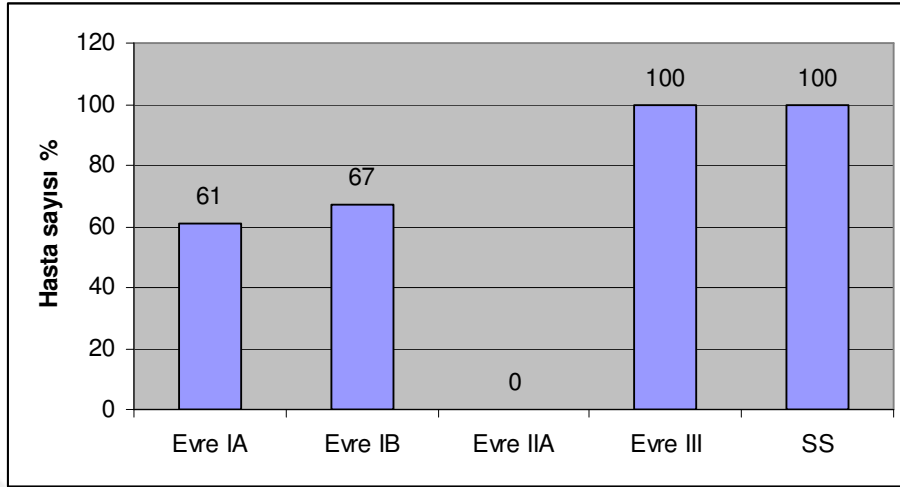
Şekil 4.1 Hastaların evrelere göre % oranları

Hasta grubunda LDH ortancası 375 U/l (En düşük 275 U/l, en 819 U/l), kontrol grubunda ise 332 U/l (En düşük 182 U/l, en yüksek 488 U/l) olarak bulundu. Kontrol grubu ve hasta grubu karşılaştırıldığında LDH değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). LDH için eşik değer üretici firmanın önerdiği şekilde 460 U/l olarak alındığında hastaların % 17.2'sinde LDH değeri eşik değerinin üstündeydi. Bu hastaların 2'si Evre IA, diğerleri Evre III ve SS'ydi (Şekil 4.3). Kontrol grubunda ise LDH değeri hastaların %6.5'inde 460 U/l'nin üstünde bulundu. LDH için duyarlılık %17.2, seçicilik %93.5 olarak hesaplandı.



Şekil 4.2 LDH için eşik değeri üstünde olan hastaların evrelere göre % oranları

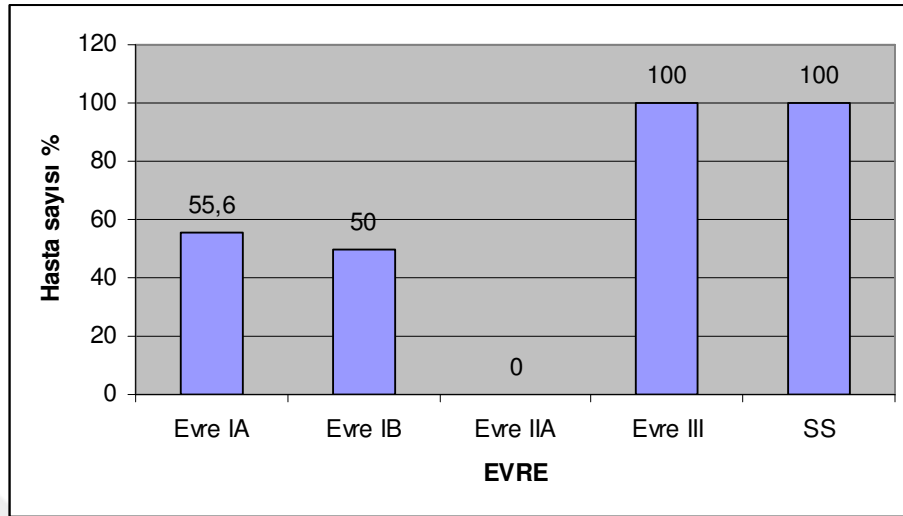
Hasta grubunda β -2 mikroglobulin ortancası 1831 ng/ml (En düşük 1382 ng/ml, en yüksek 4448 ng/ml), kontrol grubunda ise 1658 ng/ml (En düşük 1213 ng/ml, en yüksek 2477 ng/ml) bulundu. β -2 mikroglobulin değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). β -2 mikroglobulin için eşik değeri üretici firmanın önerdiği şekilde 1730 ng/ml olarak alındı. β -2 mikroglobulin değeri hasta grubunda % 62.1 oranında yüksek bulunurken, kontrol grubunda bu oran % 43.4 olarak hesaplandı. β -2 mikroglobulin değeri 1730 ng/ml üstünde olan hastaların 11'i Evre IA, 4'ü Evre IB'ydı. Evre III ve SS'de olan toplam 3 hastanın β -2 mikroglobulin değeri eşik değerin üstündeydi (Şekil 4.4). β -2 mikroglobulin için duyarlılık % 62.1, seçicilik % 56.5 olarak hesaplandı.



Şekil 4.3 β -2 mikroglobulin için eşik değer üstünde olan hastaların evrelere göre % oranları

Hasta grubunda TM2-PK ortancası 22 U/ml (En düşük 5 U/ml, en yüksek 62 U/ml) kontrol grubunda ise 14 U/ml (En düşük 4U/ml, en yüksek 55 U/ml) olarak bulundu. TM2-PK değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. TM2-PK için eşik değer ise hematolojik malignensilerle yapılan bir çalışmadan yola çıkarak 17,5 U/ml olarak kabul edildi 7. TM2-PK değeri hasta grubunda % 55.2 oranında eşik değer üstünde iken, kontrol grubunda % 39,1 oranında yüksek bulundu. TM2-PK değeri yüksek olan hastaların 10'u Evre IA ve 3'ü de Evre IB'deydi . LDH ve β -2 mikroglobulinde olduğu gibi Evre III ve SS'deki hastalarda da TM2-PK değerleri 17.5'in üstünde bulundu (Şekil 4.4). TM2-PK için duyarlılık % 55.2, seçicilik %60.9 olarak hesaplandı.

Tedavi sonrası kontrol TM2-PK değerleri bakılan 17 hastanın TM2-PK ortancası 21 U/ml (En düşük 5 U/ml, en yüksek 80 U/ml) olarak bulundu ve tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Tedavi sonrası TM2-PK düzeyleri ölçülen 17 hastanın 11'inde TM2-PK düzeyleri tedavi sonrası yükselmişti. TM2-PK düzeyleri yükselen hastaların 3'ü topikal steroid, 6'sı fototerapi almaktaydı. METOTREKSAT ve CHOP kemoterapisi alan iki hastanın da TM2-PK değerleri tedavi sonrası yükselmişti.



Şekil 4.4 TM2-PK için eşik değeri üstünde olan hastaların evrelere göre % oranları

Hasta ve kontrol grubunda LDH, β -2 mikroglobulin ve TM2-PK için ortalama, en düşük ve en yüksek değerler Tablo 4.1’de; LDH, β -2 mikroglobulin ve TM2-PK için eşik değeri üstünde olan vakaların ortalama yüzdesi ise Tablo 4.2’de özetlendi.

LDH; β -2 mikroglobulin ve TM2-PK için duyarlılık ve seçicilik değerleri Tablo 4.3’te özetlendi.

Tablo 4.1 Hasta ve kontrol grubunda LDH, β -2 mikroglobulin ve TM2-PK için ortalama, en düşük ve en yüksek değerler

	HASTA (Ortanca)	KONTROL (Ortanca)
LDH (U/L)	375 (Min 275, Max 819)	332 (Min 182, Max 488)
β-2 mikroglobulin (ng/ml)	1831 (Min 1382, Max 4448)	1658 (Min 1213, Max 2477)
TM2-PK (U/ml)	22 (Min 5, Max 62)	14 (Min 4, Max 55)

Tablo 4.2 Hasta ve kontrol gruplarında LDH, β -2 Mikroglobulin ve TM2-PK için eşik değeri üstünde olan vakaların yüzdesi

	Hasta (%)	Kontrol(%)
LDH (>460 U/L)	17.2	6.5
β-2 mikroglobulin (>1730 ng/ml)	62.1	43.4
TM2-PK (>17.5 U/ml)	55.2	39.1

Tablo 4.3 LDH, β -2 mikroglobulin ve TM2-PK için duyarlılık ve seçicilik değerleri

	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
LDH	17.2	93.5
β-2 mikroglobulin	62.1	56.5
TM2-PK	55.2	60.9

TARTIŞMA

MF DTHL'lerin %50'sini oluşturmaktadır. İlk olarak Fransız dermatolog Alibert tarafından yaklaşık iki yüzyıl önce tanımlanmıştır. Günümüzde bir çok alt tipi tanımlanan bu hastalık deriye afinitesi olan T hücrelerinden köken alan yavaş seyirli bir lenfomadır¹. İleri yaşlarda ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Etiyoloji henüz açıklığa kavuşmayan MF'de enfeksiyöz, çevresel ve genetik faktörler suçlanmaktadır¹⁰. MF/SS hastalarında T hücreleri matür bellek T hücreleridir. Bu hücrelerin deriye afiniteyi sağlayan reseptörleri yüksek düzeyde eksprese ettikleri bilinmektedir. T lenfositler ve epidermis arasındaki bağlantılar T lenfositlerin dermise ve epidermise göçünde anahtar rol oynamaktadırlar³³. MF çoğunlukla klinik ve histopatolojik bulgular doğrultusunda tanı koyulan bir lenfomadır. Ancak yine de günümüzde özellikle de erken evre MF'de tanıda zorluklar yaşanmakta ve MF'li hastalar uzun yıllar farklı tanımlarla takip edilebilmektedirler¹⁴. Bu nedenle de diğer neoplazmlarda olduğu gibi MF'de tanı ve tedavi takibinde kullanılabilen ve periferik kandan düzeyleri takip edilebilecek tümör belirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır. MF tanısında bu amaçla kullanılan az sayıda belirteç bulunmaktadır. Klinik kullanımda en çok kabul görmüş olan belirteç LDH'dir. Hodgkin lenfoma ve Hodgkin dışı lenfomalarda tedavi öncesi yüksek LDH düzeylerinin prognostik önemi olduğu çeşitli çalışmalarda tespit edilmiştir²⁰⁴. SS'de ise LDH düzeylerinin normalin %10'undan fazla olmasının kötü prognostik faktörlerden biri olduğu ve artmış düzeylerin tümör yükünün bir göstergesi olduğu üzerinde durulmuştur²⁰⁵. β -2 mikroglobulin ise uzun yıllardır MM başta olmak üzere çeşitli lenfoproliferatif hastalıkların tanı ve takibinde kullanılmaktadır. Swan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada agresif seyirli lenfomalarda önemli bir prognostik faktör olduğunun üstünde durulmuştur²⁰⁷. Akut lenfositler lösemide yapılan bir başka çalışmada ise yüksek β -2 mikroglobulin düzeylerinin tedaviye yanıt, sağ kalım ve santral sinir sistemi tutulumuyla orantılı bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur²⁰⁸. Düşük grade'li lenfomalarda serum LDH düzeyleri ile istatistiksel olarak orantılı bulunan β -2 mikroglobulinin yüksek düzeylerinin tedaviye direncin iyi bir göstergesi olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur²⁰⁹. Hodgkin lenfomalı 160 hastada yapılan bir çalışmada ise β -2 mikroglobulin düzeyleri yüksek olan hastaların tedavi yanıt oranlarının daha düşük olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca β -2 mikroglobulin düzeyleri yüksek olan hastaların

yaklaşık yarısının tedavi sonrası nüks ettiği belirlenmiştir²¹⁰. DTHL’de prognostik faktörleri belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada ise yüksek LDH düzeyleri olan hastaların ortalama yaşam süreleri 36 ay olarak belirlenirken, düşük LDH düzeylerinde 162 ay olarak bulunmuştur ve aynı çalışmada β -2 mikroglobulin düzeyleri yüksek olan hastaların da ortalama yaşam sürelerinin kısaldığı tespit edilmiştir⁷⁰. Günümüzde LDH başta olmak üzere her iki belirteç de lenfomalarda takipte ve yanıt değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

DTHL’de yeni belirteçler bulmak amacıyla çeşitli moleküller üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu moleküller sIL2R, neopterin ve IL-6’dır. IL-2 reseptörünün çözünürlük zinciri, aktive olmuş T lenfositlerden ve diğer immün sistem hücrelerinden salgılanmaktadır. Bu nedenle de DTHL’de prognostik bir belirteç olabileceğine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Vonderheid ve ark. tarafından sIL-2R’nin serum düzeylerinin LDH ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ileri evrelerde serum sIL-2R’nin hastalık seyrindeki değişikliklere LDH’ya göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Ancak kandaki Sezary hücrelerinin artışı ile sIL-2R arasında herhangi bir ilişki bulunamamış ve bu durum Sezary hücrelerinin kandan ziyade deri ve lenf nodlarında çoğalmasına bağlanmıştır⁴².

Neopterin ise makrofajlar, B hücreler ve endotel hücrelerinden IL-2 ve IFN gibi çeşitli sitokinlere yanıt olarak salgılanır. T hücre aktivitesini ve hücrel immün yanıtı gösterdiği düşünülmektedir. Hamerlink ve ark. neopterin ileri evre MF hastalarında yükseldiğini tespit etmiştir⁷³. Neopterin ile yapılan bir başka çalışmada SS dışındaki DTHL vakalarında neopterin prognostik bir faktör olabileceği üzerinde durulmuştur. Yine aynı çalışmada β -2 mikroglobulin’in SS için iyi bir prognostik belirteç olduğu, diğer DTHL vakalarında ise tümör yükü ile orantılı olduğu bulunmuştur. IL-6 düzeyleri de bu çalışmada SS’li vakalarda tümör yükü ile SS dışı vakalarda ise klinik evreleme ile uyumlu bulunmuştur⁷⁴.

Adenozin deaminaz (ADA) düzeyleri MF’de üzerinde çalışılmış bir diğer belirteçtir. ADA aktivitesinin özellikle immatür ve az diferansiyel T lenfositlerde yüksek olduğu bilinmektedir. ADA aktivitesi ve hastalık seyrinin belirlenmesi arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla farklı evrelerden 25 MF hastası ile yapılan bir çalışmada ADA düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik bulunmamıştır²¹¹.

Tümör hücrelerinin metabolik durumları normal çoğalan hücrelerden farklılık göstermektedir. Tümör hücrelerinde laktat üretiminin artmasıyla çeşitli basamaklarda enzimlerle kontrol edilen artmış bir glikolizis görülmektedir. Glikolizis hücre içinde glukozdan laktat dönüşümünün gerçekleştiği ve ATP üretimiyle sonuçlanan metabolik bir yoldur. Piruvat kinaz da bu yolda anahtar rol oynayan bir enzimdir. Piruvat kinazın değişik izoformları farklı dokularda eksprese edilmektedir. Tip L PK karaciğer ve böbrek dokusu gibi glukoneogenezisin yapıldığı dokularda bulunmaktadır. PK tip M1 yüksek miktarda enerji gereken beyin ve kas gibi dokularda bulunurken, PK tip R ise eritrositler tarafından eksprese edilmektedir. Fazla miktarda nükleik asit sentezi gerektiren embriyonik hücreler, kök hücreler ve özellikle de tümör hücreleri gibi hücre çoğalmasının yüksek oranda olduğu dokularda ise PK tip M2 bulunmaktadır. M2-PK hücrede aktif olduğu tetramerik formda veya inaktif olduğu dimerik formda bulunabilir. Aktif formda iken FEP'e yüksek afinite ile bağlanır ki bu da glukozun laktata dönüşümünü sağlar. İnaktif yani dimerik formun ise FEP'e düşük afinite ile bağlanması nedeniyle glikolizisin farklı basamaklarında yer alan moleküller hücre döngüsünün fazla olduğu dokularda nükleik asit sentez yollarına yönelirler. Tümör hücrelerinde de piruvat kinaz yüksek düzeyde eksprese edilmekte ve vücut sıvılarına salınmaktadır. Bu nedenle de dimerik formda bulunan piruvat kinaz tümör M2-PK olarak adlandırılmaktadır³.

TM2-PK'nın keşfedilmesi ve düzeylerinin vücut sıvılarında belirlenmesi için ELISA yönteminin kullanıldığı monoklonal antikorların geliştirilmesi ile birlikte, TM2-PK'nın bir çok tümörde tanı ve tedavi takibinde değerli olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır.

Eigenbrodt ve ark. sağlıklı 666 hastada plazma TM2-PK değerlerini ELISA tekniğiyle ölçmüşler ve %90 seçicilik ile eşik değerini 22.5 U/ml olarak tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada 15 kolon adenokarsinomlu hastanın 13'ünde TM2-PK değerleri (seçicilik %87) eşik değer 22.5 U/ml olarak alındığında yüksek bulunmuştur. İmmünohistokimyasal metodlarla TM2-PK ile boyanan kolon karsinoma hücreleri normal kolon mukoza hücrelerine göre daha yoğun boyanmıştır. Çoğalan hücrelerde artmış TM2-PK düzeylerinin yüksek olmasının TM2-PK'nın çeşitli tümörlerde yeni bir tümör belirteci olabileceği görüşünü desteklemiştir¹⁷⁹.

TM2-PK değerlerinin ölçülmesinde sağlıklı sonuçların alınması için standart prensipleri belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada hem sağlıklı hem de çeşitli neoplazmları olan hastaların serum, EDTA'lı plazma, heparinli plazma ve sitratlı plazma örnekleri karşılaştırılmış ve hasta grubunun tüm örneklerinde TM2-PK düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada periferik kanda lenfositlerin değişik miktarlarda TM2-PK içerdii tespit edilmiştir. Bu nedenle de serumda ve heparinli plazmada tespit edilen TM2-PK konsantrasyonundaki artışın lenfositlerden kaynaklanabileceği görüşü ortaya atılmıştır. Ayrıca lenfoproliferatif hastalıklarda PK'nın tetramerik formdan dimerik forma dönüşümünün gösterilmesinin ilginç olabileceği ve bu görüşü destekleyeceği üzerinde durulmuřtur¹⁸⁰.

Renal hücreli karsinomlar bu konuda üzerinde en fazla çalışma yapılmış tümör gruplarından biridir. Neoplastik ve inflamatuvar böbrek hastalıklarını ayırt etmek amacıyla 64 renal hücreli karsinom ve 10 nefritli hastanın plazma örneklerinde TM2-PK düzeylerine bakılmıştır. Nefritli grupta TM2-PK için ortalama değer 8 U/ml, renal hücreli karsinom grubunda ise ortalama değer 89.8 U/ml olarak belirlenmiştir. Hastalar Robson evrelemesine göre gruplara ayrılmış ve evrelere göre de kontrol grubuyla anlamlı fark tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda TM2-PK'nın benign ve malign renal hastalıkları ayırmada mükemmel bir belirteç olduğu üstünde durulmuş ancak hasta sayısının az olması nedeniyle eşik değer belirlenmemiřtir¹⁸⁷. Farklı gruptan ürolojik neoplazilerin de çalışmaya dahil edildiği daha kapsamlı bir çalışmada 63 renal hücreli karsinom, 36 mesane karsinomu, 58 prostat karsinomu, 28 benign prostat hiperplazili hastaya ve kontrol grubu olarak da 57 sağlıklı bireye ait plazma örneklerinde TM2-PK düzeyleri değerlendirilmiştir. Renal hücreli karsinomlu vakalarda TM2-PK değeri ortalama 34 U/ml olarak bulunurken kontrol grubunda 19.5 U/ml olarak tespit edilmiştir. Metastatik hastalığı olan vakalarda ise TM2-PK'nın daha da yükseldii görülmüştür (Ort:55 U/ml). Hem metastatik hem de metastatik hastalığı olmayan renal hücreli karsinomlu gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulunmuştur. Prostat ile mesane kanserli hastaları içeren gruplar ile benign prostat hiperplazi olan hastaları içeren grup ve kontrol grubu arasında ise anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bu çalışmada metastatik renal hücreli karsinomlarda seçicilik %67, metastatik olmayan hastalarda ise seçicilik %27,5 olarak belirlenmiştir. Bu

nedenle de TM2-PK'nın özellikle ileri evre hastaların takibinde faydalı olabileceği üzerinde durulmuştur⁴. Beş adet normal böbrek dokusu ve 6 adet de renal hücreli karsinom dokusunun immünohistokimyasal olarak boyandığı bir başka çalışmada normal böbrek dokusunda TM2-PK ile boyanma görülmemiştir. Aynı çalışmada TM2-PK'nın sirkadiyen bir ritimde salınıp salınmadığını belirlemek amacıyla 5 hastadan farklı saatlerde kan örneklenmesi yapılmış ancak herhangi bir sirkadiyen ritim tespit edilmemiştir. 39 sağlıklı birey ve 40 renal hücreli karsinom vakası da aynı çalışmaya dahil edilmiştir. Sağlıklı grupta ortalama TM2-PK değeri 15 U/ml olarak bulunmuştur. Eşik değer sağlıklı grup için 28 U/ml olarak belirlenmiştir. Renal hücreli karsinom vakalarında ise TM2-PK düzeylerinin daha önce yapılan çalışmalarda olduğu gibi Robson evrelemesi ile orantılı düzeyde yükseldiği tespit edilirken ileri evrelerde seçiciliğin arttığı bulunmuştur. Hasta grubunda ortalama TM2-PK değeri 58 U/ml olarak ölçülmüştür. Tümör yükü ile TM2-PK arasında ilişki bulunmamıştır. Cerrahi sonrası takipleri yapılan 6 hastanın 11 hafta içinde TM2-PK değerlerinin düştüğü tespit edilmiştir. Çalışma sonunda TM2-PK'nın ayırıcı tanı ve hastalık takibinde yararlı bir belirteç olabileceği belirtilmiştir¹⁸⁶.

Diabetik nefropatisi olan 106 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların % 38'inde TM2-PK değerleri yüksek bulunmuş ve yanlış pozitiflik olarak yorumlanmıştır. Bu çalışmada TM2-PK'nın bir tümör belirteci olmasından çok metabolik bir belirteç olduğu üzerinde durulmuş ve diabetik nefropatili hastalarda yanlış pozitifliğin hastaların glukoz metabolizmasındaki değişiklikler ile açıklanabileceği belirtilmiştir¹⁹⁸.

Çeşitli gastrointestinal sistem tümörlerinde de TM2-PK ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur. Hardt ve ark. yaptığı bir çalışma 68 gastrointestinal sistem tümörü olan hasta ve 22 inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hasta ile 60 da sağlıklı birey plazma TM2-PK düzeyleri açısından değerlendirilmiştir. Gastrointestinal sistem tümörlerinde TM2-PK düzeyi ortalama 57.4 U/ml iken, kontrol grubunda 7.9 U/ml, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan grupta ise 15.2 U/ml olarak ölçülmüştür. Bu çalışmada ayrıca TM2-PK CEA ve CA19-9 gibi gastrointestinal sistem tümörlerinde klinik kullanıma girmiş olan tümör belirteçleri ile karşılaştırılmıştır. TM2-PK'nın kolorektal karsinomlarda eşik değeri 15 U/ml alındığında duyarlılığı CEA ile benzer yani %76.5 olarak belirlenmiştir, Ancak CA19-9 pankreatik karsinomlarda daha

duyarlı belirteç olarak bulunmuştur. Mide ve özofagus kanserlerinde ise TM2-PK duyarlılığı %60 ile en yüksek değer olarak tespit edilmiştir¹⁸³. Yine 54 gastrik kanser, 54 kolorektal kanser vakası ve 20 kişilik kontrol grubunda yapılan bir çalışmada plazma TM2-PK değerleri bu malignitelere klinik kullanıma girmiş CEA ve CA 72-2 düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda TM2-PK'nın ortalama değeri 10.9 U/ml, gastrik kanserlerde 26.9 U/ml ve kolorektal kanserlerde 20.05 olarak bulunmuştur. Eşik değer TM2-PK için 15 U/ml alındığında kolorektal kanserlerde duyarlılık % 68.3 ile CEA duyarlılığından yüksek, gastrik kanserlerde % 50.47 ile CA 72-2'den yüksek olarak bulunmuştur⁶. Benzer sonuçların alındığı başka bir çalışmada yine TM2-PK'nın gastrik, kolorektal ve özofagus kanserlerinde CEA ve CA 72-2'den yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Geleneksel belirteçler ile TM2-PK'nın birlikte kullanılmasının duyarlılığı daha da arttırdığı gösterilmiştir¹⁸³. Koss ve ark. ise TM2-PK'nın Barret özofagusunda metaplazi, displazi ve adenokarsinoma gelişimini göstermek amacıyla 17 reflü özofajit, 37 Barret özofagusu, 21 yüksek grade'li displazi ve 112 adenokarsinoma vakasını immühistokimyasal olarak boyamışlar ve metaplazi, displazi ve adenokarsinom boyunca boyanmanın arttığını göstermişlerdir. Bu nedenle de TM2-PK'nın transforme olan hücreler ve çoğalan hücre grupları için önemli bir belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir¹⁸⁵. Bu çalışmaların ışığında kolorektal kanserlerde fekal TM2-PK düzeyleri araştırılmış ve kontrol grubuna göre düzeyler anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışma sonunda fekal TM2-PK'dan bir tümör belirteci olarak yararlanabileceği fikri ortaya atılmıştır¹⁸⁴.

Akciğer kanserlerinde de TM2-PK ile yapılmış çalışmalar mevcuttur. Farklı evrelerdeki 144 akciğer kanserli hastada yapılan bir çalışmada TM2-PK düzeyleri CEA, NSE, CYFRA 21-1 ve SCC ile karşılaştırılmış ve küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde diğer belirteçlere göre anlamlı bulunmuştur. Yine evreler arttıkça TM2-PK'nın duyarlılığının da arttığı tespit edilmiştir. Tedavi sonrası TM2-PK düzeyleri takip edilen 1 hastanın TM2-PK düzeyleri tedavi altında düşmüştür⁵. Elli yedi ileri evre akciğer kanserli hastada yapılan bir başka çalışmada tedavi öncesi ve tedavi sonrası TM2-PK düzeyleri ölçülmüştür. Hastaların %67'sinde TM2-PK ortalama 27.2 U/ml ile yüksek bulunmuş ve tedavi sonrası remisyona giren 19 hastanın TM2-PK düzeyleri ise anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Yine tümör kitlesinde artma olan 20 hastanın da TM2-PK düzeylerinde belirgin yükselme tespit edilmiştir. Bu

çalışmanın sonuçlarında TM2-PK düzeylerinin hastalık ve tedavi takibinde kullanılabileceği bildirilmiştir¹⁸⁸. İmmünohistokimyasal metodlarla da TM2-PK'nın tümör hücrelerinde boyandığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada TM2-PK düzeylerinin evre ve tümör yükü ile de orantılı olduğu bu nedenle de hastalık aktivitesini ve seyirini izlemede yararlı bir belirteç olduğu bildirilmiştir²¹².

İleri evre meme kanserli 67 hastada yapılan bir çalışmada plazma TM2-PK değerleri meme kanseri için standart bir tümör belirteci olarak kabul görülen CA 27-29 ile karşılaştırılmıştır. Eşik değer 15 U/ml olarak alındığında TM2-PK'nın evre IV'de duyarlılığı % 52, seçiciliği ise % 85 olarak bulunmuştur. Kemoterapi tedavisi alan 45 hastanın tedavi sonrası değerleri ölçülmüş ve TM2-PK değerlerinin tedaviye yanıt veren veya hastalık ilerlemesi olmayan hastalarda düştüğü de tespit edilmiştir. Ancak duyarlılığı CA 27-29'a göre düşük bulunan TM2-PK'nın günümüzde bilinen tümör belirteçlerinden farklı olabileceği öne sürülmüş ve tedavi yanıtını değerlendirmede standart belirteçlerle birlikte kullanılmasının ileri evre meme kanserli hastalarda kemoterapiye olan yanıtı belirlemede faydalı olabileceği belirtilmiştir¹⁹¹. Tedavi altında ileri evre meme kanserli 20 hastada yapılan bir başka çalışmada plazma TM2-PK değerleri tedaviye yanıt ile uyumlu bulunmuştur¹⁹².

TM2-PK'nın tanısal değeri nöroendokrin tümörlerde de çalışılmış ve kromogranin A ile karşılaştırılmıştır. Kırkdokuz hasta ve 24 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada eşik değer 5.6 U/ml alındığında TM2-PK'nın seçiciliği ve duyarlılığı %75 olarak bulunmuş ve bu değerlerin kromogranin A'dan düşük olduğu (duyarlılık %93,5, seçicilik % 100) tespit edilmiştir¹⁹⁰.

Serviks karsinomlu 50 hasta, kronik servisitli 10 hasta ve kontrol olarak da 10 sağlıklı bireyin alındığı bir çalışmada TM2-PK'nın duyarlılığı % 82, seçiciliği ise % 60 olarak bulunmuştur. TM2-PK ortalaması serviks karsinomlu grupta 49.94 U/ml, kronik servisitli grupta 24 U/ml, kontrol grubunda ise 21.8 U/ml ölçülmüştür. Her üç grup arasında TM2-PK düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmuş bu da TM2-PK'nın serviks karsinomunu, servisit ve sağlıklı bireylerden ayırmada faydalı olabileceğini ortaya koymuştur. Bu çalışma sonucunda TM2-PK'nın yüksek duyarlılığı nedeniyle tedavi almış ve kontrol altındaki hastaların takiplerinde erken relapsın tespitinde kullanılabileceği üzerinde durulmuştur¹⁹⁴.

Tiroid karsinomları TM2-PK'nın üzerinde çalışıldığı diğer bir neoplazi grubudur. Yirmialtı metastatik tiroid karsinomlu hasta ile yapılan çalışmada eşik değer 15 U/ml olarak alındığında TM2-PK'nın hastaların % 50'sinde, eşik değer 20 U/ml olarak alındığında hastaların % 27'sinde yüksek olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada TM2-PK düzeyleri tiroglobulin düzeyleri ile karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır¹⁸⁹.

Testiküler germ hücreli tümörlerde yapılan bir çalışmada TM2-PK değerlerinin diğer tümör belirteçlerinden farklı olarak operasyon sonrası yükseldiği tespit edilmiş bu nedenle de testiküler germ hücreli tümörlerde değersiz bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür. Yirmibir hastanın sadece 2 tanesinde operasyon öncesi TM2-PK değeri yüksek bulunmuş, bu hastalarında çok büyük boyutlara ulaşan tümör dokuları olduğu belirtilmiştir²¹³.

Üç yüz melanomalı hastada plazma TM2-PK değerleri S100β ile karşılaştırılmıştır. Melanomalı hastalarda da TM2-PK değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve bu düzeylerin S100β ile korele olduğu da tespit edilmiştir. TM2-PK düzeylerinin aynen S100β' de olduğu gibi tümör miktarı ve evre ile de orantılı olduğu belirlenmiştir¹⁹³.

Literatürde TM2-PK'nın hematolojik malignansilerde kullanımı ile ilgili tek bir çalışma mevcuttur. Oremek ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada çeşitli hematolojik malignansileri olan 118 hasta alınmış ve eşik değer 17.5 U/ml olarak belirlenmiştir. Buna göre 35 akut miyelositer lösemi (AML) hastasının 7'sinde, 38 kronik miyelositer lösemi hastasının 17'sinde, 18 kronik lenfositer lösemi hastasının 5'inde, 14 akut lenfositer lösemi hastasının 6'sında TM2-PK değerleri yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunu oluşturan 195 sağlıklı bireyin de sadece 9'unda

TM2-PK değeri eşik değer üstünde ölçülmüştür. Üç AML hastasının kemoterapi sonrasında TM2-PK değerleri takip edilmiştir. Bunlardan 2'sinin TM2-PK değeri kemoterapi sonrası yükselirken birinin değeri normal sınırlara düşmüştür. Bu çalışmada özellikle lösemnin kronik formlarında TM2-PK'nın yükseldiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmaya geniş bir abdominal kitlesi olan NHL hastası da dahil edilmiş ve bu hastanın yüksek düzeyleri abdominal kitlesine bağlanmıştır. Sonuç olarak parsiyel veya komplet yanıt alınan hastalarda farklı TM2-PK düzeylerinin

tespit edilmesi nedeniyle plazma TM2-PK düzeylerinin kemoterapi boyunca hastaların takibinde kullanılabileceği görüşü ortaya atılmıştır⁷.

Biz de bu çalışmada TM2-PK'nın lenfoproliferatif hastalıklarda yükselebildiği fikrinden¹⁷⁹ yola çıkarak DTHL hastalarında TM2-PK düzeylerinin tanı ve tedavi takibinde değerini araştırdık ve bu düzeyleri daha önceden DTHL için belirlenmiş belirteçler olan LDH, β -2 mikroglobulin ile karşılaştırdık. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem β -2 mikroglobulin hem de TM2-PK düzeyleri için anlamlı bir fark saptamazken sadece LDH kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulundu. TM2-PK için eşik değer 17.5 U/ml olarak alındığında duyarlılık %55.2, seçicilik ise % 60.9 olarak hesaplandı. Bu değerler doğrultusunda β -2 mikroglobulin % 62.1 ile en yüksek duyarlılığa sahip belirteç olarak bulunurken, LDH ise % 93.5 ile en yüksek seçiciliğe sahip belirteç olarak bulundu. β -2 mikroglobulin % 56.5 ile seçiciliği en düşük belirteç olarak bulundu. TM2-PK ve β -2 mikroglobulin için seçicilik ve duyarlılık yüzde oranlarının birbirine yakın olması dikkat çekiciydi.

Yine tedavi sonrası TM2-PK düzeyleri bakılan 17 hastanın da tedavi öncesi değerleri ile arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu 17 hastanın 11'inde tedavi sonrası TM2-PK değerlerinin yükselmesi dikkat çekiciydi. Daha önce belirtildiği gibi hematolojik malignensisi olan hastalarda⁷ kemoterapi tedavisi sonrasında TM2-PK'nın yükseldiği belirtilmiştir. Malign melanomlu hastalarda yapılan bir başka çalışmada¹⁹² ise sitotoksik tedavi altındaki hastalarda TM2-PK'nın plazma düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiş bu nedenle de 8 hafta öncesine kadar tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu düzeylerdeki yükselme artmış hücre ölümüne ve buna bağlı olarak TM2-PK moleküllerinin dolaşıma salınmasına bağlanmıştır. Çalışmamızda diğer çalışmalarla benzer şekilde TM2-PK düzeyleri yükselen 11 hastanın 2'sinin METOTREKSAT ve CHOP tedavisi almakta olduğu dikkat çekiciydi.

Bu sonuçlar doğrultusunda TM2-PK'nın DTHL'de tanı ve tedavi takibinde özellikle renal hücreli karsinomlar ve gastrointestinal sistem tümörlerinde tespit edildiği kadar değerli bir belirteç olmadığı görülmektedir Hücre nekrozu ve proliferasyonu ile doğru orantılı olarak plazmada düzeyleri artan bu belirtecin DTHL hastalarında anlamlı bulunmamasının nedeni hasta grubumuzun % 93.1'ini yavaş seyirli lenfomalar olarak değerlendirilen MF'nin oluşturması olabilir. Renal hücreli

karsinomlu hastalarda ve meme karsinomlu hastalarda yapılan çalışmalarda TM2-PK'nın evre ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Ancak TM2-PK'nın MF'de evre ile orantılı olarak arttığını söylemek de bu çalışmada mümkün olmamıştır çünkü hasta grubunun %86'sını Evre I'de bulunan hastalar oluşturmaktadır. Ancak Evre III ve IVA'daki toplam 3 hastanın TM2-PK değerlerinin 45 U/ml'nin üstünde bulunması TM2-PK'nın evre ile orantılı olarak yükselebileceği ihtimalini akla getirmektedir. Bu sebeplerden dolayı da TM2-PK'nın özellikle erken evre MF'de tanı ve tedavi takibinde değerli bir belirteç olmadığını söylemek daha doğru olacaktır. Ancak yine de ileride yapılacak çalışmaların TM2-PK'nın MF tanısında ve tedavi sonrası relapsların erken tanısında kullanılacak standart bir panel içinde LDH ve β -2 mikroglobulin ile birlikte yer almasını destekleyebileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda incelenen hasta sayısı ve evrelerin dağılımı göz önünde bulundurulduğunda elde edilen sonuçların ileri evredeki daha fazla hasta sayısı ve DTHL tanısı almış farklı hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda hasta grubunun TM2-PK değerleri kontrol grubuna göre anlamlı bulunmamıştır.
- Çalışmamızda hasta grubunun β -2 mikroglobulin değerleri kontrol grubuna göre anlamlı bulunmamıştır.
- Çalışmamızda sadece hasta grubunun LDH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur.
- İleri evredeki 3 hastanın TM2-PK değerleri 45 U/ml üstünde bulunmuştur. Bu da TM2-PK'nın MF'de ileri evrelerde yükselebileceği görüşünü desteklemektedir.
- Tedavi sonrası kontrol kanları alınan 17 hastanın tedavi sonrası TM2-PK değerleri öncesine göre anlamlı bulunmamıştır.
- TM2-PK için eşik değer 17.5 U/ml olarak alındığında duyarlılık %55.2, seçicilik ise % 60.9 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler doğrultusunda β -2 mikroglobulin % 62.1 ile en yüksek duyarlılığa sahip belirteç olarak bulunurken, LDH ise % 93.5 ile en yüksek seçiciliğe sahip belirteç olarak bulunmuştur. β -2 mikroglobulin yine %56.5 ile seçiciliği en düşük belirteç olarak bulunmuştur.
- TM2-PK ve β -2 mikroglobulinin seçicilik ve duyarlılık özelliklerinin birbirine yakın olduğu görülmüştür.
- Çalışmamız farklı DTHL tipleri ve ileri evrelerdeki hasta gruplarıyla yapılabilecek araştırmalar için bir ön çalışma niteliğini taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Williemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimati S, ve ark. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. A proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 1997;90:354-71.
2. Epstein EH Jr, Levin DL, Croft JD Jr, Lutzner MA. Mycosis fungoides: survival, prognostic features, response to therapy, and autopsy findings. *Medicine* 1972;15:61-72.
3. Mazurek S, Boschek B, Hugo F, Eigenbrodt E. Pyruvate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading. *Semin Cancer Biol* 2005;15: 300-8.
4. Roigas J, Schulze G, Raytarowski S, Jung K, Schnorr D ve ark. Tumor M2 pyruvate kinase in plasma of patients with urological tumors. *Tumor Biol* 2001;22:282-5.
5. Schneider J, Velcovsky H-G, Morr H, Katz N, Neu K ve ark. Comparison of the tumor markers tumor M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE, and SCC in the diagnosis of lung cancer. *Anticancer Res* 2000;20:5053-8.
6. Zhang B, Chen YJ, Chen DD, Wang GB, Shen P. Tumor type M₂ pyruvate kinase expression in gastric cancer, colorectal cancer and controls. *World J Gastroenterol* 2004;10:1643-6.
7. Oremek GM, Rox St, Mitrou P, Sapoutzis N, Sauer-Eppel H. Tumor M2-PK levels in haematological malignancies. *Anticancer Res* 2003;23:1135-8.
8. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sezary sendromu: clinical characteristics and prognosis. *Blood* 1998;92:1150-9.
9. Williemze R, Elaine SJ, Burg G, Cerroni L, Berti E ve ark. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105: 3768-85.
10. van Doorn R, van Haselen CW, van Voorst PC, Geerst ML, Heule F. Mycosis fungoides: disease evaluation and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000;136:3671-8.
11. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003;139:857-66.

-
12. Lambers SI, Bunn PA. Proceeding of workshop on cutaneous T cell lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979;63:561-76.
 13. Weinstock MA, Gardstein B. Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides. *Am J Public Health* 1999;1240-44
 14. Williemze R. Cutaneous T cell lymphomas. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mancini AJ, mascaro JM, et al, editörler. *Dermatology*. Newyork: Mosby; 2003. Sf 1921-51.
 15. Fischmann AB, Bunn PA Jr, Guccion JG, Matthews MJ, Minna JD. Exposure to chemicals, physical agents, and biological agenst in mycosis fungoides and Sezary sendromu. *Cancer Treat Rep* 1979;63:591-96.
 16. Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, Abel EA, Adams RM, ve ark. Mycosis fungoidesin relation to environmental exposures and immun responses: a case control study. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1560-7.
 17. Tuyp E, Burgoyne A, Aitchison T, Mackie R. Case-control study of possible causative factors in mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1987;123:196-200.
 18. Morales-Suarez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guenel P ve ark. Occupational exposure and mycosis fungoides. A European multicentre case-control study. *Cancer Causes Cont.* 2005;16:1253-9.
 19. Rosen ST, Radvany R, Roenick H, Terasaki PI, Brunn PA Jr. Human leukocyte antigen in cutaneous T- cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:531-4.
 20. Safai B, Mykowski PL, Dupont B, Pollack MS. Association of HLA-DR5 with mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 1983;80:395-7.
 - ²¹ Kotz EA, Anderson D, Thiers BH. Cutaneous T- cell lymphoma. *JEADV* 2003;17: 131-7.
 22. Wantzin GL, Thomsen K, Nissen NI, Saxinger C, Gallo RC. Occurence of human T cell lymphotropic virus antibodies in cutaneous T-cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:598-602.
 23. Lee PY, Charley M, Tharp M, Jegasothy BV, Deng JS. Possible role of Epstein-Barr virus infection in cutaneous T-cell lymphomas. *J Invest Dermatol* 1989;92:309-12.
 24. Angel CA, Slater DN, Royds JA, Nelson S, Bleehen SS. Absence of Epstein-Barr viral encoded RNA in primary cutaneous T cell lymphomas. *J Pathol* 1996;178:173-5.

-
25. Erkek E, Şahin S, Atakan N, Kocagöz T, Olut A, Gököz A. Examination of Mikozis fungoides for the presence of Epstein-Barr virus and Human Herpes virus-6 by polymerase chain reaction. *JEADV* 2001;15:422-6.
 26. Herne KL, Talpur R, Breuer-McHam J, Champlin R, Duvic M. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2003;101:2132-6.
 27. Ravat FE, Spittle MF, Russel-Jones R. Primary cutaneous T- cell lymphomas after organ transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:668-75.
 28. Nahass GT, Kraffert CA, Penneys NS. Cutaneous T- cell lymphomas associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1991;127:1020-2
 29. Piumelle Y, Genin C, Eduard A, Bucher BJ, Thomas L ve ark. Effect of strongyloides stercoralis infection and eosinophilia on age, at onset and prognosis of adult T-cell leukemia. *Am J Clin Pathol* 1997;107:81-7.
 30. Mussette P, Bachelez H. Cutaneous T- cell lymphomas and bacterial superantigens. *Blood* 1997;90:472-3.
 31. Li G, Chooback L, Wolfe JT, rook AH, Felix CA. Over expressions of p53 protein in cutaneous T- cell lymphoma: relation to large cell lymphoma and disease progression. *J Invest Dermatol* 1998;110:767-70.
 32. Whittaker S. Molecular genetics of cutaneous lymphomas. *Ann NY Acad Sci* 2001;17:1277-311.
 33. Kim EJ, Hess, S, Richardson SK, Newton S, Showe LC, ve ark. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma *J Clin Invest* 2005;115:798-812.
 34. Hudak S, Hagem M, Lui Y, Catron D, Olham E, ve ark. Immun surveillance and effector functions of CCR10(+) skin homing T cells. *J Immunol* 2002;169:1189-96.
 35. Kakinuma T, Sugaya M, Nagamura K, Kaneko F, Wakuqawa M, ve ark. Tyhmus and activation-regulated chemokine in mycosis fungoides *J Am Acad Dermatol* 2003;48:23-30.
 36. Ferencezhi K, Fuhlbrigge Rc, Pinkus C, Pinkus GS, Kupper TS. Increased CCR4 expression in cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2002;119:403:1410.

-
37. La D, Duvic M, Medeiros LJ, Luthra R, Dorfman DM, ve ark. The T cell chemokine receptor CXCR-3 is expressed higly in low-grade mycosis fungoides. *Am J Clin Pathol* 2001;115:413-21.
 38. Kallinich TH, Muche JM, Qin S, Sterry W, Audring H , ve ark. Chemokine reseptor expression neoplastic and reactive T cells in the skin at different stages of mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2003;121:1045-52.
 39. Edelson RL. Cutaneous T- cell lymphoma: The helping hand of dentritic cells *Ann N Y Acad Sci* 2001;941:1-11.
 40. Berger CL , Hanlon D, Kanada D, Dhodapkar M, Lombillo V, ve ark. The growth of cutaneuos T- cell lymphoma is stimulated by immature dentritic cells. *2002;99:2929-39.*
 41. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Eng J Med* 2004;350:1978-88.
 42. Vonderheid E, Zhang Q, Lessin S, Polansky M, Abrams T. Use of serum soluble interleukin-2 receptor levels to monitor the progression of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:207-20.
 43. Vowels BR, Cassin M, Vonderheid EC, Rook AH. Aberrant cytokine production by Sezary syndrome patients: cytokine secretion pattern resembles murine Th2 cells. *J Invest Dermatol* 1992;99:90-4.
 44. Wood GS, Tung RM, Haeffner AC, Crooks CF, Liao S, ve ark. Detection of clonal T- cell receptor gamma gene rearrangements in early mycosis fungoides/Sezary syndrome polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electropheresis. *J Invest Dermatol* 1994;103:34-41.
 45. Muche JM, Sterry W, Gellrich Z, Rzany B, Audring H, ve ark. Peripheral blood T cell clonality in mycosis fungoides and nonlymphoma controls. *Diagn Mol Pathol* 2003;12:142-50.
 46. Yawalkar N, Ferenczi K, Jones DA, Yamanaka K, Suh KY, ve ark. Profound loss of T-cell receptor repertoire complexity in cutaneous T cell lymphoma. *Blood* 2003;102:4059-66.
 47. Vowels BR, Lessin SR, Cassin M, Jaworsky C, Benoit B ve ark. Th2 cytokine mRNA expression in skin in cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1994;103:669-73.

-
48. Asadullah K, Docke WD, Haeussler A, Sterry W, Volk HD. Progression of mycosis fungoides is associated with increasing cutaneous expressions of interleukin-10 mRNA. *J Invest Dermatol* 1996;107:833-7.
 49. Hoppe RT, Medeiros RJ, Warnke RA, Woods GS. CD8+ tumor infiltrating lymphocytes influence the long-term survival of patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:448-53.
 50. Wysocka M, Zaki MH, French LH, Chehimi J, Shapiro M, et al. Sezary syndrome patients demonstrate a defect in dendritic cell populations: effects of CD40 ligand, and treatment with GM-CSF on dendritic cell numbers and the production of cytokines. *Blood* 2002;100:3287-94.
 51. Tancrede-Bohin H, Ionescu MA, de La Salmoniere P, Dupuy A, Rivet J. Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2004;140:1057-61.
 52. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1053-63.
 53. Cerroni L, Gatter K, Helmut K. An illustrated guide to skin lymphoma. Oxford: Blackwell;2004.
 54. Heald P, Latkowski J-A, Freedberg IM, Eisen Z, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, et al, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill;2003. pp:1537-58.
 55. de Coninck EC, Kim YH, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides. *J Clin Oncol* 2001;19:800-5.
 56. Rijlaarsdam JU, Scheffer E, Meijer CJLM, Williemze R. Cutaneous pseudo-T cell lymphomas. A clinicopathologic study of 20 patients. *Cancer* 1992;69:717-24.
 57. Smoller BR, Santucci M, Wood GS, Whittaker SJ. Histopathology and genetics of cutaneous T cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17:1277-311.
 58. Nickoloff BJ. Light microscopic assessment of 100 patients with patch/plaque stage mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1988;10:469-77.
 59. Su LD, Kim YH, LeBoit PE, Swetter SM, Kohler S. Interstitial mycosis fungoides, a variant of mycosis fungoides resembling granuloma annulare and inflammatory morphea. *J Cutan Pathol* 2002;29:134-41.

-
60. Ralfkiaer E. Controversies and discussion on early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma: phenotyping. *Dermatol Clin* 1994;12:329-34.
 61. Moll M, Reinhold U, Kukul S. CD7 negative helper T –cells accumulate in inflammatory skin lesions. *J Invest Dermatol* 1994;102:328-32
 62. Vermeer MH, Geelen FA, Kummer JA, Meijer CJ, Alessi E, ve ark. Expression of cytotoxic proteins by T-cells in mycosis fungoides is associated with progression from plaque stage to tumor stage disease. *Am J Pathol* 1999;154:1203-10.
 63. Schwab C, Willers L, Niederer E, Ludwig E, Kundig T, ve ark. The use of anti T-cell reseptor V β antibodies for estimation of treatment success and phenotypic characterization of clonal T-cell populations in cutaneous T cell lymphomas. *Br J Haematol* 2002;118:1019-26.
 64. Schwab C, Willers L, Niederer E, Ludwig E, Kundig T, ve ark. The use of anti T-cell reseptor V β antibodies for estimation of treatment success and phenotypic characterization of clonal T-cell populations in cutaneous T cell lymphomas. *Br J Haematol* 2002;118:1019-26.
 65. Bergmen R. How useful are T-cell gene rearrangements studies as an adjunct to histopathologic diagnosis of MF. *Am J Dermatopathol* 1999;21:498-502.
 66. Flaig MJ, Schauman K, Sander CA. Impact of molecular analysis in the diagnosis of cutaneous lymphoid infiltrates. *Semin Cutaneous Med Surg* 2000;19:1503-6.
 67. Lukowski A, Muche JM, Sterry W, Audring H. Detection of expanded T-cell clones in skin biopsy samples of patients with lichen sclerosis at atrophicus by T cell receptor gamma polymerase chain reaction assays. *J Invest Dermatol* 2000;115:254-9.
 68. Zackheim H, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:418-25.
 69. Marti RM, Estrach T, Reverter JC, Mascaro JM. Prognostic clinicopathologic factors in cutaneous T cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1991;127:511-16.
 70. Diamandidou E, Colome- Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/ Sezary sendromu. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:914-24.
 71. Sausville LA, Eddy JL, Makuch RW, Fischman AB, Schechter GP ve ark. Histopathologic staging at the initial diagnosis of mycosis fungoides and Sezary

syndrome: definition of the three distinctive prognostic groups. *Ann Int Med* 1988;109:372-82.

72. Fraser-Andrews EA, Woolford AJ, Russell-Jones R, Seed PT, Whittaker S. Detection of a peripheral blood T cell clone is an independent prognostic marker in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2000;114:117-21.

73. Hamerlinck FF, Toonstra J, van Vloten WA. Increased serum neopterin levels in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 1999;141:1136-7.

74. Hassel JC, Meier R, Joller-Jemelka H, Burg G. Serological immunomarkers in cutaneous T cell lymphoma. *Dermatology* 2004;209:296-300.

75. Lambert WC, Everett MA. The nosology of parapsoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:373-95.

76. Wood GS, Abel EA, Hoppe RT, Warnke RA. Leu-8 and leu-9 antigen phenotypes: immunological criteria for the distinction of mycosis fungoides from cutaneous inflammation. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:1006-13.

77. Woods GS, Volterra AS, Abel EA, Nickoloff BJ, Adams RM. Allergic contact dermatitis: novel immunologic features. *J Invest Dermatol* 1986;87:688-93.

78. Schiller PI, Flaig MJ, Puchta U, Kind P, Sander CA. Detection of clonal T cells in lichen planus. *Arch Dermatol Research* 2000;292:568-9.

79. Citarella L, Massone C, Kerh H, Cerroni L. Lichen sclerosus with histopathologic features simulating early mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2003;25:463-5.

80. Lamberg SI, Bunn PA Jr. Cutaneous T-cell lymphoma. Summary of the Mycosis Fungoides Cooperative Group National Cancer Institute Workshop. *Arch Dermatol* 1979;115:1103-5.

81. Whittaker SJ. Joint BAD and UKCLG guidelines for CTCL. *Br J Dermatol* 2003;149:1095-107.

82. Scarisbrick JJ, Whittaker S, Evans AV, Fraser-Andrews EA, Child FJ, et al. Prognostic significance of tumor burden in the blood of patients with erythrodermic primary cutaneous T-cell lymphomas. *Blood* 2001;97:624-30.

83. El Shabrawi L, Cerroni L, Medeiros LJ, Mc Calmont TH. Hypopigmented mycosis fungoides: frequent expression of CD8+ T cell phenotype. *Am J Surg Pathol* 2002;26:450-7.

-
84. Crowson AN, Magro CM, Zahorchak R. Atypical pigmentary purpura: a clinical, histopathologic, and genotypic study. *Human Pathol* 1999;30:1004-12.
 85. Viseux V, Schoenloup P, Cnudde F. Pigmented purpuric dermatitis preceding the diagnosis of mycosis fungoides by 24 years. *Dermatology* 2003;207:331-3.
 86. Bowman PH, Hogan DJ, Sanusi ID. Mycosis fungoides bullosa: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:934-9.
 87. Soyer HP, Smolle J, Kerl H. Dyshidrotic mycosis fungoides. *J Cutan Pathol* 1987;14:372.
 88. Kaye FJ, Bunn PA Jr, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde J, ve ark. A randomized trial comparing combination electron beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989;321:1784-90
 89. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998;134:949-54.
 90. Vonderheid EC, Tan E, Kantor AF, Shrager L, Micaily B, ve ark. Long-term efficacy, curative potential and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:416-28.
 91. Zackheim HS, Epstein EH, Crain WR. Topical carmustine for cutaneous T cell lymphoma: A 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:802-10.
 92. Scarisbrick JJ. Staging and management of cutaneous T cell lymphoma. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:181-6.
 93. Hoppe RT. Total skin electron beam therapy in the management of cutaneous T cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). *Front Radiat Ther Oncol* 1991;25:132-3.
 94. Herrman JJ, Roenigk HH Jr, Hurria A, Kuzel TM, Samuelson E, ve ark. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy: long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:234-42.
 95. Rosenbaum MM, Roenigk HH Jr, Caro WA, Eskar A. Photochemotherapy in cutaneous T cell lymphoma and parapsoriasis en plaque. Long-term follow-up in forty-three patients *J Am Acad Dermatol* 1985;13:613-22.
 96. Ramsay DL, Lish KM, Yalowitz CB, Soter NA. Ultraviolet-B phototherapy for early stage cutaneous T cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1992;128:931-3.

-
97. Zane C, Leali C, Airo P, De Panfilis G, Pinton PC. High dose UVA1 phototherapy of wide-spread plaque type, nodular, and erythrodermic mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:629-33.
98. Boztepe G, Şahin S, Ayhan M, Erkin G, Kölemen F. Narrowband UVB phototherapy to clear and maintain clearance in patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:242-46.
99. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R, Truglia J, ve ark. Phase I and Phase II trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2002;138:325-32.
100. Talpur R, Ward S, Apisamthranax N, Breuer Mcham J, Duvic M. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:672-84.
101. Olsen AE, Bunn PA. Interferon in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1089-97.
102. Muche JM, Gellrich S, Sterry W. Treatment of cutaneous T cell lymphoma. *Semin Cutaneous Med Surg* 2000;136:748-52.
103. Bunn PA Jr, Hoffman SJ, Norris D. Systemic therapy of cutaneous T cell lymphoma. *Ann Intern Med* 1994;121:592-602.
104. Foss F. Mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *Curr Opin Oncol*. 2004;16:421-28.
105. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, Bendandi M, Modugno G, ve ark. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T cell lymphoma: Experience in 44 patients. *J Clin Oncol* 2000;18:2603-6.
106. Piekarcz RL, Robey RW, Zhan Z, Kayastha G, Sayah A. T cell lymphoma as a model for the use of histon deacetylase inhibitors in cancer therapy: impact of depsipeptide on molecular markers, therapeutic targets, and mechanisms of resistance. *Blood* 2004;98:2865-8.
107. Olavarrio E, Child F, Woolford A, Whittaker SJ, Davis SJ. T-cell depletion and autologous stem cell transplantation in the management of tumour stage mycosis fungoides with peripheral blood involvement. *Br J Haematol* 2001;114:624-31.
108. Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Stahl E, Freden S. Phase II study of alemtuzumab in patients with advanced mycosis fungoides. *Blood* 2003;101:4267-72.

-
109. Knox S, Hoppe RT, Maloney D, Gibbs I, Fowler S. Treatment of cutaneous T cell lymphoma with chimeric anti CD4 monoclonal antibody. *Blood* 1996;87:893-99.
110. Olsen E, Duvic M, Frankel A, Kim Y, Martin A. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2001;19:376-88.
111. Heald PW, Rook A, Perez M, Wintroub P, Knobler R. Treatment of erythrodermic cutaneous T cell lymphoma patients with photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1992;17:427-33.
112. van Doorn R, Scheffer E, Williemze R. Follicular mycosis fungoides: a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis. *Arch Dermatol* 2001;138:191-8.
113. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJLM, Alessi E, Williemze R. Primary cutaneous CD8 positive epidermotropic cytotoxic T- cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity with an aggressive clinical behaviour. *Am J Pathol* 1999;155:483-92.
114. Mielke V, Wolff HH, Winzer M, Sterry W. Localized and disseminated pagetoid reticulosis: diagnostic immunophenotypical findings. *Arch Dermatol* 1989;25:402-6.
115. Burns MK, Chan LS, Cooper KD. Woringer-Kolopp disease or unilesional mycosis fungoides? *Arch Dermatol* 1995;131:325-29.
116. Haghghi B, Smoller BR, LeBoit PE, Wamke RA, Sander CA ve ark. Pagetoid reticulosis: an immunophenotypic and clinicopathologic study. *Mod Pathol* 2000;13:502-10.
117. LeBoit PE. Granulomatous slack skin. *Dermatol Clin* 1994;12:375-89.
118. Van Haselen CW, Toonstra J, vanVloten WA. Granulomatous slack skin:report of three patientswith an updated review of the literature. *Dermatology* 1998;196:382-91.
119. Clarijs M, Poot F, Laka A, Pirard C, Bourlond A. Granulomatous slack skin: treatment with extensive surgery and review of the literature. *Dermatology* 2003;206:393-7.
120. Wieselthier JS, Koh HK. Sezary syndrome: diagnosis, prognosis and critical review of treatment options. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:381-401.

-
121. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, ve ark. .
Update on erythrodermic cutaneous T- cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:95-106.
122. Sentis HJ, Williemze R, Scheffer E. Histopathologic studies in Sezary syndrome and erythrodermic mycosis fungoides: a comparison with benign forms of erythroderma. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1217-26.
123. Scheffer E, Meijer CJLM, van Vloten WA, Williemze R. A histologic study of lymph nodes from patiens with Sezary syndrome. *Cancer* 1986;57:2375-80.
124. Mao X, Lillington DM, Scarisbrick JJ, Mitchell T, Czepulkowski B, ve ark. Molecular cytogenetic analysis of cutaneous T-cell lymphomas: identification of common genetic alterations in Sezary syndrome amd mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2002;147:738-45.
125. Mao X, Orchard G, Lillington DM, Russel-Jones R, Yuong BD ve ark. Applificatipn and overexpression of JUNB is associated with primary cutaneous T cell lymphomas. *Blood* 2003;101:1513-19.
126. Setoyama M, KatahiraY, Kanzaki T. Clinicopathologic analysis of 124 cases of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous manifestations: the smouldering type with skin manifestations has a poorer prognosis than previously thought. *J Dermatol* 1999;26:785-90.
127. Oshima K, Suzumiya J, Sato K Nodal T-cell lymphoma in an HTLV-1 endemic area: proviral HTLV-1 DNA, histological, classification and clinical evaluation. *Br J Haematol* 1998;101:703-11.
128. Yamada Y, Tomonaga M. The current status of therapy for adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan. *Leuk&Lymphoma* 2003;44:611-18.
129. Willimze R, Beljjards RC. Spectrum of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a proposal for classification and guidelines for management and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:973-80.
130. Bekkenk M, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerst ML, ve ark. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: Long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment: a report from Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Blood* 2000;95:3653-61.

-
131. Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, Harvell JD, Reddy S, Kim YH. CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1049-58.
132. Paulli M, Berti E, Rosso R, Boveri E, Kindl S, ve ark. CD30/Ki-1+ lymphoproliferative disorders of the skin: clinicopathologic correlation and statistical analysis of 86 cases. *J Clin Oncol* 1995;13:1343-54.
133. Kaudewitz P, Stein H, Dallenbach F, Eckert F, Bieber K. Primary and secondary cutaneous Ki (CD30)+ anaplastic large cell lymphomas: morphologic, immunohistologic, and clinical-characteristics. *Am J Pathol* 1989;135:359-67.
134. Beljaards RC, Meijer CJLM, Scheffer E, Toonstra J, van Vloten WA, ve ark. Prognostic significance of CD 30 expression in primary cutaneous large cell lymphomas of T cell origin: a clinicopathologic and immunohistochemical study in 20 patients. *Am J Pathol* 1989;135:1169-78.
135. Vonderheid EJ, Sajjadian A, Kadin ME. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:470-80.
136. El Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L. Lymphomatoid papulosis: reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B, C. *Arch Dermatol* 2004;140:441-7.
137. Kadin M, Nasu K, Sako D, Said J, Vonderheid E. Lymphomatoid papulosis: a cutaneous proliferation of activated helper T cells expressing Hodgkin's disease associated antigens. *Am J Pathol* 1985;119:315-25.
138. Salhany KE, Macon WR, Choi JK, Elenitsas R, Lessin SR, ve ark. Subcutaneous panniculitis like T cell lymphoma: clinicopathologic, immunophenotypic, genotypic analysis of alfa/beta and gamma/delta subtypes. *Am J Surg Pathol* 1998;22:881-93.
139. Marzova AV, Berti E, Paulli M, Caputo R. Cytophagocytic histiocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis like T cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2000;36:889-96.
140. Weenig RH, Ng CS, Perniciaro C. Subcutaneous panniculitis like T cell lymphoma. *Am J Dermatopathol* 2001;23:206-15.

-
141. Massone C, Choot A, Metze D, Kerl K, Cerroni L. Subcutaneous, blastic, natural killer NK/T cell and other cytotoxic lymphomas of the skin: a morphologic, immunophenotypic, and molecular study of 50 patients. *Am J Surg Pathol* 2004;28:719-35.
142. El Shabrawi Caelen L, Ceeroni L, Kerl H. The clinicopathologic spectrum of cytotoxic lymphomas of the skin. *Semin Cutan Med Surg* 2000;19:118-23.
143. Miyamoto T, Yoshino T, Takehisa T, Hagari Y, Mihara M. Cutaneous presentation of nasal/nasal type T/NK cell lymphoma : clinicopathologic findings of four cases. *Br J Dermatol* 1998;139:481-87.
144. Jaffe ES, Krenacs L, Raaffeld M. Classification of cytotoxic T- cell, naturel kiler cell lymphomas. *Semin Haematol* 2003;40:175-84.
145. Chan JK, Sin VC, Wong KF, Ng CS, Tsang WY, ve ark. Nonnasal lymphoma expressing the naturel killer cell marker CD56: a clinicopahologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997;89:4501-13.
146. Natkunam Y, Smoller BR, Zehnder JL, Dorfman RF, Warnke RA. Agressive cutaneous NK and NK-like T- cell lymphomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:571-81.
147. Cheung MM, Chan JKC, Lau WH, Woo F, Chan Pt, ve ark. Primary non-Hodgkin lymphoma of the nose and the nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype and treatment of outcome in 113 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:70-7.
148. Agnarsson BA, Vonderheid EC, Kadin ME. Cutaneous T cell lymphoma with suppressor/cytotoxic phenotype: identification of rapidly progressive and chronic subtypes. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:567-77.
149. Berti E, Cerri A, Cavicchini S, Delia D, Soligo D, ve ark. Primary cutaneous gamma/delta lymphoma presenting as disseminated pagetoid reticulosis. *J Invest Dermatol* 1991;96:718-23.
150. Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, Sorbara L, Raffeld M, ve ark. Gamm/delta T cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T- cell lymphoma. *Blood* 2003;101:3407-12.

-
151. De Wolf-Peeters C, Achten R. Gamma-delta T cell lymphomas: a homogeneous entity? *Histopathology* 2000;36:294-305.
152. Von den Driesch P, Coors EA. Localized cutaneous small to medium sized pleomorphic T-cell lymphoma: a report of 3 cases stable for years. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:531-5.
153. Friedmann D, Wechsler J, Delfau MH, Esteve E, Farcet CP, ve ark. Primary cutaneous pleomorphic small T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1995;131:1009-15.
154. Beljaards RC, Meijer CJ, van der Putte SC, Hollema H, Geerts ML. Primary cutaneous T-cell lymphomas: clinicopathologic features and prognostic parameters of 35 cases other than mycosis fungoides and CD30 + large- cell lymphoma. *J Pathol* 1994;172:53-60.
155. Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM, van Marion AM, Caninniga-van Dijk MR. Peripheral T cell lymphomas unspecified presenting in the skin. Analysis of prognostic factors in group of 82 patients. *Blood* 2003;102:2213-19.
156. Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff B. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors. *Cancer Res* 1989;49:6449-65.
157. Eigenbrodt E, Kallinowski F, Ott M, Mazurek S, Vaupel P. Pyruvate kinase and the interaction of amino acid and carbohydrate metabolism in solid tumors. *Anticancer Res* 1998;18:3267-74.
158. Mazurek S, Grimm H, Boschek CB, Vaupel P, Eigenbrodt E. Pyruvate kinase type M2: a crossroad in the tumor metabolome. *Br J Nutr* 2002;87:23-9.
159. Mazurek S, Eigenbrodt E. The tumor metabolome. *Anticancer Res* 2003;23:1149-54.
160. Mazurek S, Michel A, Eigenbrodt E. Effect of extracellular AMP on cell proliferation and metabolism of breast cancer cell lines with high and low glycolytic rates. *J Biol Chem* 1997;272:4941-52.
161. Mazurek S, Grimm H, Wilker S, Leib S, Eigenbrodt E. Metabolic characteristics of different malignant cancer cell lines. *Anticancer Res* 1998;18:3275-82.
162. Board M, Humm S, Newsholme EA. Maximum activities of key enzymes of glycolysis, glutaminolysis, pentose phosphate pathway and tricarboxylic acid cycle in normal, neoplastic, and suppressed cells. *Biochem J* 1990;265:503-9.

-
163. Freitas I, Bertone V, Griffini P, Accossato P, Baronzio GF ve ark. In situ lactat dehidrogenase patterns as marker of tumor oxygenation. *Anticancer Res* 1991;11:1293-9.
164. Guminska M, Ignacak J, Kedryna T, Stachurska B. Tumor-specific pyruvate kinase isoenzyme M2 involved in biochemical strategy of energy generation in neoplastic cells. *Acta Biochim Pol* 1997;44:711-24.
165. Steinberg P, Klingelhöffer A, Schafer A, Wüst G, Weisse G ve ark. Expression of pyruvate kinase M2 in preneoplastic hepatic foci of n-nitrosomorpholine –treated rats. *Virchows Arch* 1999;434:213-20.
166. Lobo J, Ruiz-Bellido MA, Aledo JC, Marquez J, Numez De Castro I ve ark. Inhibition of glutaminase expression by antisense mRNA decreases growth and tumorigenicity of tumour cells. *Biochem J* 2000;348:257-61.
167. Goossens V, Groten J, Fiers W. The oxidative metabolism of glutamine. A modulator of reactive oxygen intermediate-mediated cytotoxicity of tumor necrosis in L929 fibrosarcoma cells. *J Biol Chem* 1996;271:192-6
168. Mazurek S, Boschek CB, Eigenbrodt E. The role of phosphometabolites on cell proliferation, energy metabolism, and tumor therapy. *J Bioenergy Biomembr* 1997;29:315-30.
169. Mazurek S, Grimm H, Oehmke Mi, Weisse G, Teigelkamp S ve ark. Tumor M2-PK and glutaminolytic enzymes in the metabolic shift of tumor cells. *Anticancer Res* 2000;20:5151-4.
170. Noguchi T, Inoue H, Tanaka T. The M1- and M2-type isoenzymes of rat pyruvate kinase are produced form the same gene by alternative RNA splicing. *J Biol Chem* 1986;261:13807-12.
171. Scheineder J, Neu K, Grimm H, Velcovsky H-G, Weisse G, Eigenbrodt E. Tumor M2-pyruvate kinase in lung cancer patients: immunohistochemical detection and disease monitoring. *Anticancer Res* 2002;22:311-8.
172. Presek P, Reinacher M, Eigenbrodt E. Pyruvate kinase type M₂ is phosphorylated at tyrosine residues in cells transformed by rous sarcoma virus. *FEBS lett* 1988;242:194-8.
173. Mazurek S, Zwerschke E, Jansen-Dürr P, Eigenbrodt E. Effects of the human papilloma virus HPV-16 E7 oncoprotein on glycolysis and glutaminolysis: role of

pyruvate kinase type M2 and the glycolytic enzyme complex. *Biochem J* 2001;356:247-56.

174. Jackson Rc, Lui MS, Boritzki TJ, Morris HP, Weber G. Purine and pyrimidine nucleotid patterns of normal, differentiating, and regenerating liver and hepatomas in rats. *Cancer Res* 1980;40:1286-91.

175. Ryll T, Wagner R. Intracellular ribonucleotide pools as a tool minitoring the physiological state of in vitro cultivated mammalian cells during production process. *Biotechnol Bioeng* 1992;40:934-46.

176. Ashizawa K, Willingham MC, Liang CM, Cheng SY. In vivo regulation of momer-teramer convension of pyruvate kinase subtype M2 by glucose is mediated via fructose 1,6-bisphosphate. *J Biol Chem* 1991;266:16842-6.

177. Mazurek S, boschek B, Hugo F, Eigenbrodt E. Pyruvate kinase Type M2 and its role in tumor growth and spreading. *Sem Cancer Biol* 2005

178. Marchut E, Guminska M, Kedryna T. The inhibitory effect of various fatty acids on aerobic glycolysis in Ehrlich ascites tumour cells. *Acta Biochim Pol* 1986;33:7-16.

179. Eigenbrodt E, Basenau D, Holthusen S, Mazurek S, Fischer G. Quantification of tumor type m2 pyruvate kinase in human carcinomas. *Anticancer Res* 1997;17:3153-6.

180. Hugo F, Fischer G, Eigenbrodt E. Quantification of tumor type m2 pyruvate kinase in serum and plasma. *Anticancer Res* 1999;19:2753-8.

181. Oremek GM, Eigenbrodt E, Radle J, Zeusem S, Seiffert UB. Value of levels of tumor marker Tu M2-PK in pancreatic cancer. *Anticancer Res* 1997;17:3031-4.

182. Cerwenka H, Aigner R, Bacher H, Werkgartner G, El-Shabrawi A ve ark. TUM2-PK, CA 19-9, and CEA in patients with benign, malignant and metastasizing pancreatic lesions. *Anticancer Res* 1999;19:849-52.

183. Schulze G. The tumor marker tumor M2-PK: An application in the diagnosis of gasrointestinal cancer. *Anticancer Res* 2000;20:4961-4.

184. Hardt PD, Toepler M, Ngoumou B, Rupp J, Kloer HU. Measurement of fecal pyruvate kinase type M2 concentrations in patients with gastric cancer, colorectal cancer, colorectal adenomas, and controls. *Anticancer Res* 2003;23:851-3.

185. Koss K, Harrison RF, Gregory J, Darnton SJ, Anderson MR ve ark. The metabolic marker tumour pyruvate kinase type M2 shows increased expression along

the metaplasia-displasia-adenocarcinoma sequence in Barret's oesophagus. *J Clin Pathol* 2004;57:1156-9.

186. Wechsel HW, Petri E, Bichler K-H, Feil G. Marker for renal cell carcinoma: dimeric form of pyruvate kinase type M₂. *Anticancer Res* 1999;19:2583-90.

187. Oremek GM, Teigelkamp S, Kramer W, Eigenbrodt E, Usadel K-H. The pyruvate kinase isoenzyme tumor M₂ as a tumor marker for renal carcinoma. *Anticancer Res* 1999;19:2599-602.

188. Schneider J, Neu K, Velcovsky H-G, Morr H, Eigenbrodt E. Tumor m₂-pyruvate kinase in the follow-up of inoperable lung cancer patients: a pilot study. *Cancer Letters* 2003;19:391-8.

189. Bena-Boupda NF, Rezai SS, Klett R, Eigenbrodt E, Bauer R. Value of tumor M₂-PK in thyroid carcinoma: a pilot study. *Anticancer Res* 2003;23:5237-40.

190. Pezzilli R, Migliori M, Morselli-Labate AM, Campana D, Ventrucci M ve ark. Diagnostic value of tumor M₂-pyruvate kinase in neuroendocrine tumors. A comparative study with chromogranin A. *Anticancer Res* 2003;23:2969-72.

191. Lüftner D, Mesterham J, Akrivakis C, Geppert R, Petrides PE ve ark. Tumor type M₂ pyruvate kinase in advanced breast cancer. *Anticancer Res* 2000;20:5077-80.

192. Hoopmann M, Warm M, Mallmann P, Thomas A, Göhring U-J ve ark. Tumor m₂ pyruvate kinase-determination in breast cancer patients receiving trastuzumab therapy. *Cancer Letters* 2002;187:223-8.

193. Ugurel S, Bell N, Sucker A, Zimpfer A, Rittgen W ve ark. Tumor type M₂ pyruvate kinase as a novel plasma tumor marker in melanoma. *Int J Cancer* 2005;117:825-30.

194. Kaura B, Bagga R, Patel FD. Evaluation of the pyruvate kinase isoenzyme tumor as a tumor marker for cervical carcinoma. *J Obstet Gynaecol* 2004;30:193-6.

195. Oremek GM, Gerstmeier H, Sauer-Eppel H, Sapoutzis N, Wechsel HW. Pre-analytical problems in the measurement of tumor type pyruvate kinase. *Anticancer Res* 2003;23:1127-30.

196. Oremek GM, Müller R, Sapoutzis N, Wigand R. Pyruvate kinase type tumor M₂ plasma levels in patients afflicted with rheumatic diseases. *Anticancer Res* 2003;23:1131-4.

-
197. Oehler R, Weingartmann G, Manhart N, Salzer U, Meissner M ve ark. Polytrauma induces increased expression of pyruvate kinase in neutrophils. *Blood* 2000;95:1086-92.
198. Oremek GM, Rutner F, Sapoutzis N, Sauer-Eppel H. Tumor marker pyruvate kinase type tumor M2 in patients suffering from diabetic nephropathy. *Anticancer Res* 2003;23:1155-8.
199. Panteghini M, Bais R, von Solinge WW. Enzymes. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE editörler. *Tietze textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. St Louis:Wiley-VCH;2003. Sf:597-643.
200. Rotenberg Z, Weinberger E, Davidson J, Fuchs J, Harell D ve ark. Lactate dehydrogenase isoenzyme patterns in serum of patients with metastatic liver disease. *Clin Chem* 1989;35:871-3.
201. Fossa A, Fossa SD. Serum lactat dehydrogenase and human choriogonadotropin in seminoma. *Brit J Urol* 1989;63:408-15.
202. Brande VD, Demedts M. Serum lactate dehydrogenase in small- lung cancer. *N Engl J Med* 1989;320:61.
203. Flagan NG, Ridway JC, Platt CC, Rowlands AJ, Whitson A. Lactic dehydrogenase estimation in haematological malignencies. *Clin Lab Haematol* 1989;11:17-26.
204. Hagberg H, Siegbahn A. Prognostic value of serum lactic dehydrogenase in non-Hodgkin lymphoma. *Scand J Haematol* 1983;31:49-56.
205. Foulc P, N'Guyen JMN, Dreno B. Prognostic factors in Sezary syndrome:a study of 28 patients. *Br J Dermatol* 2003;149:1152-8.
206. Bataille R, Granier J, Sany J. Beta-2 microglobulin in myeloma: optimal use for staging, prognosis, treatment. A prospective study of 160 patients. *Blood* 1984;63:468
207. Swan F Jr, Velasquez WS, Tucker S, Redman JR, Rodriguez MA, ve ark. A new serologic staging system for large-cell lymphomas based on initial beta-2 microglobulin and lactat dehydrogenase levels. *J Clin Oncol* 1989;7:1518-27.
208. Kantarjian HM, Smith T, Estey E, Polyzos A, O'Brien S. Prognostic significance of elevated serum beta-2 microglobulin levels in adult acute lymphocytic leukemia. *Am J Med* 1992;93:599-604.

-
209. Litam P, Swan F, Cabanillas F, Tucker SL, Mc Laughlin P ve ark. Prognostic value of β -microglobulin in low-grade lymphoma. *Ann Int Med* 1991;114:855-60.
210. Dimopoulos M A, Cabanillas F, Lee JJ, Swan F, Fuller L, ve ark. Prognostic role of serum β -microglobulin in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993;11:1108-11.
211. Yalcın B, Sahin S, Ciliz G. Normal serum adenosine deaminase activity in mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 1997;77:403-4.
212. Scheneider J, Neu K, Grimm H, Velcovsky H-G, Weisse G ve ark. Tumor M2-pyruvate kinase in lung cancer patients: Immunohistochemical detection and disease progression. *Anticancer Res* 2002; 22:311-8.
213. Pottok T, Müller M, Blum T, Hartmann M. Tu-M2-PK in the blood of testicular and cubital veins in men with testicular cancer. *Anticancer Res* 2000;20:5-29-34.

Ek -1 Hasta Takip Formu**Derinin T hücreli lenfomalarında tümör M2-piruvat kinaz düzeylerinin tanı ve tedavi takinideki değeri**

Hastanın adı-soyadı

Dosya no:

Yaşı

Tel

Tanısı

Kısa hastalık öyküsü

Dermatolojik muayene

Fizik muayene

*Hepatosplenomegali**Lenfadenopati*

Evre

*Lenf nodu tutulumu**Kemik iliği tutulumu**Diğer organ tutulumları**Periferik yaymada atipik lenfosit*

LDH düzeyi

Beta-2 mikroglobulin düzeyi

TM2-PK düzeyi

TM2-PK tedavi sonrası

Transformasyon

Tedavi

