



**T.C.**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
DERMATOLOJİ A.B.D.**

**MİKROBİYEL FONGUS ETİYOLOJİSİNDE  
MAKROFAJ HÜCRELERİNİN ROLÜ**

**Dr. Deniz ÖZTÜRK KARA**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Mukadder Koçak**

**2014-KIRIKKALE**



**T.C.**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**DERMATOLOJİ A.B.D.**

**MİKROBİYEL FONGUS ETİYOLOJİSİNDE  
MAKROFAJ HÜCRELERİNİN ROLÜ**

**Dr. Deniz ÖZTÜRK KARA**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Mukadder Koçak**

**2014-KIRIKKALE**



Uzmanlık ö rencisinin adı: *Dr. Deniz ÖZTÜRK KARA*

Çalı manın Ba lı 1: Mikozis Fungoides Etyopatogenezinde Makrofaj Hücrelerinin Rolü

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde “Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanlık E itimi” çerçevesinde yürütülmü olan bu çalı ma a a ıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmi tir.

Tez Savunma Tarihi:03/06/ 2014

Prof Dr.Mukadder Koçak  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı  
Jüri Ba kanı

Prof. Dr.Önder Bozdo an  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Patoloji Anabilim Dalı  
Üye

Doç. Dr.Bengü Nisa Akay  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı  
Üye

## Ç NDEK LER

ÖNSÖZ.....	iv
S MGELER VE KISALTMALAR .....	v
EK LLER .....	vi
TABLolar .....	vii
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	ix
1. G R VE AMAÇ.....	1
2. GENEL B LG LER .....	3
2.1.Mikozis Fungoides (MF) .....	3
2.2.Epidemiyoloji .....	5
2.3.Etiyoloji .....	5
2.4.Sınıflama.....	6
2.5.Klinik Özellikler .....	12
2.6.Histopatoloji mmünofenotip ve Moleküler Genetik.....	15
2.7.Klinik ve Histopatolojik Varyantlar .....	21
2.8.Tedavi .....	27
2.9.Prognoz .....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1.Etik Kurul ve Proje Destek Onayı .....	33
3.2.Çalı ma Grubunun Seçimi .....	33
3.3. mmünohistokimyasal Boyama .....	34
3.4. mmünohistopatolojik De erlendirme.....	38
3.5. istatistiksel Analizler .....	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTI MA .....	48
6. SONUÇ VE ÖNER LER.....	54
7. KAYNAKLAR .....	55
EKLER .....	81

## TE EKKÜR

Hekimlik mesleğimin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımı zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak;

Danışmanlığı üstlenerek tez çalışmam boyunca karşılaştığım zorlukları aşmamda daima yol gösterici olan, uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini hiç eksik etmeyen, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindim, yanında çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörüsü ve sabrından dolayı, ömür boyu saygı, sevgi ve hürmetle anacağım Deri ve Zührevi Hastalıklar AD Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Mukadder Koçak'a

Güler yüzü ile hatırlayacağım, her konuda daima yanımda olduğunu hissettiren ve hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımlarıyla bizlere örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini her zaman çok cömertçe bizlerle paylaşan sayın hocam Prof.Dr Ayşe Anıl Karabulut'a ve uzmanlık eğitimim süresince, bilgi, tecrübe ve engin hoşgörüsü ile bilgi ve becerimin gelişmesinde çok değerli katkılarından dolayı, desteğini, yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Yrd.Doç.Dr Özgür Gündüz'e, çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, histopatolojik incelemeleri gerçekleştiren Patoloji AD öğretim üyesi sayın hocam Prof.Dr Önder Bozdoğan'a ve içtenliği ile hatırlayacağım, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD'da verdiği dermoskopi eğitimimi ile tecrübelerimi artıran sayın hocam Doç.Dr Bengü Nisa Akay'a

Uzmanlık eğitimim boyunca her anımı birlikte paylaştığım, desteklerini daima hissettim, bana ömür boyu sürecek dostluklarını kazandıran değerli arkadaşlarım Dr. Neriman Şahiner, Dr Mehtap Kıdır, Dr. Ayşe Çan Özdemir, Dr. Kıvılcım Çınkır Özaraç, Dr. Esra Öcal'a

Hasta seçimi ve kesitlerin hazırlanmasında desteklerini esirgemeyen Patoloji AD asistan hekim ve teknisyen arkadaşlarıma,

Diğer branş rotasyon eğitimimde bana yardımcı olan hocalarıma ve ekiplerindeki herkese; klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarımıza,

Varlıkları en büyük mutluluğum olan sevgili annem, canım babam ve can dostum, sıradanım kardeşim Sinem Karanfil'e

Hiçbir zaman esirgemediği sevgi, ilgi ve desteği ile bu zor süreci tamamlamamda en büyük yardımcım olan sevgili eğitimcim Halil Kara 'ya ve mutluluk kaynağım kızım Zeynep'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Deniz ÖZTÜRK KARA**

**KIRIKKALE 2014**

## SİMGELER ve KISALTMALAR

CMV	: Sitomegalovirüs
EORTC	: Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
GM-CFU	: Granülosit/makrofaj koloni oluşturan birimler
HTLV	: İnsan T hücreli lenfotropik virüs
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
ISCL	: Uluslararası Kutane Lenfoma Topluluğu
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KTHL	: Kutanöz T hücreli lenfoma
M1	: Klasik yoldan aktive olan makrofaj
M2	: Alternatif yoldan aktive olan makrofaj
Maks	: Maksimum
M-CFU	: Makrofaj koloni oluşturan birimler
Med	: Medyan
MF	: Mikozisfungoides
Min	: Minimum
NK/T	: Kutanöz sitotoksik T
Ort	: Ortalama
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PUVA	: Ultraviyole A+psöralen
SS	: Standart sapma
SS	: Sezary sendromu
TAM	: Tumor-associated macrophage
TCR	: T-cell reseptör
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
TNF	: Tümör nekrozis faktörü
UV	: Ultraviyole
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
	: Değerim

## EK LLER

- ekil 4.1.** Olguların ya gruplarına göre da ılımlarını gösteren pasta grafi i.
- ekil 4.2.** Olguların cinsiyet da ılımlarını gösteren pasta grafi i.
- ekil 4.3.** Olguların MF evresine göre da ılımlarını gösteren pasta grafi i.
- ekil 4.4.** Olguların lezyon tipine göre da ılımlarını gösteren pasta grafi i.
- ekil 4.5.** Olguların tedavi sonuçlarına göre da ılımlarını gösteren pasta grafi i.
- ekil 4.6.** Mikozis fungoides olgularında tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan kesitlerin immunohistopatolojik olarak boyanmaları sonucu elde edilen CD68-iNOS boyamalarına ait örnekler
- ekil 4.7.** Mikozis fungoides olgularında tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan kesitlerin immunohistopatolojik olarak boyanmaları sonucu elde edilen CD163-CD206 boyamalarına ait örnekler
- ekil 4.8.** Tüm olguların tedavi öncesi ile sonrası M1 ve M2 sayılarındaki de i imleri gösteren çizgi grafi i.
- ekil 4.9.** Rekürrens geli en MF olgularını dı landıktan sonra tedavi öncesi ile sonrası M1 ve M2 sayılarındaki de i imleri gösteren çizgi grafi i.



## TABLÖLAR

- Tablo 2.1.** EORTC-WHO primer deri lenfomaları sınıflaması-2005.
- Tablo 2.2.** MF için TNMB sınıflaması.
- Tablo 2.3.** WHO'ya göre MF'nin klinik evrelemesi.
- Tablo 2.4.** MF ve SS'de güncel ISCL/EORTC sınıflaması.
- Tablo 2.5.** MF ve SS'de güncellenmiş ISCL/EORTC evrelemesi.
- Tablo 2.6.** MF ve SS'de lenf nodunun histopatolojik evrelemesi.
- Tablo 2.7.** MF'de erken tanı için ISCL tarafından geliştirilen algoritma.
- Tablo 2.8.** MF'nin klinikopatolojik varyantları.
- Tablo 2.9.** Evrelere göre tedavi seçimi.
- Tablo 2.10.** MF'de tedavi seçenekleri.
- Tablo 3.1** Kullanılan antikorların özellikleri
- Tablo 3.2.** DAB ile birlikte geliştirilen antikorların çalışmaya dokuların antijenlerinin açığa çıkarması için.
- Tablo 3.3.** DAB olarak kullanılan antikorların dilüsyon oranları ve oda sıcaklığında inkübasyon süreleri.
- Tablo 3.5.** RED olarak kullanılan ikincil antikorların çalışmaya dokuların antijenlerinin açığa çıkarması için.
- Tablo 3.5.** RED olarak kullanılan antikorların dilüsyon oranları ve oda sıcaklığında inkübasyon süreleri.
- Tablo 4.1.** Olguların yaşı, cinsiyet gruplarına göre dağılımları.
- Tablo 4.2.** Olguların evre, lezyon tipi ve tedavi sonuçlarına göre dağılımları.
- Tablo 4.3.** Tüm olguların tedavi öncesi ile sonrası M1 ve M2 sayıları.
- Tablo 4.4.** Rekürrens gelişen MF olgularını tanıdıktan sonra tedavi öncesi ile sonrası M1 ve M2 sayıları.
- Tablo 4.5.** M1 ve M2 sayılarında tedavi öncesi ile sonrası deri lezyon ( ) evre, lezyon tipi ve tedavi sonucu grupları arasında karşılaştırılması.

## ÖZET

**ÖZTÜRK KARA, D. Mikozis fungoides etyopatogenezinde makrofaj hücrelerinin rolü .Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2014.**

Tümör dokusundaki makrofajlar, klasik yoldan aktive olan (M1) veya alternatif yoldan aktive olan (M2) fenotipler olarak sınıflandırılmaktadır. Tümör dokusundaki M1 ve M2 makrofajların sayısının tedavi ile azaldığına dair kanıtlar vardır. Bu çalışmanın amacı, MF olgularında uyguladığımız tedavinin M1 ve M2 makrofaj sayıları üzerine etkisinin olup olmadığını saptamaktır.

Bu çalışmaya, yaşları 42-73 arasında olan ve MF tanısı ile izlenen 21 olgu (8 kadın, 13 erkek) dahil edildi. Doku örnekleri, immünohistomyasal değerlendirme için hazırlandı. İmmünohistokimyasal değerlendirme yardımıyla, makrofaj M1 (belirteçler: iNOS ve CD68) ve M2 (belirteçler: CD163 ve CD206) fenotipleri saptandı ve hücre sayımı yapıldı.

Sekizolgu (% 38.1) evre 1a ve 13 olgu (% 61.9) evre 1b olarak sınıflandı. Olguların 6'sında (% 28.6) plak ve 15'inde (% 71.4) yama tipi lezyon vardı. Olguların tedavi sonuçları; üç hastada (% 14.3) kısmi kür, 16 hastada (% 76.2) tam kür ve iki hastada (% 9.5) rekürrens biçiminde değerlendirildi. Yirmi bir olgunun tedavi sonrası M1 sayısı tedavi öncesi M1 sayısından anlamlı düzeyde düşüktü ( $p=0.007$ ). M2 sayısında tedavi ile azalma olmakla birlikte anlamlı değişim olmadı ( $p=0.239$ ). Rekürrens gelişen olgular ( $n=2$ ) değerlendirildikten sonra, analiz 19 olgunun sonuçlarının benzer olduğunu gösterdi (sırasıyla  $p=0.002$  ve  $p=0.107$ ). M1 ve M2 sayılarında tedavi ile değişim açısından; evreye (sırasıyla  $p=0.210$  ve  $p=0.697$ ), lezyon tipine (sırasıyla  $p=0.066$  ve  $p=0.132$ ) veya tedavi sonucuna (sırasıyla  $p=0.343$  ve  $p=0.247$ ) göre oluşturulan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermedi.

Sonuçlarımız, MF olgularının tümör dokusundaki M1 ve M2 makrofaj sayısının tedavi ile azalma eğiliminde olduğunu; M1 veya M2 sayısındaki değişimin evre, lezyon tipi veya tedavi sonucundan etkilenmeyeceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Mikozis fungoides, tümör dokusu, makrofaj fenotipi, tedavi.

## ABSTRACT

**ÖZTÜRK KARA, D. The role of macrophage cells in the pathogenesis of Mycosis Fungoides. Kırıkkale University Medical School, Department of Dermatology, Speciality Thesis, Kırıkkale, 2014**

Macrophages in tumor tissue, are classified as activated through the classical pathway (M1) or activated through the alternative pathway (M2) phenotypes. It is evident that the number of M1 and M2 macrophages in tumor tissue are reduced by treatment. The aim of the study was to determine whether the treatment have an effect on the number of M1 and M2 macrophages.

Twenty-one patients diagnosed with MF, aged between 42-73 years (8 females, 13 males) were enrolled in the study. Tissue samples were prepared for immunohistochemical evaluation. By the dual immunohistochemical evaluation, we determined M1 macrophages (markers: iNOS and CD68) and M2 macrophages (markers: CD13 and CD206) phenotypes and cell counting were performed.

Eight cases (38.1%) were classified as stage 1a and 13 cases (61.9%) as stage 1b. Six cases (28.6%) had plaque type and 15 cases (71.4%) had patch type lesions. The results of treatment of patient: partial cure was achieved in three patients (14.3%), complete cure in 16 patients (76.2%) and two patients (9.5%) had recurrences. In 21 patients, number of post-treatment M1 was significantly lower than number of pre-treatment M1 ( $p=0.007$ ). The number of M2 was also reduced by treatment but it was no significant ( $p=0.239$ ). After the exclusion of the patients who had recurrences ( $n=2$ ), analysis showed that results of the 19 patients were similar. (respectively  $p=0.002$  ve  $p=0.107$ ). The groups formed according to stages ( $p=0.210$  and  $p=0.697$ ) or lesion types ( $p=0.066$  and  $p=0.132$ ) or treatment outcomes ( $p=0.343$  and  $p=0.247$ ) were not showed significant differences in terms of the number of M1 and M2 changes by the treatment ( ).

Our results suggest that the number of M1 and M2 macrophages in tumor tissue of patients with MF, tended to decrease by treatment and changes in the number of M1 or M2, may not be affected by the stages, types of lesions or treatment outcomes.

**KeyWords:** Mycosis fungoides, tumor tissue, macrophage phenotype, treatment.

## 1. G R

Makrofajlar, neredeyse tüm dokularda bulunmakta ve doku homeostazının sürdürümünde önemli roller üstlenmektedir. Tüm dokulardaki makrofajlar monositten farklıla makla birlikte, derideki Langerhans hücrelerinin dokuda yerle ik makrofaj toplulu unun lokal proliferasyonu ile olu tu unu gösteren bulgular elde edilmi tir (1).

Tümör mikroçevresindeki makrofajlar, pro- veya anti-tümoral i levler gösterebilmekte; mikroçevresel sinyallere yanıt olarak bu hücreler farklı fenotiplere dönü ebilmektedir (2). Tümör progresyonu sırasında makrofaj fenotipinin klasik yoldan aktive olandan (M1) alternatif yoldan aktive olan (M2) fenotipe de i ti i görülmü tür (3). Tersine M2 makrofajlar daima "scavenger" reseptör, CD206, interlökin-10 (IL-10) eksprese ederler(4).

CD 163, M2 makrofajlarda ve tümör ili kili makrofajlarda (TAM) eksprese edilen bir moleküldür (5, 6). CD163, anti-inflamatuar i levlere sahiptir .(7). CD206, M2 makrofajlara özgü bir belirteçdir (8). M2 makrofajların, yüksek düzeyde CD206 ve CD163 eksprese etti i gösterilmi tir (9-11).

CD68 ekspresyonu, glioma (12), hepatosellüler karsinom (13, 14) ve malign melanom'da (15) kötü prognoz ile ili kili bulunmu tur. Intratümoral CD163 pozitif makrofajların; melanoma (15, 16), jinekolojik olmayan leiomyosarkom (17), ilerlemi veya östrojen reseptörü negatif olan meme kanseri (18), rektum kanseri (19, 20), Hodgkin lenfoma (21) ve renal hücreli karsinom (22) gibi çe itli tümörlerde kötü prognozla ili kili oldu u bildirilmi tir. CD206 ve CD163, hepatik metastatik tümör ve pankreatik adenokarsinom mikroçevresindeki makrofajlarda ekspresyonu artan antijenlerdir (23, 24).Renal hücreli karsinoma'da yüksek sayıda CD206 pozitif makrofaj varlı nın kötü prognozla ili kili oldu u bildirilmi tir (25).

M1 makrofajlar, yüksek düzeyde iNOS sekrete edebilmektedir(26). Renal hücre karsinomu ("clear cell") (27) ve kolorektal kanser hastalarında (28), dü ük iNOS ekspresyonunun kötü prognozla ili kili oldu u bulunmu tur.

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (29) ve malign melanomada (15) CD163 derideki TAM'ların saptanmasında daha duyarlı ve kesin bir belirteç olarak bildirilmesine karşın, kutanöz skuamöz hücreli karsinomda, CD163'ün hem M1 hem de M2 makrofajlar tarafından eksprese edilebileceğine dair kanıtlar da vardır (29).

Kutanöz T hücreli lenfomada (KTHL), lezyondaki CD163 pozitif makrofaj sayısının normal deri dokusundan daha yüksek sayıda olduğu; kutanöz T hücreli lenfoma dokusundaki CD163 pozitif ve CD68 pozitif makrofaj sayısının topikal steroid veya ultraviyole (UV) ışık tedavisinden sonra azaldığı gözlenmiştir (30).

Çalışmamızın amacı, mikozis fungoides (MF) olgularının lezyonlarından elde edilen örneklerde yapılan ikili immünohistokimyasal değerlendirilmelerde kullandığımız belirteçler yardımıyla makrofaj M1 (belirteçler indüklenebilir nitrik oksit sentaz [iNOS] ve CD68) ve M2 (belirteçler CD163 ve CD206) fenotiplerini belirleyerek MF olgularında uyguladığımız tedavinin M1 ve M2 makrofaj sayıları üzerine etkisinin olup olmadığını saptamaktır.

MF olgularında tedavi ile hem M1 hem de M2 fenotipindeki makrofaj sayılarının azalacağı hipotez edilmiştir.

## 2. GENEL B LG LER

### 2.1. Mikozis Fungoides (MF)

MF, kütanöz T hücreli lenfomanın en yaygın tipidir (31, 32). Yaklaşık iki yüzyıl önce (1806) Fransız dermatolog Alibert tarafından tanımlanmıştır. Mantara benzer tümörler nedeniyle "mycosis fungoide" olarak isimlendirilen hastalığın sonradan fungal etkenle ilişkisi olmadığı ve bir deri lenfoması olduğu anlaşılmasına rağmen bu yanlış isimlendirme günümüzde bile kullanılmaktadır (33). MF'nin eritrodermik formu ise 1892 yılında Hallopeau tarafından tanımlanmıştır (34). Sezary ve Bouvrain tarafından 1938 yılında eritrodermi, yaygın lenfadenopati ve periferik kanda Sezary hücrelerinin varlığından oluşan triad ile Sezary sendromu(SS) tanımlanmıştır (35). Daha önce SS MF'in bir varyantı olarak kabul edilmekteyken 2005 yılında Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu ve Dünya Sağlık Örgütü (EORTC-WHO) tarafından yapılan yeni sınıflamada iki ayrı hastalık olarak belirtilmiştir (36) (**Tablo 2.1**).MF geleneksel olarak 3 klinik tipe ayrılıp bunlar; yama, plak ve tümör evreleridir. Klinik gidiş yıllar veya dekatlar boyunca devam edebilir. MF terimi, "Alibert-Bazin" tipi klasik hastalık olarak sınırlanmaktadır. Bu klasik hastalıkta, tipik yayılma ileme gözlenir. Daha agresif durumlar (MF "tümör d'emble") plak veya tümör olarak bahsedilir ve agresif bir gidişi vardır. Kötü prognozlu bu durum yakın zamanda daha iyi bir biçimde kütanöz sitotoksik T-(NK/T-) hücreli lenfomaların bir grubu olarak tanımlanmıştır.

Geçmişte MF yayılma ileleyen bir hastalık olmasına karşın, kürsahlanamayan bir hastalık olarak düşünülür ve kaçınılmaz bir biçimde hastanın ölümü ile sonlanmaktadır. Yakın zamanda, MF'nin erken bir formu tanımlanmıştır. Bu formda hastalık belli belirsiz yamalarla kendini gösterir (37-39). Bu hastaların hastalığı göreceli hafif stabil hastalık olarak değerlendirilmektedir.

**Tablo 2.1.**EORTC-WHO primer deri lenfomaları sınıflaması-2005.

<b>T ve NK Hücreli Deri Lenfomaları</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Mikozis fungoides</li><li>• MF varyantları ve alt tipleri<ul style="list-style-type: none"><li>Folikülotropik MF</li><li>Pajetoid retikülozis</li><li>Granüloamatöz gev ek deri</li></ul></li><li>• Sezary sendromu</li><li>• Eri kin T hücreli lösemi/lenfoma</li><li>• Primer kutanöz CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar<ul style="list-style-type: none"><li>Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma</li><li>Lenfomatoid papülozis</li></ul></li><li>• Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma</li><li>• Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip</li><li>• Primer kutanöz periferik T hücreli lenfoma, ba ka türlü sınıflanamayan<ul style="list-style-type: none"><li>Primer kutanöz agresif epidermotropik CD8<sup>+</sup> T hücreli lenfoma (geçici antite)</li><li>Kutanöz / T hücreli lenfoma (geçici antite)</li><li>Primer kutanöz CD4<sup>+</sup> küçük/orta pleomorfik T hücreli lenfoma (geçici antite)</li></ul></li></ul>
<b>B hücreli deri lenfomaları</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Primer marjinal zon B hücreli deri lenfoması</li><li>• Primer folikül merkezli deri lenfoması</li><li>• Primer diffüz büyük B hücreli deri lenfoması, bacak tipi</li><li>• Primer diffüz büyük B hücreli deri lenfoması, di er<ul style="list-style-type: none"><li>intravasküler büyük B hücreli lenfoma</li></ul></li></ul>
<b>Prekürsör Hematolojik Neoplazi</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• CD4<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> hematodermik neoplazi (Blastik NK hücreli lenfoması)</li></ul>

## 2.2. Epidemiyoloji

Erken epidemiyolojik çalı malar 1980 öncesinde MF insidansında önemli bir yükseli oldu unu göstermi tir (40). Yeni yapılan geni verili çalı malar ortalama yıllık artı hızının 0.3/100 000 oldu unu ortaya koymaktadır (41). MF insidansı ABD'de yakla ık 0.5-1/100 000 düzeyindedir. MF tipik olarak ya lıların hastalı ıdır ve tanı kondu unda ortalama ya 55 dolayındadır. Artan ya la orantılı olarak prevalansda artar. Afrika kökenli Amerikalı'larda ve erkeklerde, beyazlara ve kadınlara kıyasla iki kat daha sık gözlenir (42). Hastaların önemli bir bölümü erken evrededir. Ülkemizden Anadolu ve arkadaş ları (2005), 113 MF'li hastayı içeren çalı malarında olguların %89.4'ünün erken evre (evre IA-IIA) oldu unu belirtmi lerdir (43). Sa kalım, hastalı ın evresi ile ili kili olarak birkaç aydan on yıllara kadar de i ebilmektedir.

## 2.3. Etiyoloji

MF'nin etiyojisi bilinmemektedir. Bazı olgularda genetik yatkınlı ın rolünün olabilece i dü ünülmektedir. Az sayıda olguda hastalı ın ailesel kümelenmesine dair kanıtlar elde edilmis tir (44, 45). Çe itli alerjenlere uzun süreli maruziyetin çevresel ajanlara maruziyetin ve kronik deri sorunları ve viral enfeksiyonların MF olu umu ile ili kili oldu u savunulmaktadır (46-50). Yakın zamanda MF tanısı konmu hastalarda, sitomegalovirüs (CMV) seropozitivitesinin beklenmeyen sıklıkta oldu u gözlenmi tir. Bu durum hastalı ın patogeneğinde bu virüsün bir rolü oldu unu dü ündürmektedir (51). Bazı ülkelerde MF benzeri bozuklukların, viral enfeksiyonlarla (human T-cell lymphotropic virus I [HTLV-I]- ili kili eri kin tip T hücreli lenfoma lösemi) açık bir ili kisinin oldu u dü ünülmü tür. Fakat, MF'si olan hastalarda viral partiküllerle ilgili ara tırmalarda sonuçlar anlamsız saptanmı tir (52). Hastalı ın geç a amalarında, genetik de i iklikler tanımlanmı tir. Ancak bu de i ikliklerin hastalı ın ba langıcı açısından önemi açık de ildir (53-58).

KTHL etiyojisinde süperantijenler de suçlanmı tir. Süperantijenler bakteriyel veya retroviral mikrobik ürünler olup T lenfositlerini uyarırlar. Süperantijenlerin malign



dönümde kesin etkili faktörler mi yoksa sadece hastalık progresyonunda yardımcı etkenler mi oldukları henüz açıklanmamıştır (59).

MF etyolojisine yönelik ilk epidemiyolojik çalışmalarında petrokimya, tekstil, makine ve metal sanayisinde çalışanlarla, herbisid/pestisidlere maruz kalanlarda MF sıklığında artış olduğu ileri sürülmüştür ancak bu daha sonraki geniş vaka kontrollü çalışmalarda desteklenmemiştir. Yapılan bir çalışmada özellikle aromatik ve/veya halojenli hidrokarbonlarla temas edenlerin yüksek MF riski olduğu gösterilmiştir (60).

Lenfomatoid papülozis ve Hodgkin lenfomaları diğer hematolojik bozuklukları olan hastalarda da MF tanımlanmıştır. Bu olgularda MF ve ilişkili lenfomada aynı klon tespit edilmiştir. Bu durum bu hastalıkların benzer bir orijini olduğunu düşüncesini akla getirmektedir (61-64). MF tanısı konmuş olgularda hematolojik olmayan sekonder malignansi gelişme riski daha yüksektir (64).

#### **2.4. Sınıflama**

MF için evreleme sınıflama sistemi ilk olarak 1979 yılında MF Kooperatif Grup (TNMB evreleme) tarafından önerilmiştir (Tablo 2.2) (65). Bu sistem tutulan vücut yüzey alanının yüzdesini, lenf nodlarının varlığını ve visseral katılımı dikkate almaktadır. Bu sistemde, dolaşımdaki malign hücrelerin varlığı kaydedilmekle birlikte, evrelemede kullanılmayan bir veridir. Son yıllarda, MF'nin WHO tarafından yeni bir evreleme sınıflaması yapılmıştır (Tablo 2.3) (66).

Deri lenfomalarının tedavisinde uzmanlaşmış bazı merkezler TNM veya WHO evreleme sistemlerini kullanmamaktadırlar. Bu merkezlerde MF, deri lezyonunun tipi (yama, plak veya tümör) büyük hücre transformasyonunun varlığı ve/veya ekstrakütanöz katılıma göre sınıflandırılmaktadır.

Bu evrelerde evre I'de hastalık deri ile sınırlıdır ve morfolojik olarak sadece yamalarla karakterizedir. Sağ kalım bu hastalarda oldukça uzundur ve agresif olmayan tedavi uygulanmalıdır. Bu evredeki hastaların çoğunda ölüm, ilişkisiz nedenlerle olur. Evre II hastalarda hastalık, deriye sınırlıdır ve morfolojik olarak plaklar, tümörler veya

eritroderma ile histopatolojik olarak büyük hücre transformasyonu ile karakterizedir. Bu hastalardaki hastalık kaçınılmaz bir biçimde ilerleyicidir ve tedavi daha agresif olmalıdır. Evre III hastalarda ekstrakütanöz hastalık bulunur ve agresif tedavi seçenekleri ile devam edilmelidir.

Günümüzde moleküler biyoloji, immünohistokimya ve görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve prognoz ile ilgili yeni bilgilerin olması ile MF ve SS' de yeni bir evreleme sistemine gereksinim duyulmuştur; bu amaçla 2007 yılında ISCL(uluslararası kutane lenfoma topluluğu)/EORTC tarafından kutanöz T hücreli lenfoma evreleme sisteminde güncelleme yapılmıştır (Tablo 2.4 ve Tablo 2.5). Bu evreleme sisteminde deri lezyonları daha açık şekilde tanımlanmıştır. Yama ve plak lezyonlu hastalarda yaşam süresi açısından ve tedavi seçiminde farklılıklar oluştuğu için bunlar ayrı olarak değerlendirilmiştir(67).

Yama evresindeki MF'de evreleme ara tırmaları gereklidir. Plakları, tümörleri veya eritroderması olan hastalarda ise ekstrakütanöz tutulum taranmalıdır. Taramada laboratuvar ara tırmaları, lenf nodlarının ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi [toraks, abdomen] kemik iliği biyopsisi, periferik kan de erlendirmesi aranmalıdır. Erken MF'si olan bazı hastalarda periferik kanda monoklonal T lenfositlerin varlığı polimeraz zincir reaksiyon (PCR) tekniği ile gözlemlenmesi olmasına karşın bu olguların çoğunda deri lezyonlarında saptanan klonlar periferik kandakinden farklı bulunmuştur (68-71). Ek olarak, periferik kandaki monoklonalitenin saptanmasının prognostik değeri açık değildir. MF'li hastalarda, dolaşımdaki az sayıdaki tümör hücrelerinin miktarının belirlenmesinde akım sitometri analizi oldukça etkindir.

**Tablo 2.2.** MF için TNMB sınıflaması.

<b>Deri</b>	
T <sub>1</sub>	Yama, papül veya plak (tum deri yuzeyinin< % 10)
T <sub>2</sub>	Yama, papül veya plak (tum deri yuzeyinin> % 10)
T <sub>3</sub>	Tümör
T <sub>4</sub>	Yaygın eritrodemi
<b>Lenf nodu</b>	
N <sub>0</sub>	Klinik açıdan anormal lenf nodu yok; histoloji negative
N <sub>1</sub>	Klinik açıdan anormal periferel lenf nodu
N <sub>10</sub>	Histoloji çalı ması yapılmamı
N <sub>1n</sub>	Histoloji negatif
N <sub>1r</sub>	Histoloji reaktif
N <sub>1d</sub>	Dermopatik lenfadenit
N <sub>2</sub>	Klinik açıdan anormal lenf nodu yok; histoloji pozitif
N <sub>3</sub>	Klinik açıdan anormal periferel lenf nodu; histoloji pozitif
<b>ç organ</b>	
M <sub>0</sub>	ç organ tutulumu yok
M <sub>1</sub>	ç organ tutulumu
<b>Kan</b>	
B <sub>0</sub>	Dola ımdaki atipik hücrelerin <% 5
B <sub>1</sub>	Dola ımdaki atipik hücrelerin >% 5
<b>Evre</b>	
Ia	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
Ib	T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
I <sub>1a</sub>	T <sub>1-2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>
I <sub>1b</sub>	T <sub>3</sub> N <sub>0-1</sub> M <sub>0</sub>
III	T <sub>4</sub> N <sub>0-1</sub> M <sub>0</sub>
I <sub>1va</sub>	T <sub>1-4</sub> N <sub>2-3</sub> M <sub>0</sub>
I <sub>1vb</sub>	T <sub>1-4</sub> N <sub>0-3</sub> M <sub>1</sub>

**Tablo 2.3.**WHO'ya göre MF'nin klinik evrelemesi.

<b>Evre</b>	
I	Deriye sınırlı hastalık
Ia	Sınırlı yamalar/plaklar
Ib	Yaygın yamalar/plaklar
Ic	Tümör
II	Büyümü lenf nodları (histoloji negatif)
III	Lenf nodu tutulumu (histoloji pozitif)
IV	Visseral tutulum

**Tablo 2.4.** MF ve SS'de güncel ISCL/EORTC sınıflaması.

<b>Deri</b>	
T <sub>1a</sub>	Sınırlı yama (tüm deri yüzeyinin < % 10)
T <sub>1b</sub>	Sınırlı plak±yama (tüm deri yüzeyinin < % 10)
T <sub>2a</sub>	Yaygın yama (tüm deri yüzeyinin % 10)
T <sub>2b</sub>	Yaygın plak±yama (tüm deri yüzeyinin % 10)
T <sub>3</sub>	Bir veya daha çok sayıda tümör 1cm
T <sub>4</sub>	Eritrodermi (vücut tutulum oranı % 80)
<b>Lenf nodu</b>	
N <sub>0</sub>	Lenf nodu klinik olarak tutulmamı , biyopsiye gerek yok
N <sub>1</sub>	Lenf nodu klinik olarak tutulmu * , histopatoloji Dutch grade¶ 1 veya NCI§ LN <sub>0-2</sub>
N <sub>1a</sub>	Klon negatif#
N <sub>1b</sub>	Klon pozitif#
N <sub>2</sub>	Lenf nodu klinik olarak tutulmu * , histopatoloji Dutch grade¶ 2 veya NCI§ LN <sub>3</sub>
N <sub>2a</sub>	Klon negatif#
N <sub>2b</sub>	Klon pozitif#
N <sub>3</sub>	Lenf nodu klinik olarak tutulmu , histopatoloji Dutch grade¶ 3-4 veya NCI§ LN <sub>4</sub>
N <sub>x</sub>	Lenf nodu klinik olarak tutulmu * , histolojik olarak do rulanmamı
<b>ç organ</b>	
M <sub>0</sub>	ç organ tutulumu yok
M <sub>1</sub>	ç organ tutulumu var
<b>Periferik Kan</b>	
B <sub>0</sub>	Periferik kanda kayda de er atipik hücre (Sezary) yok % 5
B <sub>0a</sub>	Klon negatif#
B <sub>0b</sub>	Klon pozitif#
B <sub>1</sub>	Dü ük kan tümör yükü: periferik kanda atipik hücre (Sezary) oranı >% 5
B <sub>1a</sub>	Klon negatif#
B <sub>1b</sub>	Klon pozitif#
B <sub>2</sub>	Yüksek kan tümör yükü: Sezary hücresi 1000 µL ve pozitif klon#

\*Fizik muayenede tespit edilen palpable lenf nodu; , sert, düzensiz, küme yapmıs, fikse veya 1.5 cm'nin üzerinde servikal, supraklavikular, epitrokleare, aksiller ve inguinal periferik lenf nodları

# PCR ile saptanan bir T hücre klonu

¶Dutch grade: MF ve SS'de lenf nodunun dört evreli histopatolojik sınıflaması

§NCI: Uluslararası kanser enstitüsünün MF ve SS'de lenf nodunun histopatolojik sınıflaması

**Tablo 2.5.** MF ve SS'de güncellenmiş ISCL/EORTC evrelemesi.

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>B</b>
IA	1	0	0	0, 1
IB	2	0	0	0, 1
II	1, 2	1, 2	0	0, 1
IIB	3	0-2	0	0, 1
III	4	0-2	0	0, 1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

MF ve SS'de lenf nodunun histopatolojik evrelemesi Tablo 2.6'da gösterilmiştir.

**Tablo 2.6.** MF ve SS'de lenf nodunun histopatolojik evrelemesi.

<b>Güncellenmiş ISCL/EORTC sınıflaması</b>	<b>Dutch sistem</b>	<b>National Cancer Institute (NCI) sınıflaması</b>
N <sub>1</sub>	Grade 1: Dermatopatik lenfadenit (DL)	LN <sub>0</sub> : Atipik lenfosit yok LN <sub>1</sub> : Nadir ve izole atipik lenfositler LN <sub>2</sub> : Çok sayıda atipik lenfosit veya 3-6 hücre kümesi
N <sub>2</sub>	Grade 2: DL; MF erken tutulum (serebriform nukleuslar bulunur)	LN <sub>3</sub> : Atipik lenfosit kümeleri; nodal yapı korunmu
N <sub>3</sub>	Grade 3: Lenf nodu yapısında kısmi silinme (çok sayıda serebriform hücre) Grade 4: Lenf nodu yapısında kısmi silinme	LN <sub>4</sub> : Nodal yapı kısmi veya tam silinmi

## 2.5. Klinik Özellikler

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

Klasik MF, MF'nin en sık görülen tipidir. Hastalığı tanımlayan hekimlerin adıyla Alibert ve Bazin olarak da isimlendirilir. MF'in yama evresi, plak evresi ve tümör evresi olmak üzere 3 klinik evresi vardır. Aynı hastada de iki tipte lezyonlar bir arada bulunabilir. Makül ve plaklar birlikte bulunuyorsa hasta plak evresinde, plak ve tümörler bir arada ise tümör evresinde kabul edilmelidir. Bunlar dışında klinik ve patolojik olarak farklı özelliklere sahip olan ve bu nedenle de ayrı değerlendirilen MF subtipleri mevcuttur (72, 73). Hastalığın gidiş sırasında eritroderma gelişebilir. Eritroderma, MF'nin uygun klinik öyküyle ayırt edilmesi güç olan SSden ayırt edilmesine yardımcı olabilir.

### 2.5.1. Yama Evresi

Yama evresi çoğunlukla başlangıç evresini oluşturur. MF'deki yamaların boyutları de ikenlik göstermektedir. Klinik olarak farkedilmeden yavaş seyir gösteren, genellikle keskin sınırlı, düzensiz, 2-3 cm ile 10-15 cm veya daha geniş çaplarda tek veya çok sayıda, eritematöz ve hafif skuamlı lezyonlar ile karakterizedir. Yamalar, özellikle gluteal ve diğer güneşten korunmuş bölgelerde yerleşir. Gövde, meme ve ekstremiteler üst kısımları diğer sık yerleşim alanlarıdır. Genital bölge ve mukozalar genellikle korunur (36). Elastik liflerin kaybı ve epidermisin atrofisi lezyonun tipik olarak buruk görünmesini sağlar. Bu bulgu parömen benzeri veya sigara kağıdı benzeri olarak tanımlanmaktadır. Bazı durumlarda bu tek yamalar, sarımsak renkte olabilir. Bu renkte de iymi lezyonların ksantomatöz yönünü göstermektedir (xanthoerythroderma perstans). Erken fazlarda tek başına veya daha büyük yamalarla kombine biçimde parmak biçimli digitate patern gözlemlenebilir. Hastalarda yama evresi asemptomatik

olabilece i gibi iddetli ka ıntıya da yol açabilir. Yama evresinde lezyonlarda güne lenme sonucunda veya kendili inden skar bırakmaksızın iyile me olabilir.

### **2.5.2. Plak Evresi**

Plak lezyonlar, ya yama tarzı lezyonların üzerinde ya da do rudan sa lam deriden geli ebilir. MF'nin plakları, infiltrate, kepekli, kırmızı kahverengimsi renkli lezyonlarla karakterizedir. Tipik yamalar plaklara biti ik veya vücudun di er bir bölgesinde gözlenebilir. Plaklar çok büyük olabilir ve bu durumda lezyon içinde iyile me alanları (zone reserve) görülebilir. Vücut yüzeyinin %10'unundan fazlasının tutuldu u durumlarda plak kalınlı nın prognostik önemi olabilece ine dair çalı malar bulunmaktadır (74). Ka ıntı belirgindir.Kıllı alanlarda plaklara alopesi ve kistler e lik edebilir (75). Bu evrede lenfadenopati görülebilir, ancak sıklıkla dermatopatiktir. MF'nin plakları hastalı ın plak benzeri tümörlerinden ayırt edilmelidir. Düz infiltrate lezyonlar, lezyonun sınıflandırılabilmesi amacıyla histopatolojik olarak de erlendirilmelidir.

### **2.5.3. Tümör Evresi**

MF'in tümör evresinde yamalar, plaklar genellikle tümörler ile birlikte bulunur. Fakat tümörler, di er lezyonlar olmadı nda da gözlenebilmektedir. Ancak son yıllarda böyle vakaların primer kutanöz lenfomaların di er varyantları olan pleomorfik, orta ve büyük hücreli, CD30+ veya CD30- T hücreli lenfoma oldu u kabul edilmektedir (73). Tümörler tek ba ına veya daha sık olarak lokalize veya yaygın olabilir, ülserasyon sıktır.

Lezyonlar vücudun herhangi bir yerinde olabilir ama en sık yüz ve aksilla, kasıklar, antekübital fossa ve kadınlarda meme altı gibi kıvrım bölgelerini tercih etmektedir. Yüz tutulumu sonucu "aslan yüzü" görünümü ortaya çıkabilir. Ka ıntı tümöral lezyonlarda daha azdır ve bazen a rı görülebilir (72).Tümör evresindeki MF'de, tümörler mukoza gibi ola andı ı tutulum bölgelerinde de gözlenebilir . Oral veya genital mukoza sitotoksik T/NK hücreli lenfomada sıklıkla tutulmakla birlikte bu olguların ayırıcı tanısı do ru bir biçimde yapılarak tedavi süreci yürütülmelidir. Klinik öykünün dikkatli alınması, önceki biyopsilerin yeniden de erlendirilmesi ve tam



fenotipik ve genotipik ara tırmalar MF'deki mukozal tutulumun tanısı açısından önemlidir.(72)

Tümörler hastalının deri bulguları içinde ileri evre göstergesi olup, kötü prognozun ve tedavi direncinin habercisi olarak kabul edilir(72).

#### **2.5.4. Ekstrakütanöz Tutulum**

Deri dışı tutulum, derideki MF lezyonlarının yaygınlığı ile paralellik gösterir ve lenf nodlarının ve/veya iç organların tutulumu ekinde olabilir. Lenf nodları, akciğer, dalak ve karaciğer MF'deki ekstrakütanöz tutulumun en sık gözlemlendiği bölgelerdir fakat, tüm organlarda özgül lezyonlar gelişebilir (76, 77). Lenfadenopati, genellikle geç ortaya çıkar ve hemen her zaman deri dışı tutulumun başlangıç ektir. Dermatopatik ya da neoplastik olabilir. Dermatopatik lenfadenopati, gerçek bir deri dışı tutulum ekti olmadığından hastalının prognozunu etkilemez. Hastaların bir bölümünde geç dönemde, neoplastik T hücre infiltrasyonu sonucunda neoplastik lenfadenopati gelişebilir ve hastalının prognozunu etkiler (78). Kemik iliği, bu bölgelerin dışında tutulabilir. Lenf nodu tutulumu dermatopatik lenfadenopatiden histopatolojik olarak ayırt etmek güç olabilir ve histopatolojik özelliklerden bağımsız olarak büyüyen lenf nodları, kötü prognoz işaretleri olarak kabul edilmektedir. Ülsere tümörlerin varlığı, lenfoma veya hastalının seyri sırasında bu hastalara tipik olarak uygulanan birçok tedavi nedeniyle oluşan immun yetmezlik, sepsis ve/veya pnömoniye yol açarak ölümün majör nedeni olarak bilinmektedir.

#### **2.5.5. Diğer Hastalıklarla İlişkiler**

MF lenfomatoid papülozis CD30<sup>+</sup> anaplastik büyük hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma gibi diğer hematolojik bozukluklarla ilişkilidir. Bu bozuklukların başlaması, MF'den önce, MF ile birlikte veya MF'den sonra olabilir. Az sayıda hastada moleküler analizler, T lenfositlerdeki aynı neoplastik klonun MF ve ilişkili lenfomalarda da bulunduğunu göstermiştir (61-64). Tümör evresindeki MF lezyonunun lenfomatoid papülozis ve CD30<sup>+</sup> anaplastik büyük hücreli lenfomanın lezyonundan ayırt edilmesi olanaksız değilse bile oldukça güçtür.

Hematolojik bozukluklarda oldu u gibi MF'nin özgül infiltratları melanositik nevüs, malign melanom ve seboreik keratoz gibi benign ve malign tümörlerinde de gözlenebilir (79).

## **2.6. Histopatoloji mmünofenotip ve Moleküler Genetik**

MF, küçük ve orta büyüklükteki pleomorfik (serebriform) lenfositlerin proliferasyonu ile histomorfolojik olarak karakterize bir kütanöz T hücreli lenfomadır. Lenfositlerin (Pautrier mikroabseleri), intraepidermal birikimi on yıllar boyunca hastalığın önemli göstergelerinden biri olarak değerlendirilmiştir ve Pautrier mikroabseleri olarak adlandırılmıştır. Ancak, MF olgularının erken evre dönemindeki lezyonlarının sadece küçük bir bölümünde gözlenir. Daha ileri lezyonlarda gözlenmeyebilir. Bu mikroabseler ilk olarak Jean Ferdinand Darier tarafından tanımlanmıştır (80).

Erken MF'nin tanısında belirli histopatolojik ölçütler tanımlanmış olmasına karşın kesin tanının hastalığın klinik özelliklerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra konabileceği vurgulanmaktadır. Tanı açısından netlik sağlanamayan olgularda yararlı bir yaklaşım morfolojik olarak farklı olan lezyonlardan biyopsi alınması ve lokal tedavi olmaksızın 3 aylık periyodlarla biyopsilerin tekrarlanmasıdır. Ayrıca, rekürren lezyonlarda biyopsi mutlaka tekrarlanmalıdır. Rekürren lezyonlarda tekrar biyopsilerinin bir nedeni de büyük hücre transformasyonu gibi değişikliklerin oluşup oluşmadığını veya lezyonun stabilitesini de erlendirmektir. Son yıllarda, MF'ye tanı koyabilmek amacıyla infiltratın immünofenotipi ve moleküler özelliklerinin klinik değerlendirilmeyle kombine edildiği bir skorlama sistemi önerilmiştir (Tablo 2.7)(81).

**Tablo 2.7.** MF'de erken tanı için ISCL tarafından geliştirilen algoritma

**ERKEN EVRE MF TANISI: 4 PUAN ARTI**

	Kriterler			Skorlama sistemi	
	Ana	Ek	Diğer	2 puan	1 puan
<b>Klinik</b>	Persistan ve/veya progresif yamalar/ince plaklar	1-Güne e maruz kalmayan bölgeler		Ana kriter ve 2 ek kriter için 2 puan	Ana kriter ve 1 ek kriter için 1 puan
		2-Boyut/ ekil de i kenlikleri			
		3-Poikiloderma			
<b>Histopatoloji</b>	Yüzeyel lenfoid infiltrasyon	1-Spongiosis olmaksızın epidermotropizm		Ana kriter ve 2 ek kriter için 2 puan	Ana kriter ve 1 ek kriter için 1 puan
		2-Lenfoid atipi			
<b>Moleküler biyoloji</b>			Klonal T-hücre reseptör genlerinin yeniden düzenlenmesi		Klonalite için 1 puan
<b>mmünopatoloji</b>			< % 50 CD2 <sup>+</sup> , CD3 <sup>+</sup> ve/veya CD5 <sup>+</sup> hücreler		1 veya daha fazla kriter için 1 puan
			< % 10 CD7 <sup>+</sup> hücreler		
			CD2, CD3, CD5 veya CD7 için epidermal/dermal diskordans		

### 2.6.1. Histopatoloji

Erken dönem MF tanısı dermatopatolojide en zor tanılardan biridir. Bunun nedeni histopatolojik bulguların genellikle tanısız olmaması veya birçok inflamatuvar deri hastalığına benzer histolojik özelliklere sahip olmasıdır (82). MF'nin erken lezyonları, geni lemi papiller dermisteki yama tarzında likenoid veya bant benzeri infiltratlarla kendini gösterir. Epidermiste psöriaziform hiperplazi görülebilir fakat, çoğu olguda epidermis normal sınırlardadır. Küçük lenfosit baskınlığı ve atipik hücreler olguların

küçük bir kısmında gözlenir. Soliter lenfositlerin epidermotropizmi genellikle saptanır. Pautrier's mikroabseleri nadir gözlenir. Yararlı tanısal ipuçları, çekirdekleri üst dermisteki lenfositlerin çekirdeklerinden hafifçe daha büyük olan epidermotropik lenfositlerin varlığı ve/veya epidermin bazal membranı boyunca dizilmiş lenfositlerin varlığı olarak sıralanabilir (33, 37-39, 83-86). Ayrıca spongiözitesinin bozulmuş alanlarda çok sayıda intraepidermal lenfositlerin varlığı da yararlıdır. Bu bağlamda az sayıda ki olguda epidermotropizmin gözden kaçabileceği akılda tutulmalıdır. Papiller dermiste orta-belirgin fibrozis dermal ödem genellikle yoktur.

Erken faz MF'nin olağanüstü histopatolojik bulguları perivasküler, yüzeysel infiltrat varlığı, akut kontakt dermatit tablosuna benzeyen spongiözis, nekrotik keratinositlerle bir arada gözlenen (interface dermatiti) papiller dermisteki melanofajlarda belirgin pigment inkontinansı, liken simpleks kronikus tablosuna benzeyen epidermal hiperplazisi ve eritrositlerin ekstrasvazyonunu kapsamaktadır. MF plakları, üst dermiste bant benzeri yoğun infiltratlarla karakterizedir. Pautrier's mikroabselerindeki intraepidermal lenfositler bu evrede sık karşılaşılan bir bulgudur. Sitomorfolojik olarak, küçük pleomorfik ,serebriform hücreler baskındır. Bazı olgularda MF'nin plakları veya flet tümörleri intersitiasel infiltratla birlikte bulunabilir. Bu tablo tanısal sorunlara neden olabilir ve intersitiasel MF olarak düşünülebilir (87). İmmünohistoloji de erlendirmesi ile intersitiasel hücrelerin T lenfosit olduğunu gösterilmelidir. Böylece granuloma annularenin intersitiasel varyantı ile ayırıcı tanı için ipucu elde edilmiş olur. Intersitiasel MF, hastalığın plak veya tümör evrelerinden herhangi birinin manifestasyonunda olabilir.

MF tümörlerinde derminin içinde ve genellikle subkutan yağ dokusunun katılımıyla yoğun nodüler veya diffüz infiltrat vardır. Epidermotropizm ortadan kaybolabilir. Flet tümörler histopatolojik olarak derminin yüzeysel ve orta bölümlerinde sınırlanmış yoğun infiltratlarla karakterizedir. Anjiosentrisite ve/veya damar yıkımı bazı olgularda gözlenebilir (88).

Özgül olmayan histopatolojik MF görünümü hiperplastik ter bezlerinin belirgin tutulumu ile karakterizedir ve sringotropik MF olarak adlandırılır. Olguların bazılarında siringometaplazi gözlenebilir. Epiderminin tutulumu sringotropik MF’de gözden kaçabilir ve böylece hastalığın bu varyantının histopatolojik tanısında sorunlar olabilir.

### **2.6.2. Büyük Hücre Transformasyonu**

Geç evre MF tanısı alan hastalarda genellikle immünoblastlar, büyük pleomorfik hücreler ve büyük anaplastik hücrelerden oluşan lezyonlar gelir.(89-91). MF’deki büyük hücre transformasyonu infiltratın % 25’inden fazlasında büyük hücrelerin varlığı veya mikroskopik nodüller oluşturulan büyük hücrelerin varlığı olarak tanımlanmaktadır. Büyük hücre transformasyonu tümör evresindeki MF hastalarının % 50’den fazlasında saptanmaktadır (89). Büyük hücre kümeleri MF plaklarının bazılarında da gözlenebilir. Bu hastaların vücudundaki diğer bölgelerinde genellikle MF’nin tümörleri saptanır. Büyük hücre kümeleri, hastalığın ince yama evresindenadiren de olsa gözlenmektedir. Bu hastalarda vücudundaki diğer bölgelerinde genellikle MF’nin plak ve tümörleri vardır. Büyük hücre morfolojisi saptanan tümörler CD30 ekspresyonu açısından deşer kendir. Antijen ekspresyonu bu hastalarda prognoz açısından herhangi bir öneme sahip değildir. MF’deki büyük hücre transformasyonu hastalığın kötü prognozuna işaret eder ve genellikle terminal evrenin habercisidir.

### **2.6.3. İmmünofenotip**

MF, / T-helper bellek lenfositlerinin (  $CD4^+$ ,  $CD3^+$ ,  $CD5^+$ ,  $CD8^-$ ,  $CD45RO^+$ ) infiltratıyla karakterizedir (48,49). Hastaların sadece küçük bir bölümünde T-sitotoksik (  $CD4^-$ ,  $CD3^+$ ,  $CD5^+$ ,  $CD8^+$ ) veya / (  $CD4^-$ ,  $CD3^+$ ,  $CD5^+$ ,  $CD8^+$ ) hücreleri gözlenir. Bu hücrelerin klinik ve/veya prognostik açıdan bir önemi yoktur (92). Bu olgularda klinik özelliklerle ilişkili,  $CD8^+$  epidermotropik T hücreli lenfoma veya / T hücreli lenfoma gibi agresif sitotoksik lenfomalarla deri tutulumunun dışlanması açısından çok önemlidir. Geç evrelerde pan T hücre antijen ekspresyonunun kısmen kaybı olanaklıdır. Plak ve tümör lezyonlarında neoplastik T hücreleri  $CD30$  antijeni ekspresleyebilir.

Yakın zamanda CD8:CD3 oranının dümesi deri infiltratlarında MF'nin histopatolojik tanısını destekledi i ileri sürülmü tür (93).

Hastalı ın geç evrelerinde TIA-1 ve granzim B pozitivitesi nadiren gözlenmekle birlikte, bu sitotoksik belirteçlerin MF'de negatif oldu u bilinmektedir (94). Nadir görülen bu olgular sitotoksik lenfoma olarak sınıflandırılmamalıdır fakat, hastalı ın sitotoksik fenotipe sahip oldu u ve tümör evresinde oldu u kabul edilir. Benzer fenotip nadir bir MF olan / + MF'lerin erken lezyonlarında da görülebilir.

#### 2.6.4. Moleküler Genetik

MF ile ili kili sık gözlenen özgül anormallikler yoktur. cDNA mikroarray analizlerinde, erken ve geç evre MF olgularında onkogenler ve apoptozisin kontrolünde görev alan di er genleri kapsayan 27 genle ilgili kanıtlar elde edilmi tir (95). *p16* ve *p53* gibi onkogenlerde erken lezyonlarda de i iklik gözlenmemi tir fakat, hastalı ın geç tümöral fazlarında bu genlerde sıklıkla mutasyon saptanır. *JUNB*'nin amplifikasyonu ve a ırı ekspresyonu bir çalı mada gösterilmi tir (96). T hücresi reseptörü (T-cell reseptör=TCR) geninin yeniden düzenlenmesi plaklarda ve tümörlerde sıklıkla kar ıla ılan bir durumdur. Ancak, erken evre yama lezyonlarının sadece yakla ık % 50'sinde gözlenir (97, 98). Özgül histopatolojik özelliklere sahip olmayan lezyonlarda, hastaya özgü geli tirilmi DNA problemleri neoplastik klonu aydınlatmamızı sa layabilir (99-101).

Erken evre MF hastalarının periferik kanında monoklonal T lenfositlerin varlı ı gösterilmi tir (68-70). Bu hastaların ço unda klon deride saptanandan farklıdır. Ancak bazı olgularda periferik kanda ve MF'nin kütanöz lezyonlarında ba arılı tedavi ve tam klinik remisyondan sonra bile aynı klon bulunabilir (68, 70, 71). Erken dönem MF'si olan hastaların periferik kanında TCR geninin yeniden düzenlenmesi ile ilgili moleküler genetik analizlerin tanısai ve prognostik de eri tartı malıdır (102).

### 2.6.5. Histopatolojik Ayırıcı Tanı

Erken dönem MF'nin histopatolojik tanısı çok güçtür. Bazı durumlarda, derinin psöriazis, kronik kontak dermatit gibi inflamatuvar hastalıklarından histopatolojik olarak ayırt edilmesi olanaksızdır. Bu olgularda kesin tanı için klinik tablo çok önemlidir. İmmünohistolojik özellikler ayırt edici olmayabilir ve birçok inflamatuvar deri hastalığında gözlenenle benzerdir (103, 104). CD3 veya CD4 için yapılan boyamalar epidermotropik T lenfositlerin ayırt edilmesine yardımcı olabilir.

MF'nin erken evrelerinde benign inflamatuvar kütanöz T lenfosit infiltratlarının tersine T hücre ili kili antijen CD7'nin ekspresyonu ortadan kalkması olabilir (105, 106). Bu bulgu, diğer çalımlarla desteklenmemiştir (97, 103). Ek olarak benign inflamatuvar dermatoz olgularının bazılarında T lenfositlerde CD7'nin kısmi kaybının olabileceği de gösterilmiştir (107, 108). Günümüzde kütanöz T hücresi infiltratlarının ayırıcı tanısında CD7 boyamasının değeri tartışmalıdır (109). Erken evre MF'nin kronik benign inflamatuvar durumlardan ayırt edilmesinde TCR'nin immünohistokimyasal analizinin önemli olduğu düşünülmektedir. TCR, sabit ve değişken bölgelerden oluşmaktadır. TCR'nin iki tipi sabit bölgelerine (α/β ve γ/δ heterodimerleri) göre ayırt edilmektedir. Erken evre MF olgularının büyük çoğunluğunda, bu reseptörlerin, benign kütanöz T hücreli infiltratlardakine benzer biçimde, α/β fenotipinde (F1+/TCR 1<sup>-</sup>) olduğu gösterilmiştir (110). TCR'nin değişken bölgesiyle ilgili yapılan analizlerin sonuçları daha ilginçtir. Benign T hücreli infiltratlarda (bu bir hücreden diğerine değişmektedir) malign proliferasyon genellikle bu determinantların monoklonal ekspresyonu ile kendini gösterir. Bir çalımda plak veya tümör evresindeki 16 MF olgusunun 10'unda V 8 ve V 5 determinantları için özgül antikorlar kullanılmış ve monoklonal hücre topluluğu saptanmıştır (111). Ancak, yama evresindeki MF olgularında monoklonalite gösterilememiştir. Bu durum, farklı MF olgularındaki aynı değişken bölgenin sık ekspresyonunun etyoloji ve/veya patogenezdeki benzerlikleri yansıtabileceğini göstermiştir.(111).

TCR geninin yeniden düzenlenmesi ile ilgili moleküler analizler MF'nin benign deri hastalıklarından ayırt edilmesinde yardımcıdır (97, 98). Ancak, erken evredeki MF olgularının sadece yaklaşık % 50'sinde monoklonal yeniden düzenleme olduğu akılda tutulmalıdır. Liken planus ve liken sklerozus gibi çeşitli benign dermatozlarda T lenfosit monoklonal topluluklarının gözlemlendiği de bilinmektedir (112-114). Gen yeniden düzenlenmesi ile ilgili analizlerin MF'deki düşük duyarlılığı, hastalığın erken fazında neoplastik lenfositlerin düşük sayısına bağlanabilir. Duyarlılığın artırılması amacıyla, örneklerin mikrodisseksiyonunun duyarlılığı artırması beklenebilir (115). PCR tekniklerinin duyarlılığını arttırmak amacıyla çeşitli metodlar geliştirilmeye birlikte (116) biyopsi örneklerinde rutin kullanıma uygun olmayan karmaşık yöntemlerin kullanımı duyarlılığı azaltmaktadır.

## **2.7. Klinik ve Histopatolojik Varyantlar**

MF'nin çeşitli klinik veya histopatolojik varyantları tanımlanmıştır ( **ekil 2.8**) (117, 118). Bu varyantların gözlemlendiği hastalarda sıklıkla vücudun diğer bölgelerinde klasik MF özellikleri de saptanabilir.

Klinikopatolojik varyantların çoğu oldukça nadirdir. Geçmişte bu varyantların bazıları MF grubundan dı lanmıştır ve farklı antiteler (küçük plak parapsöriazisi, pagetoid retikülozis, granulomatoz gevrek deri, papüloeritroderma Ofuji) olarak dünülmü lerdir. Ancak, günümüzde dı lanan bu antiteler MF'nin varyantları olarak bilinmektedir.



**Tablo 2.8.** MF'nin klinikopatolojik varyantları.

Akantozis nigrikans benzeri MF
Anjiosentrik/anjiodestruktif MF
Büllöz (vezikülobülloz) MF
Dizhidrotik MF
EritrodermikMF
Foliküler (pilotropik) MF
Granülomatoz MF
Granülomatoz gev ek deri
Hiperpigmente MF
Hipopigmente MF
ktiyozis benzeri MF
Interstisiyel MF
'Gizli' MF
Müsinöz MF
Palmar/plantar MF
Erüptif infundibular kistli MF
Foliküler müsinöz MF
Büyük hücre transformasyonlu MF
Pagetoid retikulozis (Woringer–Kolopp tip)
Papüler MF
Papüloeritroderma Ofuji
Perioral dermatit benzeri MF
Pigmente purpura benzeri MF
Poikilodermatoz MF (poikiloderma vasculare atrophicans)
Püstüler MF Pustular mycosis fungoides
Küçük plak parapsoriasis
Siringotropik MF
Soliter MF
Verüköz/hiperkeratotik MF

### **2.7.1. Küçük Plak Parapsöriazisi**

Klasik MF olgularından başka hastalarda, küçük yamaların varlığı sıklıkla görülür. Bazı hastalarda tipik olarak gövdede veya üst ekstremitelerde yerleşik, bazen parmak çıkıntıları olan küçük yamalar gözlenebilir. Geçmişte tek başına küçük lezyonu olan olgularda dijital dermatozu kronik dermatit veya küçük plak parapsöriazisi olarak tanımlanmaktaydı. Moleküler genetik teknikler, bu lezyonların bazılarında monoklonal T lenfosit hücre topluluklarının bulunabildiğini göstermiştir.

Günümüzde küçük plak parapsöriazisi ile MF arasındaki ilişki ile ilgili uzlaşma yoktur. Bazı araştırmacılar, sözü edilen iki hastalığın aynı antite olduğunu vurgulamaktadırlar. Diğer araştırmacılar ise, bu hastalıkların ilişkisiz olduğunu düşünmektedirler (119, 120).

### **2.7.2. Papüller MF**

MF tanısı konan bazı hastalarda küçük papüller hastalığın morfolojik ekspresyonunda baskındır ve küçük ve/veya büyük yamalar yoktur. Hastalığın tipik bulgularının yokluğu, klinik tanıyı güçlendirmektedir. Ayrıca tip B lenfomatoid papüllozis, hastanın kısa süreli izlemi ile ayırt edilebilir çünkü, sözü edilen hastalığın MF'den histopatolojik ayırt edilmesi olanaksız olabilir.

### **2.7.3. Foliküler (pilotropik) MF**

MF'nin papül ve plak gibi lezyonlarında foliküler belirginleşme görülür. Belirgin olarak erkek dominantlığı gösterir. E/K=4-5/1. Klinik olarak akneiform lezyonlar, komedon benzeri tıkaç formasyonu, epidermal kistler, foliküler papüller, foliküler keratoz, eritematöz yama ve plaklar ve etkilenen alanlarda kıl kaybı vardır. Yüz, gövde ve üst gövde en sık etkilenen alanlardır. Klinikte iddetli kaşıntı mevcuttur. Histopatolojik olarak kıl folikülleri etrafında yoğun mükün birikimi ve T lenfosit infiltrasyonu görülür. T lenfositlerinin kıl folikülleri etrafındaki infiltrasyonu pilotropizm terimi ile ifade edilmektedir. Foliküller arasındaki epidermiste de epidermal mükinozis görülebilir. Foliküler MF'in klasik MF'e göre daha agresif davranışları ve

prognozunun daha kötü oldu u belirtilmi tir.Tümör ve eritrodermi geli imi daha siktir(121).

#### **2.7.4. Syringotropik/Adneksotropik MF**

KTHL, ekrin bezleri infiltre ederek multiple küçük papüllere neden olur. Hiperplastik ekrin duktusların hem sekretuar hem de duktal bölümünü tutan küçük serebriform hücrelerin yo un periekrin infiltrasyonu en belirgin özelli idir. Bu infiltrasyon epidermisi fokal olarak invaze edebilir ancak epidermotropizm belirgin özellik de ildir ve Pautrier mikroabseleri genellikle görülmez.

Klinik olarak kırmızı-kahverengi yamalar, hafifçe infiltre skuamli plaklar veya küçük kırmızı veya deri renginde papüller olarak görülür.Histolojik olarak syringolenfoid hiperplazinin e lik etti i atipik lenfositler tarafından ter bezlerinin infiltrasyonu ile karakterizedir.Prognoz di er MF tipleri ile aynıdır(121).

#### **2.7.5. Granümatöz Gev ek Deri Sendromu**

KTHL'ların oldukça nadir görülen bir subtipidir ve majör deri kıvrımlarında kıvrım veya gev ek deri geli imi ile karakterizedir. En sık aksilla ve inguinal bölgede görülür. Bildirilen vakaların 1/3'ünde Hodgkin lenfoma ve MF ile birliktelik rapor edilmi tir. Hastaların ço u iyi seyir gösterir.

Orta ya lı eri kin kadınlarda daha sık görülür. Hastalarda poikiloderma ile büyük infiltre alanlar geli ir, atrofik hal alır ve atrofik deri kıvrımlarında elastik liflerin kaybı ile sonuçlanır.Deride yer yer gev eklik ve sarkıklıklar, yer yer fibrotik bantlar vardır (121).

#### **2.7.6. Lokalize Pagetoid Retikülozis (Woringer-Kolopp) ve Soliter MF**

Lokalize pagetoid retikülozis özellikle ekstremitelerde lokalizeolan psöriazisi andıran eritemli skuamli yama ve plaklarlakarakterizedir. Bu aldatıcı görünüm nedeniyle ço u zamantanı atlanabilir. Histopatolojisinde epidermotropizm ilebirlikte hiperplastik bir epidermis izlenir. Soliter lezyonlar Woringer-Kolopp tipi adını alırken generalize tipi Ketron Goodmantipi olarak bilinir (122). Lokalize tipte prognoz son dereceiyi olup

internal tutulum görülmez. MF'nin de lokalize formuda tanımlanmış olup Woringer-Kolopp hastalığından ayrı bir antite olarak kabul edilmektedir (123).

### **2.7.7. Eritrodermik MF**

MF'li hastalarda eritrodermi gelişebilir. Eritroderma de novo gelişebileceği gibi MF sonrası da gelişebilir. Deri belirgin olarak eritemli, skuamlıdır ve tipik olarak simetrik salsam deri adacıkları gözlenir. Bu salsam görünen deri adacıkları abdomen, antekubital ve aksiller bölgeler gibi sıklıkla deri katlantıları ve kıvrım yerleridir. Yüz tutulumu ile kıvrımların belirginleşmesi sonucu "aslan yüzü" oluşabilir. Saçlı deri ve diğer vücut kıllarında alopesi, palmoplantar hiperkeratoz, fissürasyon, onikodistrofi, ekzopiyon tabloya eklenebilir. Hastalarda iddetli kaşıntı vardır (121). Lenf bezlerinde büyüme, periferik kanda atipik hücreler görülür. Setabla SS ile karıştırılabilir. Histopatolojisinde klasik MF bulguları görülür. Eritrodermi düzeldikten sonra MF'nin bilinen yama, plak ve tümörleri ortaya çıkabilir (83).

### **2.7.8. Poikilodermatöz MF**

Klinik olarak daha çok göğüs ve karında atrofik kırmızı telenjektatik maküllerle ortaya çıkan MF formudur. Histolojisinde epidermiste atrofi, retelerde silinme ve yüzeysel bant ekinde lenfosit infiltrasyonu izlenir. Yüzeysel dermiste dilate kapillerler gözlenir. Likenoid MF olarak da isimlendirilir.

### **2.7.9. Hipopigmente-Hiperpigmente MF**

Hipopigmente yama ve plaklarla ortaya çıkan MF, pitriyazisversikolor, vitiligo, pitriyazis simpleks alba ile karıştırılabilir. Hipopigmente MF koyu renkli kişilerde ve çocuklarda daha fazla görülmektedir. Histopatolojik bulgular, klinik seyir ve prognoz yama evresi MF gibidir. MF lezyonlarındaki hipopigmentasyonun nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir (121). Hipopigmente lezyonların yanı sıra hastalarda dikkatli bakıldığında zaman eritemli skuamli lezyonların da var olduğu görülebilir (124). CD8<sup>+</sup> olan olgularda lezyonların vitiligo ile benzer patogenetik mekanizmalarla geliştiği öne sürülmüştür (125). MF çok ender de olsa hiperpigmente lezyonlarla karışımına çıkabilir.

Generalize hiperpigmente lezyonlar görüldü ü zaman tabloya “melanoeritrodermi” adı verilir ve genellikle SS olanlarda geli ir.

#### **2.7.10. Pigmente Purpura Benzeri MF**

Bazı MF olgularında lezyonların etrafında purpurik bir gölgeizlenir. Bu purpurik görünüm ekstrasvaze olmu eritrositlerden kaynaklanmaktadır. Histolojik muayenede genellikle küçük serebriform lenfositlerden oluan likenoid bant tarzında infiltrasyon vardır ve buna de i en sayıda siderofaj, ekstrasvaze eritrosit ve bazı histiyositler e lik eder(121). Histopatolojik olarak likenoid purpura ve liken aureusdan ayırmak çok güç olabilece inden klinik korelasyon son derece önemlidir. MF’de görülen purpurik lezyonların benin purpurik dermatozlarla alakası olmadı nı vurgulamak için MF’nin purpurik lezyonlarına atipik pigmente purpura ismi önerilmi tir (126).

#### **2.7.11. Vezikobüllöz (Dizidrotik) MF**

MF de görülen vezikül ve büllerin nedeni bilinmemektedir. Bazı hastalarda klasik MF lezyonlarının hemen yanındavezikül ve büller görülürken bazı hastalarda da dizhidrotiklezyonlar MF lezyonları geli meden önce tedaviye yanıt vermeyen öncü lezyonlar olarak ortaya çıkar ve zaman içinde MF yama ve plakları görüntüye eklenir (127, 128). Öne sürülen görü lere göre ya mevcut lezyonlar neoplastikhücreler tarafından istila edilmekte ya da sitotoksik etkiyle epidermis dermisten ayrılmakta ve veziküller ortaya çıkmaktadır. Uzun süren spongiozun da vezikülasyona yolaçabilece i de öne sürülmü tür (128).

Histolojik olarak MF’in tüm tipik özellikleri (epidermotropizm, serebriform lenfosit vb) görülür. Büller subkorneal, intraepidermal ve subepidermal farklı lokalizasyonlarda görülebilir. MF’de büllöz lezyonlar kötü prognoz belirtisidir, çünkü hastaların %50’si bir yıl içinde kaybedilmektedir(129).

#### **2.7.12. Gizli MF**

Bu tanımla klinik olarak hiçbir lezyon olmamasına ra men histopatolojik olarak ve immunfenotipik olarak MF’nin var olması kastedilmektedir. Klinik olarak lezyon

bulunmayan bölgelerden yapılan biyopsilerde MF'nin histolojik özelliklerinin izlenmesi böyle bir tanımlamanın yapılmasına yol açmıştır (130). MF'nin bu özelliği deriye yönelik topikal tedavilerin değerlendirilmesinde ve hastanın takibinde yol gösterici olabilir.

### **2.7.13. Çocukluk Çağında MF**

Çocukluk çağı ve genç erişkin döneminde rastlanan kütanözlenfomaların büyük bölümünü MF oluşturur. Genel olarak MF, 20 yaşın altında nadiren görülür (131). Çocuklarda MF'nin hipopigment formu daha sık görülmektedir. MF'nin lokalize formu pagetoid retikülozis (Woringer-Kolopp tipi) çocuklarda daha sık görülmektedir. Ayrıca, CD8+ MF ve foliküler müsinözis ile birlikte olan MF'de çocukluk çağında görülebilmektedir. Çocukluk çağı MF'nin birçok dermatozu taklit edebilmesi (atopik dermatit, pityriasis likenoides varioliformis, vitiligo vs) tanıda gecikmeye neden olabilir. Bu nedenle çocukluk çağı MF'si sanıldığı kadar az olmayabilir (132).

## **2.8. Tedavi**

MF tedavisi hastalığın evresine, hastanın yaşına ve genel durumuna göre belirlenir. MF tedavisi, genel olarak deriye yönelik tedaviler ve sistemik tedaviler olmak üzere 2 geniş kategoride incelenebilir. Erken evre hastalıkta deriye yönelik konservatif tedaviler uygun ve yeterliyken ileri evre hastalıkta sistemik tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır.

MF'nin erken lezyonlarının standart tedavisi psöralen+ultraviyole A (UVA) (PUVA) IFN- 2a, retinoidler ve bu üç modalitenin kombinasyonu ile gerçekleştirilmektedir (133, 134). Geçmişte, ultraviyole B [UVB] ışını ve kemoterapötik ajanların topikal uygulaması gibi çeşitli diğer tedaviler kullanılmıştır (135-138). Lokalize yama tarzı lezyonları olan hastaların çoğunda hastalık, lokal steroid uygulamasıyla tedavi edilebilir (139). Hastalığın lokalize varyantları lazer vapoizasyonla tedavi edilmiştir (140). Total vücut ışınlamasının uygulaması (141, 142),

bazı ara tırmacılar tarafından birinci sıra tedavi olarak önerilmektedir. Ancak, tüm vücut 1 nınlamasının geç evredeki MF hastalarına sınırlı tutulması uygun gibi görünmektedir.

Topikal kortikosteroidler,erken evrede özellikle yama döneminde birinci basamak tedavidir. Kortikosteroidler epidermisteki Langerhans hücre sayısını azaltır ve bu hücrelerin malign T hücrelerince kronik stimülasyonunu engeller. Ayrıca T lenfositlerde apoptozu tetikler. Yüzde 0.005 klobetazol propionat, % 0.005 diflorazon diasetat ve % 0.005 halobetazol propionat gibi potent kortikosteroidler MF lezyonlarında objektif bir gerileme sağlamaktadır. Erken evre MF'deki yaygın kullanımına rağmen, kortikosteroidlerle nüks oranının gözlendiği uzun izlem süresine dayanan, karışık tırmalı çalımlar bulunmamaktadır(143). MF lezyonlarının daha çok kapalı güne görmeyen bölgelerde gelişmesi UV 1 nlarının MF gelişimini önleyici etkisi olduğunu düşündürmektedir. MF tedavisinde PUVA, dar-band ve geniş band UVB tedavileri kullanılmaktadır. PUVA, topikal tedaviye yanıtız evre IA ve IIA olgularında kullanılmaktadır. Tümöral ve eritrodermik evredeki hastalarda ise etkinliği tartışmalıdır. Dar band UVB ve geniş band UVB'ye göre daha az irritasyon ve eritem yapar ve daha iyi tolere edilir. Daha az nüks gözlenir. Tedaviye 2-4 seans/hafta ekinde remisyon sağlanana kadar devam edilir ve malignite riski açısından 200 seans veya kümülatif doz 1200 J/cm<sup>2</sup> ile sınırlandırılır. İnterferon ( IFN)- $\beta$ , beksaroten veya asitretin ile kombine edildiğinde PUVA'dan alınan tedavi yanıtından çok daha tatminkar sonuçlar alınabilir.Dar band UVB,etkinliğini T hücre apoptozunu indükleyerek gösterdiği sanılmaktadır.Yama evreli hastalarda tercih edilen bir tedavi yöntemidir. İyi tolere edilir ve nüks sıklığı PUVA'dan daha fazladır(144, 145).

İnterferon- $\gamma$ 'nın iyi tolere edildiği ve erken MF hastalarının çoğunda iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmesine karşın bu ilaca direnç gözlenmiştir ve çoğunda bu ilacın kullanımı sınırlanmaktadır. Bu hastaların analizi sinyal iletimi, apoptozis, transkripsiyon düzenlemesi ve hücre büyümesine katılan çok sayıda genin direnç mekanizmasında rolü olduğunu düşündürmektedir (146). İnterferon tedavisinin pegile bileşiklerin kullanımıyla iyileştirilebileceği düşünülmekle birlikte, bu durumu derlendiren büyük ölçekli çalımla yoktur.

Yakın zamanda, erken evre MF tedavisinde kullanılan 5-aminolaevulinik asitle fotodinamik terapi beksaroten (Targretin®; oral ve topikal olarak uygulanabilmektedir) ve tazaroten (topikal olarak uygulanabilmektedir) gibi çeşitli yeni protokoller geliştirilmiştir. Bunların dışında topikal kullanım amacıyla geliştirilmiş kemoterapötik ilaçlar ve imiquimod gibi immün yanıt modifiye edici ajanlar tedavide kullanılmaktadır (147-154). Günümüzde kullanılan bu tedavi modalitelerinin remisyon ve rekürrens oranları açısından etkinliğini de belirleyen veriler yetersizdir. Farklı protokollerin kombinasyonunun, sağ kalım üzerine etkileri gösterilememiştir (155).

Hastalığın geç evresinde PUVA, retinoidler, IFN- $\alpha$ 2a, konvansiyonel sistemik kemoterapi, ekstrakorporeal fotoferezis ve radyoterapi uygulanmaktadır (141, 156). Ototolog kemik iliği transplantasyonu ile tam klinik yanıt elde edilmişine dair kanıtlar bulunmasına karşın, kısa süre içinde rekürrens gelişmesi olasıdır (157). Allojenik kök hücre transplantasyonu, az sayıda hastada uygulanmış ve umut vadeden bir tedavi yaklaşımı olarak görülmüştür (158, 159). Ancak, allojenik kök hücre transplantasyonunun toksitesi halen çok yüksektir ve erken tümör evresindeki MF olgularında kullanılıp kullanılmayacağı açık değildir. Yeni kemoterapötik veya immünolojik ajanlardan gemsitabin, fludarabin, temozolomid, pegile lipozomal doksorubisin, pentostatin, anti-CD52 antibody antikoru (alemtuzumab, Campath-1H), interlökin (IL)-12, DAB<sub>389</sub>-IL-2 fuzyon proteini az sayıda hastada kullanılmıştır (160-166). Yakın zamanda bazı hastaların, farklı tipteki tümör aileleri ile tedavi edilebildiği gösterilmiştir (167, 168). Gelecekte MF tedavisinde kanserle ilişkili genlere yönelik immünoterapötik stratejiler geliştirilebilir (169). İleri tümör evre MF'nin tedavisi tatmin edici değildir ve agresif tedaviye rağmen hastalık genellikle ilerler.

Evrelere göre MF tedavi yöntemleri ve tedavi seçenekleri sırasıyla Tablo 2.9 ve Tablo 2.10'da gösterilmiştir.



**Tablo 2.9.**Evrelere göre tedavi esasları.

<b>Evre</b>	<b>Tedavi Basamağı</b>	<b>Tedavi</b>
<b>IA-IIA</b>	Birinci basamak tedavi	Topikal veya intralezyonel kortikosteroid PUVA veya UVB Fototerapi+IFN- Fototerapi+Retinoidler Radyoterapi Topikal kemoterapi (nitrojen mustard, karmustin) Topikal imiquimod Fotodinamik tedavi
	ikinci basamak tedavi	Retinoidler ve Reksinoidler Düşük doz oral metotreksat HDAC Denileukin diftitoks
<b>IIB</b>	Birinci basamak tedavi	IFN- TSEB ve yüzeyel X 1 m1 PUVA
	ikinci basamak tedavi	Beksaroten Vorinostat Denileukin diftitoks Kemoterapi
<b>III ve IVA</b>	Birinci basamak tedavi	EKF IFN- PUVA+ IFN- Metotreksat
	ikinci basamak tedavi	Beksaroten Vorinostat Denileukin diftitoks Alemtuzumab Vorinostat Kemoterapi
<b>IVA-IVB</b>		Kemoterapi TSEB ve/veya X 1 m1 Beksaroten Denileukin diftitoks IFN- Alemtuzumab ve Vorinostat

**Tablo 2.10.** MF’de tedavi seçenekleri.

<b>Topikal tedavi</b>	<b>Fototerapi</b>	<b>Radyoterapi</b>	<b>Sistemik kemoterapi</b>	<b>immünoterapi</b>
Kortikosteroidler	Ultraviyole (UVA, UVB)	Lokal yüzeysel tedavi	Retnoidler	Monoklonal antikorlar
Meklorezamin (Nitrojen mustard)	PUVA	Total deri elektron beam tedavisi	Beksaroten	interferonlar
Karmustin	Fotodinamik tedavi		Pürin analogları	interlökin-2 füzyon toksini
Beksaroten jel			Klorambusil	interlökin-12
			Siklosporin	A 1 tedavisi
			Doksorubisin	Kemik ili i nakli
			Etoposid	
			Somattostatin analogları	

## 2.9. Prognoz

MF, uzun sa kalım süresine sahip düşük dereceli malign bir lenfomadır ve klinik olarak yama evresinden plak, tümör evresine ve ekstrakütanöz yayılıma kadar geçen süre yıllar ile dekatlar arasındadır (31, 32).

MF’nin klinik gidişi oldukça de i kendir.Hastalık sırasında her dönemdeki lezyonda herhangi zamanda spontan gerileme olabilir.EORTC serilerinde 5 yıllık sa kalım %87 olarak bulunmu tur.Yama veya plak evresindeki hastalarda median yaşam süresi 10 yıl veya daha uzundur. Deri veya deri dışı tümör evresi hastalarda ise 5 yıllık sa kalım oranı %50’nin altındadır (145).

Plakların ve/veya tümörün gelişimi veya büyük hücre transformasyonunun gerçekleşmesi hastalığın terminal dönemde olduğunu göstergesidir.Tümör evresindeki MF hastalarının sa kalımı birkaç yıldır. Hastalık yaşlılıkta daha sık olarak ortaya çıkar ve ço u hasta plak veya tümör evresine asla ilerlemez ve ölümler ili kisiz nedenlerden olur (170, 171). Hastaların sadece % 15-20’sinin hastalık nedeniyle öldü ü tahmin edilmektedir (172). Hastaların küçük bir grubunda ekstrakütanöz yayılımla birlikte hızlı agresif bir gidi gözlenmekte ve hastalığın genellikle sepsis veya di er a ır enfeksiyonlar gibi komplikasyonlarına ba lı mortalite artmaktadır. Hastaların önemli bir

bölümü orta ya lı veya genç eri kinlerdir ve çocuklarda daha az sayıda kar ıla ılan bir durumdur.

En önemli prognostik faktörler, tanı sırasındaki evre, birinci tedaviden sonra tam remisyonun olmaması, ya ve ırktır.Siyah hastaların prognozu daha kötüdür ancak, bunun tedaviye uyumla ilgili güçlüklerden kaynaklandı ı dü ünülmektedir .(170-173). Evre Ia ve Ib (TNM sınıflamasına göre) olan hastalarda sa kalımda anlamlı fark yoktur. Aynı ekilde, tümör veya eritroderma gözlenen hastaların sa kalımları arasında da fark bulunmamı tır (173, 174).

Tümör olu umu ile beraber deride yaygın tutulum, lenf nodu ve organ tutulumu, CD30<sup>+</sup> büyük hücreli lenfoma transformasyonu, kalın plakların varlı ı, 2 mikroglobulin,LDH yüksekliği ve eozinofili varlı ı kötü prognostik faktörlerdir(145). Ekstrakütanöz yayılım bir kez gerçekleş ti inde, prognostik parametrelerin sa kalım üzerine etkisi yoktur ve prognoz kötüdür (77). Kanda malign klon saptanması ba ımsız bir prognostik ölçüttür. Hastalı ın erken döneminde, tek ba ına deride bir klon saptanmasının önemi bilinmemektedir (174-178). Kan ve deride benzer klonların bulunması di er bir ba ımsız prognostik faktördür (174, 175, 179). Benzer biçimde, hastaların lenf nodlarında monoklonal T lenfosit topluluklarının varlı ı, dermopatik lenfadenopati saptanan hastalarla kar ıla tırıldı ında prognozun daha kötü olaca ının göstergesidir (180). Foliküler müsinozisin varlı ının sa kalım üzerine etkisi tartı malıdır (181, 182). Ancak, foliküler müsinozisin bu hastaların tedavisini karma ıkla tırdı ı bilinmektedir. Erken evre MF hastalarındaki biyopsi örneklerinin histopatolojik özelliklerinin analizinde hastalı ın gidi ini anlamamızı sa layacak herhangi bir parametre saptanamamı tır (183).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Etik Kurul ve Proje Destek Onayı**

Bu tez çalışması 10.05.2012 tarihinde, 2012/038 karar numarası ile, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (KÜTF) Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Danışmanlık Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirilerek yazılı olarak onaylanmış, 13.06.2012 tarihinde, 2012/61 proje numarası ile Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmesi uygun bulunmuştur. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na (184) ve Yeni Klinik Uygulamaları Kılavuzu'na (185) uygun şekilde yürütülmüştür.

#### **3.2. Çalışma Grubunun Seçimi**

Çalışma gerekli onay ve izinlerin alınmasını takiben Haziran 2012-Mart 2014 tarihleri arasında KÜTF Deri ve Zührevi Hastalıklar ve Patoloji Anabilim Dalları tarafından yürütülmüştür.

Çalışma mada MF tanısı ile izlenen ve tedavisi tamamlanıp takip edilen 21 hastanın rutin biyopsi ve eksizyon materyallerine ait parafin bloklardan hazırlanan kesitleri değerlendirildi. Olgulara ait H-E boyalı preparatlar tekrar değerlendirilerek immünohistokimyasal inceleme için tümörü temsil eden uygun bloklar seçildi. MF hastaları; çalışma hakkında bilgi verildikten ve onam formunu imzalandıktan sonra hasta grubuna dahil edildi.

#### **Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak:**

- Erişkin yaş grubunda olmak (18 yaş üzeri),
- Çalışma bilgilendirilmi onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmaya rıza göstermi olmak, artları aranmıştır.

#### **Dışlama Kriterleri**

- Gebelik ve laktasyon döneminde olan MF tanısı konmuş hastalar
- İmmüносüpresiflerle tedavi altında olan MF tanısı konmuş hastalar
- Çalışmaya katılmaya rıza göstermeyen MF tanısı konmuş hastalar

MF olguları, 42-73 yaş aralığındaki de i en 8'i kadın (% 38.1) 13'ü erkek (% 61.9) hastadan oluşmaktadır.

Hastalara ait elde edilen materyaller CD68, CD163, CD206 ve iNOS'un dokudaılımının araştırılması ve gruplar arası karşılaştırmalar yapılmak üzere KÜTF Patoloji Anabilim Dalı immünohistokimya Laboratuvarında ilgili parametrelere ait kitler kullanılarak standart ve ikili immünohistokimyasal yöntemle hazırlanmıştır. KÜTF Patoloji Anabilim Dalı üyesi tarafından gerçekleştirilen değerlendirme sonucu elde edilen veriler istatistiksel analizle değerlendirilmiştir.

### 3.3. immünohistokimyasal Boyama

Her hastanın histolojik kriterleri karşılayan parafin doku blokları histopatolojik incelemeye alındı. İlgili parafin doku bloklarında; CD68, CD163, CD206 ve iNOS'un ekspresyonunu immünohistokimyasal olarak belirlemek amacıyla 4 µm kalınlığında kesitler hazırlanarak, bu kesitler poli-L-lizin kaplı lamalar üzerine yerleştirildi. Standart streptavidin-biotin immünoperoksidaz metodu ile ilgili antikorlar uygulandı.

**Tablo 3.1.** Kullanılan antikorların özellikleri.

Antikor	Açıklama	sim	Firma ve Katolog no	Ülke
Anti-CD68	<i>M1 makrofajlar için belirteç</i>	Monoclonal Mouse Anti-CD68	DAKO <i>M 0814</i>	<i>Danimarka</i>
Anti-CD163	<i>M2 makrofajlar için belirteç</i>	Mouse Monoclonal Antibody CD163 Ab-1	<i>Thermo Scientific</i> <i>MS-1103</i>	<i>Amerika Birleşik Devletleri</i>
Anti-CD206	<i>M2 makrofajlar için belirteç</i>	Mouse Monoclonal Antibody <i>Anti-CD206</i>	Santa Cruz Biotechnology, Inc. sc-376232	<i>Avrupa</i>
Anti-iNOS	<i>M1 makrofajlar için belirteç</i>	<i>Mouse Monoclonal Antibody</i>	<i>Abcam</i> <i>4E5 ab129372</i>	<i>İngiltere</i>

### *kili mmünohistokimyasal Boyama*

Yapılan double immünohistokimyasal boyama için primer antikor olarak iNOS-CD68 ve CD163-CD206 antikor ikilileri kullanıldı. iNOS ve CD163 antikorlarının kromojeni olarak DAB, CD68 ve CD206 antikorlarının kromojeni olarak RED kullanıldı.

- Adeziv lam üzerine 4 µ kalınlı ındaki kesitler Leica Bond-Max cihazına dizildi.
- Dokular 60 °C de 30 dakika bekletildi.
- Parafini eriyen dokular 72° de dewax solüsyonu ile 3x1 kere muamele edildi ve oda sıcaklı ına çevrildi.
- % 96' lık alkol 3x1 kere uygulandı.
- Bond Wash Solüsyonu ile 3x2 kere yıkandı.
- Yapılan immünohistokimyasal boyama double yapılaca ı için DAB ile birlikte e le tirilen antikorların çalı ılaca ı dokuların antijenlerinin açı a çıkarma i lemi kullanılan antikorlara göre u ekilde yapılmı tır (**Tablo 3.2**)

**Tablo 3.2.** DAB ile birlikte e le tirilen antikorların çalı ılaca ı dokuların antijenlerinin açı a çıkarma i lemi

<b>Antikor Adı</b>	<b>Antijen Retrieval Solüsyonu</b>	<b>Sıcaklık ve Süre</b>
iNOS	S TRAT	100 °C 20 dakika
CD 163	S TRAT	100 °C 10 dakika

Daha sonra örnekler;

- Bond Wash Solüsyonu ile 3x2 kere yıkandı.
- Peroxide block 10 dakika oda sıcaklı ında inkübe edildi.
- Bond Wash Solüsyonu ile 3x2 kere yıkandı.
- Çalı mada kromojeni DAB olarak kullanılan antikorların dilüsyonu a a ıda belirtilen oranlarda ve sürede oda sıcaklı ında inkübe edildi (**Tablo 3.3**).

**Tablo 3.3.** DAB olarak kullanılan antikorların dilüsyon oranları ve oda sıcaklığında inkübasyon süreleri.

<b>Antikor Adı</b>	<b>Dilüsyon Oranları</b>	<b>Bekleme süresi</b>
iNOS	1:500	15 dakika
CD 163	1:50	15 dakika

Daha sonra örnekler;

- Bond Wash Solüsyonu ile 3x2 kere yıkandı.
- Post Primary'de 6 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.
- Bond Wash Solüsyonu ile 3x2 kere yıkandı.
- Mixed DAB Refine da 2x5 kere oda sıcaklığında inkübe edildi.
- Distile su ile 3x2 kere yıkandı.
- Hematoksilen ile 10 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.
- Bond Wash Solüsyonu ile 1x1 kere yıkandı.
- Distile su ile 2x1 kere yıkandı.
- Bu aşamadan sonra kromojeni RED olarak kullanılan ikincil antikorların çalışılacağı dokuların antijenlerinin açığa çıkarmasını sağlayan antikorlara göre uygulandı (Tablo 3.4):

**Tablo 3.4.** RED olarak kullanılan ikincil antikorların çalışılacağı dokuların antijenlerinin açığa çıkarmasını sağlayan antikorlara göre uygulandı (Tablo 3.4):

<b>Antikor Adı</b>	<b>Antijen Retrieval Solüsyonu</b>	<b>Sıcaklık ve Süre</b>
CD68	EDTA	100° 20 dakika
CD 206	S TRAT	100° 10 dakika

- Bond Wash Solüsyonu ile 4x1 kere yıkandı.
- Çalı mada kromojeni RED olarak kullanılan antikorların dilüsyonu a a ıda belirtilen oranlarda ve sürede oda sıcaklı ında inkübe edildi (**Tablo 3.5**).

**Tablo 3.5.** RED olarak kullanılan antikorların dilüsyon oranları ve oda sıcaklı ında inkübasyon süreleri.

<b>Antikor Adı</b>	<b>Dilüsyon Oranları</b>	<b>Bekleme süresi</b>
CD 68	Kullanıma hazır	12 dakika
CD 206	1:50	12 dakika

Daha sonra örnekler;

- Bond Wash Solüsyonu ile 3x1 kere yıkandı.
- Post Primary AP' de 15 dakika oda sıcaklı ında inkübe edildi.
- Bond Wash Solüsyonu ile 3x2 kere yıkandı.
- Polymer AP' de 15 dakika oda sıcaklı ında inkübe edildi.
- Bond Wash Solüsyonu ile 5x2 kere yıkandı.
- Distile su ile 1x1 kere yıkandı.
- Mixed RED Refine 'da 6X4 kere oda sıcaklı ında inkübe edildi.
- Distile su ile 3x1 kere yıkandı.
- Hematoksilen ile 8 dakika oda sıcaklı ında inkübe edildi.
- Distile su ile 1x1 kere yıkandı.
- Bond Wash Solüsyonu ile 1x1 kere yıkandı.
- Distile su ile 1x1 kere yıkandı.
- Boyama bittikten sonra dokular cihazdan alınarak %96 alkole batırılıp çıkartıldı.
- Gliserolle kapatıldı.



### 3.4. İmmünohistopatolojik De erlendirme

Hazırlanan kesitler, ı ık mikroskobu altında çalı mayı yürüten KTF Patoloji AD  retim yesi olan tek bir patolog tarafından de erlendirmeye alındı.

İmmünohistokimyasal yöntemle boyanmı kesitlerde izlenen M1 ve M2 hücre sayıları ile de erlendirme yapıldı. M1 ve M2 hücre sayıları, her bir kesitteki 10 adet mikroskobik alanda (x10 büyütmede) yapılan boyanmı hücre sayımından elde edilen hücre sayılarının ortalaması alınarak belirlendi.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Çalı madan elde edilen tüm veriler bilgisayarda Windows i letim sisteminde, “Statistical Package for the Social Science” (SPSS) 11.5 kullanılarak analiz edildi.

Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra (frekans, yüzde da ılımı, medyan [minimum-maksimum]); olguların tedavi öncesi ile sonrası M1 ve M2 hücre sayıları kar ıla tırılırken *Wilcoxon Signed Rank Test*ve evreye, lezyon tipine veya tedavi sonucuna göre olu turulan gruplarM1 ve M2 sayılarında tedavi öncesi ile sonrası de i im ( ) açısından kar ıla tırılırken *Mann Whitney U Testi* ve *Kruskal Wallis Testi* kullanıldı.

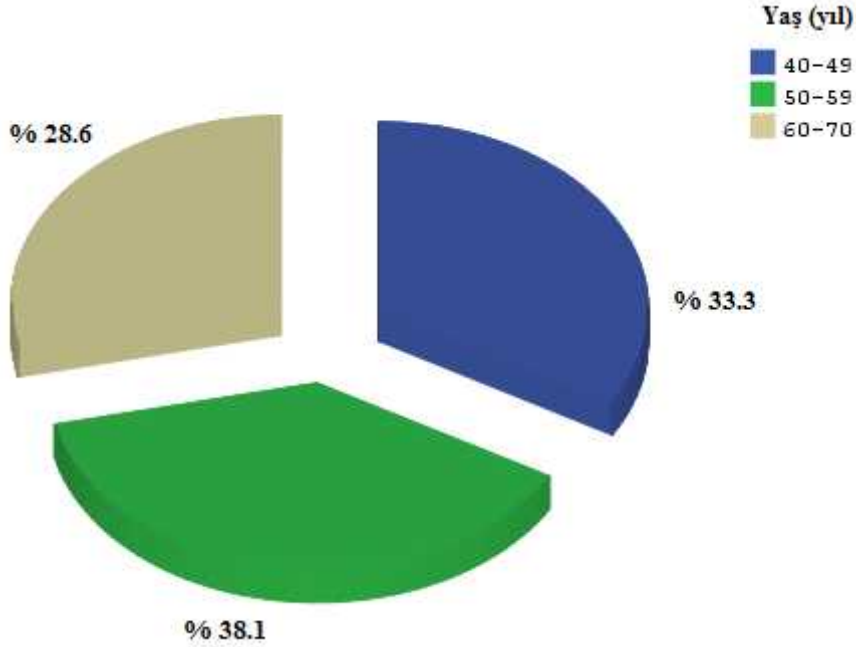
$p < 0.05$  de eri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalı mamıza dahil edilen olguların 7'si (% 33.3) 40-49 ya , 8'i (% 38.1) 50-59 ya ve 6'sı (% 28.6) 60-70 ya aralı ındaydı (**Tablo 4.1** ve **ekil 4.1**).

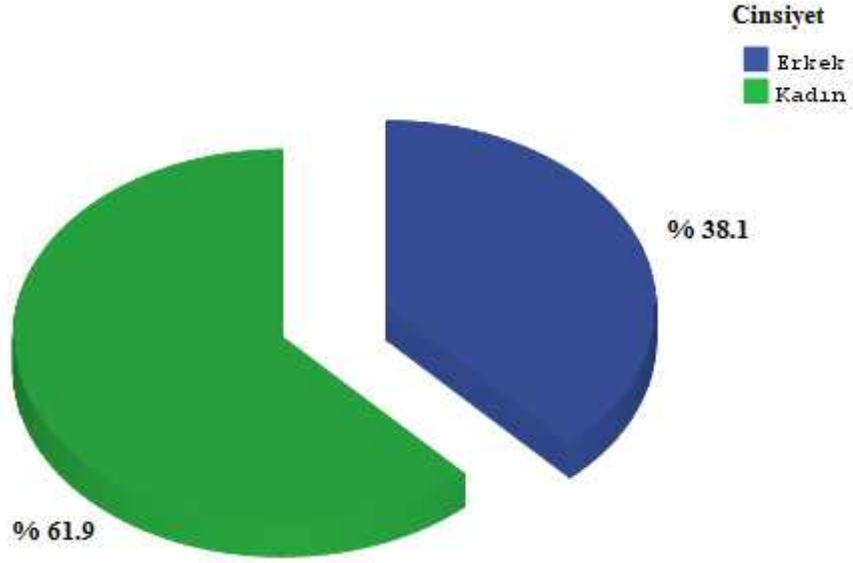
**Tablo4.1.** Olguların ya de erleri, ya ve cinsiyet gruplarına göre da ılımları.

		GRUPLAR	
		MF Olguları (n=21)	
Ya (yıl)		54.48±8.08	54 (42-70)
		n	% n
Ya (yıl)	40-49	7	33.3
	50-59	8	38.1
	60-70	6	28.6
Cinsiyet	Kadın	8	38.1
	Erkek	13	61.9



**ekil 4.1.** Olguların ya gruplarına göre da ılımlarını gösteren pasta grafi i.

Çalı mamıza dahil edilen olguların 8'i (% 38.1) erkek ve 13'ü (% 61.9) kadındı (Tablo 4.1 ve ekil 4.2).

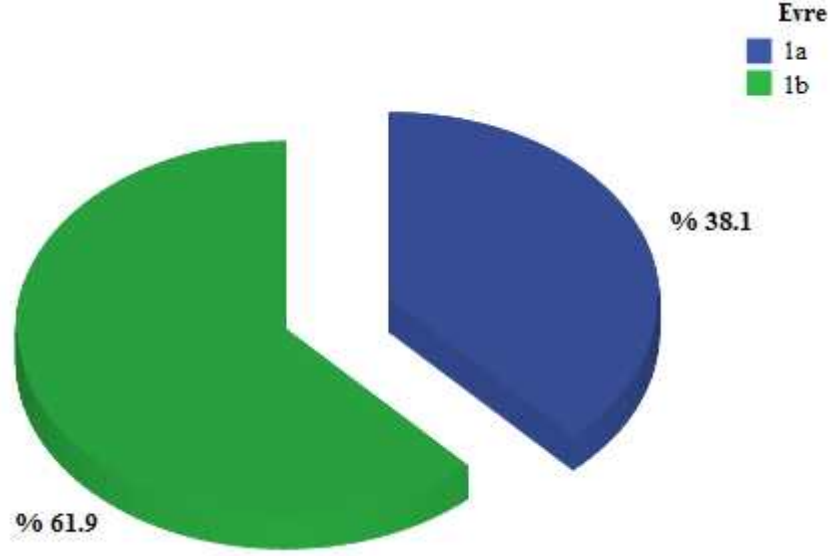


ekil 4.2. Olguların cinsiyet dağılımlarını gösteren pasta grafi i.

Çalı mamıza dahil edilen olguların 8'i (% 38.1) evre 1a ve 13'ü (% 61.9) evre 1b olarak değerlendirildi (Tablo 4.2 ve ekil 4.3).

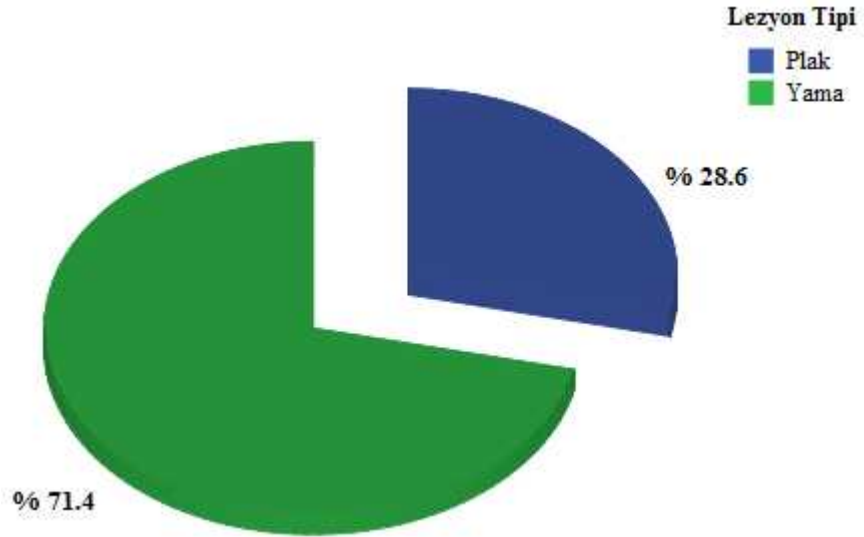
Tablo4.2. Olguların evre, lezyon tipi ve tedavi sonuçlarına göre dağılımları.

		GRUPLAR	
		MF Olguları (n=21)	
		n	% n
<b>Evre</b>	1a	8	38.1
	1b	13	61.9
<b>Lezyon tipi</b>	Plak	6	28.6
	Yama	15	71.4
<b>Tedavi Sonucu</b>	Kısmi kür	3	14.3
	Tam kür	16	76.2
	Rekürrens	2	9.5



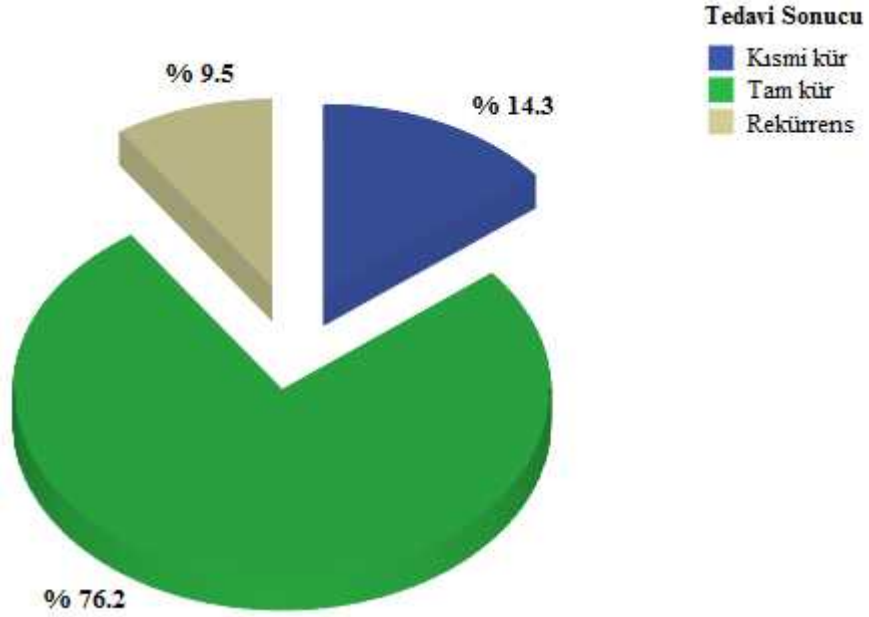
**ekil 4.3.** Olguların MF evresine göre dağılımlarını gösteren pasta grafiği.

Çalışmamıza dahil edilen olguların 6'sında (% 28.6) plak ve 15'inde (% 71.4) yama tipi lezyon vardı (**Tablo 4.2** ve **ekil 4.4**).



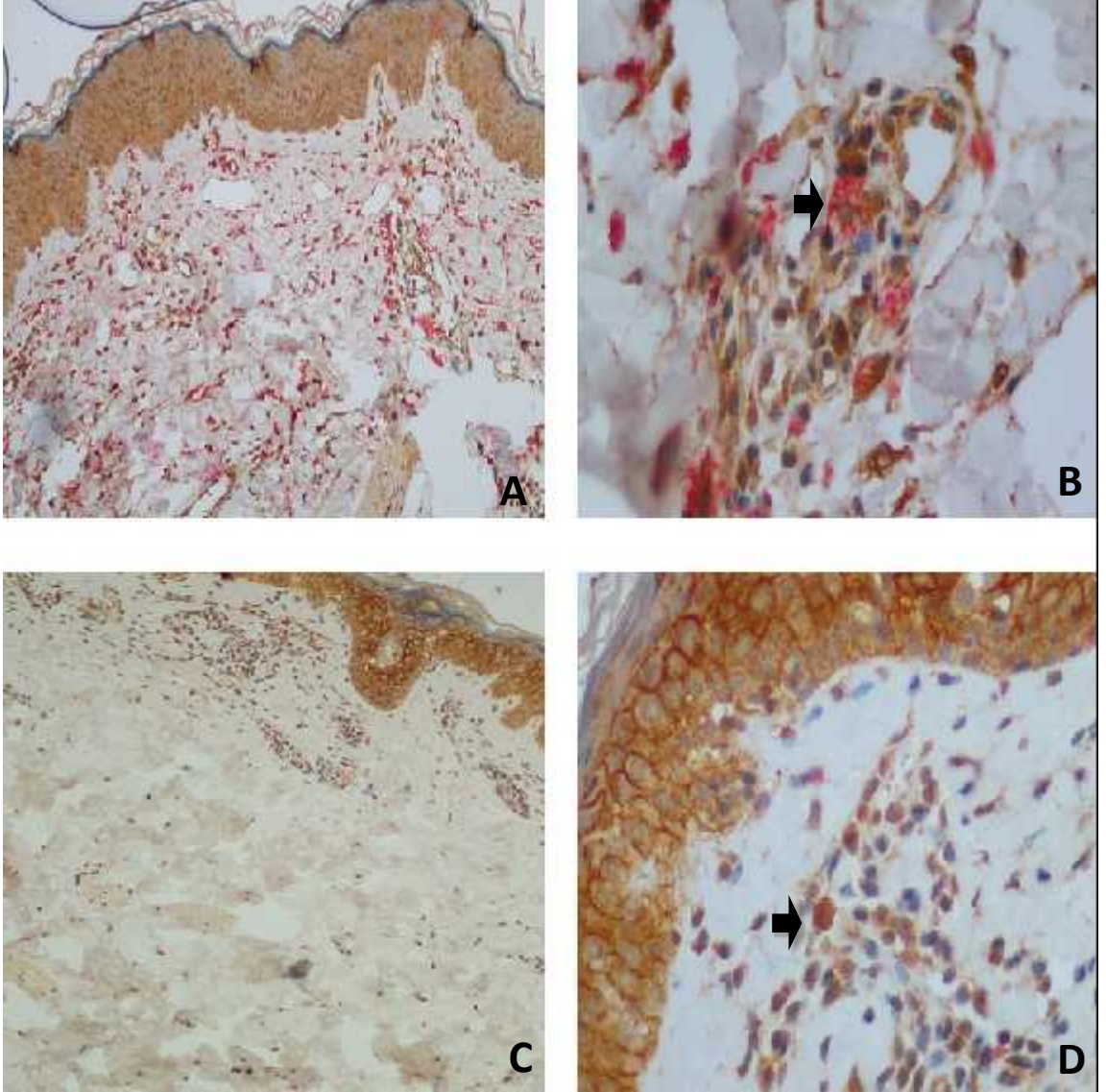
**ekil 4.4.** Olguların lezyon tipine göre dağılımlarını gösteren pasta grafiği.

Çalı mamıza dahil edilen olguların tedavi sonuçları üç hastada (% 14.3) kısmi kür, 16 hastada (% 76.2) tam kür ve iki hastada (% 9.5) rekürrens olarak de erlendirildi (**Tablo 4.2** ve **ekil 4.5**).



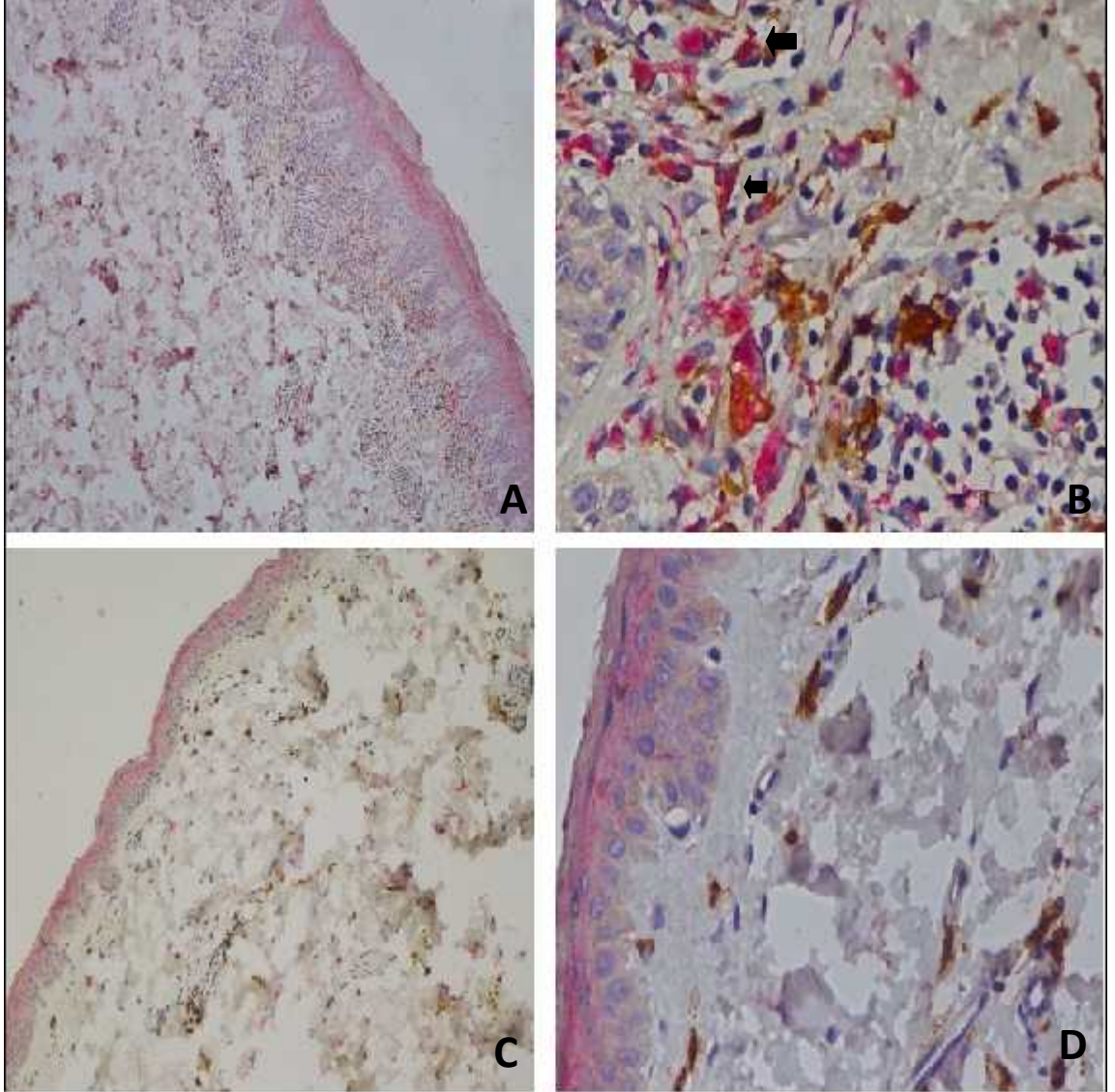
**ekil 4.5.** Olguların tedavi sonuçlarına göre dağılımlarını gösteren pasta grafi i.

Mikozis fungoides olgularında tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan kesitlerin immunohistopatolojik olarak boyanmaları sonucu elde edilen CD68-iNOS boyamalarına ait örnekler **ekil 4.6** da gösterilmektedir.



**ekil 4.6.** Üst satırda tedavi öncesi grubun CD68-iNOS pozitif hücrelerin boyanması (resim A, resim B, ok). Resim A'da bu büyütmede kırmızı boya ile boyanan (red kromojen) CD68 hücreler dikkati çekmektedir, bu büyütmede çift boyanan hücreleri seçmek güçtür. Büyük büyütmede(B) her iki kromojeni alan (dab+red kromojen) M1 ile uyumlu hücreler görülmektedir. Alt satırda tedavi sonrası kısmi iyile me gösteren olguda benzer ekilde bu büyütmede kırmızı boya ile boyanan (red kromojen) CD68 hücreler daha az olmakla birlikte izlenmektedir.(C) Yakın büyütmede tek bir hücre çift boyanma göstermektedir.(D)

Mikozis fungoides olgularında tedavi öncesi ve tedavi sonrası alınan kesitlerin immunohistopatolojik olarak boyanmaları sonucu elde edilen CD163-CD206 boyamalarına ait örnekler **ekil 4.7** da gösterilmektedir.



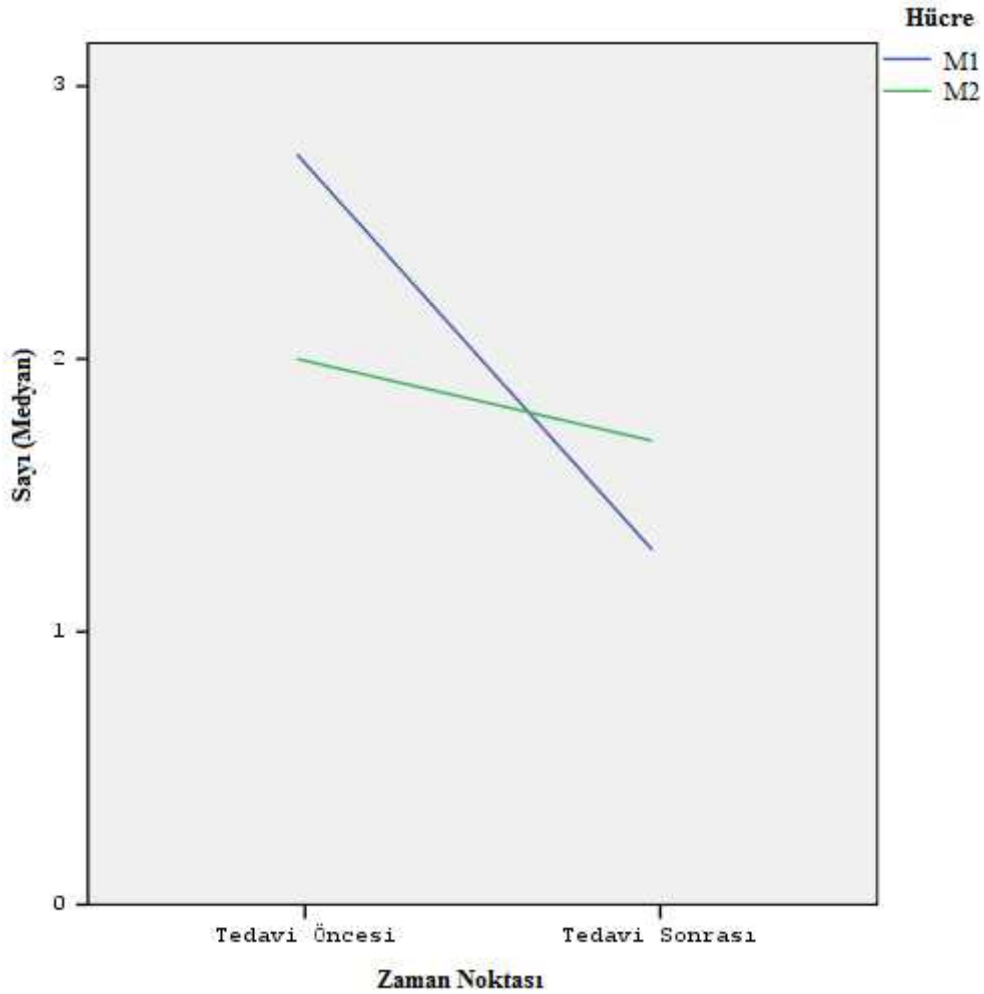
**ekil 4.7.** Üst satırda tedavi öncesi grubun CD163-CD206 pozitif hücrelerin boyanması (resim A, resim B, ok). Resim B'da double boyanan (red+dab kromojen) M2 hücreler dikkati çekmektedir. Alt satırda tedavi sonrası grubun CD163-CD206 pozitif hücrelerin boyanması (resim C, resim D). Resim D de kırmızı kromojen boyanan hücre görünmemektedir, az sayıda CD163(DAB) ile boyanan hücre izlenmektedir.

Tüm olguların tedavi öncesi ile sonrası yapılan immünohistokimyasal incelemedeki M1 ve M2 sayıları karşılaştırıldı; tedavi sonrası M1 sayısı tedavi öncesi M1 sayısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ( $p=0.007$ ). M2 sayısında tedavi ile anlamlı değişim olmadı ( $p=0.239$ ) (Tablo 4.3 ve ekil 4.8).

**Tablo4.3.** Tüm olguların tedavi öncesi ile sonrası M1 ve M2 sayıları.

Tüm MF olguları (n=21)	Zaman Noktası		p
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
<b>M1</b>	2.75 (0.60-7.50)	1.30 (0.25-7)	<b>0.007*</b>
<b>M2</b>	2 (0.30-5.10)	1.70 (0-6.40)	0.239*

Wilcoxon Signed Rank Test



**ekil4.8.** Tüm olguların tedavi öncesi ile sonrası M1 ve M2 sayılarındaki değişimleri gösteren çizgi grafiği.

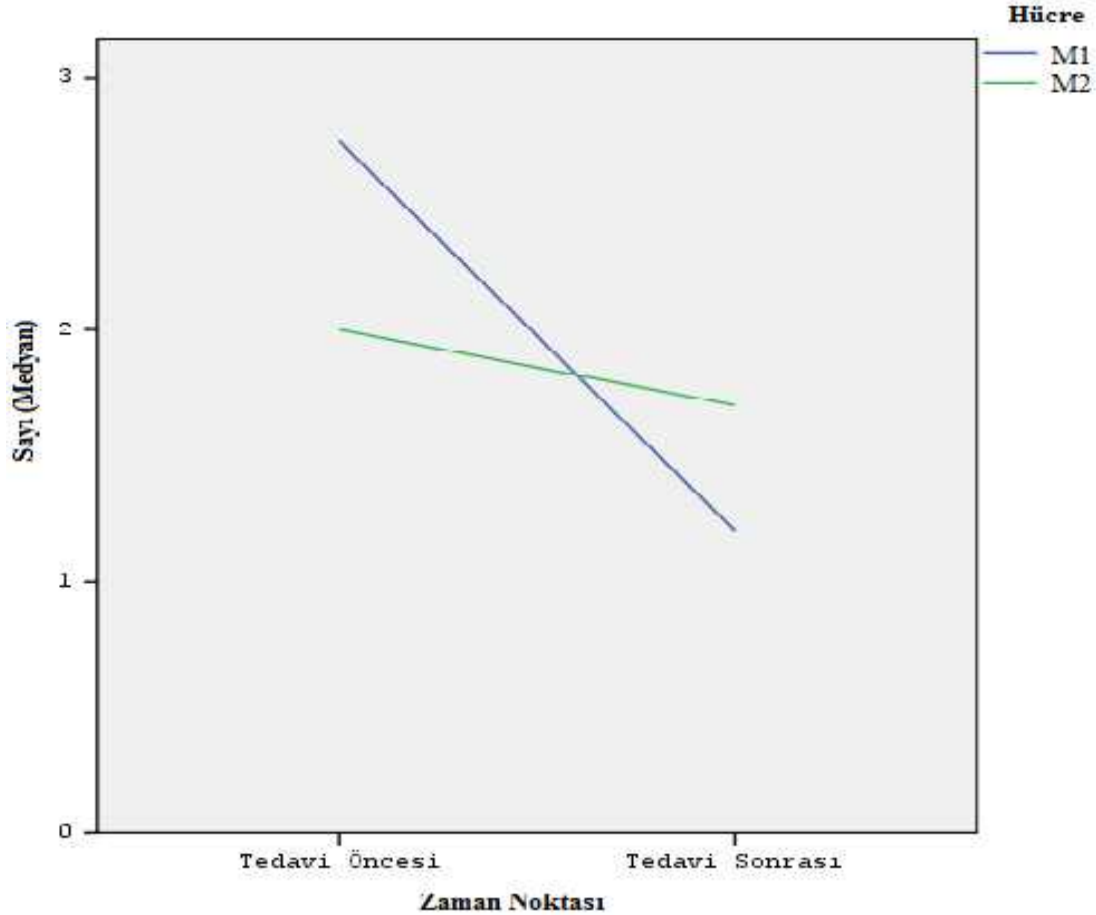


Rekürrens geli en MF olguları dı landıktan sonra tedavi öncesi ile sonrası yapılan immünohistokimyasal incelemedeki M1 ve M2 sayıları kar ıla tırıldı nda; tedavi sonrası M1 sayısı tedavi öncesi M1 sayısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde dü üktü (p=0.002). M2 sayısında tedavi ile anlamlı de i im olmadı (p=0.107) (**Tablo 4.4**ve **ekil 4.9**).

**Tablo4.4.** Rekürrens geli en MF olguları dı landıktan sonrad tedavi öncesi ile sonrası M1 ve M2 sayıları.

Rekürrens geli en MF olguları dı landıktan sonra (n=19)	Zaman Noktası		p
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
<b>M1</b>	2.75 (0.60-7.50)	1.20 (0.25-3.20)	<b>0.002*</b>
<b>M2</b>	2 (0.30-5.10)	1.70 (0-6.40)	0.107*

Wilcoxon Signed Rank Test



**ekil4.9.** Rekürrens geli en MF olguları dı landıktan sonrad tedavi öncesi ile sonrası M1 ve M2 sayılarındaki de i imleri gösteren çizgi grafi i.

M1 ve M2 sayılarında tedavi öncesi ile sonrası de i im ( ); evreye (sırasıyla p=0.210 ve p=0.697), lezyon tipine (sırasıyla p=0.066 ve p=0.132) veya tedavi sonucuna (sırasıyla p=0.343 ve p=0.247) göre olu turulan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermiyordu (**Tablo 4.5**). Tedavi sonucu kategorilerinden rekkürens olan olgular dı landı nda, M1 ve M2 sayılarında tedavi öncesi ile sonrası de i im ( ) açısından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0.171 ve p=0.359).

**Tablo4.5.** M1 ve M2 sayılarında tedavi öncesi ile sonrası de i imin ( ) evre, lezyon tipi ve tedavi sonucu grupları arasında kar ıla tırılması.

			Medyan	Minimum	Maksimum	p
<b>M1</b>	<b>Evre</b>	1a	2.35	-0.40	4.20	0.210*
		1b	1	-6	6.30	
<b>M2</b>	<b>Evre</b>	1a	0.35	-1.50	1.80	0.697*
		1b	0.70	-2.40	3	
<b>M1</b>	<b>Lezyon tipi</b>	Plak	0.05	-6	3.50	0.066*
		Yama	1.95	-0.40	6.30	
<b>M2</b>	<b>Lezyon tipi</b>	Plak	-0.35	-2.40	1.10	0.132*
		Yama	0.80	-1.50	3	
<b>M1</b>	<b>Tedavi Sonucu</b>	Kısmi kür	0.80	-0.70	1	0.343**
		Tam kür	1.85	-1.75	6.30	
		Rekürrens	-1.25	-6	3.50	
<b>M2</b>	<b>Tedavi Sonucu</b>	Kısmi kür	0.20	-0.70	0.70	0.247**
		Tam kür	0.85	-1.50	3	
		Rekürrens	-1.20	-2.40	0	

\* Mann-Whitney U Testi

\*\* Kruskal-Wallis Test

## 5. TARTI MA

Makrofajlar, neredeyse tüm dokularda bulunmakta ve doku homeostazının sürdürümünde önemli roller üstlenmektedir. Eri kinlerde makrofajlar, genel miyeloid progenitör hücreler olan periferel kan monositlerinden farklıla maktadır. Bu hücreler, kemik ili inde granülosit/makrofaj koloni olu turucu birimler GM-CFU olarak tanımlanmı tır.GM-CFU'lar, makrofaj koloni olu turucu faktöre yanıt olarak, makrofaj koloni olu turucu birimler olan monoblast ve promonositlere dönü ür ve periferel kana geçtikten sonra monositlere farklıla ır. Sonunda, monositler farklı dokulara göç eder ve dokuya özgü makrofajlar olarak dokuda yerle irler (186, 187). Ancak, tüm dokulardaki makrofajlar monositten farklıla mamaktadır. Derideki Langerhans hücrelerinin dokuda yerle ik makrofaj toplulu unun lokal proliferasyonu ile olu tu unu gösteren kanıtlar vardır (1).

Tümör mikroçevresindeki makrofajların, pro- veya anti-tümoral i levlere sahip olabilece i ileri sürülmektedir. Heterojenite ve plastisite,monosit-makrofaj hücre dizilerinin önemli özelliklerindendir ve farklı mikroçevresel sinyallere yanıt olarak bu hücrelerin farklı fenotipleri geli ebilir (2). Ancak, bu fenotipler stabil de ildir.

Çe itli *invivo* çalı malarda, makrofaj popülasyonlarının fenotipinin zamanla de i ebildi i gözlenmi tir. Örne in, tümör progresyonu sırasında makrofaj fenotipinin klasik yoldan aktive olandan alternatif yoldan aktive olan fenotipe de i ti i görülmü tür (3). Obezitede, makrofaj fenotip de i imi M2 den M1'e do rudur(188). Ancak, bu fenotipik de i imin orijinal makrofajın yeniden farklıla masının bir sonucu ya da doku bölgesine yeni bir makrofaj popülasyonunun göçüyle ili kili olup olmadı ı açık de ildir. *n vitro* ara tırmalar polarize makrofajların uyarılara ba lı olarak ekspresyon profilinde açıkça de i iklik oldu unu göstermi tir (189).

Epidemiyolojik ve deneysel çalı malar, kronik inflamasyonun tümör mikroçevresinin tutarlı bir özelli i oldu unu göstermi tir (190-193). Makrofajlar, di er immün efektör hücreler gibi -mikroçevrenin özelliklerine göre geli en- çok sayıda alt tipe sahiptir. Böylece makrofajlar lokal mikroçevredeki de i ikliklere yanıt olarak repolarize olabilmektedir. Makrofajların polarize olarak aktivasyonu için, iki farklı durum oldu u ileri sürülmü tür: Klasik olarak aktive olmu makrofaj M1 ve alternatif

yoldan aktive olmu makrofajdır M2'dir (194). M1 makrofajlar, tek başına Th1 tarafından salgılanan IFN- ile veya bakteriyel yıkım ürünleri (lipopolisakkaritler vb.) ile stimülasyonun etkisinde ortaya çıkan polarizasyonla oluşabilir (195). M2 makrofajların alt tipleri (M2a, M2b ve M2c); IL'ler, immün kompleksler, lipopolisakkaritler, transforme edici büyüme faktörü (TGF)- , tümör nekrozis faktör (TNF)- veya glukokortikoidlerin indüklediği polarizasyon sonucunda gelişebilir (196).

1970'lerde tümör büyümesinde anahtar bir role sahip olan predominant lökositler, TAM olarak adlandırılmıştır (197). TAM'lar, çeşitli tümörlerin inflamatuvar infiltratının önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (198) ve inflamasyon ile kanser arasındaki ilişkinin gerekli araçlarından biridir. TAM'lar, genel olarak M2 benzeri fenotip sergilerler ve bir dizi belirteç ekspresyon ederler (CD-163 gibi)(199-201). Diğer yandan, tümör mikro çevresinde M2 fenotipine polarizasyona neden olan çeşitli kemoatraktanlar bulunmaktadır (202). TAM'lar kanserin; tümör progresyonu, anjiyogenezis, tümör büyümesi, metastaz, immunsupresyon, matriks depozisyonu ve yeniden modelleme gibi çeşitli yönlerini düzenlerler. Tümörler, proliferen olan tümör hücrelerinden ve stromal hücrelerden oluşmaktadır (203). Kolorektal tümörlerdeki TAM'lar proinflamatuvar ve anti tümör bir etkiye sahiptir. Böylece bu TAM'lar iyi prognozla ilişkilendirilmektedir (204, 205). Bunun nedenlerinden biri, M1 TAM'ların kolon tümörü hücrelerinin galektin-3 ekspresyonunu arttırmasıdır. Böylece, tümör dokusuna daha fazla sayıda TAM hücresi infiltrasyon olur ve tümör hücrelerinin hasarlanması için gerekli olan immün yanıt güçlenir (205). Diğer yandan, TAM'lar T-helper1 hücrelerini aktive ederek bir dizi proinflamatuvar sitokin ekspresyon ederler ve T-helper1 hücrelerinin bu aktivasyonu, anti tümör immün yanıtı ile ilişkilidir(204). Ancak meme, prostat, over, serviks, akciğer ve kutanöz melanom gibi birçok tümörde TAM'ların anti inflamatuvar özellikler gösterdiği ve kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, makrofajdan zengin mikroçevrenin yüksek metastatik potansiyeli olan agresif bir tümörü indükleyebileceğini düşündürmektedir (206). M1 makrofajlar, yüksek miktarda proinflamatuvar sitokin salgılamakta ve mikroçevredeki süperoksit anyonların, oksijen ve nitrojen radikallerinin konsantrasyonlarını arttırarak, makrofajların öldürme aktivitesine katkı sağlamaktadır (4, 207). Ayrıca, M1 makrofajlar, yüksek düzeyde MHC class I ve MHC class II antijenler

eksprese etmekte ve kompleman aracılı fagositozu kolayla tıran kompleman faktörleri salgılamaktadır (208).

CD68'in adipositler, fibroblastlar, endotelyal hücreler, dev hücreler ve malign melanom hücreleri tarafından da eksprese edilebildi i gösterilmi tir. Karsinoma, melanoma, anjiyosarkom, lenfoma ve schwannoma'daki CD68 boyanmasının görelı nonspesifik oldu u bildirilmi tir (209-213). Bu belirtecin M1 ve M2 makrofajları ayırt etmeye katkı sa lamayabilece i ileri sürülmü tür (214). Strojnik ve arkadaş ları (2009) tarafından yapılan çalı mada, glioma olgularından malign olanların tümör dokularında CD68 ekspresyonunun, benign olanların tümör dokularından daha yüksek oldu u; ve CD68 boyanmasının kötü prognozla ili kili oldu u gösterilmi tir (12). Meme kanseri olgularının dahil edildi i bir çalı mada, olguların hiçbirinin tümör dokusunda CD68 ekspresyonu gözlenmemi tir (18). Malign melanom'da CD68 ekspresyonu, relaps olmaksızın sa kalım ile ili kili bulunmu tur (16).

CD163, monosit/makrofaj için farklıla ma antijeni olarak dü ünülmektedir. Makrofajlar, monositlerden daha yüksek düzeyde CD163 eksprese etmektedir ve bu durum, fagositik makrofajlara matürasyon sürecinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. CD 163, M2 makrofajlarda ve TAM'larda eksprese edilen bir moleküldür (5, 6) ve anti-inflamatuar i levlere sahiptir (7). Intratümoral CD163 pozitif makrofajların; melanoma (15), jinekolojik olmayan leiomyosarkom (17) ve renal hücreli karsinom (22) gibi çe itli tümörlerde kötü prognozla ili kili oldu u bildirilmi tir. lerlemi veya östrojen reseptörü negatif olan meme kanseri olgularında CD163 ekspresyonunun daha sık oldu u bildirilmi tir. CD163 ekspresyonunun, rekürrens olmaksızın sa kalımın ve meme kanseri mortalite oranlarının göstergesi oldu u saptanmı tir (18). CD163, rektum veya kolon kanseri olgularının bir bölümünün tümör dokusunda eksprese edilen bir antijendir (19). sveç de yapılan rektal kanser çalı masında, preoperatif olarak radyoterapi uygulanan ve uygulanmayan iki grubun tümör dokuları immünohistokimyasal olarak de erlendirilmi ve radyoterapi uygulanan gruptaki olgulardan, makrofajları CD163 negatif olanlarda gözlenen apoptozisin CD163 pozitif olanlardan daha yüksek düzeyde oldu u belirlenmi tir. Bu bulgular, CD163 pozitif tümör dokusunun daha az apoptotik ve radyasyona daha dirençli oldu unu

göstermi tir(20). Bu ba lamda, CD163 belirteci, M2 makrofajlarda daha özgül bir belirteç olarak kabul edilebilir gibi görünmektedir. Ancak, Sugaya ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan çalışmanın artırıcı sonucu, CD163 pozitif hücrelerin da ılımının CD68 pozitif hücrelere oldukça benzer olması ve bu tablonun CD163'ün tüm dermal makrofajlar tarafından eksprese edilebildi ini dü ündüren bir bulgu olmasıdır (30). Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (29) ve malign melanoma (15) olgularının doku örneklerinde, CD68 ile karşılaştırıldığında CD163'ün derideki TAM'ların saptanması açısından daha duyarlı ve kesin bir belirteç oldu u gösterilmi tir. Kutanöz skuamöz hücreli karsinom olgularının doku örneklerinde CD163'ün hem M1 hem de M2 makrofajlar tarafından eksprese edilen bir belirteç oldu u, üçlü immünohistokimyasal değerlendirme ile belirlenmi tir (29). Yukarıda sözü edilen sonuçlara dayanarak, CD163'ün en azından derideki M2 makrofaj hücreleri için özgül bir belirteç olmadığı, TAM'lar için CD68'den daha duyarlı ve güçlü bir belirteç oldu u söylenebilir (30).

Kong ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan çalışmada, hepatosellüler karsinomada, peritümoral makrofajlardaki CD68 pozitifli inin, sağ kalımı olumsuz yönde etkiledi i bulunmu tur. Aynı çalışmada, tümoral veya peritümoral makrofajlardaki CD163 pozitifli inin herhangi bir prognostik değeri olmadığı gözlenmi tir (13). Diğer bir çalışmada da, hepatosellüler karsinom olgularının peritümöral dokularında CD68 pozitifli inin, küratif karaciğer rezeksiyonundan sonraki kötü prognozla ilişkili oldu u belirlenmi tir (14). Azambuja ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan ve Klasik Hodgkin lenfoma olgularının dahil edildi i bir çalışmada, CD68 ve CD163 pozitif hücrelerin sayısı ile progresyon olmaksızın sağ kalım ve hastalığa özgü sağ kalım arasında ilişki olmadığı bulunmu tur (215). Harris ve arkadaşları (2012), Hodgkin Lenfoma olgularının tümör dokularında, malign Hodgkin Reed-Sternberg hücrelerinden zengin bölgelerdeki CD163 pozitifli inin CD68 pozitifli inden daha düşük düzeyde olduğunu ve CD68 veya CD163 boyanması ile hastalığın rekürrensi arasında ilişki olmadığını saptamı lardır (216). Klein ve arkadaşları (2014) tarafından yapılan çalışmada, Hodgkin lenfoma tümör dokusunda CD163 reaktivitesi ile sağ kalım süresi arasında negatif ilişki olduğu gösterilmi tir. CD68 için böyle bir ilişki saptanmamı tır (21).

CD206 mannoz reseptörü olup, M2 makrofajlara özgü bir belirteçdir (8). M2 makrofajların, yüksek düzeyde CD206 ve CD163 ekspresyonu gösterildiği (9-11). Renal hücreli karsinoma olgularının değerlendirildiği bir çalışmada, düşük sayıda CD11c pozitif ve yüksek sayıda CD206 pozitif makrofaj varlığının kansere özgü sağ kalım süresini azalttığı belirlenmiştir (25). CD206 ve CD163, hepatik metastatik tümör ve pankreatik adenokarsinom mikroçevresindeki makrofajlarda ekspresyonu artan antijenlerdir (23, 24). Meme kanserinin deneysel bir hayvan modelinde, CD68 pozitif/CD206 negatif hücrelerin, göç etme eğiliminde olmadığı gösterilmiştir (217).

M1 makrofajlar, yüksek düzeyde iNOS sekrete edebilmektedir(26). Tersine M2 makrofajlar daima "scavenger" reseptör, mannoz reseptörü, IL-10 ekspresyonu ederler. Bu durum, M2 makrofajların tümör progresyonundaki rolüyle ilişkilidir(4). M1 makrofajlar iNOS'u üretiler ve iNOSL-arjinin nitrik oksit ve sitriline katabolize eden bir enzimdir. M2 makrofajlar, arjinaz 1'i indükleyerek arjininin, ornitin ve poliaminlere metabolize olmasını sağlar. Ornitin ve poliamin, kollajen sentezi ve hücre proliferasyonu için gerekli prekürsörlerdir (218). Renal hücre karsinomu ("clear cell") olgularının değerlendirildiği bir çalışmada, düşük iNOS ekspresyonu ve yüksek CD163 ekspresyonunun artan tümör evresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (27). Kolorektal kanser hastalarında da, iNOS ekspresyonunun artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (28).

M1 ve M2 makrofajların, çeşitli kanserlerdeki tiplendirilmesi üzerine yapılan çalışmaların immünohistokimyasal verileri çelişkili gibi görünmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, M1 ve M2 makrofajların tiplendirilmesi amacıyla, her bir makrofaj tipi için ikili etiketleme ile immünohistokimyasal çalışma yapıldı ve böylece mikroskopik incelemede gözlenen makrofajların tipleri açısından hata yapılması olasılığı azaltılmaya çalışıldı. Böylece, M1 makrofajlar için belirteç olarak iNOS ve CD68, M2 makrofajlar için belirteç olarak CD163 ve CD206 seçildi.

Çalışmamızın sonuçları; MF olgularında M1 makrofaj sayısının tedavi sonrasında anlamlı düzeyde azaldığını, M2 sayısında azalma olmakla birlikte, bu azalmanın anlamlılık düzeyinde olmadığını gösterdi. Rekürrens gelişen olgular analizden alındıktan sonra da benzer sonuçlar elde ettik. M1 ve M2 sayılarında tedavi

öncesi ile sonrası de i im; evreye, lezyon tipine veya tedavi sonucuna göre olu turulan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermiyordu. Ancak, plak olarak de erlendirilen örneklerdeki M1 sayılarının de i imi, yama olarak de erlendirilen örneklerdekinden dü üktü. Tedavi sonucu kategorilerinden rekürens olan olgular analizden dı landı nda, M1 ve M2 sayılarında tedavi öncesi ile sonrası de i im açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Deri tümörlerinde makrofaj polarizasyonunun de erlendirildi i az sayıda çalı ma vardır. Malign melanom'da tümör kalınlı ı ile birlikte CD163 ekspresyonu relaps olmaksızın sa kalımın ve malign melanomaya özgü sa kalımın ba ımsız prognostik bir faktörü oldu u bildirilmi tir (16). Oral skuamöz hücreli karsinomda, CD163 pozitif makrofajların yüksek düzeyi ile kötü prognoz arasında ili ki oldu u gösterilmi tir (219).Sugaya ve arkadaş ları (2012) tarafından yapılan çalı mada, atopik dermatit, psöriazis ve KTHL'de, lezyonun oldu u derideki CD163 pozitif makrofaj sayısının normal deri dokusundan daha yüksek sayıda oldu u bulunmu tur. Bu çalı mada, kutanöz T hücreli lenfoma dokusundaki CD163 pozitif ve CD68 pozitif makrofaj sayısının topikal steroid veya ultraviyole ı ık tedavisinden sonra azaldı ı gözlenmi tir. Ayrıca, CD163 pozitif makrofajların yüksek sayısının kutanöz T hücreli lenfoma hastalık aktivitesi ve kötü prognozu ile ili kili oldu u saptanmı tır (30). Biz, kutanöz T hücreli lenfoma olgularını de il, bir alt grup olan MF olgularını de erlendirdik. Ancak, alan yazıda sonuçlarımızın en kar ıla tırılabilir oldu u çalı ma, yukarıda sözü edilen son çalı ma gibi görünmektedir. Bizim sonuçlarımız da, Sugaya ve arkadaş larının (2012) çalı masına benzer biçimde M1, M2 ve toplam (M1+M2; esas olarak M1 makrofaj sayısındaki azalmanın göstergesidir) makrofaj sayısının tedavi sonrasında azaldı ını gösterdi.Sugaya ve arkadaş ları (2012) tarafından yapılan çalı mada, kutanöz T hücreli lenfomanın yama veya plak tipi lezyonları olan hastaların prognozu ile lezyondaki CD163 makrofaj yo unlu u arasında anlamlı bir ili ki olmadı ı saptanmı tır (30). Çalı mamızda prognozla ilgili de erlendirme yapılmamakla birlikte, çalı mamızın sonuçları M1 veya M2 makrofaj sayılarının hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında hastalı ın evresi, lezyon tipi ve tedavi sonucu açısından olu turulan gruplar arasında farklılık göstermemi olmaması, yukarıda sözü edilen çalı manın sonuçları ile çeli memektedir.



## 6.SONUÇ ve ÖNER LER

Biz, MF olgularında M1 makrofaj sayısının tedavi sonrasında anlamlı düzeyde azaldı ını, M2 sayısında azalma olmakla birlikte, bu azalmanın anlamlılık düzeyinde olmadı ını saptadık.

Makrofajların, tümör mikroçevresinde farklı uyaranlara yanıt olarak farklı fenotiplere polarize olabilmektedir. M1 makrofajların anti-tümör ve M2 makrofajların tümör progresyonuna neden olan etkileri oldu unu gösteren çok sayıda çalı ma bulunmasına kar ın, alan yazıdaki di er çalı malar M1 ve M2 makrofajların farklı tümör dokularında farklı belirteçlerle ayırt edilebilece ini dü ündürmektedir.

Biz, MF olgularında tümör dokusu ve normal sınırlardaki deri dokusu arasında ki M1 ve M2 makrofaj sayıları açısından fark olup olmadı ını ara tırmadık. Ancak, çalı mamızın sonuçları, MF olgularında uygulanan tedavilerle, makrofaj sayısının azaldı ını göstermi tir. Bu durum, genel olarak, tedavi ile tümör aktivasyonunun azaldı ını buna paralel olarak M2 sayısının azaldı ı- ve bu sayede M1 makrofaj fenotipine geçi e neden olacak tümör mikroçevresi özelliklerinin en azından kısmen ortadan kalkmasına ba lanabilir. Yine de, sonuçlarımız, örneklemimizin kısıtlı boyutu nedeniyle dikkatli yorumlanmalıdır.

## 7.KAYNAKLAR

1. Lawrence, T, Natoli, G. *Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity*. Nat Rev Immunol.2011; 11: 750-61.
2. Sica, A, Mantovani, A. *Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas*. J Clin Invest. 2012; 122: 787-95.
3. Sica, A, Larghi, P, Mancino, A, Rubino, L, Porta, C, Totaro, MG, Rimoldi, M, Biswas, SK, Allavena, P, Mantovani, A. *Macrophage polarization in tumour progression*. Seminars in Cancer Biology. 2008; 18: 349-355.
4. Sindrilaru, A, Peters, T, Wieschalka, S, Baican, C, Baican, A, Peter, H, Hainzl, A, Schatz, S, Qi, Y, Schlecht, A, Weiss, JM, Wlaschek, M, Sunderkotter, C, Scharffetter-Kochanek, K. *An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice*. J Clin Invest. 2011; 121: 985-97.
5. Komohara, Y, Hirahara, J, Horikawa, T, Kawamura, K, Kiyota, E, Sakashita, N, Araki, N, Takeya, MAM-3K, *an anti-macrophage antibody, recognizes CD163, a molecule associated with an anti-inflammatory macrophage phenotype*. J Histochem Cytochem. 2006; 54: 763-71.
6. Sica, A, Schioppa, T, Mantovani, A, Allavena, P. *Tumour-associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumour progression: potential targets of anti-cancer therapy*. Eur J Cancer. 2006; 42: 717-27.
7. Ritter, M, Buechler, C, Langmann, T, Orso, E, Klucken, J, Schmitz, G. *The scavenger receptor CD163: regulation, promoter structure and genomic organization*. Pathobiology. 1999; 67: 257-61.
8. De Palma, M, Lewis, CE *Macrophage regulation of tumor responses to anticancer therapies*. Cancer Cell.2013; 23: 277-86.

9. Morris, DL, Singer, K, Lumeng, CN *Adipose tissue macrophages: phenotypic plasticity and diversity in lean and obese states.* *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011; 14: 341-6.
10. Ito, A, Suganami, T, Yamauchi, A, Degawa-Yamauchi, M, Tanaka, M, Kouyama, R, Kobayashi, Y, Nitta, N, Yasuda, K, Hirata, Y, Kuziel, WA, Takeya, M, Kanegasaki, S, Kamei, Y, Ogawa, Y *Role of CC chemokine receptor 2 in bone marrow cells in the recruitment of macrophages into obese adipose tissue.* *J Biol Chem.* 2008; 283: 35715-23.
11. Nishimura, S, Manabe, I, Nagasaki, M, Eto, K, Yamashita, H, Ohsugi, M, Otsu, M, Hara, K, Ueki, K, Sugiura, S, Yoshimura, K, Kadowaki, T, Nagai, R *CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity.* *Nat Med.* 2009; 15: 914-20.
12. Strojnik, T, Kavalar, R, Zajc, I, Diamandis, EP, Oikonomopoulou, K, Lah, TT *Prognostic impact of CD68 and kallikrein 6 in human glioma.* *Anticancer Res.* 2009; 29: 3269-79.
13. Kong, LQ, Zhu, XD, Xu, HX, Zhang, JB, Lu, L, Wang, WQ, Zhang, QB, Wu, WZ, Wang, L, Fan, J, Tang, ZY, Sun, HC *The clinical significance of the CD163+ and CD68+ macrophages in patients with hepatocellular carcinoma.* *PLoS One.* 2013; 8: e59771.
14. Zhu, XD, Zhang, JB, Zhuang, PY, Zhu, HG, Zhang, W, Xiong, YQ, Wu, WZ, Wang, L, Tang, ZY, Sun, HC *High expression of macrophage colony-stimulating factor in peritumoral liver tissue is associated with poor survival after curative resection of hepatocellular carcinoma.* *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2707-16.
15. Jensen, TO, Schmidt, H, Moller, HJ, Hoyer, M, Maniecki, MB, Sjoegren, P, Christensen, IJ, Steiniche, T *Macrophage markers in serum and tumor have prognostic impact in American Joint Committee on Cancer stage I/II melanoma.* *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3330-7.

16. Jensen, TO, Schmidt, H, Steiniche, T *Melanoma cell expression of macrophage markers in AJCC stage I/II melanoma*. J Clin Oncol (Meeting Abstracts)2010; 28:e19034.
17. Lee, CH, Espinosa, I, Vrijaldenhoven, S, Subramanian, S, Montgomery, KD, Zhu, S, Marinelli, RJ, Peterse, JL, Poulin, N, Nielsen, TO, West, RB, Gilks, CB, van de Rijn, M *Prognostic significance of macrophage infiltration in leiomyosarcomas*. Clin Cancer Res. 2008; 14: 1423-30.
18. Shabo, I, Stal, O, Olsson, H, Dore, S, Svanvik, J *Breast cancer expression of CD163, a macrophage scavenger receptor, is related to early distant recurrence and reduced patient survival*. Int J Cancer. 2008; 123: 780-6.
19. Shabo, I, Olsson, H, Sun, XF, Svanvik, J *Expression of the macrophage antigen CD163 in rectal cancer cells is associated with early local recurrence and reduced survival time*. Int J Cancer. 2009;125: 1826-31.
20. *Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial*. N Engl J Med. 1997; 336: 980-7.
21. Klein, JL, Nguyen, TT, Bien-Willner, GA, Chen, L, Foyil, KV, Bartlett, NL, Duncavage, EJ, Hassan, A, Frater, JL, Kreisel, F *CD163 immunohistochemistry is superior to CD68 in predicting outcome in classical Hodgkin lymphoma*. Am J Clin Pathol. 2014; 141: 381-7.
22. Komohara, Y, Hasita, H, Ohnishi, K, Fujiwara, Y, Suzu, S, Eto, M, Takeya, M *Macrophage infiltration and its prognostic relevance in clear cell renal cell carcinoma*. Cancer Sci. 2011; 102: 1424-31.
23. Roland, CL, Dineen, SP, Toombs, JE, Carbon, JG, Smith, CW, Brekken, RA, Barnett, CC, Jr. *Tumor-derived intercellular adhesion molecule-1 mediates tumor-associated leukocyte infiltration in orthotopic pancreatic xenografts*. Exp Biol Med (Maywood).2010; 235: 263-70.
24. Benson, DD, Meng, X, Fullerton, DA, Moore, EE, Lee, JH, Ao, L, Silliman, CC, Barnett, CC, Jr. *Activation state of stromal inflammatory cells in murine*

- metastatic pancreatic adenocarcinoma. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012; 302: R1067-75.
25. Xu, L, Zhu, Y, Chen, L, An, H, Zhang, W, Wang, G, Lin, Z, Xu, J *Prognostic Value of Diametrically Polarized Tumor-Associated Macrophages in Renal Cell Carcinoma. Ann Surg Oncol.*2014
  26. Modolell, M, Corraliza, IM, Link, F, Soler, G, Eichmann, K *Reciprocal regulation of the nitric oxide synthase/arginase balance in mouse bone marrow-derived macrophages by TH1 and TH2 cytokines. Eur J Immunol.* 1995;25: 1101-4.
  27. Dannenmann, SR, Thielicke, J, Stockli, M, Matter, C, von Boehmer, L, Cecconi, V, Hermanns, T, Hefermehl, L, Schraml, P, Moch, H, Knuth, A, van den Broek, M *Tumor-associated macrophages subvert T-cell function and correlate with reduced survival in clear cell renal cell carcinoma. Oncoimmunology.* 2013;2: e23562.
  28. Ropponen, KM, Kellokoski, JK, Lipponen, PK, Eskelinen, MJ, Alanne, L, Alhava, EM, Kosma, VM *Expression of inducible nitric oxide synthase in colorectal cancer and its association with prognosis. Scand J Gastroenterol.* 2000; 35: 1204-11.
  29. Pettersen, JS, Fuentes-Duculan, J, Suarez-Farinas, M, Pierson, KC, Pitts-Kiefer, A, Fan, L, Belkin, DA, Wang, CQ, Bhuvanendran, S, Johnson-Huang, LM, Bluth, MJ, Krueger, JG, Lowes, MA, Carucci, JA *Tumor-associated macrophages in the cutaneous SCC microenvironment are heterogeneously activated. J Invest Dermatol.* 2011; 131: 1322-30.
  30. Sugaya, M, Miyagaki, T, Ohmatsu, H, Suga, H, Kai, H, Kamata, M, Fujita, H, Asano, Y, Tada, Y, Kadono, T, Okochi, H, Sato, S *Association of the numbers of CD163(+) cells in lesional skin and serum levels of soluble CD163 with disease progression of cutaneous T cell lymphoma. J Dermatol Sci.* 2012; 68: 45-51.
  31. Willemze, R, Kerl, H, Sterry, W, Berti, E, Cerroni, L, Chimenti, S, Diaz-Perez, JL, Geerts, ML, Goos, M, Knobler, R, Ralfkiaer, E, Santucci, M, Smith, N,

- Wechsler, J, van Vloten, WA, Meijer, CJ *EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer*. *Blood*. 1997; 90: 354-71.
32. Fink-Puches, R, Zenahlik, P, Back, B, Smolle, J, Kerl, H, Cerroni, L *Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients*. *Blood*. 2002; 99: 800-5.
  33. Kamarashev, J, Burg, G, Kempf, W, Hess Schmid, M, Dummer, R *Comparative analysis of histological and immunohistological features in mycosis fungoides and Sezary syndrome*. *J Cutan Pathol*. 1998;25: 407-12.
  34. Hallopeau, H *The forms of erythrodermia of mycosis fungoides*. *Br J Dermatol*. 1892;4: 318.
  35. Sezary, A, Bouvrain, Y *Erythrodermie avec presence de cellules monstreuses dans le derme et le sang circulant*. *Bull Soc Fr Dermatol Syphil*. 1938; 45: 254.
  36. Willemze, R, Jaffe, ES, Burg, G, Cerroni, L, Berti, E, Swerdlow, SH, Ralfkiaer, E, Chimenti, S, Diaz-Perez, JL, Duncan, LM, Grange, F, Harris, NL, Kempf, W, Kerl, H, Kurrer, M, Knobler, R, Pimpinelli, N, Sander, C, Santucci, M, Sterry, W, Vermeer, MH, Wechsler, J, Whittaker, S, Meijer, CJ *WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas*. *Blood*. 2005; 105: 3768-85.
  37. Sanchez, JL, Ackerman, AB *The patch stage of mycosis fungoides. Criteria for histologic diagnosis*. *Am J Dermatopathol*. 1979;1: 5-26.
  38. Shapiro, PE, Pinto, FJ *The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sezary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma). A review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes*. *Am J Surg Pathol*. 1994; 18: 645-67.
  39. Santucci, M, Biggeri, A, Feller, AC, Massi, D, Burg, G *Efficacy of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoides: an EORTC cutaneous*

- lymphoma study group investigation. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Am J Surg Pathol.*2000; 24: 40-50.
40. Heald, PW, Yan, SL, Edelson, RL, Tigelaar, R, Picker, LJ *Skin-selective lymphocyte homing mechanisms in the pathogenesis of leukemic cutaneous T-cell lymphoma. J Invest Dermatol.* 1993;101: 222-6.
  41. Weinstock, MA, Gardstein, B *Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality. Am J Public Health.* 1999; 89: 1240-4.
  42. Kim-James, HY, Heffernan, MP *The diagnosis, evaluation, and treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Curr Probl Dermatol.* 2001;13: 301-340.
  43. Anadolu, RY, Birol, A, Sanli, H, Erdem, C, Tursen, U *Mycosis fungoides and Sezary syndrome: therapeutic approach and outcome in 113 patients. Int J Dermatol.* 2005; 44: 559-65.
  44. Baykal, C, Buyukbabani, N, Kaymaz, R *Familial mycosis fungoides. Br J Dermatol.* 2002;146: 1108-10.
  45. Naji, AA, Waiz, MM, Sharquie, KE *Mycosis fungoides in identical twins. J Am Acad Dermatol.* 2001;44: 532-3.
  46. Morales, MM, Olsen, J, Johansen, P, Kaerlev, L, Guenel, P, Arveux, P, Wingren, G, Hardell, L, Ahrens, W, Stang, A, Llopis, A, Merletti, F, Villanueva, MA *Viral infection, atopy and mycosis fungoides: a European multicentre case-control study. Eur J Cancer.* 2003; 39: 511-6.
  47. Whittemore, AS, Holly, EA, Lee, IM, Abel, EA, Adams, RM, Nickoloff, BJ, Bley, L, Peters, JM, Gibney, C *Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study. J Natl Cancer Inst.* 1989; 81: 1560-7.
  48. Fransway, AF, Winkelmann, RK *Chronic dermatitis evolving to mycosis fungoides: report of four cases and review of the literature. Cutis.* 1988;41: 330-5.

49. Tuyp, E, Burgoyne, A, Aitchison, T, MacKie, R *A case-control study of possible causative factors in mycosis fungoides.* Arch Dermatol. 1987; 123: 196-200.
50. Tan, RS, Butterworth, CM, McLaughlin, H, Malka, S, Samman, PD *Mycosis fungoides--a disease of antigen persistence.* Br J Dermatol.1974; 91: 607-16.
51. 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.
52. Bazarbachi, A, Soriano, V, Pawson, R, Vallejo, A, Moudgil, T, Matutes, E, Peries, J, Molina, A, de The, H, Schulz, TF, Catovsky, D, Gill, PS *Mycosis fungoides and Sezary syndrome are not associated with HTLV-I infection: an international study.* Br J Haematol. 1997;98: 927-33.
53. Karenko, L, Sarna, S, Kahkonen, M, Ranki, A *Chromosomal abnormalities in relation to clinical disease in patients with cutaneous T-cell lymphoma: a 5-year follow-up study.* Br J Dermatol. 2003;148: 55-64.
54. Dereure, O, Levi, E, Vonderheid, EC, Kadin, ME *Infrequent Fas mutations but no Bax or p53 mutations in early mycosis fungoides: a possible mechanism for the accumulation of malignant T lymphocytes in the skin.* J Invest Dermatol. 2002;118: 949-56.
55. Mao, X, Lillington, D, Scarisbrick, JJ, Mitchell, T, Czepulkowski, B, Russell-Jones, R, Young, B, Whittaker, SJ *Molecular cytogenetic analysis of cutaneous T-cell lymphomas: identification of common genetic alterations in Sezary syndrome and mycosis fungoides.* Br J Dermatol.2002; 147: 464-75.
56. Scarisbrick, JJ, Woolford, AJ, Calonje, E, Photiou, A, Ferreira, S, Orchard, G, Russell-Jones, R, Whittaker, SJ *Frequent abnormalities of the p15 and p16 genes in mycosis fungoides and sezary syndrome.* J Invest Dermatol.2002; 118: 493-9.
57. Scarisbrick, JJ, Woolford, AJ, Russell-Jones, R, Whittaker, SJ *Allelotyping in mycosis fungoides and Sezary syndrome: common regions of allelic loss identified on 9p, 10q, and 17p.* J Invest Dermatol. 2001;117: 663-70.



58. Navas, IC, Ortiz-Romero, PL, Villuendas, R, Martinez, P, Garcia, C, Gomez, E, Rodriguez, JL, Garcia, D, Vanaclocha, F, Iglesias, L, Piris, MA, Algara, P *p16(INK4a) gene alterations are frequent in lesions of mycosis fungoides*. Am J Pathol. 2000; 156: 1565-72.
59. Linnemann, T, Gellrich, S, Lukowsky, A, Mielke, A, Audring, H, Sterry, W, Walden, P *Polyclonal expansion of T cells with the TCR V beta type of the tumour cell in lesions of cutaneous T-cell lymphoma: evidence for possible superantigen involvement*. Br J Dermatol. 2004;150: 1013-7.
60. Morales-Suarez-Varela, MM, Olsen, J, Johansen, P, Kaerlev, L, Guenel, P, Arveux, P, Wingren, G, Hardell, L, Ahrens, W, Stang, A, Llopis, A, Merletti, F, Aurekoetxea, JJ, Masala, G *Occupational exposures and mycosis fungoides. A European multicentre case-control study (Europe)*. Cancer Causes Control. 2005;16: 1253-9.
61. Davis, TH, Morton, CC, Miller-Cassman, R, Balk, SP, Kadin, ME *Hodgkin's disease, lymphomatoid papulosis, and cutaneous T-cell lymphoma derived from a common T-cell clone*. N Engl J Med. 1992;326: 1115-22.
62. Wood, GS, Crooks, CF, Uluer, AZ *Lymphomatoid papulosis and associated cutaneous lymphoproliferative disorders exhibit a common clonal origin*. J Invest Dermatol. 1995;105: 51-5.
63. Joly, P, Lenormand, B, Bagot, M *Sequential analysis of T-cell receptor gene rearrangement in skin biopsy specimens from 6 patients with Hodgkin disease, lymphomatoid papulosis, mycosis fungoides and CD30+ large cell lymphoma*. J Invest Dermatol. 1997; 109: 485.
64. Zackheim, HS, Jones, C, Leboit, PE, Kashani-Sabet, M, McCalmont, TH, Zehnder, J *Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides: a study of 21 patients including analyses for clonality*. J Am Acad Dermatol. 2003; 49: 620-3.

65. Bunn, PA, Jr., Lamberg, SI *Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas*. Cancer Treat Rep. 1979;63: 725-8.
66. Ralfkiaer, E, Jaffe, ES. *Mycosis fungoides and Sézary syndrome*, in *World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, JAFFE, E. S., HARRIS, N. L., STEIN, H., VARDIMAN, J. W., Editors, Lyon: IARC Press.2001; p.: 216-20.
67. Olsen, E, Vonderheid, E, Pimpinelli, N, Willemze, R, Kim, Y, Knobler, R, Zackheim, H, Duvic, M, Estrach, T, Lamberg, S, Wood, G, Dummer, R, Ranki, A, Burg, G, Heald, P, Pittelkow, M, Bernengo, MG, Sterry, W, Laroche, L, Trautinger, F, Whittaker, S *Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. Blood. 2007;110: 1713-22.
68. Dereure, O, Balavoine, M, Salles, MT, Candon-Kerlau, S, Clot, J, Guilhou, JJ, Eliaou, JF *Correlations between clinical, histologic, blood, and skin polymerase chain reaction outcome in patients treated for mycosis fungoides*. J Invest Dermatol.2003; 121: 614-7.
69. Muche, JM, Lukowsky, A, Asadullah, K, Gellrich, S, Sterry, W *Demonstration of frequent occurrence of clonal T cells in the peripheral blood of patients with primary cutaneous T-cell lymphoma*. Blood. 1997;90: 1636-42.
70. Muche, JM, Lukowsky, A, Heim, J, Friedrich, M, Audring, H, Sterry, W *Demonstration of frequent occurrence of clonal T cells in the peripheral blood but not in the skin of patients with small plaque parapsoriasis*. Blood. 1999;94: 1409-17.
71. Delfau-Larue, MH, Laroche, L, Wechsler, J, Lepage, E, Lahet, C, Asso-Bonnet, M, Bagot, M, Farcet, JP *Diagnostic value of dominant T-cell clones in peripheral blood in 363 patients presenting consecutively with a clinical suspicion of cutaneous lymphoma*. Blood. 2000; 96: 2987-92.

72. Baykal, C. *Derinin lenfoproliferatif hastalıkları*, in *Dermatoloji Atlası*, Argos: stanbul. 2004;p.: 630-653.
73. Ferahba , A *Mikozis fungoides, klinik varyantları ve subtipleri*. T Klin J Dermatol. 2007;17: 242-251.
74. Kashani-Sabet, M, McMillan, A, Zackheim, HS *A modified staging classification for cutaneous T-cell lymphoma*. J Am Acad Dermatol. 2001; 45: 700-6.
75. Keehn, CA, Belongie, IP, Shistik, G, Fenske, NA, Glass, LF *The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides*. Cancer Control. 2007; 14: 102-11.
76. Rappaport, H, Thomas, LB *Mycosis fungoides: the pathology of extracutaneous involvement*. Cancer. 1974;34: 1198-229.
77. de Coninck, EC, Kim, YH, Varghese, A, Hoppe, RT *Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides*. J Clin Oncol. 2001;19: 779-84.
78. Fung, MA, Murphy, MJ, Hoss, DM, Grant-Kels, JM *Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma*. J Am Acad Dermatol. 2002;46: 325-57; quiz, 358-60.
79. Ackerman, AB, Kerl, H, LeBoit, PE *Compare your diagnosis. Xanthogranuloma, seborrheic keratosis associated with mycosis fungoides, Kikuchi's disease*. Am J Dermatopathol. 1999;21: 79-81, 94-5.
80. Cribier, BJ *The myth of Pautrier's microabscesses*. J Am Acad Dermatol. 2003; 48: 796-7; author reply 797.
81. Stevens, SR, Ke, MS, Birol, A, Terhune, MH, Parry, EJ, Ross, C, Mostow, EN, Gilliam, AC, Cooper, KD *A simple clinical scoring system to improve the sensitivity and standardization of the diagnosis of mycosis fungoides type cutaneous T-cell lymphoma: logistic regression of clinical and laboratory data*. Br J Dermatol. 2003; 149: 513-22.

82. Seçkin, S, Eruyar, AT *Mikozis fungoides tanısında histopatolojik kriterlerin de eri*. Turkiye Klinikleri J Dermatol. 2007; 17: 73-78.
83. Smoller, BR, Bishop, K, Glusac, E, Kim, YH, Hendrickson, M *Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides*. Am J Surg Pathol. 1995; 19: 1423-30.
84. Guitart, J, Kennedy, J, Ronan, S, Chmiel, JS, Hsiegh, YC, Variakojis, D *Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting*. J Cutan Pathol. 2001;28: 174-83.
85. Yeh, YA, Hudson, AR, Prieto, VG, Shea, CR, Smoller, BR *Reassessment of lymphocytic atypia in the diagnosis of mycosis fungoides*. Mod Pathol.2001; 14: 285-8.
86. Ming, M, LeBoit, PE *Can dermatopathologists reliably make the diagnosis of mycosis fungoides? If not, who can?* Arch Dermatol. 2000;136: 543-6.
87. 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: 135-41.
88. Fujiwara, Y, Abe, Y, Kuyama, M, Arata, J, Yoshino, T, Akagi, T, Miyoshi, K *CD8+ cutaneous T-cell lymphoma with pagetoid epidermotropism and angiocentric and angiodestructive infiltration*. Arch Dermatol. 1990;126: 801-4.
89. Cerroni, L, Rieger, E, Hodl, S, Kerl, H *Clinicopathologic and immunologic features associated with transformation of mycosis fungoides to large-cell lymphoma*. Am J Surg Pathol. 1992;16: 543-52.
90. Vergier, B, de Muret, A, Beylot-Barry, M, Vaillant, L, Ekouevi, D, Chene, G, Carlotti, A, Franck, N, Dechelotte, P, Souteyrand, P, Courville, P, Joly, P, Delaunay, M, Bagot, M, Grange, F, Fraitag, S, Bosq, J, Petrella, T, Durlach, A, De Mascarel, A, Merlio, JP, Wechsler, J *Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas*. Blood. 2000;95: 2212-8.

91. Diamandidou, E, Colome-Grimmer, M, Fayad, L, Duvic, M, Kurzrock, R *Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis.* Blood. 1998;92: 1150-9.
92. Tosca, AD, Varelzidis, AG, Economidou, J, Stratigos, JD *Mycosis fungoides: evaluation of immunohistochemical criteria for the early diagnosis of the disease and differentiation between stages.* J Am Acad Dermatol. 1986;15: 237-45.
93. Ortonne, N, Buyukbabani, N, Delfau-Larue, MH, Bagot, M, Wechsler, J *Value of the CD8-CD3 ratio for the diagnosis of mycosis fungoides.* Mod Pathol. 2003;16: 857-62.
94. Vermeer, MH, Geelen, FA, Kummer, JA, Meijer, CJ, Willemze, R *Expression of cytotoxic proteins by neoplastic T cells in mycosis fungoides increases with progression from plaque stage to tumor stage disease.* Am J Pathol. 1999;154: 1203-10.
95. Tracey, L, Villuendas, R, Dotor, AM, Spiteri, I, Ortiz, P, Garcia, JF, Peralto, JL, Lawler, M, Piris, MA *Mycosis fungoides shows concurrent deregulation of multiple genes involved in the TNF signaling pathway: an expression profile study.* Blood. 2003; 102: 1042-50.
96. Mao, X, Orchard, G, Lillington, DM, Russell-Jones, R, Young, BD, Whittaker, SJ *Amplification and overexpression of JUNB is associated with primary cutaneous T-cell lymphomas.* Blood. 2003; 101: 1513-9.
97. Boehncke, WH, Krettek, S, Parwaresch, MR, Sterry, W *Demonstration of clonal disease in early mycosis fungoides.* Am J Dermatopathol. 1992; 14: 95-9.
98. Wood, GS, Tung, RM, Haeffner, AC, Crooks, CF, Liao, S, Orozco, R, Veelken, H, Kadin, ME, Koh, H, Heald, P, et al. *Detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements in early mycosis fungoides/Sezary syndrome by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis (PCR/DGGE).* J Invest Dermatol.1994; 103: 34-41.

99. Volkenandt, M, Koch, O, Wienecke, R *Detection of monoclonal lymphoid subpopulations in clinical specimens by PCR and conformational polymorphism of cRNA molecules.* . J Invest Dermatol. 1992;98: 508.
100. Volkenandt, M, Soyer, HP, Cerroni, L, Bertino, JR, Kerl, H *Molecular detection of clone-specific DNA in histopathologically unclassified lesions of a patient with mycosis fungoides.* Arch Dermatol Res. 1992; 284: 22-3.
101. Volkenandt, M, Soyer, HP, Cerroni, L, Koch, OM, Atzpodien, J, Kerl, H *Molecular detection of clone-specific DNA in hypopigmented lesions of a patient with early evolving mycosis fungoides.* Br J Dermatol. 1993;128: 423-8.
102. Jones, D, Duvic, M *The current state and future of clonality studies in mycosis fungoides.* J Invest Dermatol. 2003; 121: 9-10
103. Willemze, R, de Graaff-Reitsma, CB, Cnossen, J, Van Vloten, WA, Meijer, CJ *Characterization of T-cell subpopulations in skin and peripheral blood of patients with cutaneous T-cell lymphomas and benign inflammatory dermatoses.* J Invest Dermatol. 1983; 80: 60-6.
104. Ralfkiaer, E, Wantzin, GL, Mason, DY, Hou-Jensen, K, Stein, H, Thomsen, K (1985) *Phenotypic characterization of lymphocyte subsets in mycosis fungoides. Comparison with large plaque parapsoriasis and benign chronic dermatoses.* Am J Clin Pathol. 84: 610-9.
105. Wood, GS, Abel, EA, Hoppe, RT, Warnke, RA *Leu-8 and Leu-9 antigen phenotypes: immunologic criteria for the distinction of mycosis fungoides from cutaneous inflammation.* J Am Acad Dermatol. 1986; 14: 1006-13.
106. Ormsby, A, Bergfeld, WF, Tubbs, RR, Hsi, ED *Evaluation of a new paraffin-reactive CD7 T-cell deletion marker and a polymerase chain reaction-based T-cell receptor gene rearrangement assay: implications for diagnosis of mycosis fungoides in community clinical practice.* J Am Acad Dermatol. 2001;45: 405-13.
107. Payne, CM, Spier, CM, Grogan, TM, Richter, LC, Bjore, CG, Jr., Cromey, DW, Rangel, CS *Nuclear contour irregularity correlates with Leu-9-, Leu-8- cells in*

- benign lymphoid infiltrates of skin. An ultrastructural morphometric and quantitative immunophenotypic analysis suggesting the normal T-cell counterpart to the malignant mycosis fungoides/Sezary cell.* Am J Dermatopathol. 1988;10: 377-89.
108. Wood, GS, Volterra, AS, Abel, EA, Nickoloff, BJ, Adams, RM *Allergic contact dermatitis: novel immunohistologic features.* J Invest Dermatol.1986;87: 688-93.
109. Cerroni, L, Kerl, H *Diagnostic immunohistology: cutaneous lymphomas and pseudolymphomas.* Semin Cutan Med Surg. 1999;18: 64-70.
110. Michie, SA, Abel, EA, Hoppe, RT, Warnke, RA, Wood, GS *Expression of T-cell receptor antigens in mycosis fungoides and inflammatory skin lesions.* J Invest Dermatol. 1989;93: 116-20.
111. Jack, AS, Boylston, AW, Carrel, S, Grigor, I *Cutaneous T-cell lymphoma cells employ a restricted range of T-cell antigen receptor variable region genes.* Am J Pathol. 1990;136: 17-21.
112. Lukowsky, A, Muche, JM, Sterry, W, Audring, H *Detection of expanded T cell clones in skin biopsy samples of patients with lichen sclerosus et atrophicus by T cell receptor-gamma polymerase chain reaction assays.* J Invest Dermatol. 2000;115: 254-9.
113. Schiller, PI, Flaig, MJ, Puchta, U, Kind, P, Sander, CA *Detection of clonal T cells in lichen planus.* Arch Dermatol Res. 2000; 292: 568-9.
114. Citarella, L, Massone, C, Kerl, H, Cerroni, L *Lichen sclerosus with histopathologic features simulating early mycosis fungoides.* Am J Dermatopathol. 2003;25: 463-5.
115. Cerroni, L, Arzberger, E, Ardigo, M, Putz, B, Kerl, H *Monoclonality of intraepidermal T lymphocytes in early mycosis fungoides detected by molecular analysis after laser-beam-based microdissection.* J Invest Dermatol. 2000; 114: 1154-7.
116. Scheller, U, Muche, JM, Sterry, W, Lukowsky, A *Detection of clonal T cells in cutaneous T cell lymphoma by polymerase chain reaction: comparison of*

*mutation detection enhancement-polyacrylamide gel electrophoresis, temperature gradient gel electrophoresis and fragment analysis of sequencing gels.* Electrophoresis. 1998;19: 653-8.

117. LeBoit, PE *Variants of mycosis fungoides and related cutaneous T-cell lymphomas.* Semin Diagn Pathol.1991; 8: 73-81.
118. Zackheim, HS, McCalmont, TH *Mycosis fungoides: the great imitator.* J Am Acad Dermatol. 2002;47: 914-8.
119. Ackerman, AB *If small plaque (digitate) parapsoriasis is a cutaneous T-cell lymphoma, even an 'abortive' one, it must be mycosis fungoides!* Arch Dermatol. 1996;132: 562-6.
120. Burg, G, Dummer, R, Nestle, FO, Doebbeling, U, Haeffner, A *Cutaneous lymphomas consist of a spectrum of nosologically different entities including mycosis fungoides and small plaque parapsoriasis.* Arch Dermatol. 1996;132: 567-72.
121. Kazakov, DV, Burg, G, Kempf, W *Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides.* J Eur Acad Dermatol Venereol.2004; 18: 397-415.
122. Scarabello, A, Fantini, F, Giannetti, A, Cerroni, L *Localized pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease).* Br J Dermatol. 2002;147: 806.
123. Heald, PW, Glusac, EJ *Unilesional cutaneous T-cell lymphoma: clinical features, therapy, and follow-up of 10 patients with a treatment-responsive mycosis fungoides variant.* J Am Acad Dermatol. 2000;42: 283-5.
124. Onsun, N, Kural, Y, Su, O, Demirkesen, C, Buyukbabani, N *Hypopigmented mycosis fungoides associated with atopy in two children.* Pediatr Dermatol. 2006;23: 493-6.
125. El-Shabrawi-Caelen, L, Cerroni, L, Medeiros, LJ, McCalmont, TH *Hypopigmented mycosis fungoides: frequent expression of a CD8+ T-cell phenotype.* Am J Surg Pathol. 2002; 26: 450-7.



126. Toro, JR, Sander, CA, LeBoit, PE *Persistent pigmented purpuric dermatitis and mycosis fungoides: simulant, precursor, or both? A study by light microscopy and molecular methods.* Am J Dermatopathol. 1997;19: 108-18.
127. 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.
128. Jakob, T, Tiemann, M, Kuwert, C, Abeck, D, Mensing, H, Ring, J *Dyshidrotic cutaneous T-cell lymphoma.* J Am Acad Dermatol. 1996; 34: 295-7.
129. Gantcheva, M, Lalova, A, Broshtilova, V, Negenzova, Z, Tsankov, N *Vesicular mycosis fungoides.* J Dtsch Dermatol Ges. 2005;3: 898-900.
130. Pujol, RM, Gallardo, F, Llistosella, E, Blanco, A, Bernado, L, Bordes, R, Nomdedeu, JF, Servitje, O *Invisible mycosis fungoides: A diagnostic challenge.* J Am Acad Dermatol. 2000; 42: 324-8.
131. Zackheim, HS, McCalmont, TH, Deanovic, FW, Odom, RB *Mycosis fungoides with onset before 20 years of age.* J Am Acad Dermatol. 1997;36: 557-62.
132. Wain, EM, Orchard, GE, Whittaker, SJ, Spittle, MSMF, Russell-Jones, R *Outcome in 34 patients with juvenile-onset mycosis fungoides: a clinical, immunophenotypic, and molecular study.* Cancer. 2003;98: 2282-90.
133. Chiarion-Sileni, V, Bononi, A, Fornasa, CV, Soraru, M, Alaibac, M, Ferrazzi, E, Redelotti, R, Peserico, A, Monfardini, S, Salvagno, L *Phase II trial of interferon-alpha-2a plus psoralen with ultraviolet light A in patients with cutaneous T-cell lymphoma.* Cancer. 2002;95: 569-75.
134. Stadler, R, Otte, HG, Luger, T, Henz, BM, Kuhl, P, Zwingers, T, Sterry, W *Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon -2a plus acitretin versus interferon -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II.* Blood. 1998;92: 3578-81.
135. Diederer, PV, van Weelden, H, Sanders, CJ, Toonstra, J, van Vloten, WA *Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study.* J Am Acad Dermatol. 2003;48: 215-9.

136. Kim, YH, Martinez, G, Varghese, A, Hoppe, RT *Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience.* Arch Dermatol. 2003;139: 165-73.
137. Gathers, RC, Scherschun, L, Malick, F, Fivenson, DP, Lim, HW *Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides.* J Am Acad Dermatol. 2002;47: 191-7.
138. Hofer, A, Cerroni, L, Kerl, H, Wolf, P *Narrowband (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides.* Arch Dermatol. 1999;135: 1377-80.
139. Zackheim, HS, Kashani-Sabet, M, Amin, S *Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients.* Arch Dermatol. 1998; 134: 949-54.
140. Goldberg, DJ, Stampien, TM, Schwartz, RA *Mycosis fungoides palmaris et plantaris: successful treatment with the carbon dioxide laser.* Br J Dermatol. 1997;136: 617-9.
141. Jones, GW, Kacinski, BM, Wilson, LD, Willemze, R, Spittle, M, Hohenberg, G, Handl-Zeller, L, Trautinger, F, Knobler, R *Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group.* J Am Acad Dermatol. 2002;47: 364-70.
142. Kaye, FJ, Bunn, PA, Jr., Steinberg, SM, Stocker, JL, Ihde, DC, Fischmann, AB, Glatstein, EJ, Schechter, GP, Phelps, RM, Foss, FM, et al. *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.
143. Kim, EJ, Hess, S, Richardson, SK, Newton, S, Showe, LC, Benoit, BM, Ubriani, R, Vittorio, CC, Junkins-Hopkins, JM, Wysocka, M, Rook, AH *Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma.* J Clin Invest. 2005;115: 798-812.

144. Carter, J, Zug, KA *Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review.* J Am Acad Dermatol. 2009;60: 39-50.
145. Jawed, SI, Myskowski, PL, Horwitz, S, Moskowitz, A, Querfeld, C *Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions.* J Am Acad Dermatol. 2014; 70: 223 e1-17; quiz 240-2.
146. Tracey, L, Villuendas, R, Ortiz, P, Dopazo, A, Spiteri, I, Lombardia, L, Rodriguez-Peralto, JL, Fernandez-Herrera, J, Hernandez, A, Fraga, J, Dominguez, O, Herrero, J, Alonso, MA, Dopazo, J, Piris, MA *Identification of genes involved in resistance to interferon-alpha in cutaneous T-cell lymphoma.* Am J Pathol. 2002; 161: 1825-37.
147. Apisarnthanarax, N, Talpur, R, Duvic, M *Treatment of cutaneous T cell lymphoma: current status and future directions.* Am J Clin Dermatol.2002; 3: 193-215.
148. Vonderheid, EC (2002) *Treatment of cutaneous T cell lymphoma:.* Recent Results Cancer Res. 2001; 160: 309-20.
149. Dummer, R, Urosevic, M, Kempf, W, Kazakov, D, Burg, G *Imiquimod induces complete clearance of a PUVA-resistant plaque in mycosis fungoides.* Dermatology. 2003; 207: 116-8.
150. Breneman, D, Duvic, M, Kuzel, T, Yocum, R, Truglia, J, Stevens, VJ *Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma.* Arch Dermatol. 2002; 138: 325-32.
151. Duvic, M, Hymes, K, Heald, P, Breneman, D, Martin, AG, Myskowski, P, Crowley, C, Yocum, RC *Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results.* J Clin Oncol. 2001;19: 2456-71.
152. Demierre, MF, Vachon, L, Ho, V, Sutton, L, Cato, A, Leyland-Jones, B *Phase 1/2 pilot study of methotrexate-laurocapram topical gel for the treatment of patients with early-stage mycosis fungoides.* Arch Dermatol. 2003;139: 624-8.

153. Wolf, P, Fink-Puches, R, Cerroni, L, Kerl, H *Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid.* J Am Acad Dermatol. 1994;31: 678-80.
154. Heald, P, Mehlmauer, M, Martin, AG, Crowley, CA, Yocum, RC, Reich, SD *Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial.* J Am Acad Dermatol. 2003;49: 801-15.
155. Duvic, M, Apisarnthanarax, N, Cohen, DS, Smith, TL, Ha, CS, Kurzrock, R *Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma.* J Am Acad Dermatol.2003; 49: 35-49.
156. Rubegni, P, De Aloe, G, Fimiani, M *Extracorporeal photochemotherapy in long-term treatment of early stage cutaneous T-cell lymphoma.* Br J Dermatol. 2000;143: 894-6.
157. Olavarria, E, Child, F, Woolford, A, Whittaker, SJ, Davis, JG, McDonald, C, Chilcott, S, Spittle, M, Grieve, RJ, Stewart, S, Apperley, JF, Russell-Jones, R *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.
158. Soligo, D, Ibatci, A, Berti, E, Morandi, P, Longhi, E, Venegoni, L, Corbellino, M, Annaloro, C, Robbiolo, L, Della Volpe, A, Alessi, E, Lambertenghi Deliliers, G *Treatment of advanced mycosis fungoides by allogeneic stem-cell transplantation with a nonmyeloablative regimen.* Bone Marrow Transplant.2003; 31: 663-6.
159. Guitart, J, Wickless, SC, Oyama, Y, Kuzel, TM, Rosen, ST, Traynor, A, Burt, R *Long-term remission after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for refractory cutaneous T-cell lymphoma.* Arch Dermatol. 2002; 138: 1359-65.
160. Carretero-Margolis, CD, Fivenson, DP *A complete and durable response to denileukin diftitox in a patient with mycosis fungoides.* J Am Acad Dermatol. 2003;48: 275-6.

161. Lundin, J, Hagberg, H, Repp, R, Cavallin-Stahl, E, Freden, S, Juliusson, G, Rosenblad, E, Tjonnfjord, G, Wiklund, T, Osterborg, A *Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome*. Blood. 2003;101: 4267-72.
162. Pangalis, GA, Dimopoulou, MN, Angelopoulou, MK, Tsekouras, C, Vassilakopoulos, TP, Vaiopoulos, G, Siakantaris, MP *Campath-1H (anti-CD52) monoclonal antibody therapy in lymphoproliferative disorders*. Med Oncol. 2001;18: 99-107.
163. Scarisbrick, JJ, Child, FJ, Clift, A, Sabroe, R, Whittaker, SJ, Spittle, M, Russell-Jones, R *A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma*. Br J Dermatol. 2001;144: 1010-5.
164. Zinzani, PL, Baliva, G, Magagnoli, M, Bendandi, M, Modugno, G, Gherlinzoni, F, Orcioni, GF, Ascani, S, Simoni, R, Pileri, SA, Tura, S *Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients*. J Clin Oncol. 2000;18: 2603-6.
165. Akpek, G, Koh, HK, Bogen, S, O'Hara, C, Foss, FM *Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma*. Cancer. 1999; 86: 1368-76.
166. Tsimberidou, AM, Giles, F, Duvic, M, Fayad, L, Kurzrock, R *Phase II study of pentostatin in advanced T-cell lymphoid malignancies: update of an M.D. Anderson Cancer Center series*. Cancer. 2004;100: 342-9.
167. Muche, JM, Sterry, W *Vaccination therapy for cutaneous T-cell lymphoma*. Clin Exp Dermatol. 2002;27: 602-7.
168. Maier, T, Tun-Kyi, A, Tassis, A, Jungius, KP, Burg, G, Dummer, R, Nestle, FO *Vaccination of patients with cutaneous T-cell lymphoma using intranodal injection of autologous tumor-lysate-pulsed dendritic cells*. Blood. 2003;102: 2338-44.

169. Eichmuller, S, Usener, D, Thiel, D, Schadendorf, D *Tumor-specific antigens in cutaneous T-cell lymphoma: expression and sero-reactivity.* Int J Cancer. 2003;104: 482-7.
170. Weinstock, MA, Reynes, JF *The changing survival of patients with mycosis fungoides: a population-based assessment of trends in the United States.* Cancer. 1999; 85: 208-12.
171. van Doorn, R, Van Haselen, CW, van Voorst Vader, PC, Geerts, ML, Heule, F, de Rie, M, Steijlen, PM, Dekker, SK, van Vloten, WA, Willemze, R *Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients.* Arch Dermatol. 2000 136: 504-10.
172. Zackheim, HS, Amin, S, Kashani-Sabet, M, McMillan, A *Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients.* J Am Acad Dermatol. 1999;40: 418-25.
173. 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.
174. Fraser-Andrews, EA, Woolford, AJ, Russell-Jones, R, Seed, PT, Whittaker, SJ *Detection of a peripheral blood T cell clone is an independent prognostic marker in mycosis fungoides.* J Invest Dermatol. 2000; 114: 117-21.
175. Beylot-Barry, M, Sibaud, V, Thiebaut, R, Vergier, B, Beylot, C, Delaunay, M, Chene, G, Dubus, P, Merlio, JP *Evidence that an identical T cell clone in skin and peripheral blood lymphocytes is an independent prognostic factor in primary cutaneous T cell lymphomas.* J Invest Dermatol. 2001; 117: 920-6.
176. Delfau-Larue, MH, Dalac, S, Lepage, E, Petrella, T, Wechsler, J, Farcet, JP, Bagot, M *Prognostic significance of a polymerase chain reaction-detectable dominant T-lymphocyte clone in cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides.* Blood. 1998;92: 3376-80.

177. Guitart, J, Camisa, C, Ehrlich, M, Bergfeld, WF *Long-term implications of T-cell receptor gene rearrangement analysis by Southern blot in patients with cutaneous T-cell lymphoma.* J Am Acad Dermatol. 2003;48: 775-9.
178. Vega, F, Luthra, R, Medeiros, LJ, Dunmire, V, Lee, SJ, Duvic, M, Jones, D *Clonal heterogeneity in mycosis fungoides and its relationship to clinical course.* Blood. 2002;100: 3369-73.
179. Sibaud, V, Beylot-Barry, M, Thiebaut, R, Parrens, M, Vergier, B, Delaunay, M, Beylot, C, Chene, G, Ferrer, J, de Mascarel, A, Dubus, P, Merlio, JP *Bone marrow histopathologic and molecular staging in epidermotropic T-cell lymphomas.* Am J Clin Pathol. 2003;119: 414-23.
180. Bakels, V, Van Oostveen, JW, Geerts, ML, Gordijn, RL, Walboomers, JM, Scheffer, E, Meijer, CJ, Willemze, R *Diagnostic and prognostic significance of clonal T-cell receptor beta gene rearrangements in lymph nodes of patients with mycosis fungoides.* J Pathol. 1993;170: 249-55.
181. Cerroni, L, Fink-Puches, R, Back, B, Kerl, H *Follicular mucinosis: a critical reappraisal of clinicopathologic features and association with mycosis fungoides and Sezary syndrome.* Arch Dermatol.2002; 138: 182-9.
182. van Doorn, R, Scheffer, E, Willemze, R *Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients.* Arch Dermatol.2002; 138: 191-8.
183. Smoller, BR, Detwiler, SP, Kohler, S, Hoppe, RT, Kim, YH *Role of histology in providing prognostic information in mycosis fungoides.* J Cutan Pathol. 1998;25: 311-5.
184. WMA, *Declaration Of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, in *59th WMA General Assembly*, ASSOCIATION, W. M., Editor. October 2008: Seoul.
185. T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, *yi Klinik Uygulamaları Kılavuzu.* 1995, T.C. Sağlık Bakanlığı: Ankara.

186. Mosser, DM, Edwards, JP *Exploring the full spectrum of macrophage activation*. Nat Rev Immunol. 2008;8: 958-69.
187. Gordon, S, Taylor, PR *Monocyte and macrophage heterogeneity*. Nat Rev Immunol. 2005; 5: 953-64.
188. Suganami, T, Ogawa, Y *Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling*. Journal of Leukocyte Biology. 2010; 88: 33-39.
189. Mosser, DM, Edwards, JP *Exploring the full spectrum of macrophage activation*. Nature Reviews Immunology. 2008;8: 958-969.
190. Balkwill, F, Mantovani, A *Inflammation and cancer: back to Virchow?* Lancet. 2001;357: 539-45.
191. Coussens, LM, Werb, Z *Inflammation and cancer*. Nature. 2002;420: 860-7.
192. Hanahan, D, Weinberg, RA *Hallmarks of cancer: the next generation*. Cell. 2011; 144: 646-74.
193. Mantovani, A, Allavena, P, Sica, A, Balkwill, F *Cancer-related inflammation*. Nature. 2008;454: 436-44.
194. Murray, PJ, Wynn, TA *Obstacles and opportunities for understanding macrophage polarization*. J Leukoc Biol. 2011; 89: 557-63.
195. Mantovani, A, Sozzani, S, Locati, M, Allavena, P, Sica, A *Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes*. Trends Immunol. 2002;23: 549-55.
196. Martinez, FO, Helming, L, Gordon, S *Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective*. Annu Rev Immunol. 2009;27: 451-83.
197. Balkwill, F, Charles, KA, Mantovani, A *Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease*. Cancer Cell. 2005;7: 211-7.
198. Mantovani, A, Bottazzi, B, Colotta, F, Sozzani, S, Ruco, L *The origin and function of tumor-associated macrophages*. Immunol Today. 1992;13: 265-70.



199. Biswas, SK, Gangi, L, Paul, S, Schioppa, T, Saccani, A, Sironi, M, Bottazzi, B, Doni, A, Vincenzo, B, Pasqualini, F, Vago, L, Nebuloni, M, Mantovani, A, Sica, A *A distinct and unique transcriptional program expressed by tumor-associated macrophages (defective NF-kappaB and enhanced IRF-3/STAT1 activation)*. Blood. 2006;107: 2112-22.
200. Beck, AH, Espinosa, I, Edris, B, Li, R, Montgomery, K, Zhu, S, Varma, S, Marinelli, RJ, van de Rijn, M, West, RB *The macrophage colony-stimulating factor 1 response signature in breast carcinoma*. Clin Cancer Res. 2009;15: 778-87.
201. Sakai, Y, Honda, M, Fujinaga, H, Tatsumi, I, Mizukoshi, E, Nakamoto, Y, Kaneko, S *Common transcriptional signature of tumor-infiltrating mononuclear inflammatory cells and peripheral blood mononuclear cells in hepatocellular carcinoma patients*. Cancer Res.2008; 68: 10267-79.
202. Sica, A, Saccani, A, Mantovani, A *Tumor-associated macrophages: a molecular perspective*. Int Immunopharmacol.2002; 2: 1045-54.
203. Mukhtar, RA, Nseyo, O, Campbell, MJ, Esserman, LJ *Tumor-associated macrophages in breast cancer as potential biomarkers for new treatments and diagnostics*. Expert Rev Mol Diagn. 2011;11: 91-100.
204. Ong, SM, Tan, YC, Beretta, O, Jiang, D, Yeap, WH, Tai, JJ, Wong, WC, Yang, H, Schwarz, H, Lim, KH, Koh, PK, Ling, KL, Wong, SC *Macrophages in human colorectal cancer are pro-inflammatory and prime T cells towards an anti-tumour type-1 inflammatory response*. Eur J Immunol. 2012;42: 89-100.
205. Dumont, P, Berton, A, Nagy, N, Sandras, F, Tinton, S, Demetter, P, Mascart, F, Allaoui, A, Decaestecker, C, Salmon, I *Expression of galectin-3 in the tumor immune response in colon cancer*. Lab Invest.2008; 88: 896-906.
206. Nardin, A, Abastado, JP *Macrophages and cancer*. Front Biosci.2008; 13: 3494-505.
207. Fairweather, D, Cihakova, D *Alternatively activated macrophages in infection and autoimmunity*. J Autoimmun. 2009;33: 222-30.

208. Mantovani, A, Sica, A, Sozzani, S, Allavena, P, Vecchi, A, Locati, M *The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization.* Trends Immunol.2004; 25: 677-86.
209. Khazen, W, M'Bika J, P, Tomkiewicz, C, Benelli, C, Chany, C, Achour, A, Forest, C *Expression of macrophage-selective markers in human and rodent adipocytes.* FEBS Lett.2005; 579: 5631-4.
210. Kunisch, E, Fuhrmann, R, Roth, A, Winter, R, Lungershausen, W, Kinne, RW *Macrophage specificity of three anti-CD68 monoclonal antibodies (KPI, EBM11, and PGM1) widely used for immunohistochemistry and flow cytometry.* Ann Rheum Dis. 2004;63: 774-84.
211. Doussis, IA, Gatter, KC, Mason, DY *CD68 reactivity of non-macrophage derived tumours in cytological specimens.* J Clin Pathol. 1993;46: 334-6.
212. Facchetti, F, Bertalot, G, Grigolato, PG *KPI (CD 68) staining of malignant melanomas.* Histopathology. 1991;19: 141-5.
213. Nguyen, TT, Schwartz, EJ, West, RB, Warnke, RA, Arber, DA, Natkunam, Y *Expression of CD163 (hemoglobin scavenger receptor) in normal tissues, lymphomas, carcinomas, and sarcomas is largely restricted to the monocyte/macrophage lineage.* Am J Surg Pathol. 2005;29: 617-24.
214. Falini, B, Flenghi, L, Pileri, S, Gambacorta, M, Bigerna, B, Durkop, H, Eitelbach, F, Thiele, J, Pacini, R, Cavaliere, A, et al. *PG-M1: a new monoclonal antibody directed against a fixative-resistant epitope on the macrophage-restricted form of the CD68 molecule.* Am J Pathol. 1993;142: 1359-72.
215. Azambuja, D, Natkunam, Y, Biasoli, I, Lossos, IS, Anderson, MW, Morais, JC, Spector, N *Lack of association of tumor-associated macrophages with clinical outcome in patients with classical Hodgkin's lymphoma.* Ann Oncol. 2011;23: 736-42.
216. Harris, JA, Jain, S, Ren, Q, Zarineh, A, Liu, C, Ibrahim, S *CD163 versus CD68 in tumor associated macrophages of classical Hodgkin lymphoma.* Diagn Pathol. 2012;7: 12.

217. Egeblad, M, Ewald, AJ, Askautrud, HA, Truitt, ML, Welm, BE, Bainbridge, E, Peeters, G, Krummel, MF, Werb, Z *Visualizing stromal cell dynamics in different tumor microenvironments by spinning disk confocal microscopy*. Dis Model Mech. 2008;1: 155-67; discussion 165.
218. Odegaard, JI, Chawla, A *Mechanisms of macrophage activation in obesity-induced insulin resistance*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4: 619-26.
219. Fujii, N, Shomori, K, Shiomi, T, Nakabayashi, M, Takeda, C, Ryoke, K, Ito, H *Cancer-associated fibroblasts and CD163-positive macrophages in oral squamous cell carcinoma: their clinicopathological and prognostic significance*. J Oral Pathol Med. 2012;41: 444-51.
220. Steidl, C, Lee, T, Shah, SP, Farinha, P, Han, G, Nayar, T, Delaney, A, Jones, SJ, Iqbal, J, Weisenburger, DD, Bast, MA, Rosenwald, A, Muller-Hermelink, HK, Rimsza, LM, Campo, E, Delabie, J, Braziel, RM, Cook, JR, Tubbs, RR, Jaffe, ES, Lenz, G, Connors, JM, Staudt, LM, Chan, WC, Gascoyne, RD *Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med. 2010;362: 875-85.
221. Kurahara, H, Shinchi, H, Mataka, Y, Maemura, K, Noma, H, Kubo, F, Sakoda, M, Ueno, S, Natsugoe, S, Takao, S *Significance of M2-polarized tumor-associated macrophage in pancreatic cancer*. J Surg Res. 2011;167: e211-9.
222. Volodko, N, Reiner, A, Rudas, M, Jakesz, R *Tumour-associated macrophages in breast cancer and their prognostic correlations*. Breast. 1998;7: 99-105.

## EKLER

KIRIKKALE TIP FAKÜLTESİ DERİ ve ZÜHREVİ  
HASTALIKLARI AD  
KUTANÖZ LENFOMA TAKİP FORMU

Mikozis Fungoides etyopatogenezinde makrofaj hücrelerinin rolü

### **Demografik Bilgiler**

Adı-Soyadı:

Protokotol No:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Yaşadığı Yer:

Meslek:

Adres ve Telefon:

Başvuru Tarihi:

Hastalık Süresi:

Yakınması:

### **Daha ÖnceAldığı Tedaviler Tedaviye Yanıt**

Topikal Kortikosteroid-----

Sistemik kemoterapi-----

PUVA, d-UVB-----

Topikal Kemoterapi-----

Elektron beam radyoterapi-----

Başka sistemik tedavi-----

### **Özgeçmiş**

Kronik Dermatoz öyküsü

Güneş Alerji öyküsü

Kronik kaşıntı öyküsü

Atopi öyküsü

Başka hastalık öyküsü

### **Soygeçmiş**

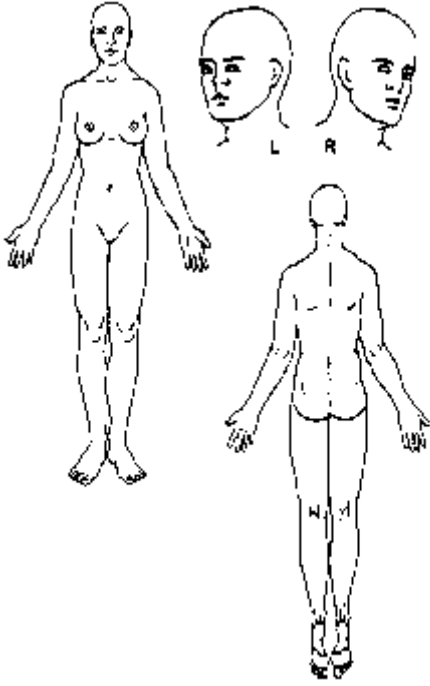
Ailede Lenfoma öyküsü

Ailede atopi ve eşlik eden hastalık öyküsü

Başka önemli hastalık

## ***Dermatolojik İnceleme***

Saçlı deri ve deri incelemesi: (Lezyonların plak ya da yama olduğunu lütfen not ediniz)



### ***Tırnaklar***

El:

Ayak:

### ***Mukozalar***

Oral Mukoza:

Nazal Mukoza

Konjunktivalar

Genital mukozalar

### ***LABORATUVAR TETKİKLERİ***

#### **Tam Kan Sayımı**

Hb: BK: KK: Trombosit: Periferik yayma:

#### **Tam Biyokimya**

KCFT: AST: ALT: GGT: Tbil: Dbil: AF:  
BFT: BUN: Kreatinin: Ürik Asit: LDH: Ca: Fosfor: Total lipid: Kolesterol: Trigliserid

#### **İmmünolojik markırlar**

Ig A: IgG: IgM: ANA: anti-DNA: C<sub>3</sub>: C<sub>4</sub>: FT3: FT4: TSH: Anti TPO: Anti Tg:

#### **Tümör Markırları**

#### **Hepatit Markırları**

#### **Tam İdrar tetkiki**

#### **Boğaz Kültürü:**

ASO: CRP: RF:

#### **DERİ BİYOPSİSİ:**

#### **ÖRNEKLER:**

1- 2- 3- 4-

#### **İMMUNFLORESAN TETKİKİ**

#### **LENF NODU İNCELEMESİ:**

#### **LENF NODU BİYOPSİSİ:**

#### **LENF NODU İMMUNHİSTOKİMYA**

#### **RADYOLOJİK TETKİKLER**

AKC GR: Lenf bezi USG: Torakoabdominal CT:

#### **TEDAVİ:**