

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. İnci MEVLİTOĞLU

MİKOZİS FUNGOİDESLİ OLGULARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
BIYOPSİLERDE İMMUNHİSTOKİMYASAL CD4, CD8, MATRİX
METALLOPROTEİNAZ-9 (MMP-9) EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Yeliz UÇAR TAVLI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İnci MEVLİTOĞLU

KONYA- 2011

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ.....	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PRİMER KUTANÖZ LENFOMALAR	3
2.2. DERİNİN NORMAL YAPISI	4
2.2.1. EPİDERMİS	4
2.2.2. DERMİS	5
3. DERİ LENFOMALARI.....	13
3.1. MİKOZİS FUNGOİDES	14
3.1.1. Etiyoloji ve Patogenez	14
3.1.2. Klinik Bulgular	16
3.1.3. MF Varyantları	19
3.1.4. Histopatoloji	24
3.1.5. Ayırıcı Tanı.....	26
3.1.6. Laboratuvar Bulguları.....	26
3.1.7. Prognoz.....	26
3.1.8. Tedavi	28
4. MATERYAL METOD.....	31
5. BULGULAR.....	33
6.TARTIŞMA	39
7. ÖZET.....	46
8. ABSTRACT	47
9.TEŞEKKÜR.....	48
10. KAYNAKLAR.....	49

KISALTMALAR

MF	: Mikozis Fungoides
KTHL	: Kutane T Hücreli Lenfoma
KBHL	: Kutane B Hücreli Lenfoma
SS	: Sezary Sendromu
EORTC	: Avrupa Kanser Araştırma Ve Tedavi Organizasyonu
KL	: Kutane Lenfoma
LH	: Langerhans Hücresi
TH	: T Hücreler
THR	: T Hücre Reseptörü
MMP	: Matrix Metalloproteinaz
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IFN	: İnterferon
CCR	: Kemokin Reseptör Grupları
CTL	: Sitotoksik T Lenfositler
EBT	: Elektron Beam Tedavisi
EKF	: Ekstrakorporal Fotoferez,
PKHT	: Periferik Kök Hücre Transplantasyonu
HE	: Hematoksilen Eozin Boyama

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1 : Epidermis Ve Dermisin Tabakaları

Şekil 2 : Kontrol Grubuna Ait Hematoksilen Eozin Ve İmmunhistokimyasal CD4, CD8 Ve MMP-9 Boyamaları

Şekil 3 : Hasta Grubuna Ait Hematoksilen Eozin Ve İmmunhistokimyasal CD4, CD8 Ve MMP-9 Boyamaları

Tablo 1 : WHO-EORTC Sınıflaması

Tablo 2 : ISCL Erken Evre MF Tanı Kriterleri

Tablo 3 : Sausville Ve Arkadaşlarının LN Biyopsi Değerlendirme Sonucu

Tablo 4 : ISCL/EORTC Tarafından Yapılan MF' Nin Revize TNMB Sınıflaması

Tablo 5 : ISCL/EORTC Tarafından Yapılan MF'nin Revize Klinik Evrelemesi

Tablo 6: Mikozis fungoides ve Sézary sendromunda lenf nodlarının histopatolojik evrelemesi
Güncellenmiş ISCL/EORTC Sınıflaması

Tablo 7: Primer Kutanöz Lenfomalarda Sıklık Ve Prognoz

Tablo 8: MF Ve Kontrol Gruplarında Cinsiyet Karşılaştırması

Tablo 9: MF Ve Kontrol Gruplarında Yaş Ortalaması, SD, Minimum Ve Maksimum Değerleri

Tablo 10: MF Ve Kontrol Grubunun Tedavi Öncesi Epitel İçi Ve Epitel Altı CD4/CD8 Ve MMP-9 Düzeyleri

Tablo 11: Tedaviden Fayda Gören Olgular İle Fayda Görmeyen Olguların Tedavi Öncesi Epitel İçi Ve Epitel Altı CD4/CD8 Ve MMP-9 Düzeyleri

Tablo 12: Tedaviden Fayda Gören Olgular İle Fayda Görmeyen Olguların Tedavi Sonrası Epitel İçi CD4/CD8 Ve MMP-9 Düzeyleri

Tablo 13: Tedaviden Fayda Gören Olgularda Tedavi Öncesi Ve Sonrası Epitel İçi Ve Altı CD4/CD8 Oranı Ve MMP-9 Düzeyleri

Tablo 14: Tedaviden Fayda Görmeyen Olgularda Tedavi Öncesi Ve Sonrası Epitel İçi Ve Altı CD4/CD8 Oranı Ve MMP-9 Düzeyleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mikozis fungoides (MF) kutanöz T hücreli lenfomalar (KTHL) içinde en sık görülen tiptir. Daha çok erişkin ve yaşlılarda görülür. Çeşitli evreleri vardır. Erken lezyonlar kalça ve güneşten korunan bölgelerde ortaya çıkar. Histopatolojik incelemenin MF tanısında önemli bir yeri vardır; hastalığın histolojisi küçük serebriform pleomorfik hücrelerle karakterli olup ileri evre MF olgularında tanıda büyük bir zorluk yaşanmamakla birlikte erken yama ve plak evrelerinde çeşitli dermatozlarla karışabilen klinik ve patolojik bulgular vermesi nedeniyle tanıda zorluk vardır (1,2). Hastalığın ilerlemesiyle büyük hücre profiline transformasyon (immunoblast, büyük anaplastik hücreler, büyük pleomorfik hücreler) kötü prognozun göstergesidir. Birçok olguda immunohistoloji memori T-helper fenotipini gösterir (CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-,45RA-) (1,3).

MF' de hastalık henüz erken evrede iken tanı konması, hastalığın takip ve tedavisi yanı sıra kişinin yaşam süresini etkileyen bir faktör olarak önem taşımaktadır.

MF' de daha çok epidermotropizm gösteren, dermal infiltratta da izlenebilen hastalığın ilerlemesiyle kan ve lenfoid dokulara da yayılan CD4/CD8 lenfositler bulunmaktadır (4). CD4/CD8 oranının hastalığın ilerlemesinde ve prognozda belirleyici olduğu ifade edilmekle birlikte bu konuda yapılmış pek fazla araştırma bulunmamaktadır. Yapılan birçok çalışmada CD4/CD8 oranının yüksekliği kötü prognoz göstergesi olarak gösterilmiştir (5).

Matriks metalloproteinazların tümör yayılımı ve agresivitesinde önemli rol oynadıkları, kötü prognoz göstergesi oldukları farklı malignite tiplerinde yapılan araştırmalarla gösterilmiş olmasına rağmen MF'li hastalarla ilgili yapılan bu tip bir çalışmaya rastlanmamıştır (6).

Çalışmamızda mikozis fungoides olgularında 3 ay süreyle uygulanan 311 nm dalga boyunda dar-bant UVB tedavisi öncesi ve sonrasında epitel içi ve altında CD4/CD8 ile MMP-9 düzeyleri değerlendirilmiş ve literatür bilgileriyle karşılaştırılmıştır.

CD4/CD8 ve MMP-9' un fonksiyonel işlevleri dikkate alındığında elde edilecek sonuçlar patolojik incelemelerde rutin işlem haline getirilerek yaygın bir şekilde kullanılabilir ve MF' in erken tanı ve tedavisine katkı sağlayabilir, ayrıca kişinin tedaviden fayda görüp görmediği veya ne ölçüde fayda gördüğü takip edilebilir. CD4/CD8 ve MMP-9' un birlikte değerlendirilmiş olmasının ise çalışmanın güvenilirliğini pekiştirmek açısından yararlı olacağı düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PRİMER KUTANÖZ LENFOMALAR

Lenfoma, T, B ya da tanımlanmayan lenfositlerin ya da öncü hücrelerinin lenf nodu ve doku infiltrasyonuna yol açan neoplastik proliferasyonudur (1-3). Primer kutanöz lenfoma (PKL) terimi deride lokalize olan T ve B hücre kaynaklı lenfoproliferatif hastalıkların oluşturduğu tanı esnasında ve tanıdan 6 ay sonra deri dışında hastalık bulunmayan heterojen bir grubu kapsamaktadır (1-4). Primer deri lenfomaları, histolojik olarak benzerlik gösteren sistemik lenfomalardan, klinik bulgular ve prognoz açısından farklıdır (4,5).

Mikozis fungoides (MF), Sezary Sendromu (SS) ve primer kutane CD 30+ lenfoproliferasyonları, T hücreli deri lenfomalarının % 90'ından fazlasını oluşturur (6,7). MF ve SS Kutanöz T hücreli lenfomaların temel formları olup ortak karakteristik özellikleri ile diğer non-Hodgkin lenfoma tiplerinden ayrılır (8). Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyonu (EORTC) kutanöz lenfomalarla (KL) ilgili bir çalışma klasifikasyonu hazırlamışlardır. EORTC sınıflaması kutanöz T hücreli ve kutanöz B hücreli lenfomalarla ilgili immunofenotip ve immunogenotipik olarak yakın zamanda ortaya konulan gelişmeleri kapsamaktadır. KL'lar ektranodal Non-Hodgkin lenfomalar içinde 1-1,5/100,000 yıllık insidansla gastrointestinal lenfomalardan sonraki en sık görülen grubu oluşturmaktadır (3).

MF derinin T hücreli lenfomalarının en sık rastlanan alt tipidir. MF, kıvrımlı nüveli, küçük orta büyüklükteki T lenfosit proliferasyonu sonucu erken dönemde epidermis ve papiller dermis tutulumu ile ortaya çıkan epidermotropik bir CD4+ T hücreli lenfomadır (8-10). Konunun daha anlaşılabilir olması açısından derinin normal yapısıyla lenforetiküler hücrelerinden kısaca söz edilecektir.

2.2. DERİNİN NORMAL YAPISI

Derinin iki primer tabakası vardır. Epidermis su geçirgenliği bakımından koruyucu olup enfeksiyonlara karşı da bariyer görevi oluşturur, dermis ise deri eklerinin bulunduğu tabakadır (11).

2.2.1. EPİDERMİS

Epidermis Yunancada ‘‘üzerinde’’ anlamına gelen ‘‘epi’’ kelimesinden türemiştir, vücut yüzeyini koruyucudur, stratifiye skuamöz epitel ve bazal laminadan oluşur. Epidermiste kan damarları bulunmaz ve en derin tabakadan dermisin üst tabakalarına kadar uzanan kan damarlarından difüzyonla beslenirler (12).

Epidermisi oluşturan başlıca hücreler Merkel hücreleri (bu hücreler duyuşal mekanoreseptör olarak çalışırlar, ancak bunların yaygın nöroendokrin sistemle ilgili olduğu hakkında kanıtlar vardır), keratinositler (keratin yapımı ve sitokin biyosentezinde rol oynarlar), melanositler (güneş ışığındaki zararlı ultraviöle ışınlara karşı endojen koruyucu olan melanin pigmenti yapar) ve Langerhans hücreleridir. (Bunlar kemik iliğinden türeyen makrofajlardır, antijenleri T lenfositlerine tanıtır ve bu hücreler uyarıcı olup derinin immünolojik reaksiyonlarında önemli bir role sahiptirler).

Epidermis en dıştan başlayarak: stratum korneum, stratum lusidum (sadece el ayası ve ayak tabanında), stratum granulozum, stratum spinozum (malpighi tabakası), stratum germinativum (bazal tabaka) tabakalarını içerir. Hücreler bazal tabakadan mitoz yoluyla oluşurlar. Keratinize tabaka toksik ve zararlı maddelerin vücuda girişini engelleyerek enfeksiyonlara karşı bariyer görevi görür ayrıca vücut ısısının düzenlenmesinde rol oynar (12,13).

2.2.2. DERMİS

Derinin elastik ve dayanıklılığını sağlar. 3 komponentten oluşur:

Hücreler : Fibroblast, histiyosit, lenfosit, plazma ve mast hücreleri

Lifler : Kollajen, elastik ve retiküler

Temel madde : Hiyaluronik asit, kondroidin sülfat

Dermis anatomik olarak 3' e ayrılır: (9,14)

a) Papiller Dermis: Uzantılar yaparak epidermisin girintileri ile bağlar yapar.burada terminal kapiller ve sinir sonlanmaları bulunur. Kollajen lifler vertikal doğrultuda ve gevşek lifler halinde bulunur.

b) Retiküler Dermis: kollajen lifler horizontal bir konumda ve daha sıkışık demetler halinde görünür. Elastik lifler kollojen liflere paralel veya oblik seyreder ve retiküler tabakada daha yoğundur.

c) Subkutis: Liposit adı verilen yağ hücreleri kümelenerek lobülleri oluşturur. Subkutis bu yağ modülleri ve ondan ayrılan fibroz trabeküllerden ibarettir. Bu tabaka ısı kaybını engelleme, travmalara karşı koruma ve yedek besin deposu görevini görür.

Dermis, epidermisi destekleyen bağ dokusudur ve bunu komşu subkutan dokuya (hipodermis) bağlar. Dermisin kalınlığı bulunduğu bölgeye göre değişkendir ve sırtta 4 mm ile en kalın olduğu yerdir. Dermis yüzeyi oldukça düzensizdir ve epidermisin çıkıntıları ile interdigitasyon yapan çıkıntılara sahiptir. Bu yapılar daha fazla basınca maruz kalan deri bölgelerinde daha fazla bulunur, interdigitasyonların dermal-epidermal bağlantının gücünü arttırdığına inanılmaktadır. Embriyolojik gelişim sırasında, üzerindeki epidermisin gelişimini dermis belirler.

İnsan derisinde dermal-epidermal bağlantı histolojik preparatlarda belirgindir, bu epidermis yapısı vücudun her yerinde aynıdır. Dermisin papiller tabakası ile stratum germinativum arasında her zaman bir bazal lamina bulunur. Bazal laminanın altında retiküler

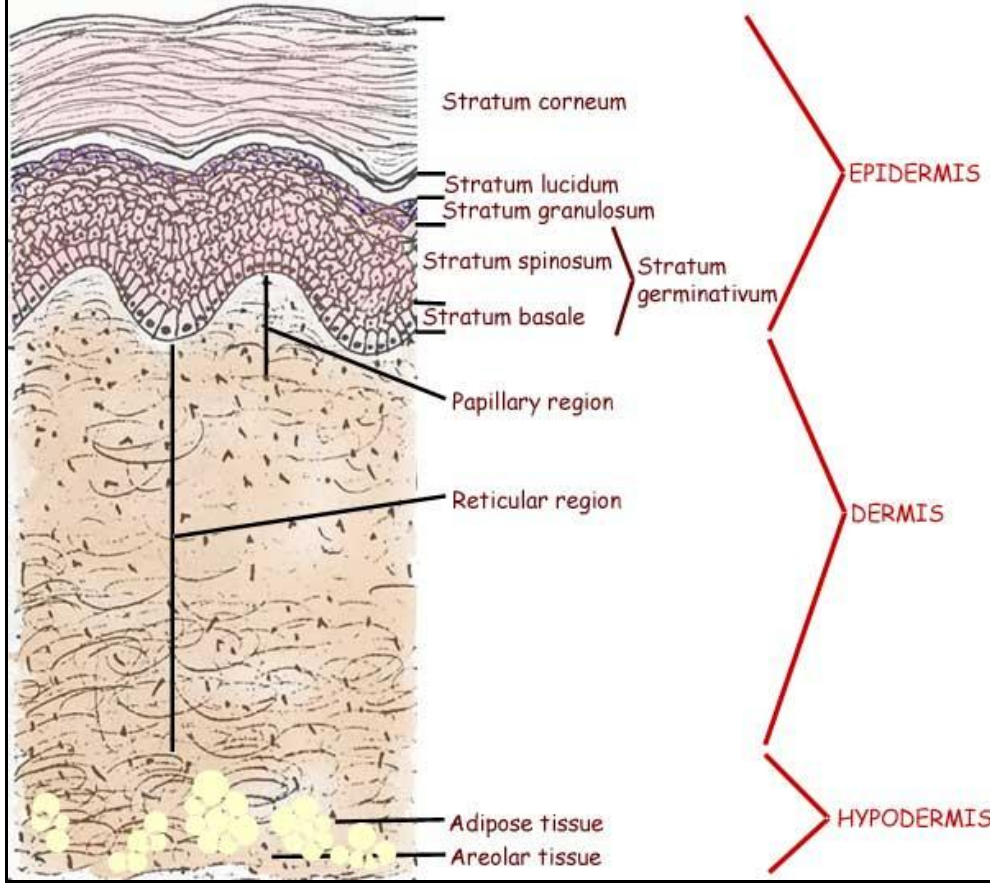
liflerden oluşmuş lamina retikularis bulunur. Bu yapıya bazal membran (basement membrane) denir ve ışık mikroskobu ile görülebilir.

Dermiste birbirinden ayırt edilemeyen iki tabaka bulunur. Bunlar dış papiller tabaka ile derin retiküler tabakadır. İnce papiller tabaka gevşek bağ dokusundan oluşur, fibroblast ve diğer bağ dokusu hücrelerinden en fazla makrofaj ve mast hücresi bulunur. Damar dışı lökositler de görülür. Burası dermal papillanın büyük bir kısmını kapsadığından papiller tabaka olarak adlandırılır. Bu tabakadan bazal laminaya ve dermise özel lifler uzanır. Dermisi epidermise bağlayan ve anchoring fibrilleri olarak isimlendirilen lifler vardır. Retiküler tabaka daha kalındır, düzensiz yoğun bağ dokusundan (başlıca tip 1 kollagen) oluşur, papiller tabakaya göre daha bol lif ve daha az hücreye sahiptir. Papiller tabaka dermisdeki glikozaminoglikan kapsamı, değişik bölgelerde farklılık gösterir. Deride esas glikozaminoglikan, dermatan sulfattır. Dermiste elastik lif şebekesi vardır. Bu şebekede kalın lifler retiküler tabakada bulunur. İnce lifler papiller dermiste görünür ve bazal laminaya karışarak sonlanır. Lifler bazal laminaya karışıkça amorf elastik bileşenlerini kaybederler ve yalnızca mikrofibril bileşenleri bazal laminaya geçer. Bu elastik şebeke derinin elastikiyetinden sorumludur (15).

Dermiste zengin bir kan ve lenf şebekesi vardır. Derinin bazı bölgelerinde kan arterlerden venlere direkt anastomozlarla veya şantlarla geçebilir. Dermal damarlarda tüm kanın yaklaşık % 4.5 kadarı bulunur ve anastomoz veya şantlarla vücut ısısı ile kan basıncı ayarlanabilir. Papiller tabakadaki zengin kapiller şebeke epidermal kabartıları çevreler, bunun vücut ısısının ayarlanmasında önemli bir rolü vardır ve kendi kan damarları bulunmayan epidermisi besler. Bu yapılara ek olarak dermiste kıl folikülü, ter ve yağ bezleri gibi epidermal yapılar da bulunur. Dermis sinir bakımından zengindir, derinin efektör sinirleri para-vertebral zincirin sempatik ganglionlarının post ganglionik lifleridir. Parasempatik innervasyon yoktur. Afferent sinirler dermal yüzeyde, kıl folikülünde ve duyu organlarının

Meissner ve Paccini cisimcikleri etrafında şebeke oluştururlar (15,16). Normal deri dokusu resim1’de gösterilmiştir.

Resim 1: Epidermis ve dermisin tabakaları



Deride en göze çarpan lenforetiküler eleman, intra-epidermal Langerhans hücresidir (LH). Bu hücreler ilk kez Alman bir doktor anatomist olan Paul Langerhans tarafından 21 yaşında bir tıp öğrencisi iken keşfedilmiş ve dendritik yapıları nedeniyle yanlışlıkla sinir sisteminin bir parçası oldukları düşünülmüştür. Stratum spinozumda yerleşmişlerdir, sitoplazmalarında Birbeck granülleri içerirler.

Lenf nodülleri ve diğer organlarda da bulunurlar, normal bireylerde epidermisin her santimetreküp’ünde 20 lenfosit karşılık 70 000 LH’si mevcuttur. Enfeksiyon sahasında lokal LH’leri antijen sunan hücre olarak görev yaparlar. Hücresel diferansiasyonla monositlerden oluşurlar. Makrofajlara benzer morfoloji ve fonksiyon gösterirler. Langerin LH’i ve diğer dendritik hücrelerde görülen bir proteindir (14-16). Yerli intraepidermal T hücre (TH)

popülasyonunun %90'dan fazlası matür TH'den oluşur (16). Bu hücrelerin çoğu $\alpha\beta$ T hücre reseptör (THR) heterodimeri salgılayan, kalanı bu reseptörün disülfid bağlı formunu salgılayan $\gamma\delta$ hücreleridir. İlk grup tipik yuvarlak lenfositlerdir ve CD8 daha çok olmak üzere CD4 pozitif hücrelerden oluşurlar. Esas olarak suprabazal dağılırlar ve epidermal LH'lerinin uzantıları ile yakın temas ederler. $\gamma\delta$ hücreleri ise hafif dendritik morfolojiye sahip olup epidermin bazal tabakasında ve kıl folliküllerinin dış köklerinde yerleşirler. Çoğunlukla CD8 pozitiflerdir (15,16).

T Lenfositler

T lenfositler (TL) timüstaki immatür prekürsörlerden meydana gelirler. Matür TH'leri lenfositlerin %60-70'ini oluştururlar kanda, lenf nodüllerinin parakortikal alanları, dalağın periarterioller alanları ve diğer lenfoid organların TH bölgelerinde bulunurlar. Hücrel immunitede rol oynarlar, diğer lenfosit tiplerinden (B lenfosit, doğal öldürücü hücreler gibi) yüzeylerindeki THR'i gibi özel reseptörlerin varlığı ile ayrılırlar. Saf TH'lerinin belli anatomik bölgelerde bulunmasının sebebi sadece bu bölgelerde üretilen kemokinler için reseptör ekspresyonudur (17,18).

Her TH'si, antijen spesifik THR aracılığıyla spesifik bir hücreye bağlanmış antijeni tanımak üzere genetik olarak programlanmıştır (19). Yaklaşık %95 T hücresi, her biri bir değişken antijen bağlayan bölge ile bir sabit bölgeye sahip α ve β polipeptid zincirinden oluşan disülfitle bağlı heterodimerlerden oluşur. $\alpha\beta$ THR; antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki majör histokompatibilite kompleksi (MHC) tarafından sunulan peptid antijenlerini tanır (20). TL'ler eriyebilen antijenler tarafından aktive olmadıklarından bu süreç için, antijen sunan hücrelerin membran bağımlı antijenleri hücrel bağışıklığın başlaması için gereklidir. Her THR'ü, üçü CD3 moleküler kompleksinden ikisi de ζ zinciri dimerinden oluşan beş polipeptid zincir grubuna nonkovalan bağlarla bağlanır (21). CD3 ve ζ

proteinleri sabittir, antijen bağlamazlar fakat antijenin THR'ne bağlanmasından sonra sinyallerin TH'lerine geçişini sağlarlar. THR'lerinin çok sayıda peptidi tanıma özellikleri vardır. Her THR'ü belli yapı ve özellikte THR molekülü eksprese ederler. THR farklılığı, THR zincirini kodlayan genlerin somatik yeniden düzenlenmesi (rearrangement) ile oluşur. Her somatik hücrede germ çizgisinden gelen THR genlerine sahiptir. Yeniden düzenlenme timustaki gelişim esnasında TH'lerinde oluşur; bu sebeple moleküler analiz ile gösterilen "THR" geninin tekrar düzenlenmesinin varlığı T-serisi hücrelerin belirleyicisidir ve lenfoid malignitelerin sınıflandırılmasında rol oynar. Poliklonal ve monoklonal TH proliferasyonlarını ayırd etmede gereklidir (22).

Matür T hücrelerinin az bir kısmı γ ve δ polipeptid zincirinden oluşan başka bir THR tipi eksprese eder (21). $\gamma\delta$ THR; peptidleri, lipidleri ve küçük molekülleri, MHC proteinlerinin sunumuna ihtiyaç olmadan tanır. $\gamma\delta$ TH'leri, respiratuvar ve gastrointestinal sistem mukozasında birikme eğilimindedirler mikroplara karşı koruyucu oldukları düşünülmekte fakat kesin fonksiyonları bilinmemektedir. TH grubundan doğal öldürücü T hücreleri (NK-T) sınırlı çeşitlilikte THR eksprese ederler ve MHC benzeri molekül olan CD1'in sunduğu glikoproteinleri tanırlar. Fonksiyonları iyi tanımlanmamıştır.

TH'i ayrıca CD4, CD8, CD2, integrinler ve CD28 gibi polimorfik olmayan, fonksiyonel moleküller eksprese ederler. CD4 ve CD8, $\gamma\beta$ TH'lerinin iki ana alt grubunda eksprese edilirler. CD4; matür CD3+ TH'lerinin yaklaşık %60'ında eksprese edilirken, CD8; TH'lerinin %30'unda eksprese edilir. Bu TH membran-ilişkili glikoproteinler, TH aktivasyonunda koreseptör olarak rol alırlar. Antijen sunulurken, CD4 molekülleri antijen sunan hücreler tarafından eksprese edilen Klas II MHC moleküllerinin non-polimorfik kısmına bağlanırlar. CD8 molekülü ise Klas I MHC moleküllerine bağlanır böylece CD4 ve CD8 antijenleri tanıyan TH'lerini aktive eden sinyallerin başlatılması sağlanır. Koreseptörlerin bu gereksinimlerinden dolayı, CD8+ sitotoksik TH'ler sadece Klas I MHC

molekülleri ile ilişkili hücre-bağımlı antijenleri tanırken, CD4+TH'leri Klas II MHC molekülleri ile ilişkili antijenleri tanıyabilir ve yanıt verebilirler. TH'lerinin aktivasyonu için iki sinyal gerekir. TH uygun MHC bağımlı antijenle bağlandığında sinyal 1 gerçekleşmiş olur ve CD4 ile CD8 koreseptörleri MHC moleküllerini bağlar. Sinyal 2, TH üzerindeki CD28 molekülleri ile antijen sunan moleküller üzerinde eksprese edilen ve kostimülatör moleküller olan B7-1 (CD80) ile B7-2 (CD68)'in karşılıklı etkileşimi ile oluşur. Sinyal 2 olmadığında TH'ler cevap veremez ya da apoptoz gelişir (23). Aktive TH'lerden sitokinler salgılanır, interlökin 2 (IL-2) denen sitokin T lenfositlerin çoğalmasında rol oynar. Çoğalan bu hücrelerin bir kısmı yanıtı başlatan antijeni ortadan kaldıran efektör hücreye farklılaşır. Diğer aktive hücreler işe antijenle tekrar karşılaşıldığında hızlı cevap veren bellek (memory) hücrelerine dönüşürler.

CD4 ve CD8 TH'ler farklı ya da benzer fonksiyon gösterebilirler (24). CD4 TH'ler salgıladıkları sitokinlerle immun sistemin diğer TH'lerini, B lenfositlerini, makrofaj ve diğer doğal öldürücü (NK) hücrelerini de kapsayan hemen hemen immun sistemin tüm hücrelerini etkilerler. CD4 TH'lerin önemi insan immun yetmezlik virüsü tarafından seçici yıkımı ve bağışıklık sisteminin çökmesiyle ortaya çıkar. Ürettikleri sitokinler temelinde CD4 TH'in fonksiyonel iki farklı grubu tanımlanmıştır. T helper 1 (Th 1) alt grubu, IL-2 ve interferon γ (IFN- γ) salgılayıp sentezlerken, IL-4 ve IL-5 salgılamazlar; T helper 2 (Th 2) hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13 üretirler fakat IL-2 ve IFN- γ üretmezler. Bunun önemi alt grupların sentezlediği sitokinlerin farklı immun sistem hücreleri üzerine farklı etki oluşturmasıdır. TH1 alt grubu, IFN- γ etkisiyle ortaya çıkan; gecikmiş aşırı duyarlılık, makrofaj aktivasyonu, farelerdeki immunglobulin (Ig) G2a gibi opsonizasyon yapan ve kompleman fiske eden antijenlerin sentezine yardımcı olur. Th 2 alt grubu, özellikle IgE gibi diğer antikor gruplarının senteziyle eozinofillerin aktivasyonunda yardımcıdır. CD8+ TH'ler, diğer hücreleri öldüren sitotoksik TH'ler olarak fonksiyon görürler.(24).

Matriks Metalloproteinazlar (MMP)

Kanserin invazyon ve metastaz yapması için ekstrasellüler matriksin (ESM) yok olması gereklidir. MMP'lar lökositler, keratinositler, fibroblastlar, makrofajlar, kondrositler, düz kas hücreleri gibi epitelyal ve mezenkimal kökenli hücreler tarafından sentezlenirler.

MMP proteinleri normal fizyolojik olaylar, üreme, doku remodelizasyonu, çeşitli hastalıklar, artrit ve metastazlarda doku yıkımı sonucunda ortaya çıkarlar. Birçok MMP'lar inaktif proproteinlerdir. Ekstrasellüler proteinazlar tarafından uyarıldıklarında aktifleşirler. Bu gen tarafından kodlanan enzim tip IV ve V kollajenin yapısını bozar. MMP'lar ESM'in lokal proteolizinde ve lökosit migrasyonunda rol oynarlar. Kemiğin osteoklastik rezorbsiyonunda rol oynadıkları belirtilmektedir. Tip IV ve tip V kollajeni geniş C-terminal üç çeyrek fragmanlara ve N-terminal bir çeyrek fragmanlara ayırır. Fibronektini parçalar fakat laminin ve Pz peptidi parçalamaz.

MMP'lara matriksinler de denir. Bunlar ESM'in parçalanmasında yer alan ana proteazlardan zincir-bağımlı endopeptidazlardır. MMP'lar çok geniş bir yelpazedeki ekstrasellüler molekülleri ve biyoaktif molekülleri parçalayabilirler. İnsanda 24 matriksin geni tespit edilmiştir, bunlar da özelliklerine göre altı gruba ayrılmıştır: Kollojenazlar (MMP-1, -8 ve -13), Gelatinazlar (MMP-2 ve MMP-9), Stromelizinler (MMP-3, 10 ve -11), Matrilizin (MMP-7 ve MMP-26), Membran tip (MT)-MMP'lar (MMP-14, -15, -16, -17, -24 ve -25) ve diğerleri (MMP-12, -19, -20, -21, -23, -27 ve -28). MMP aktivitesi alfa2-makroglobulin ve metalloproteinazların doku inhibitörleri olarak adlandırılan iki majör endojen inhibitörle dengelenir. MMP'lar hücre proliferasyonu, migrasyonu, diferansiasyonu, anjiogenezis, apoptoz ve konak savunmasında temel rol oynarlar. Artrit, kronik ülser, ensefalomiyelit, ve kanser gibi birçok hastalıkta MMP'larda düzen bozukluğu ortaya çıkar. Tümör metastazı tümörün primer odaktan uzak organ ve dokulara ulaşmasını sağlayan çok basamaklı bir olaydır (25).

Malign dokularda en fazla belirlenen matriks metalloproteinazlar , tümör saldırganlığı ve metastatik potansiyelle ilişkili olduğu saptanan MMP- 9 (jelatinaz B, 92-kDa Tip IV kollajenaz) ve MMP-2'dir (25). Metastazın ilk basamaklarından birisi MMP'ların da rol aldığı bazal membranın parçalanmasıdır. MMP'lar komşu tümör dokusu tarafından stimüle edilen stromal hücreler veya tümör hücrelerinin kendisi tarafından salgılanırlar. Birçok farklı kanser tipinde kötü prognozla ilişkili olarak MMP ekspresyonu gösterilmiştir. MMP-1, -2, -3, -7, -9, -13 ve -14'ün hepsi de primer tümör ve/veya metastazlarında yüksek bulunmuştur. Sentetik veya natürel MMP inhibitörleri metastazları inhibe etmektedir, kanser hücre invazyonunu önlemektedir (25).

3. DERİ LENFOMALARI

Deri ektranodal lenfomaların ikinci en sıklıkta görüldüğü organdır. Tüm primer kutanöz lenfomaların %65'i TH tipindedir. En sık izlenen immunofenotip ise CD4+dir. EORTC tarafından 2005 yılında düzenlenen sınıflama 2007 yılında gözden geçirilerek son şeklini almıştır. Buna göre kutanöz lenfomalar tablo 1 de özetlenmiştir (26,27).

Tablo 1: WHO-EORTC Sınıflaması

DERİNİN T HÜCRE VE NK HÜCRELİ LENFOMALARI

- Mikozis fungoides

- MF varyantları ve alt grupları

Folikülotropik MF

Pajetoid retiküloz

Granulomatöz gevşek deri

- Sezary sendromu

- Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma

- Primer kutanöz CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar

Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma

Lenfomatoid papüloz

- Subkutan pannikülit tipi T hücreli lenfoma

- Ektranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip

- Primer kutanöz periferik T hücreli lenfoma

Primer kutanöz agresif epidermotropik CD8+ T hücreli lenfoma (geçici)

Kutanöz g/d T hücreli lenfoma (geçici)

Primer kutanöz CD4+ küçük/orta pleomorfik T hücreli lenfoma (geçici)

DERİNİN B HÜCRELİ LENFOMALARI

- Primer marjinal zon B hücreli deri lenfoması
- Primer folikül merkezli deri lenfoması
- Primer diffüz büyük B hücreli deri lenfoması, bacak tipi
- Primer diffüz büyük B hücreli deri lenfoması
- Diğer intravasküler büyük B hücreli lenfoma

HABERCİ HEMATOLOJİK NEOPLAZM

CD4 +/- CD56 + hematodermik neoplazm (blastik NK hücre lenfoması)

3.1. MİKOZİS FUNGOİDES

Mikozis fungoides (MF) nadir görülen bir hastalık olup primer kutanöz lenfomaların (PKL) en büyük grubunu oluşturur. 1806 yılında Alibert tarafından keşfedilmiş ve hastalığın terminal evresinde mantara-benzer görünümü nedeniyle MF olarak tanımlanmıştır (28,29). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yıllık insidans her 100000 kişide 0,36 - 0,90 olarak bildirilmiştir (28-30). Avrupada ise insidans biraz daha düşüktür. MF erkeklerde daha sıktır ve bu oran 2/1 olup zencilerde beyazlara oranla görülme sıklığı iki kat fazladır. ABD'de yaşayan Latin Amerika kökenliler, İspanyollar ve Asyalılarda en düşük oranda görülür. Çocukluktan itibaren herhangi bir yaş grubunda görülebilse de en sık kırk-altmış yaşlar arasında ortaya çıkar (31). MF'in ortaya çıkışı ve gidişatı değişkendir. Kalıcı ya da ilerleyici olabilir geniş yayılım olmasına rağmen benign bir seyir gösterebilir yaygın malignite ve mortalite ile birlikte de olabilir (9).

3.1.1. Etiyoloji ve Patogenez

MF'in etyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Genetik, çevresel ve immunolojik bazı faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Patogenezde T hücrelerinin

monoklonal çoğalması suçlanmaktadır (8). Her ne kadar önceleri MF'in reaktif bir olay sonrası geliştiği konusunda tartışmalar olsa da günümüzde bu hastalığın başlangıcından itibaren malign olduğu görüşü hakimdir (8).

Genetik Faktörler

Genetik yatkınlık ve ailevi geçişle ilgili de çok az veri vardır. Yapılan çalışmalarda herhangi bir tümör baskılayıcı gen ile onkogene gelişen tek veya özgün bir mutasyonla MF arasında direkt bir ilişki gösterilememiştir(32). Deriye göç eden T hücrelerinde gelişen apoptoz direncinde ve dominant klonal popülasyonun ortaya çıkışında önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (33, 34). HLA çalışmalarının çoğunda MF'li hastalarda HLADR5 (HLA-DRB1*11) ve -DQB1*03 alellerinin ekspresyonunda artış saptanmıştır (35).

Çevresel Faktörler

Etiyolojide en önemli görüşlerden birisi antijenik uyarılmaya maruziyet ve en son düşünce de viral etkenlerdir. TH- lenfotropik virüs (HTLV)I/II, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV), herpes virüs (HSV) I / II ve HSV 6 suçlanmaktadır (32,36,37). İlk yapılan çalışmalarda metal, plastik maddeler, atık yağlar ve solventlere maruziyet gibi çevresel faktörlere odaklanılmış, ancak kesin bir bağlantı bulunamamıştır. HIV infekte hastalarda MF gelişimi immüsupresyonun MF gelişiminde risk faktörü oluşturmasıyla ilişkilendirilmiştir (38). Herne ve arkadaşları MF'li hastalarda CMV seropozitifliğinin normal popülasyondan fazla olduğunu bildirmişlerdir (39).

İmmunolojik Faktörler

Araştırmalar MF olgularında deri immünesinin çeşitli düzeylerde bozulduğunu, dengenin biyolojik tedaviler ile kurulması sonucunda konağın kendi antitümör yanıtı ile hastalığı kontrol altına alabildiğini göstermiştir (40). MF'nin neoplastik hücreleri bellek tipi matür yardımcı (helper) T hücrelerinin fenotipi olan CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8- özellik

gösterir. Nadiren CD4-, CD8+ matür sitotoksik T hücre fenotipi (CD3+, CD4-, CD5+, CD8+) görülebilir (4).

3.1.2. Klinik Bulgular

MF, yavaş seyirli bir KTHL tipi olarak kabul edilir. Uzun süre ve hatta çoğu zaman yaşam boyu sadece deriye sınırlı kalmakla birlikte olguların bir bölümünde lenf nodu ve iç organ tutulumu da görülebilir (4).

MF'nin yama, plak ve tümör evrelerinin bulunduğu klasik tipi dışında eritrodermik tipi ve diğer bazı klinik tipleri de tanımlanmıştır (36,41). Hastalar sınırlı yama ve plak evresinden yaygın plaklar ya da tümörlere ve hatta eritrodermiye progresyon gösterebilirler. Bununla beraber nadiren de novo olarak da ileri evre MF vakaları bildirilmiştir (41-44).

Yama evresi

Lezyonlar eritemli, ince skuamli ve hafif atrofik, eritematöz yüzeyle, kaşıntılı, infiltrasyon olmayan alanlar şeklindedir. Boyutları 2- 3cm'den 10-15cm'e kadar değişebilir. En çok kalça, gövde ve ekstremitelerin sıklıkla güneşe maruz kalmayan alanlarına yerleşir. Çoğunlukla hastalığın başlangıç evresini oluşturur. Daha önce "küçük plaklı parapsöriazis" olarak adlandırılan dermatoz artık MF'nin yama evresi olarak kabul edilmektedir (43-45).

Plak evresi

Plak lezyonlar, yama tarzı lezyonların üstünde ya da doğrudan sağlam deriden gelişebilir. Eritemli, skuamli, kahverengi-kırmızı, deriden hafif kabarık, kolaylıkla palpe edilebilen keskin sınırlı infiltrasyon lezyonlardır (41). Yama lezyonlarla benzer dağılım ve yerleşim gösterse de lezyon sayısı arttıkça baş, boyun ve ekstremiteler tutulabilir. Plaklar çok büyük olabilir ve bu durumda lezyon içinde iyileşme alanları (zone reserve) görülebilir. Lezyonlara yoğun kaşıntı eşlik edebilir veya asemptomatik olabilir. Plaklar özellikle avuç içi ve ayak tabanlarında yerleştiğinde hiperkeratotik olurlar.

Tümör evresi

Nadir görülen bu evrede tipik olarak bir-birkaç cm çapında, deriden kabarık, yumuşak, morumsu kırmızı veya kırmızı kahverengi renklerde tümöral lezyonlar görülür ve nadiren ülserleşebilir. Yüz, skalp ve özellikle intertriginöz alanlar tutulur. Hastalar nodal, visseral ve hematolojik yayılım yönünden ayrıntılı araştırılmalıdır. Bu evrede kaşıntı yoğun değildir. Tümör bulunan hastalarda lenf nodu ve iç organ tutulumu oranı önemli ölçüde artmıştır (45). MF tümörlerinin klinik olarak lenfositoma kutis, psödolenfoma, KBHL'lar, kutane lösemi, kutane metastaz, derin mikozlar ve atipik mikobakteri infeksiyonları ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (42-44).

Erken evre MF tanısında Uluslararası Kutanöz Lenfoma Derneği tablo 2 de gösterilen algoritma ve skorlama sistemi kullanılmasını önermişlerdir. Buna göre 4 puan ve üzeri skor alan olgular erken evre MF kabul edilir (46).

Olguların az bir kısmında klasik klinikopatolojik bulgulardan farklı özellik gösteren durumlar izlenmiştir ve bunlar atipik MF formları olarak adlandırılmıştır. Atipik formlar arasında; eritrodermik MF, foliküler MF, siringotropik MF, büllöz/ veziküler MF, granümatöz MF ve granümatöz gevşek deri, hipopigmente MF, hiperpigmente MF, poikilodermik MF, palmoplantar MF, hiperkeratotik/ verrüköz MF, vejetatif/ papillomatöz MF, pigmente purpura benzeri MF, püstüler MF, iktiyoziform MF, tek lezyonlu MF ve tek lezyonlu pagetoid retikülozis yer almaktadır (48).

Eritrodermik MF

Eritrodermi, vücut yüzeyinin %80'inden fazlasının eritem ya da skuamla kaplı olmasıdır. MF eritrodermisi doğrudan ya da yama ve plak evresinden progresyon ile gelişebilir. Çoğu zaman arada sağlam deri adacıkları vardır. (29,42) Kaşıntı en belirgin semptomdur. Daha önce MF'nin bir varyantı kabul edilen Sezary sendromunun eritrodermi,

jeneralize lenfadenopati ve deri, lenf nodları ve periferik kanda neoplastik CD4+ T hücreleri (Sezary hücreleri) şeklinde 3 ana bulgusu vardır.

Ancak 2005 yılında yayınlanan WHO-EORTC kutane lenfoma sınıflamasına göre Sezary Sendromu ayrı bir hastalık olarak kabul edilmiştir (4).

Tablo 2: ISCL Erken Evre MF Tanı Kriterleri

Kriter				Skor	
	Temel	Ek	Diğer	2 puan	1 puan
Klinik	Tekrarlayan ve/veya ilerleyici yama/ince plak	Güneş görmeyen bölge Farklı çap/şekil Poikiloderma		Temel kriterler için 2 puan Ek kriterler için 2 puan	Temel kriterler için 1 puan Ek kriterler için 1 puan
Histopatoloji	Yüzeysel lenfositik infiltrat	Spongiyozsuz epidermotropizm Atipik lenfositler		Temel kriterler için 2 puan Ek kriterler için 2 puan	Temel kriterler için 1 puan Ek kriterler için 1 puan
Moleküler Biyoloji			Klonal T hücre resptör düzenlemesi		
İmmunopatolojik			<%50 CD2-3 ve/veya CD5 hücreleri <%10 CD7 hücreleri CD2-3-5 veya CD7 hücrelerinin epidermal/dermal uyumsuzluğu		Bir veya daha fazla kriter için 1 puan

Foliküler MF

Erkek / kadın oranı 4 – 5 / 1'dir. Klinik olarak etkilenen bölgede akneiform lezyonlar, komedon benzeri tıkaçlar, epidermal kistler, foliküler papüller, foliküler keratoz, eritemli yama ve plaklar, alopesi görülebilmektedir. Predileksiyon bölgeleri, yüz, boyun ve gövde üst kısmıdır (49-51). Son yıllarda yapılan bir çalışmada, foliküler MF'in klasik MF'den daha agresif seyir ve daha kötü prognoz gösterdiği tespit edilmiştir (51).

Hipopigmente MF

Hipopigmente MF daha genç popülasyonda görülürken klasik MF yaşlı popülasyonda görülmektedir (52). Klinik olarak yalnızca asemptomatik veya hafif kaşıntılı, skuamsız, düzensiz sınırlı hipopigmente yamalar görülebileceği gibi bu lezyonlara MF'in klasik eritemli yama ve plakları da sıklıkla eşlik edebilmektedir (32,35). Hipopigmente MF lezyonlarında CD8+ T hücre baskınlığı olabilir. Başarılı tedavi sonucunda lezyonlar repigmente olabilir (53).

Poikilodermik MF

Hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon, kuruluk, atrofi ve telenjiyektazi ile karakterizedir. Predileksiyon bölgeleri kıyafetlerin kronik sürtünme bölgeleridir; göğüs ve kalça sıklıkla etkilenir (54,55). Prognozu, yama dönemi MF prognozu ile benzerlik göstermektedir (56).

Büllöz / Veziküler MF

Genellikle yaşlı olgularda ve her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmektedir (57). Büller çoğunlukla klasik MF'in plakları veya tümöral lezyonları üzerinde görülse de normal deride de görülebilmektedir. Predileksiyon bölgeleri gövde ve ekstremitelerdir. Büller gevşek olabileceği gibi gergin de olabilmektedir. Nikolsky pozitifliği saptanabilmektedir. Büllöz MF agresif tedaviye rağmen kötü prognoz gösterir, olguların yaklaşık % 50'si büllerin görülmesinden bir yıl sonra kaybedilmektedir (58).

3.1.3. MF Varyantları

Pagetoid Retikuloz

MF'in bu özel ve nadir formu soliter akral lezyonlar şeklinde yaygın epidermal malign TH tutulumuyla birliktedir ve bununla birlikte skuamöz neoplazmlara dönüşebilen epidermal proliferasyon ve hiperkeratoz birlikte görülür (Woringer-Kolopp hastalığı) (59).

İmmunofenotipik çalışmalar sonucunda malign TH lerinin CD4+, CD8+olduğu ya da ikisinin birlikte negatif olduğunu göstermiştir ayrıca TH gen yeniden yapılanması da saptanmıştır. Prognoz çok iyidir (41,44).

Granulomatöz Gevşek Deri

Bu tip MF’de dermal lenfomatöz komponentle birlikte elastolitik granuloamların varlığı ile karakterlidir. Bu durum sadece MF’de görülen bir durum değildir, granulomatöz reaksiyon bazen deriyi tutan diğer lenfomalarda da görülebilir. En sık intertriginöz alanlar tutulur ve yavaşça deri zonlarında elastikiyet kaybı ve artmış kıvrılmalar gelişir. Histolojik olarak epidermotropizm ve follikülotropizm gösteren malign TH’leri ile birlikte elastik fibrilleri fagosite eden histiositlerin oluşturduğu non-kazeifiye granuloam formasyonları ortaya çıkar (41,60).

Folikülotropik MF

Sıklıkla genç eriskinlerde küme oluşturan foliküler papüller, akneiform lezyonlar, indüre plaklar ve bazen tümörlerle karakterize olan hastalık olup özellikle baş ve boyun bölgesinde yerleşir. Klasik MF’den farklı olarak kaşıntı şiddetlidir ve hastalık progresyonunun önemli bir göstergesidir. Hastalarda sekonder bakteriyel infeksiyonlar da sık görülür (4,29).

MF, primer olarak deriyi tutmakla beraber ileri evrelerde lenf nodu ve diğer organ tutulumları olabilir (61). Lenfadenopati genellikle geç ortaya çıkar ve hemen her zaman deri dışı tutulumun başlangıç şeklidir (43). Ancak hassas PCR yöntemi ile erken evrede de klonal T hücrelerin infiltrasyonu gösterilmiştir (61). Özellikle yaygın lezyonlar bulunan deri bölgelerinin drenaj yönünde bölgesel lenfadenopati ile başlar (62). Dermatopatik ya da neoplastik olabilir. Sausville ve arkadaşları MF hastalarından alınan 96 lenf nodu (LN) biyopsisinin değerlendirilmesi sonucu histolojik bulguları temel alan bir sınıflama yapmışlardır (62). (Tablo 3)

Tablo 3: Sausville ve arkadaşlarının LN biyopsi değerlendirme sonucu

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

2009 yılında International Society of Cutaneous Lymphoma (ISCL)/EORTC tarafından yapılan son revizyonda lenf nodu ve periferik kan tutulumu ilgili değerlendirme değiştirilmiştir. Buna göre; palpabl lenf nodu olmadan lenf nodu biyopsisi yapılması önerilmemektedir, palpabl lenf nodu varsa alınan patolojik incelemede atipik hücre ve destrüksiyon varlığına göre evrelendirme yapılır. Sezary hücresi olarak bilinen atipik lenfositlerin normal görünümlü lenfositlere oranı ve bu hücrelerin klonalitesi evrelendirmede dikkate alınmaktadır (46). Visseral tutulum genellikle otopsislerde tespit edilmekte ve en sık akciğer, dalak, karaciğer ve böbrek tutulumu saptanmaktadır (43).

Klinik evre (stage) hastalığın yayılım derecesi ve tümör nodüllerinin olup olmaması ve eritrodermi ile ilişkilidir. Klinik değerlendirme ve histopatoloji MF tanısını koymada genellikle yeterli olmaktadır. Ancak, hastalığın tümör- lenf nodu- metastaz (TNM) sınıflaması ile evrelendirilmesi yapılmalıdır. Bu evrelendirme MF ve SS için 1979 'da MF Cooperative Group tarafından önerilmiştir. Bu sistemde evrelendirme tutulan vücut yüzeyi oranı, deri görünümünün tipi, lenf nodu ve iç organ tutulumlarına göre yapılır. Periferik kan tutulumu bu evrelendirmede yer almaz (63,64). Yakın zamana kadar WHO ve EORTC tarafından iki farklı sınıflama kullanılmaktaydı. Ancak bu sınıflandırmalar yetersizlik ve kavram karmaşası nedeniyle 2005 yılında revize edilerek birleştirilmiştir.

Tablo 4: ISCL/EORTC tarafından yapılan MF' nin revize TNMB sınıflaması (28)

Deri Tutulumu (T)

T1 Deri yüzeyinin %10'undan azını kaplayan papül, yama ve plaklar. Ayrıca T1a (sadece yama) ve T1b (plak ± yama) olarak da ayrılabilir

T2 Deri yüzeyinin %10'undan fazlasını kaplayan papül, yama ve plaklar. Ayrıca T2a (sadece yama) ve T2b (plak ± yama) olarak da ayrılabilir

T3 Bir yada daha çok deri tümörü (1 cm çap)

T4 Eritrodermi

Lenf nodu tutulumu (N)

N0 Klinik olarak lenfadenopati yok, biyopsi gerekli değil

N1 Klinik olarak anormal periferik LN, histoloji Hollanda grade 1 ya da NCI LN0-2

N1a Klon negatif*

N1b Klon pozitif*

N2 Klinik olarak anormal periferik LN, histoloji Hollanda grade 2 ya da NCI LN3

N3 Klinik olarak anormal periferik LN, histoloji Hollanda grade 3-4 ya da NCI LN4; klon pozitif ya da negatif

Nx Klinik olarak anormal periferik LN, histolojik kanıt yok

İç organ tutulumu (M)

M0 İç organ tutulumu yok

M1 İç organ tutulumu var (Patolojik olarak kanıtlanmalı ve tutulan organ tanımlanmalı)

Periferik kan tutulumu (B)

B0 Periferik kanda atipik hücre sayısı %5'in altında

B0a Klon negatif*

B0b Klon pozitif*

B1 Periferik kanda düşük tümör yükü: atipik hücre sayısı %5'in üstünde ancak B2

kriterleri yok

B1a Klon negatif

B1b Klon pozitif*

B2 Yüksek tümör yükü: $\geq 1000/\mu\text{L}$ Sezary hücresi, klon pozitif

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

Tablo 5. ISCL/EORTC tarafından yapılan MF'nin revize klinik evrelemesi (27)

EVRE	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
III	4	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

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

yapılır. Palpe edilen lenf nodlarından biyopsi yapılmalıdır ancak palpe edilemiyorsa biyopsi alınmasına gerek yoktur (43,65,66).

3.1.4. Histopatoloji

MF’de erken lezyonlarda papiller dermiste fibrozise gidişle birlikte diffüz lenfositik infiltrasyon görülür. Reaktif olgularla birlikte görüldüğünde MF hücrelerini ayırt etmek güç olabilir. Dikkat edildiğinde malign-TH klonlarının epidermotropizm ve follikülotropizm odakları tespit edilebilir. Bu odaklar lentiginöz tipte (bazal membran zonunda lineer birikim), veya pagetoid tipte tek hücre infiltrasyonu şeklinde ya da ‘‘Pautrier mikroabseleri’’ adı verilen pasif epidermal tabakadaki atipik lenfosit ekzositozuna bağlı kümeler şeklinde görülürler. Mikozis fungoidesteki epidermotropizm, MF’e benzer dermatitlerin aksine belirgin epidermal veya folliküler spongiosis veya sitotoksikite bulguları (bazal hücre vakuolizasyonu veya apoptoz) ile birlikte değildir. Epitel, pasif görünse de laküner sahalarda indifferansiye keratinositleri ayıran atipik lenfositlerin kümelenmesine izin verir.

Bu alanların küçük epitelial müsinosis odaklarından geliştiği saptanmış olup, kıl follikülleri malign TH’i ile infiltre olduğunda epitel hücreleri arasında daha yaygın birikir ve kıl follikülleri inhibe olarak yeni kıl oluşmaz (folliküler müsinosis) (Resim 3)

Sitolojik olarak MF’deki malign TH’i küçük veya orta büyüklükte yoğun heterokromatin içeren çentikli serebriform nükleer konturlara sahiptirler. Bazen bu hücreleri sitokinlerin aktive ettiği TH’den ayırt etmek güçtür.(67) Ancak serebriform nükleer konturlar ayırıcı tanıda önem taşırlar. MF’deki intraepitelial malign TH toplulukları benzer özellikler içeren diğer hastalıklardan ayırt edilmelidir.

Serebriform nükleus içeren malign TH’i lezyonların dermal komponentlerinde de görülebilir. Yine de özellikle erken lezyonlarda reaktif lenfositler ve diğer mononükleer iltihabi elemanların varlığı tanıyı zorlaştırır. Hastalığın ileri dönemlerinde nodüler lezyonların geliştiği dönemde epidermotropizm kaybolabilir ve dermal infiltrasyonda nodüler veya diffüz

daha uniform görünümlü atipik TH'i ortaya çıkar. Dermal komponentte büyük oldukça atipik lenfositler hastalığın kötü gidişini gösterir.

MF'in adneksotropik MF dahil birçok birçok klinikopatolojik varyantları vardır. Adneksotropik form vücudun her yerinde görülebilirse de en çok yüz saçlı deri ve güneşe maruz kalan ekstremiteleri tutar. Epidermotropizm çok az ya da hiç olmadığından yüzeysel alınan biyopsilerde tanı konulamayabilir. Kıl folliküllerinin atipik T lenfositlerle infiltrasyonu olmasıyla pautrier mikroabseleri oluşur ayrıca folliküler müsinozis ortaya çıkar ve folliküllerde atrofiyle birlikte alopesi görülür. Folliküler lezyonlar olsun ya da olmasın ekrin gland tutuluşu da izlenebilir. Ekrin tutuluşu sringometaplazi ile birlikte olabilir fakat müsinozis görülmez. Özellikle klasik epidermotropik yama/plak evresinin erken gelişim aşamasında prognoz yüz güldürücüdür.

Tablo 6: Mikozis fungoides ve Sézary sendromunda lenf nodlarının histopatolojik evrelemesi

Güncellenmiş ISCL/EORTC Sınıflaması

	Dutch Sistemi	NCI-VA Sistemi
N1	Grade 1: dermatopatik Lenfadenopati	LN0: Atipik lenfosit yok LN1: Arasıra ve izole atipik lenfositler (kümeler içinde düzenlenmemiş) LN2: Birçok atipik lenfositler veya 3-6 hücre kümeleri
N2	Grade2: DL; Mf tarafından erken tutulum (Serebriform nükleus >7,5µm varlığı)	LN3: Atipik lenfosit kümeleri; nodal yapı korunmuş
N3	Grade3: Lenf nodu yapısında kısmi kayıp; Çok sayıda atipik serebriform mononükleer hücreler(CMCs) Grade4: Nod'da tam yıkım	LN4: Atipik lenfositler veya neoplastik olduğu net olan hücreler tarafından kısmi/tam nodal yapı kaybı

Özet olarak;

- Epidermiste, yoğunluğu yama evreden plak evreye doğru artan atipik, çok kıvrıntılı nükleuslu, orta-boy lenfositlerin varlığı (epidermotropizm),

- Epidermiste Pautrier mikroabselerinin görülmesi,
- Üst dermiste, lenfositlerden zengin bant tarzında likenoid mononükleer infiltrasyon,
- Bazal membran boyunca tek tek lineer dizilim gösteren vakuollü halo ile çevrili atipik lenfositik hücreler,
- İleri olgularda dermal ve hatta subkutan yağlı dokuda atipik lenfositlerden zengin infiltrasyon gözlenir (42, 68).

3.1.5. Ayırıcı Tanı

Hastalığın evresi ve klinik tipine göre pitriazis roze, dermatofitozlar, pitriazis versikolor, Ekzema, psöriazisin atipik formları, numuler ekzema, tinea korporis, kutane lösemi, kutane metastaz, derin mikozlar, atipik mikobakteri infeksiyonları, eritrodermi yapan tablolar, pitriazis alba, vitiligo, dermatomyozit ve Civatte'nin poikiloderması gibi edinsel poikiloderma tablolarıyla ayırıcı tanı yapılmalıdır (29,36,43).

3.1.6. Laboratuvar Bulguları

MF'de çeşitli interlökinlerin artısına bağlı olarak periferik kanda eozinofili, immünglobulin E veya immünglobulin A düzeyinde yükselme, LDH yüksekliği ve gecikmiş tipte immün yanıt anomalileri görülebilir. Ancak hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur ve tanı açısından değer taşımazlar. Bununla birlikte LDH yüksekliği kötü prognoz göstergesi kabul edilir (29).

3.1.7. Prognoz

MF ve eritrodermi ile birlikte kanda malign TH'nin bulunduğu Sezary sendromunda hastalığın ilerleyişi ve ölüme ilgili farklı risk faktörleri vardır. Sürviyi etkileyen en önemli

faktörler hastanın yaşı, TNM klasifikasyonu ve ekstra kutanöz hastalık varlığıdır. Periferik eozinofili, periferik kan tutuşu, lenf nodülü ve visseral tutulum kötü prognostik faktörlerdir.

-Stage IA dışındaki hastalar kürabl değildir

- MF kutanöz TH'li lenfomalar içinde en iyi seyirlidir, deri tutulumunun derecesine göre 10-yıllık sürvi %41 ile %100 arasındadır.

- Tanıdan sonra 20 yıl içinde ekstrakutanöz bir hastalığa ilerleme ihtimali evreye bağlı olarak %40'a kadar çıkabilir

- Mortalite ve prognoz tanı esnasındaki evre ile ilişkilidir

* Evre IA aşamasında tanı konan ve tedavi edilen hastalar (deri tutulumu yama veya plak şeklinde olup tutulan alan %10'un altında olanlar) normal yaşam sürelerini yaşarlar.

* Yaygın yama/plak (stage IB veya IIA): ortalama yaşam süresi 11 yıldır.

* Kutanöz tümörler (stage IIB): ortalama yaşam 3.2 yıl.

* Eritrodermi (stage III): ortalama yaşam 4.6 yıl.

* Patolojik nodal tutuluş (stage IVA): ortalama yaşam 1.2 yıl.

* Visseral tutulum (stage IVB): ortalama yaşam 0.9 yıl.

* MF Sezary sendromuna ilerleyebilir veya büyük-hücreli lenfomaya dönüşebilir.

* İleri evre MF'de immünespresyon artar ve sistemik enfeksiyonlara bağlı ölüm görülür.

Hastaların lezyonlu deri ve burun çevrelerindeki Staphylococcus aureus taşıyıcılığı normal popülasyona göre yüksektir (69). Olguların %50 si enfeksiyöz komplikasyonlar nedeni ile kaybedilmektedir (70, 71). Neden olan etkenler arasında başlıca Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriaceae sayılabilir. Herpes zoster ve herpes simpleks virüsleri ile olan deri enfeksiyon sıklığı bu hastalarda belirgin olarak artmıştır (70). Histoplasma capsulatum ve Candida gibi deride nadiren enfeksiyona yol açan etkenler ile deri enfeksiyonları da bildirilmiştir (70, 72).

Tablo 7: Primer kutanöz lenfomalarda sıklık ve prognoz : (75)

	WHO-EORTC sınıflaması	Sıklık %	5 yıllık yaşam süresi %
Ağrısız Primer Kutanöz T hücreli Lenfomalar	Mikozis fungoides	44	88
	Folikilotropik MF	4	80
	Pagetoid Retikülozis	<1	100
	Granulomatöz Gevşek Deri	<1	100
	Primer Kutanöz Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma	8	95
	Lenfomatoid Papülozis	12	100
	Subkutan Pannikülit Benzeri T hücreli Lenfoma	1	82
	Primer Kutanöz CD+4 küçük/orta Pleomorfik T hücreli Lenfoma	2	75
Agresiv Primer Kutanöz T hücreli Lenfomalar	Sezary Sendromu	3	24
	Primer Kutanöz NK/T hücreli lenfoma	<1	bilinmiyor
	Primer Kutanöz CD8+ T Hücreli Lenfoma	<1	18
	Primer Kutanöz g/d hücreli T Hücreli Lenfomalar	<1	bilinmiyor
	Tanımlanmamış Primer Kutanöz T Hücreli Lenfoma	2	16
Ağrısız Primer Kutanöz B hücreli Lenfomalar	Primer Kutanöz Marjinal Zon B Hücreli Lenfoma	7	99
	Primer Kutanöz Folikül Merkezli Lenfoma	11	95
Diğer Primer kutanöz B hücreli Lenfomalar	Primer Kutanöz Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Bacak Tip	4	55
	Primer Kutanöz Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Diğer	<1	50
	Primer Kutanöz İntravasküler Büyük B Hücreli Lenfoma	<1	65

Mortaliteyi artıran diğer sebepler sekonder maligniteler (ör; yüksek grade'li non-hodgkin lenfomalar, hodgkin hastalığı, kolon kanseri, melanoma, deri kanseri) kardiyopulmoner komplikasyonlar (yüksek kalp yetmezliği), anemi ve kronik hastalıklar ve ödemdir (43).

3.1.8. Tedavi

MF tedavisi hastalığın evresine, hastanın yaşına ve genel durumuna göre belirlenir. Tedavi seçiminde yan etkiler ve hastanın yaşam kalitesi göz önünde tutulmalıdır. Evre IIA'ya kadar olan yama / plak tarzı lezyonlarda tedavi seçenekleri şunlardır:

1. Topikal kortikosteroidler

Sadece fazla yaygın olmayan, premikotik evre yama tarzı lezyonlarda uygundur.

2. Fototerapi (UVB) / Fotokemoterapi (PUVA)

PUVA tedavisi, deriyi UV ışınlarına karşı duyarlandırıcı psoralen içeren tabletlerin alımından 1-2 saat sonra duyarlanmış derinin özel kabinlerde UVA ile ışınlanması esasına dayanır. Bunun sonucunda atipik lenfositler inaktive olmaktadır. Bazı olgularda sadece UVB ile ışınlama da yeterli olabilir.

Darbant UVB (Db-UVB) fototerapisi ilk kez 1976'da Fisher tarafından psoriasis tedavisinde 313 nm dalga boylu UV ışınlarının etkisini ortaya koyması sonucu kullanılmaya başlandı. Daha sonraları 295 nm dalga boyunda hiçbir antipsoriatik etkinin olmadığı oysa ki 300-313 nm dalda boylarında (eritematojenik dalga boyu) en etkili gerilemenin elde edildiği gösterilmiştir. Db-UVB geniş bant UVB'ye göre 5-10 kat daha az ödeme ve hiperplaziye, eriteme, güneş yanığına, hücre oluşumuna ve Langerhans hücre sayısında azalmaya neden olmaktadır. 311 nm ile tedavi gören hastalarda lezyonların temizlenmesinin daha hızlı olduğu ve aşırı eritem ataklarının azaldığı, aynı zamanda remisyon döneminin uzadığı gösterilmiştir. Ancak UVB tedavisinde optimal etkinliği sağlayabilmek için fototerapi öncesi hastanın minimal eritem dozunu hesaplamak gerekmektedir. Db-UVB uygulaması minimal eritemdozu (MED) veya deri tipine göre yapılmaktadır (74).

3. Topikal nitrojen mustard veya karmustin (BCNU)

4. Radyoterapi / Elektron beam ışınlama (tüm vücut yüzeysel ışınlama)

Evre IIB'den itibaren, yani tümör, eritrodermi, neoplastik lenfadenopati, uzak metastaz varlığında aşağıdaki tedavi yöntemlerinden en uygunu seçilir:

1. Sistemik kemoterapi

2. Interferon tedavisi

3. Retinoik asit tedavisi

4. Fotoferez (Ekstrakorporeal fotokemoterapi)

PUVA tedavisindeki gibi oral psoralen alımından sonra, hastanın lenfositlerinin ayrıştırılıp ekstrakorporeal olarak fotoferez cihazından geçirilerek UVA ile ışınlanması ve bu şekilde

inaktive edilen lenfositlerin hastaya geri verilmesi esasına dayalı bu yöntem, özellikle eritrodermik MF ve Sezary Sendromunda etkilidir.

5. Diğer

Henüz deneysel aşamada olan çeşitli tedavi yöntemleri de vardır (75, 76).

4. MATERYAL METOD

1- Olgu Seçimi

Çalışmaya 01.01.2008-01.06.2010 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda biyopsileri alınan 32 plak evresinde MF hastası ve 10 non spesifik dermatoz tanısı alan kontrol hastası alındı. Hastalardan alınan biyopsiler Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelendi.

Mikozis Fungoides tanılı hastaların tümüne 3 ay süreyle Db-UVB tedavisi için PhilipsHoland 311 nm TL 100W/01-FS72 kabini kullanıldı. Doz artışları her seansta deri tipine göre otomatik olarak cihaz tarafından belirlendi. 3 ay sonunda kontrol biyopsileri alındı. 20 hastada MF lehine bulgu saptanmazken 12 hastada MF ile uyumlu bulgular saptandı.

2- Histopatoloji

a) Dokuların Hazırlanışı

MF tanılı 32 hastanın tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere toplamda 64 biyopsileri, kontrol grubunun ise toplamda 10 adet biyopsileri incelendi. Bu olguların parafin bloklarından immunhistokimyasal (İHK) CD4, CD8 ve MMP-9 boyamaları uygulamak üzere lizinli lamlara kesitler alındı. İHK boyama işlemleri tamamlanan dokular ışık mikroskopunda değerlendirmeye hazır hale geldi.

b) Histopatolojik Değerlendirme

Tüm olguların birer adet Hematoksilen-Eozin ve üçer adet de İHK boyamalara ait preparatları Olympus BX51 marka ışık mikroskopunda değerlendirildi. İHK lamları mikroskopun X40 lık objektif büyütmesinde hem epitel içinde hem de epitel altında pozitif boyanan hücre sayıları ayrı ayrı not edilerek değerlendirildi. Boyanmanın en fazla olduğu 3

alan sayılıp ortalamaları alındı. CD4/CD8 oranı ve MMP-9 düzeyleri hasta ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldı.

c) İstatistik

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS 17.0 paket programı yardımıyla analiz edildi. Verilerin özetlenmesinde frekans (sayı), yüzde (%), aritmetik ortalama±standart sapma ($X\pm SS$) kullanıldı. Kategorik verilerin dağılımının karşılaştırılması “ki-kare (χ^2) testi” ile yapıldı. Sürekli sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu, “bir örnek Kolmogorov-Smirnov testi” ve “varyasyon katsayısı” birlikte değerlendirilerek belirlendi. Sürekli sayısal verilerden normal dağılıma uyan parametrelerin iki grup yönünden karşılaştırılması “bağımsız gruplarda Student - t testi” ile, normal dağılıma uymayan parametrelerin karşılaştırılması ise “Mann-Whitney U testi” ile gerçekleştirildi. Normal dağılıma uymayan parametrelerin bir gruptaki tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaretli Sıra testi kullanıldı. Tüm analizlerde, $p<0.05$ olduğunda aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmamıza 10 kontrol, 32 Mikozis Fungoides (MF) hastası alındı.

Kontrol grubunda hastaların 5 i (%50) erkek, 5 i (%50) kadın, MF hastaların ise 17 si kadın (%53.1) ve 15 i (%46,9) erkekti. (Tablo 8)

Hastaların yaşları 21 ile 68 yıl arasında değişiyordu. Olguların yaş ortalaması kontrol grubunda 41,70±8,654, MF grubunda ise 43.00±12,06 idi. (Tablo 9)

Kontrol grubu olguların tamamında alınan biyopsiler nonspesifik dermatoz olarak yorumlandı.

Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı bir fark saptanmadı.(p>0.05)

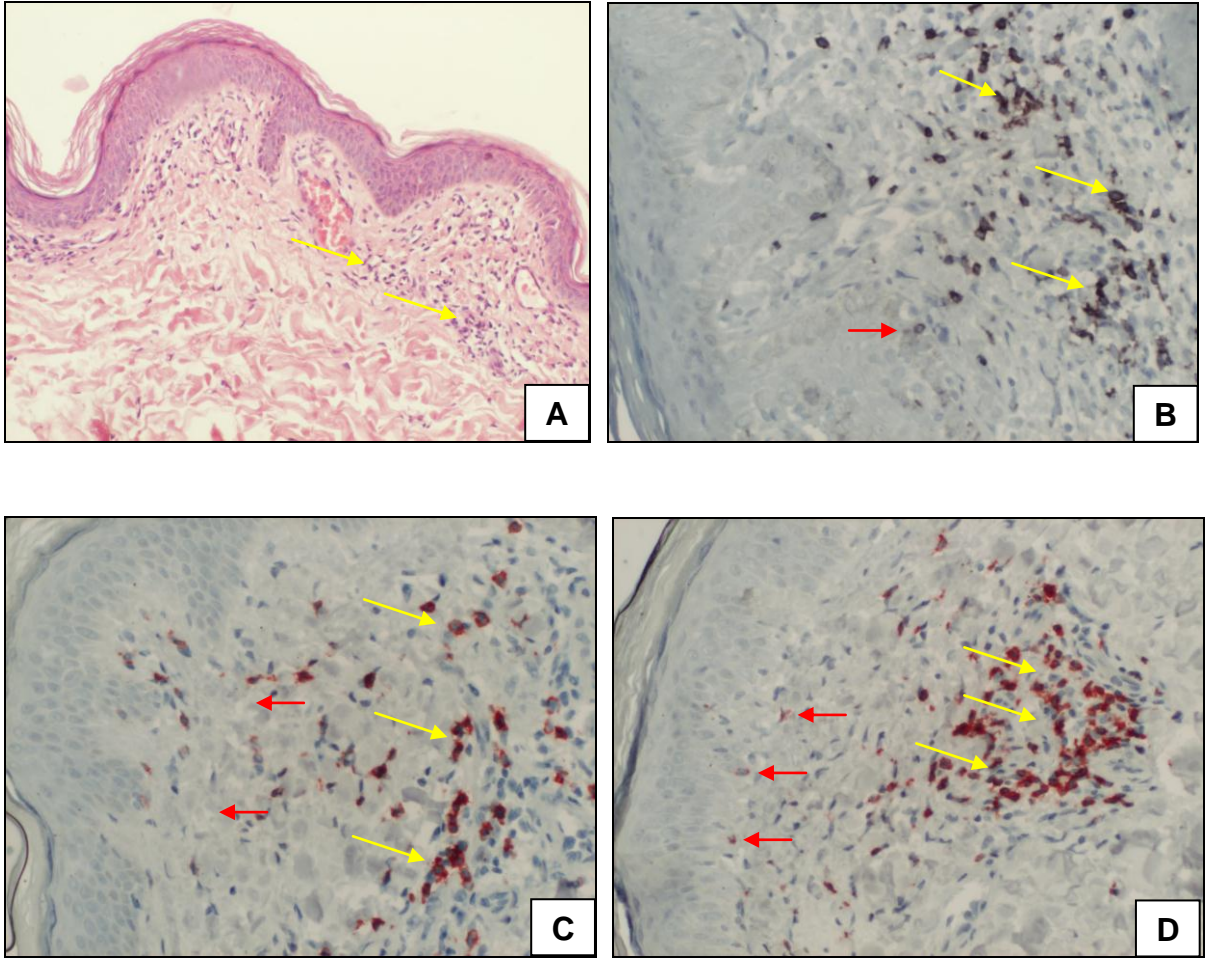
Tablo 8: MF ve kontrol gruplarında cinsiyet karşılaştırması

Gruplar	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
MF	17	53,1	15	46,9	32	100.0
KONTROL	5	50.0	5	50.0	10	100.0

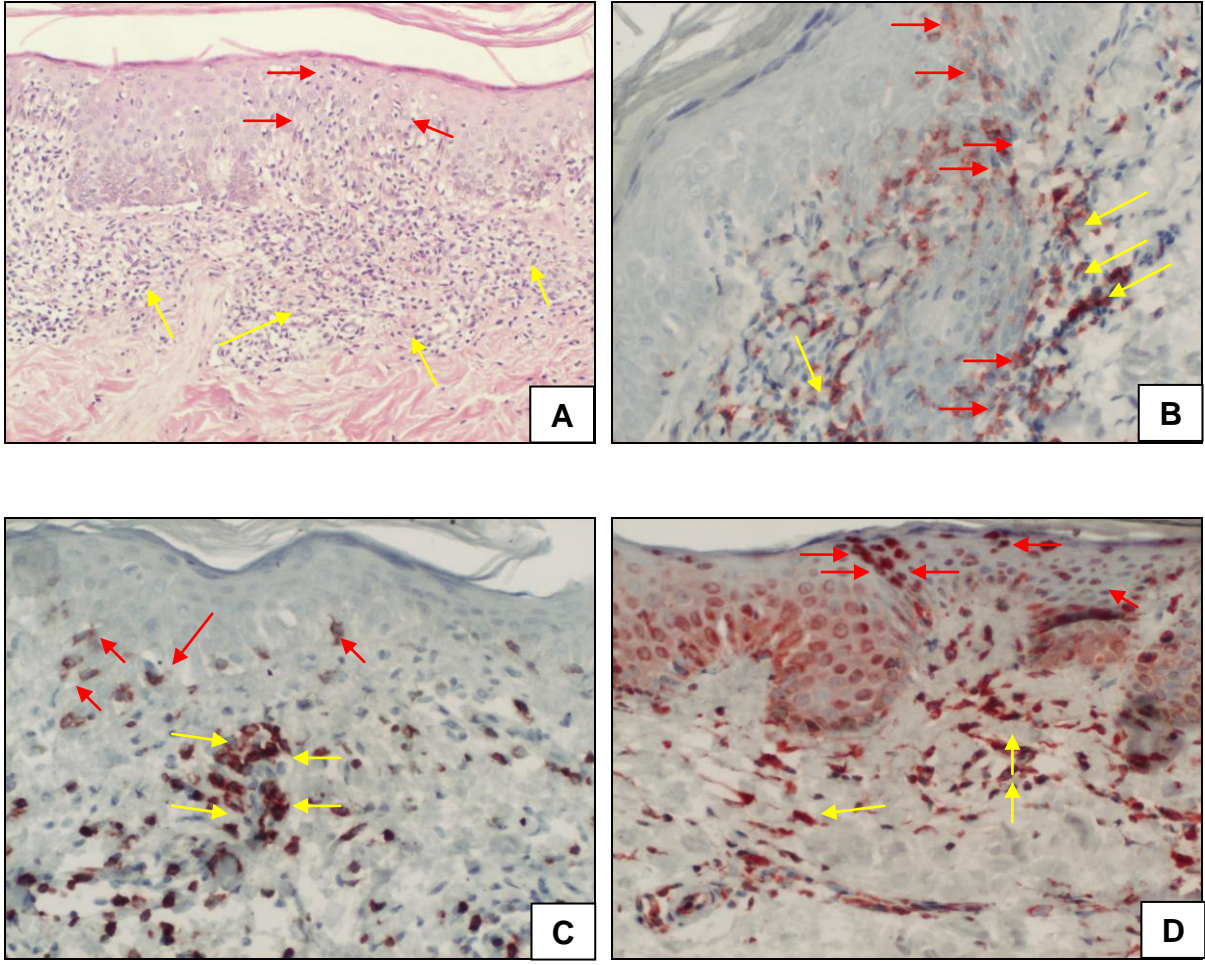
Tablo 9: MF ve kontrol gruplarında yaş ortalaması, SD, Minimum ve Maksimum Değerleri

Gruplar	Ortalama Yaş	Standart sapma (±) (SD)	Minimum Değer	Maksimum Değer
MF	43,00	12.72	21	68
KONTROL	41,00	8.12	29	56

MF olgularında hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası epitel içi CD4/CD8 oranı, MMP-9 sayısı, epitel altı CD4/CD8 oranı, MMP-9 sayısına bakılırken, kontrol grubunda sadece CD4/CD8 oranı, MMP-9 sayılarına bakıldı.



RESİM 2: Kontrol grubuna ait Hematoksilen&eozin (A) ve immunhistokimyasal CD4 (B), CD8 (C) ve MMP-9 (D) boyamaları görülmektedir. Kontrol grubunda epitel altında (sarı oklar) immunhistokimyasal olarak 3 boyamada pozitif ekspresyon gösteren hücreler görülmekte olup, epitel içinde ise (kırmızı oklar) boyanma daha az miktardadır. (A=X100, B,C,D=X200)



RESİM 3: MF grubuna ait Hematoksilen&eozin (A) ve immunhistokimyasal CD4 (B), CD8 (C) ve MMP-9 (D) boyamaları görülmektedir. MF grubunda epitel altında (sarı oklar) immunhistokimyasal olarak 3 boyamada pozitif ekspresyon gösteren hücreler görülmekte olup, epitel içinde (kırmızı oklar) kontrol grubuna oranla boyanan hücre sayısı daha fazladır. (A=X100, B,C,D=X200)

Tablo 10: Tedavi öncesinde MF ve kontrol grubunun epitel içi ve epitel altı CD4/CD8 ve MMP-9 düzeyleri

	MF	KONTROL	P değeri (<0.05 anlamlı)
Epitel içi CD4/CD8	4,61 ± 3,12	0,55 ± 1,25	<0.05 *
Epitel içi MMP-9	23,69 ± 10,69	4,90 ± 2,64	<0.05 *
Epitel altı CD4/CD8	2,89 ± 1,5665	1,84 ± 1,1621	0,740
Epitel altı MMP-9	137,63 ± 55,425	32,40 ± 21,141	<0.05 *

MF grubu tedavi öncesi ve kontrol grubu epitel içi MMP-9 ve CD4/CD8 oranları arasında anlamlı fark saptandı (p<0.05). MF olgularında değerler daha yüksek olarak bulundu.

Epitel altı CD4/CD8 oranına bakıldığında MF grubunda değer daha yüksek olmasına rağmen, istatistiki olarak anlamlı değildi, MMP-9 düzeyi MF grubunda anlamlı derecede yüksekti (p<0.05).

Tablo 11: Tedavi öncesinde tedaviden fayda gören olgular ile fayda görmeyen olguların epitel içi ve epitel altı CD4/CD8 ve MMP-9 düzeyleri (ortalama)

MF hastaları (n=32)	Fayda Görenler (n=20)	Fayda Görmeyenler (n=12)	P değeri (<0.05 anlamlı)
Epitel içi CD4/CD8	5,24 ± 3,5696	3,57 ± 1,8821	0,239
Epitel içi MMP-9	18,20 ± 8,377	32,83 ± 7,433	<0.05 *
Epitel altı CD4/CD8	2,81 ± 1,811	3,03 ± 1,1035	0,209
Epitel altı MMP-9	133,70 ± 65,054	144,17 ± 35,675	0,239

Tedaviden fayda gören olgularda tedavi öncesinde epitel içinde MMP-9 düzeyleri fayda görmeyen olgulara göre daha yüksek bulundu. CD4/CD8 düzeyi fayda gören olgularda rakamsal olarak daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p>0.05)

Epitel altında ise MMP-9 ve CD4/CD8 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
($p>0.05$)

Tablo 12: Tedavi sonrasında tedaviden fayda gören olgular ile fayda görmeyen olguların epitel içi CD4/CD8 ve MMP-9 düzeyleri (ortalama)

MF hastaları (n=32)	Fayda Görenler (n=20)	Fayda Görmeyenler (n=12)	P değeri (<0.05 anlamlı)
Epitel içi CD4/CD8	1,75 ± 1,7468	1,83 ± 1,8299	0,012 *
Epitel içi MMP-9	15,60 ± 7,708	13,58 ± 5,567	0,604
Epitel altı CD4/CD8	1,17 ± 1,1772	0,69 ± 0,6953	0,195
Epitel altı MMP-9	14,39 ± 14,391	25,62 ± 25,627	<0.05 *

Tedavi sonrasında epitel içinde CD4/CD8 oranı tedaviden fayda görmeyen olgularda daha yüksek bulundu, ancak MMP-9 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$)

Epitel altı değerlerinde ise tedavi sonrasında, CD4/CD8 oranı arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmazken, tedaviden fayda görmeyen olgularda MMP-9 düzeyi daha yüksek bulundu.

Tablo 13: Tedaviden fayda gören olgularda tedavi öncesi ve sonrası epitel içi ve altı CD4/CD8 oranı ve MMP-9 düzeyleri (ortalama)

Fayda Görenler (n=20)	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	P değeri (<0.05 anlamlı)
Epitel içi CD4/CD8	5,245 ± 3,5696	1,417 ± 1,7468	<0.05 *
Epitel içi MMP-9	18,20 ± 8,377	15,60 ± 7,708	0,232
Epitel altı CD4/CD8	2,817 ± 1,8113	1,389 ± 1,1772	<0.05 *
Epitel altı MMP-9	133,70 ± 65,054	32,60 ± 14,391	<0.05 *

Tedaviden fayda gören olgularda, uygulanan tedavi sonucu epitel içindeki CD4/CD8 oranının anlamlı derecede azaldığı görülürken, MMP-9 miktarında ise her ne kadar bir azalma gözlenirse de, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Epitel altındaki değerlere bakıldığında; hem CD4/CD8 oranının hemde MMP-9 miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi.

Tablo 14: Tedaviden fayda görmeyen olgularda tedavi öncesi ve sonrası epitel içi ve altı CD4/CD8 oranı ve MMP-9 düzeyleri (ortalama)

Fayda Görmeyenler (n=12)	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	P değeri (<0.05 anlamlı)
Epitel içi CD4/CD8	3,574±1,8821	3,034±1,8299	0,508
Epitel içi MMP-9	32,83±7,433	13,58±5,567	0,002 *
Epitel altı CD4/CD8	3,029±1,1035	1,640±0,6953	0,010 *
Epitel altı MMP-9	144,17±35,675	137,75±25,627	0,347

Tedaviden fayda görmeyen olgularda, uygulanan tedavi sonucu epitel içindeki CD4/CD8 oranındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değilken, MMP-9 miktarında azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Epitel altındaki değerlere bakıldığında; epitel içi değerlerin tam tersi bir durum görülmektedir. CD4/CD8 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken, MMP-9 miktarında ise istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmedi.

6.TARTIŞMA

KTHL deride yerleşmiş olan başlıca CD3+ CD4+ T-hücre fenotipinde non-Hodgkin lenfoma grubundandır(4). MF, hastalığın erken dönemlerinde skuamlı eritematöz yama şeklinde lezyonlar ve plaklarla karakterli KTHL'lar içinde en sık görülen tiptir (76). Klinik seyir iyi olmakla birlikte bazı hastalarda tümör evresine ilerler bu durumda klinik gidiş daha kötüdür. CD30 – lenfomalar primer kütanöz büyük T-hücreli lenfomaların aksine kısa sürede ekstrakütanöz yayılım gösteren multipl tümörlerle karakterli ve kötü prognozludurlar. 5 yıllık yaşam ortalaması %15'dir (77) .

Biyolojik davranıştaki farklılığın altında yatan patofizyolojik mekanizma büyük ölçüde bilinmemektedir. Bununla birlikte birçok ilerlemiş MF olgusunda immunomodülatör terapilerin yararlı etkisi vardır, MF tümörlerinin küçültülmesinde hastaya CD8+ sitotoksik T lenfositlerin verilmesi (CTL), lezyonun içine interlökin-12 uygulanması ile alınan sonuçlar tümör-spesifik immun cevabın rolünü ortaya koymaktadır. (78-80)

Femiano ve arkadaşlarının MF' de yeni bilgileri içeren makalesinde MF lezyonlarındaki T hücrelerinin Th 1 sitokin (IL-2 ve interferon- γ) profilinde olduğunu, Sezary Sendromunda ise Th 2 profilinin (IL-4, IL5, IL-10) hakimiyet gösterdiğini belirtmişlerdir(21). Th 1 sitokinler (IL-2 ve interferon- γ) sitotoksik T hücrelerinin çoğalmasına ve neoplastik Th 2 hücrelerinin baskılanmasına neden olmaktadır. Aksine Th 2 sitokinler (IL-4, IL-5, ve IL-10) sitotoksik T hücrelerin oluşmasını baskırlar. (21)

Sezary Sendromunda Th 2 tipinde reseptör profili vardır, diğer taraftan bunlar Th 1 spesifik gen profili (TBX21, SCYA5, NKG7, XCL1, TXK ve Granzim B) tarafından down-regülasyona (reseptörlerin azalması ve tolerans durumu gelişmesi) uğratılmışlardır. Th 1 fenotipi interferon (IFN) ekspresyonunu düzenler (81).

MF tanısında CD4/CD8 oranının tanısal değerini belirlemek için daha önce yapılmış olan bazı çalışmalarda sonuçlar tartışmalı bulunmuştur. Bergman ve arkadaşlarının 1998

yılında yaptıkları bir çalışmanın sonucunda MF, non-MF ve tanısı şüpheli hastalarda CD8+ hücrelerinin yüzde oranlarında bir farklılık bulamamışlardır (82). Nuckols ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları çalışmada MF lezyonlarının %65'inde CD4/CD8 oranı >2 olarak bulunmuş ve bunun MF tanısı için spesifik olduğuna karar verilmiştir (83). Nuckols ve arkadaşları yaptıkları çalışmada MF ve inflamatuvar dermatozlarda epidermal CD4/CD8 hücre oranlarını araştırmışlar, MF'li hastalarda bu oran oldukça yüksek bulunmuş (4.0±4.76) olup inflamatuvar dermatozlarda ise daha düşük (0.6±0.42; p=0.001) saptanmıştır, sonuçta parafin kesitlerde bu oranın yüksek olmasının MF tanısında histopatolojik yardımcı bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (83).

Harmon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada benign dermatozlu hastalarla MF ve pre-Sezary Sendromlu hastalar karşılaştırıldığında CD4/CD8 T lenfositlerin oranı arasında anlamlı bir fark bulunmaz iken bu oran Sezary Sendromunda yüksek bulunmuştur. Normal kişilerde CD4/CD8 oranı 3.1 iken benign dermatozlarda 7.4 (p<0.01), Sezary Sendromunda bu oran 49 bulunmuş olup benign dermatozlara göre çok yüksektir (p<0.01). (84). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda CD4/CD8 oranı sırasıyla epitel içinde ve epitel altında 0,55 ± 1,25 ve 1,84 ± 1,1621 iken hasta grubunda 4,61 ± 3,12 ve 2,89 ± 1,5665 bulunmuş ve epitel içi değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.05) .

Herrera ve arkadaşlarının 2008 yılında primer kutanöz küçük/orta CD4+ KTHL'larla ilgili yayınlanmış olan çalışmalarında, iyi klinik seyir izleyen hastalarda, plak evresi ve boyutları 1-3cm arasında değişen nodüllerle karakterli stabil lezyonları olan hastalarda CD4+ T lenfositlerin değişen oranlarda bulunduğunu birkaç hastada ise tamamen ortadan kalktığını, KI-67 ile belirlenen proliferasyon indeksinin düşük olduğunu, buna ilaveten CD8+ T lenfositlerin infiltrasyonunun yoğun olduğunu (ortalama, %20±%11.7) göstermişlerdir. Buna karşılık saldırgan bir ilerleyişle karakterli hastalarda, tümör nodüllerinin 5cm. ya da üzerinde ve hızlı büyüyen kitleler şeklinde olduğunu ve bu kişilerde değişen oranda CD4+T lenfosit ve

az sayıda CD8+T lenfosit varlığını saptamışlardır (ortalama 1 ± 3 ; $P < .05$) (85). Yüksek proliferasyon aktivitesi periferel T hücreli lenfomalarda başlıbaşına bir prognostik parametre olup KTHL'lardaki rolü tam olarak açıklanamamış değildir (86-88). CD8+T lenfositler ortamda ne kadar az ise tümör ilerleyişi o kadar hızlı sürvi aynı oranda kısa ve tedaviye cevap o kadar kötüdür (89-93).

Ortonne ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanan makalesinde MF'li hastalarda CD8/CD3 oranlarının önemi araştırılmıştır. Erken lezyonların tanısında sadece lenfositik populasyonda bulunan CD8/CD3 bakılmasının daha yararlı olduğu görüşü savunulmuştur. Çalışmanın sonucunda düşük CD8/CD3 oranı özellikle epidermal infiltratta < 25 daha anlamlı bulunduğundan dermale göre tanısal destek açısından daha güvenilir bir parametredir denilmiştir (94).

Maarten ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada MF'li hastalarla CD30 - primer kutanöz büyük T hücreli lenfomalarda CD8+T hücrelerinin sayısı, fenotipi, prognostik özelliklerini incelemişler ve CD8+ KTHL lerin herhangi bir evresinde CTL yüzdelerinde bir farklılık olmadığını ve CTL lerin sayısındaki artışın sürvi üzerine olumlu etkisi olduğunu eksikliğin ise kötü prognoz göstergesi olduğunu belirlemişlerdir (85). Benzer bir sonucu Hoppe ve arkadaşları da yaptıkları bir çalışmada elde etmişlerdir (96). Fakat Vonderheid ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada farklı sonuçlar ortaya konmuştur ve onlar CD8+ CTL yüzdelerinin MF'li hastalarda yama plak ve tümör evrelerinde oransal olarak düşme gösterdiğini saptamışlar fakat bu farklılığın sürvi ile ilişkili olmadığını sonucuna varmışlardır (97). Bu konuyla ilgili yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızda tedaviden fayda gören ve görmeyen olguların tedavi öncesi sonuçları karşılaştırıldığında epitel içi ve altındaki CD4/CD8 oranı anlamlı bulunmamış fakat MF'li hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında epitel içindeki CD4/CD8 oranı MF grubunda anlamlı yüksek çıkmıştır buna karşılık epitel altı dokuda bu oran anlamlı bulunmamıştır.

Tedavi sonrası tedaviden fayda gören ve görmeyen olguların karşılaştırılmasında epitel içi CD4/CD8 oranı anlamlı yüksek çıkarken epitel altında bu oran anlamlı bulunmamıştır. Elde edilen bu sonuçlar da literatürde belirtilen epidermal infiltratın dermal infiltrata göre tanısal açıdan daha anlamlı olduğu açıklamasını destekleyici özellikte olup MF lezyonlarında neoplastik hücrelerin epidermotropizm göstermesi ile alakalı olabileceğini düşündürmektedir.

Matriks metalloproteinazlar 23 adet birbiriyle yapısal olarak ilişkili çinko-bağımlı nötral proteazlar multigen ailesindedir (98). MMP'lar kansere ait stromal malign hücreler tarafından da salgılanması dolayısıyla (99), kanser invazyonu ve metastaz oluşumundaki rolleri önem taşımaktadır (100). MMP-9 farklı malignitelerde kötü klinik gidişin göstergesidir, tümörün hızlı büyümesi, yayılması ve anjiogeneziste önemli rol oynar (101) . Literatür taramalarında MMP'ların farklı birçok tümör tiplerinde çalışıldığı görülmekle birlikte MF'li hastalar ve MMP'ın ilişkisine dair çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Hoda ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yayınlanmış olan ve MF olgularının deri lezyonlarında immunhistokimyasal MMP-9 un durumunu araştıran makalelerinde çarpıcı sonuçlar elde etmişlerdir. 22 MF olgusu ve 10 kontrol grubu ile çalışılmıştır. Hastalar evrelerine göre gruplandırılmış, epidermal ve dermal komponentler ayrı ayrı ve birlikte değerlendirilmiş ayrıca dermal endotel hücrelerindeki ekspresyon da araştırılmıştır. MF grubu ve kontrol grubu arasında epidermiste MMP-9 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak belirgin farklılık saptanmıştır ($p < 0.001$), bunun yanı sıra yama, plak ve tümör evrelerine doğru ilerlediğimizde MMP-9'un dağılım ve yoğunluğunda anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p = 0.124$). Dermisteki duruma bakacak olursak MF'in farklı evrelerinde dermal tümör toplulukları arasında MMP-9 ekspresyon yoğunluğunda istatistiksel olarak belirgin farklılık bulunmuştur ($P = 0.001$). Yoğunluk ne kadar fazlaysa lezyonların şiddetinin o kadar yüksek olduğu tespit edilmiştir (102) .

Dermal kan damarlarının endotellerinde MMP-9 boyanma paterni de incelenmiş olup tümör hücre kümelerinin içinde kalan endotel hücrelerinde olguların %63.64'ünde pozitif boyanma izlenirken, tümör hücre kümeleri dışında kalan endotel hücrelerinde olguların %22.72'sinde pozitiflik bulunmuştur (P=0.015), ayrıca tümör dışında kalan alanlardaki endotel hücrelerindeki ekspresyonla kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (P=0.118). Tümör hücre kümeleri içinde belirgin olan pozitiflik evreye göre de anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (102) .

Singh ve arkadaşları MMP'lar (MMP-2, MMP-9) ve doku inhibitörlerini (TIMP-1, TIMP-2) oral skuamöz hücreli karsinomların farklı evrelerinde kanda ELiZA yöntemiyle ve dokuda immunhistokimyasal olarak araştırmışlar ve kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Tümör diferansiasyonu evre ile MMP'lar ve doku inhibitörlerinin pozitif bir korelasyon gösterdiğini tesbit etmişler ve bu parametrelerin kullanımının klinik açıdan çok belirleyici olacağını vurgulamışlardır (103) .

Murraya ve arkadaşları bir grup gastrik kanser olgusunda MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1, ve TIMP-2'yi monoklonal antikorlarla immunhistokimyasal olarak irdemişlerdir, kontrol grubunda hiçbir parametrede pozitif ekspresyon saptanmaz iken tümörlü grubun %94'ünde MMP-2, %73 MMP-1 ve %70 MMP-9 ,%41 TIMP-1 ve %57 TIMP-2 ekspresyonu saptamışlar (104).

Kutanöz MF'li hastaların çoğunluğu aşikar klinik tutuluş gösterirken az bir kısmı lenf nodülleri ve diğer organları tutarak kötü prognoz gösterir. Akciğer, karaciğer, dalak gibi visseral organlar tutulabilir (1). Histopatolojik olarak, MF'in yama evresinde epidermis ve papiller dermis tutulur. Hastalık ilerledikçe neoplastik lenfositler proliferer olur retiküler dermise yayılarak plak ve tümör evrelerini oluştururlar, bu ilerleyişi sağlayan faktörler tam olarak aydınlanmasa da MF'de salgılanan MMP-9'un ekstrasellüler matriksi parçalaması ve anjiogenezisteki rolünün etkili olduğu belirtilmektedir (105) .

Yapmış olduğumuz çalışmada olgu kontrol grupları karşılaştırıldığında hem epitel içi hem de epitel altı kompartmanda MMP-9'un MF'li grupta anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmada Db-UVB tedavisi öncesi bakılan biyopsilerde; tedaviden fayda gören ve görmeyenlerin epitel içi ve epitel altı MMP-9 değerleri belirlenerek karşılaştırılmış olup; tedaviden fayda görmeyenlerde epitel içi değerler anlamlı yüksek bulunurken iki grup arasındaki epitel altı değerler anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Tedavi sonrası; tedaviden fayda gören ve görmeyen gruplar karşılaştırıldığında epitel içi MMP-9 oranlarında anlamlı bir ilişki bulunmamış buna karşılık epitel altı değerler tedavi sonrası tedaviden fayda görmeyenlerde anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durum yama ve plak evresindeki hastalarda tedavi öncesi epitel içi yüksek MMP-9 düzeylerinin Db-UVB tedavisi sonrasında düştüğünü göstermekte yani tedavinin bu alanda etkili olduğunu düşündürmektedir, yine de tedavi sonrasında tedaviden fayda görmeyen hasta grubunda epitel altı MMP-9 oranının tedaviden fayda görenlere oranla yüksek olduğu görülmektedir. Tedaviden fayda gören grup; kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası değerler açısından karşılaştırıldığında tedavi sonucunda epitel içi ve altı CD4/CD8 oranlarında anlamlı bir düşüş gösterirken MMP-9 epitel içi alanda anlamsız epitel altında ise tedavi sonrasında anlamlı düşüş göstermiştir. Tedaviden fayda görmeyenleri kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası değerler açısından incelersek CD4/CD8 oranları epitel içinde anlamsız bulunurken epitel altında tedavi sonrasında anlamlı düşük bulunmuştur. Yama ve plak evresindeki MF hastalarında epitel altında CD4/CD8 oranında Db-UVB tedavisi sonrası anlamlı düşüş saptanmıştır. Tedaviden fayda görmeyen olgularda epitel içi MMP-9 ve epitel altı CD4/CD8 oranlarının yüksek olması hastaların tümöral evre MF'e ilerlemesi yönünden düzenli takiplerinin yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Hastalarımızda Db-UVB tedavisi ile CD4/CD8 oranları ve MMP-9 düzeylerinde düşüş saptanmış ve değerler kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Başlangıç değerleri yüksek olguların daha dikkatli takip edilmesi, kontrol biyopsilerinde bu oranlarda

düşme olup olmadığının takip edilmesi yararlı olacaktır. Db-UVB tedavisinin epitel içinde CD4/CD8 oranına; epitel altında ise MMP-9 düzeyine etkili olduğu düşünülmektedir. Farklı tedavi metodları ve farklı evrelerdeki hastalarla yapılacak olan çalışmalarla bu parametrelerin karşılaştırılması uygun olacaktır.

7. ÖZET

Amaç: CD4/CD8 oranının MF hastalarında yükseldiği birçok çalışmada belirtilmektedir. Dokudaki MMP düzeyindeki yükseklik ve tümör yayılımı arasında paralel bir ilişki olduğu söylenmektedir. Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrasında mikozis fungoides hastalarının CD4, CD8 ve tümöral invazyonun göstergesi olan MMP-9 düzeylerindeki değişiklikleri değerlendirmek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda biyopsileri alınarak plak evresinde MF patolojik tanısı konulan 32 hasta ile nonspesifik kronik dermatoz olarak tanı alan 10 kontrol hastası dahil edildi. Mikozis Fungoides tanılı hastaların tümüne 3 ay süreyle fototerapi uygulandı ve 3 ay sonunda kontrol biyopsileri alındı. 20 hastada MF lehine bulgu saptanmazken 12 hastada MF ile uyumlu bulgular saptandı. Histopatolojik inceleme için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yeterli sayıda kesitler alınarak kontrol grupları yanı sıra tedavi öncesi ve tedavi sonrası MF'li hasta gruplarına CD4, CD8, MMP-9 immunohistokimyasal boyamalar uygulandı.

Bulgular: Çalışmada tedaviden fayda görmeyenlerde epitel altı CD4/CD8 değerleri ile epitel içi MMP-9'un anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi. Tedaviden fayda görenlerde epitel içi ve altı CD4/CD8 değerleri ile epitel altı MMP-9 değeri tedavi sonrasında anlamlı düşük tespit edildi.

Sonuç: MF hastalarında kontrol grubuna göre CD4/CD8 ve MMP 9 düzeyleri anlamlı yüksek bulundu ve tedaviden fayda gören olgularda bu oranlarda düşme gözlemlendi.

8. ABSTRACT

Objective: Several studies reported increased CD4/CD8 ratio in patients with MF. It is said that there is a relationship between the elevation of MMP levels in the tissue and tumoral invasion. In our study, our aim was to access the changes in CD4, CD8 and MMP9; which is an indicator of tumoral invasion in patients before and after the treatment.

Material and Methods: 32 MF patients who were diagnosed with biopsies in plaque phase and 10 control patients who were diagnosed as nonspecific chronic dermatosis in Selcuk University Meram Medical Faculty were included in the study. Phototherapy was performed for 3 months on all patients diagnosed with mycosis fungoides and control biopsies were taken at the end of 3 months. In 20 patients there were no findings related to MF. In 12 patients there were findings related to MF. For histopathologic examination, samples were taken from a sufficient number of control groups; as well as CD4, CD8, MMP-9 immunohistochemical staining was performed before and after treatment in MF patients in Selcuk University Meram Medical Faculty, Department of Pathology.

Results: In the study; intraepithelial MMP-9 and underepithelial CD4/CD8 values were found to be significantly higher in patients who did not benefit from the treatment. In those who benefit; intraepithelial and subepithelial CD4/CD8 values and subepithelial MMP-9 value were found to be significantly lower.

Conclusion: CD4/CD8 and MMP 9 levels were significantly higher in MF patients than the control group. The rates tended to fall who responded well to the treatment.

9.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamda katkılarından ve desteklerinden dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. İnci MEVLİTOĞLU, Prof. Dr. Şükrü Balevi ve Doç. Dr. Hüseyin Tol'a;

İstatistik konusunda yardımlarından dolayı Prof. Dr. Kemal Tahir Şahin'e;

Tezimin her aşamasında katkılarından ve pozitif yaklaşımından dolayı Yrd. Doç. Dr. H. Hasan Esen'e;

Kendileriyle çalışmaktan keyif aldığım değerli meslektaşlarım ve çalışma arkadaşlarıma;

Tüm eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen, bu günlere gelmemi sağlayan sevgili aileme ve tüm sevgisi ile bana enerji, güç veren eşime ve çocuklarım Nehir ile Tolga'ya

Sonsuz teşekkürler ederim.

10. KAYNAKLAR

1. Damandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 1996; 88:2385-409.
2. Siegel RS, Pandolfino T, Guitart J, Rosen S, Kuzel TM. Primary cutaneous T-cell lymphomas: review and current concepts. *J Clin Oncol* 2000; 18:2908-25.
3. Pandolfino T, Siegel RS, Kuzel TM, Rosen S, Guitart J. Primary cutaneous B-cell lymphomas: review and current concepts. *J Clin Oncol* 2000; 18:2152-68.
4. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005; 105: 3768-3785.
5. Fung M.A., Murphy M.J., Hoss D.M., Grant-Kels J.M. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma, *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 325-57
6. Willemze R, Jaffe Es, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et all: 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.
7. 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
8. Elise A. Olsen et all.: Clinical End Points and Response Criteria in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: A Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29:2598-2607
9. LeBoit PE, McCalmont TH. Cutaneous Lymphomas and Leukemias. In: Elder Lever's Histopathology of the Skin. 8th Ed, New York: Lippincott-Raven. 1997: 805-846.
10. Criscione V.D., Weinstock M.A. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol* 2007; 143: 854-9
11. Stücker, M., Struk A., Altmeyer P., Herde M., Baumgärtl H., Lübbers D.W., The cutaneous uptake of atmospheric oxygen contributes significantly to the oxygen supply of human dermis and epidermis. *Journal of Physiology* 2002; 538: 985–994.
12. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol.* 2008; 17:1063-72.

13. Madison KC. Barrier function of the skin: "la raison d'être" of the epidermis. *J Invest Dermatol.* 2003; 121:231-41.
14. Murphy GF. Histology of the Skin. In: Elder D. *Lever's Histopathology of the Skin.* 8th Ed, New York: Lippincott-Raven, 1997: 5-50.
15. Murphy GF, Mihm MC. The Skin. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Pathologic Basis of Disease.* 6th Ed, United States of America: W.B. Saunders Company. 1999: 1170-1214.
16. Isaacson PG, Norton AJ. *Extranodal Lymphomas.* 1st Ed, Hong Kong: Churchill Livingstone. 1994: 131-192.
17. Cyster JG: Chemokines and cell migration in seconder lymphoid organs. *Science.* 1999; 286:2098,.
18. Mebius RE: Organogenesis of lymphoid tissues. *Nat Rev Immurol.* 2003; 3:292,
19. Davis MM, et al: Ligand recognition by alpha beta T cell receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003; 16:523
20. Hennecke J, Wiley DC: T cell receptor-MHC interactions up close. *Cell* 2001; 104:1
21. Weiss A: Structure and fonction of the T cell antigen receptor. *J Clin Invest.* 1990; 86:1015,.
22. Hayday AC: $\gamma\delta$ cells: a right time and a right place for a conserved third way of protection. *Annu Rev Immunol.* 2000; 18:795
23. Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA: CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol.* 1996; 14:233,.
24. Von Adrian UH, Mackay CR: T-cell fonction and migration. Two sides of the same coin. *N Eng J Med.* 2000; 343:1020,
25. Soydanç H ve ark. Matrix Metalloproteinases And Lung Cancer *Türk Onkoloji Dergisi.* 2006;21:53-56
26. Slater DN. The new World Health Organization–European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas: a practical marriage of two giants *Br J Dermatol.* 2005;153:874-80.
27. Olsen E et all. 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
28. Kim-James HY, Heffernan MP. The diagnosis, evaluation, and treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Probl Dermatol.* 2001;13:301-40.

29. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin, Springer, 2000; 1617-23.
30. 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.
31. 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.
32. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, Newton S, Showe LC, Benoit BM et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest*. 2005;115:798-812.
33. Sommer VH, Clemmensen OJ, Nielsen O, Wasik M, Lovato P, Brender C et al. In vivo activation of STAT3 in cutaneous T-cell lymphoma. Evidence for an antiapoptotic function of STAT3. *Leukemia*. 2004;18:1288-95.
34. 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.
35. Hodak E, Lapidot M, Kohn K, David D, Brautbar B, Kfir K, et al. Mycosis fungoides: HLA class II associations among Ashkenazi and non-Ashkenazi Jewish patient. *Br J Dermatol*. 2001;145: 974-80
36. Rapini, Ronald P.; Bologna, Jean L.; Jorizzo, Joseph L. 2007. *Dermatology: 2-Volume Set*. St. Louis: Mosby.
37. Li G, Vowels BR, Benoit BM, Rook AH, Lessin SR. Failure to detect human T-lymphotropic virus type-I proviral DNA in cell lines and tissues from patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol*. 1996;107:308
38. Munoz-Perez MA, Rios-Martin JJ, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F. Cutaneous T-cell lymphoma and human immunodeficiency virus infection: 2 cases and a review of the literature. *Acta Derm Venereol*, Mar, 1999; 79(2), 153-5.
39. Herne KL, Talpur R, Breuer-McHam J, Champlin R, Duvic M. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sézary syndrome, *Blood*, 2003;101(6), 2132-6
40. Naji AA, Waiz MM, Sharquie KE: Mycosis fungoides in identical twins, *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44, 532-3

41. Oğuz O, Engin B. Derinin Lenfoproliferatif Hastalıkları. Dermatoloji'de. Ed. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Aksungur V, Gürer M, Oğuz O. 3. baskı İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2008;2:1963-1964
42. Mc Kie RM: Lymphomas and Leukaemias: Textbook of Dermatology. Ed. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG. 5th Ed. Oxford, Blackwell Sci Pub. 1993; 2107-2134.
43. Latkowski JA, Heald P. Cutaneous T Cell Lymphomas. In: Freedberg IM, Eisen Az, Wolff K, (eds). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Vol 2, 6th ed. New York: Mc Graw Hill, 2003; 1537-1558.
44. Arnold HL, Odom RB, James WD. Andrews' Diseases of the Skin. Philadelphia, W.B. Saunders Comp, 1990; 854-863.
45. Ackerman A.B. If small plaque (digitate) parapsoriasis is a cutaneous Tcell lymphoma, even an 'abortive' one, it must be mycosis fungoides! Arch Dermatol, 1996,132,562-6
46. Onsun N, Erdemoğlu Y . Güncel kutanöz lenfoma sınıflandırma ve evreleme Türkdern 2010; 44: 178-9
47. Sarıcaoğlu H, Ali R, Özkalemkaş F, Aydoğan K, Tunalı Ş, Tunalı A. Mikozis Fungoides Olgularında Klinik Evrelendirme Ve Tedavi Sonuçlarıyla İlişkisi Türkdern 2002; 36: 197-200
48. Kazokov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. JEADV 2004; 18: 397 – 415
49. Fraser- Andrews E, Ashton R, Russell- Jones R. Pilotropic mycosis fungoides presenting with multiple cysts, comedons and alopecia. Br J Dermatol 1999; 140: 141 – 144.
50. Pereyo NG, Requena L, Galloway J et al. Follicular mycosis fungoides: a clinicohistopathologic study. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 563 – 568.
51. 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 – 198.
52. Zackheim HS, McCalmont TH, Deanovic FW, Odom RB. Mycosis fungoides with onset before 20 years of age. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 557 – 562.
53. Cerroni L., Gatter K., Kerl H. An Illustrated Guide to Skin Lymphoma, Blackwell Science, Oxford, 2004 p.7-38
54. Mataix J, Banuls J, Lucas A, Belinchon I, Betolloch I. Poikilodermatous mycosis fungoides. Int J Dermatol 2007; 46: 950 – 951.

55. Gönül M, Gül Ü, Erinçkan C, Ergin C, Kulaçoğlu S, Albayrak L. A case of mycosis fungoides presented with poikiloderma vasculare atrophicans Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi 2005; 15: 164 – 167.
56. Abel EA, Wood GS, Hoppe RT. Mycosis fungoides: clinical and histologic features, staging, evaluation and approach to treatment. CA Cancer J Clin 1993; 43: 93 – 115.
57. Gantcheva M, Lalova A, Broshtilova V, Negenzova Z, Tsankov N. Vesicular mycosis fungoides. J Dtsch Dermatol Ges 2005; 11: 898 – 900.
58. Mc Bride SR, Dahl MG, Slater DN et al. Vesicular mycosis fungoides. Br J Dermatol 1998; 138: 141 – 144.
59. Mielke V., Wolff H.H., Winzer M., Sterry W. Localized and disseminated pagetoid reticulosis. Diagnostic immunophenotypical findings, Arch Dermatol, 1989; 125(3), 402-6
60. LeBoit P.E. Granulomatous slack skin, Dermatol Clin, 1994 ;12(2), 375-89
61. Rosai H. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 9th Ed, China. Mosby, 2004: 94-96.
62. Sausville EA, Worsham GF, Matthews MJ, Makuch RW, Fischmann AB, Schechter GP, Gazdar AF, Bunn PA. Jr. Histologic assessment of lymph nodes in mycosis fungoides/Sézary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma): clinical correlations and prognostic import of a new classification system, Hum Pathol, 1985 Nov, 16(11), 1098-109
63. Hoppe RT. Mycosis fungoides and the Sezary syndrome: pathology, staging and treatment. Curr Probl Cancer 1990; 295-361.
64. Bunn PA, Lamberg SI. Report of the committee on staging and classification of cutaneous T cell lymphomas. Cancer Treat Rep 1979; 63: 725-7.
65. Scarisbrick J.J. Staging and management of cutaneous T-cell lymphoma, Clin Exp Dermatol, 2006;31:181-6
66. Bunn PA. Jr, Huberman M., Whang-Peng J, Schechter GP, Guccion JG, Matthews MJ et all. Prospective staging evaluation of patients with cutaneous T-cell lymphomas. Demonstration of a high frequency of extracutaneous dissemination, Ann Intern Med, 1980; 93: 223-30
67. Berger CL, Longley BJ, Imaeda S, Christense I, Heald P, Edelson RL. Tumor-specific peptides in cutaneous T-cell lymphoma: Association with class I major histocompatibility complex and possible derivation from the clonotypic T-cell receptor. Int J Cancer 1998; 76:304-311
68. 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.

69. Talpur R, Bassett R, Duvic M. Prevalence and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol*. 2008;159:105-12.
70. Axelrod PI, Lorber B, Vonderheid EC. Infections complicating mycosis fungoides and Sézary syndrome. *JAMA*. 1992;(10):1354-8.
71. Dalton JA, Yag-Howard C, Messina JL, Glass LF. Cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Dermatol*. 1997;36:801-9.
72. Pinkas H. Mycosis fungoides and histoplasmosis. *Arch Dermatol*. 1968;98:323-325.
73. Mestel DS, Beyer M, Steinhoff M, Sterry W. Treatment of Cutaneous Lymphomas: Today and Tomorrow. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:18-32
74. Trautinger F. Phototherapy of mycosis fungoides. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011 Apr;27(2):68-74
75. Whittaker S.J., Marsden J.R., Spittle M., Russell Jones R.: British Association of Dermatologists; U.K. Cutaneous Lymphoma Group Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas, *Br J Dermatol*, 2003; 149(6), 1095-1107
76. Van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst-Vader PC, Geerts ML, Heule F, de Rie M et al. Mycosis fungoides disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000;136:504-510
77. Rook AH, Yoo EK, Grossman DJ, Kao DM, Fox FE, Niu Z. Use of biological response modifiers in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1998;10:170-174
78. Berger CL, Wang N, Christensen I, Longley J, Heald P, Edelson RL. The immune response to class I-associated tumor-specific cutaneous T-cell lymphoma antigens. *J Invest Dermatol* 1996;107:392-397
79. Bagot M, Echchakir H, Mami-Chouaib F, Delfau-Larue MF, Charue D, Bernheim A et al. Isolation of tumor-specific cytotoxic CD4⁺ and CD4⁺ CD8⁺ T-cell clones infiltrating a cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1998; 11:4331-4341
80. Echchakir H, Bagot M, Dorothee G, Martinvalet D, Le Gouvello S, Boumsell L et al. Cutaneous T-cell lymphoma reactive CD4⁺ cytotoxic T lymphocyte clones display a Th1 cytokine profile and use a fas-independent pathway for specific tumor cell lysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:74-80
81. Femiano F, Buonaiuto C, Heulfe I. What news are on mycosis fungoides. *The Journal of Stomatological Investigation JSI* 2008;2;1:57-65

82. Bergman R, Faclieru D, Sahar D, Sander CA, Kerner H, Ben-Aryeh Y et al. Immunophenotyping and T-cell receptor gamma gene rearrangement analysis as an adjunct to the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 554–9.
83. Nuckols JD, Shea CR, Horenstein MG, Burchette JL, Prieto VG. Quantitation of intraepidermal T-cell subsets in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue helps in the diagnosis of mycosis fungoides. *J Cutan Pathol* 1999; 26: 169–75.
84. Harmon CB, Witzig TE, Katzmann JA, Pittelkow MR. Detection of circulating T cells with CD4+CD7- immunophenotype in patients with benign and malignant lymphoproliferative dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 1996:404-10
85. Herrera AG, Colomo L, Cimes M, Carreras j, Balague O, Martinez Aet al. Primary Cutaneous Small/Medium CD4 T-Cell Lymphomas: A Heterogeneous Group of tumors With Different Clinicopathologic Features and outcome. *J Clin. Oncol*. 2008;26;20:3364-3371
86. Dummer R, Michie SA, Kell D Gould JW, Haeffner AC, Smoller BR, et al: Expression of bcl-2 protein and Ki-67 nuclear proliferation antigen in benign and malignant cutaneous T-cell infiltrates. *J Cutan Pathol* 1995; 22:11-17
87. Van Haselen CW, Vermeer MH, Toonstra J, Van der Putte SC, Mulder PG, van Vloten WA et al. p53 and bcl-2 expression do not correlate with prognosis in primary cutaneous large T-cell lymphomas. *J Cutan Pathol* 1997; 24:462-467,
88. Went P, Agostinelli C, Gallamini A, Piccaluga PP, Ascani S, Sabbatini E et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: A proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol* 2006; 24:2472-2479
89. Feldman AL, Berthold F, Arceci RJ, Abramowsky C, Shehata BM, Mann KP et al. Clonal relationship between precursor T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma and Langerhans-cell histiocytosis. *Lancet Oncol* 2005; 6:435-437,
90. Rijlaarsdam U, Willemze R: Cutaneous pseudo- T-cell lymphomas. *Semin Diagn Pathol* 1991; 8:102-108,
91. Griesser H, Feller AC, Sterry W: T-cell receptor and immunoglobulin gene rearrangements in cutaneous T-cell-rich pseudolymphomas. *J Invest Dermatol* 1990; 95:292-295
92. Nihal M, Mikkola D, Horvath N, Gilliam AC, Stevens SR, Spiro TP et al. Cutaneous lymphoid hyperplasia: A lymphoproliferative continuum with lymphomatous potential. *Hum Pathol* 2003; 34:617-622
93. Bakels V, van Oostveen JW, Van der Putte SC, Meijer CJ, Willemze R. Immunophenotyping and gene rearrangement analysis provide additional criteria to

differentiate between cutaneous T-cell lymphomas and pseudo-T-cell lymphomas. *Am J Pathol* 1997; 150:1941-1949

94. 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 Sep;16:857-62.

95. Vermeer MH, van Doorn R, Dukers D, Bekkenk MW, Meijer CJ, Willemze R. CD8 T Cells in Cutaneous T-Cell Lymphoma: Expression of Cytotoxic Proteins, Fas Ligand, and Killing Inhibitory Receptors and Their Relationship With Clinical Behavior. *J Clin Oncology* 2001;19;23:4322-4329

96. Hoppe RT, Medeiros LJ, Warnke R, Wood GS. CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes influence the long-term survival of patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:448-453

97. Vonderheid EC, Tan E, Sobel EL, Schwab E, Micaily B, Jegasothy BV. Clinical implications of immunologic phenotyping in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:40-52

98. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001;17:463-516.

99. Westermarck J, Kahari V. Regulation of matrix metalloproteinases expression in tumour invasion. *FASEB J*. 1999;13:781-792.

100. Ohtani H, Motohashi H, Sato H. Dual over-expression pattern of membrane-type metalloproteinase-1 in cancer and stromal cells in human gastrointestinal carcinoma revealed by in situ hybridization and immunoelectron microscopy. *Int J Cancer*. 1996;68:565-570.

101. Hartlapp I, Abe R, Saeed RW, Peng T, Voelter W, Bucala R, et al. Fibrocytes induce an angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and promote angiogenesis in vivo. *FASEB J*. 2001;15:2215-2224.

102. Rasheed H, Tolba Fawzi MM, Abdel-Halim MR, Eissa AM, Mohammed Salem N, Mahfouz S. Immunohistochemical Study of the Expression of Matrix Metalloproteinase-9. *Am J Dermatopathol*. 2010:162-9

103. Ragini DS, Haridas N, Jayendra BP, Franky DS, Shilin NS, Pankaj MS, Prabhudas SP. Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors: Correlation with Invasion and Metastasis in Oral Cancer. *Ind J Clin Biochem* 2010; 250-9

104. Murraya GI, Duncanb ME, Arbucklea E, Melvinb WT, Fothergillb JE. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gastric cancer. *Cancer. Gut* 1998;43:791-797

105. Vacca A, Moretti S, Ribatti D. Progression of mycosis fungoides is associated with changes in angiogenesis and expression of the matrix metalloproteinases 2 and 9. *Eur J Cancer*. 1997;33:1685-1692.

